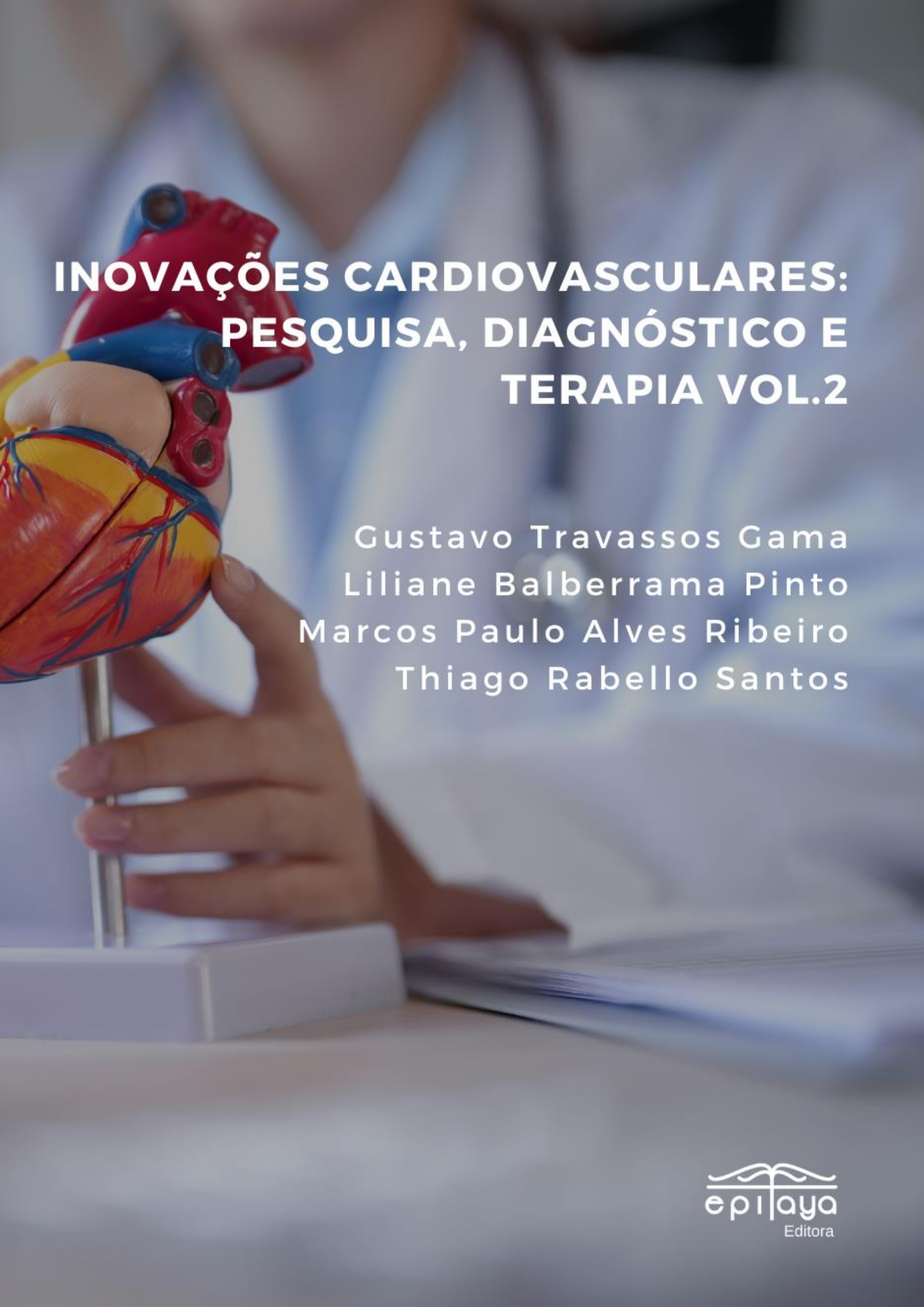


INOVAÇÕES CARDIOVASCULARES: PESQUISA, DIAGNÓSTICO E TERAPIA VOL.2

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

epitaya
Editora

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

INOVAÇÕES CARDIOVASCULARES: PESQUISA, DIAGNÓSTICO E TERAPIA
VOL. 2

1ª Edição

epifaya
Editora

Rio de Janeiro – RJ
2025

Copyright © 2025 by Epitaya Propriedade Intelectual Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

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

S255 Inovações cardiovasculares [livro eletrônico]: pesquisa, diagnóstico e terapia – Vol.2 / 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 978-85-94431-93-6

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
VOL. 2

Editora
Rio de Janeiro – RJ
2025

Epitaya Propriedade Intelectual Editora Ltda 1ª Edição - Copyright © 2024 dos autores

Direitos de Edição Reservados à Epitaya Propriedade Intelectual Editora Ltda.

Nenhuma parte desta obra poderá ser utilizada indevidamente, sem estar de acordo com a Lei nº 9.610/98.
Todo o conteúdo, assim como as possíveis correções necessárias dos artigos é de responsabilidade de seus autores.

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 obra **Inovações Cardiovasculares: Pesquisa, Diagnóstico e Terapia – Volume 2** surge como continuidade natural de um projeto editorial que visa consolidar e divulgar os avanços mais significativos na área da cardiologia contemporânea. Após o êxito e a recepção positiva do primeiro volume, reafirmamos, nesta nova edição, o compromisso com a excelência científica, o rigor metodológico e o diálogo interdisciplinar.

As doenças cardiovasculares continuam a figurar entre as principais causas de morbidade e mortalidade no Brasil e no mundo, demandando atenção constante da comunidade científica, médica e tecnológica. Nesse cenário, a busca por soluções inovadoras — seja por meio de pesquisas clínicas, desenvolvimento de novos métodos diagnósticos ou aplicação de terapias avançadas — se mostra não apenas necessária, mas urgente. Este volume reflete esse movimento, ao reunir trabalhos de profissionais altamente qualificados, provenientes de diferentes instituições de ensino, pesquisa e prática hospitalar.

Dividido em eixos temáticos, o livro abrange tópicos de grande relevância e atualidade, como:

- Inovações no diagnóstico por imagem e biomarcadores;
- Estratégias terapêuticas baseadas em medicina de precisão;
- Procedimentos minimamente invasivos e avanços na hemodinâmica;
- Aplicações da inteligência artificial e da telemedicina na cardiologia;
- Protocolos clínicos atualizados e experiências em centros de referência.

Cada capítulo é fruto de extensa investigação, reflexão crítica e vivência prática. A pluralidade de vozes presentes na obra — incluindo pesquisadores, cardiologistas, clínicos, residentes e profissionais da saúde — enriquece o conteúdo e amplia sua aplicabilidade no cotidiano assistencial, acadêmico e científico.

Além de ser uma fonte de atualização para especialistas, este livro também se propõe a ser uma plataforma de inspiração para novos estudos e colaborações. Ao conectar ciência, inovação e prática clínica, pretendemos contribuir com a formação de uma cardiologia mais precisa, humanizada e voltada para o futuro.

Agradecemos a cada autor e autora que integrou este volume com seu saber e dedicação; às instituições que apoiaram esta publicação; e aos leitores que compartilham da missão de promover a saúde cardiovascular com base em evidências e inovação.

Desejamos uma leitura rica, crítica e inspiradora.

Boa leitura!

Prof. Dr. Bruno Matos de Farias

Doutor em Desenvolvimento Local

Editor Chefe Editora Epitaya

Professor UNISOCIESC/FUNORTE

SUMÁRIO

Capítulo1.....13

BIOMARCADORES DA DISFUNÇÃO ENDOTELIAL: NOVAS FRONTEIRAS PARA A PREVENÇÃO DAS DOENÇAS CARDIOVASCULARES

Abraão Telles Rocha; Clara Machado Rodrigues; Fernando Silva Santos; Jaqueline Rossi Marim; Lee Anderson Cruvinel Campos; Marianne Basseto Braga Araujo; Renard Fernandes Dias; Valesca Antunes Marques; Graziella Tarsitano Wiggert; Marcus Vinicius Iglesias de Souza

Capítulo 2.....28

EPIGENÉTICA E RISCO CARDIOVASCULAR: BIOMARCADORES PROMISSORES PARA DIAGNÓSTICO E PREVENÇÃO

Abraão Telles Rocha; Clara Machado Rodrigues; Fernando Silva Santos; Jaqueline Rossi Marim; Lee Anderson Cruvinel Campos; Marianne Basseto Braga Araujo; Renard Fernandes Dias; Valesca Antunes Marques; Graziella Tarsitano Wiggert; Marcus Vinicius Iglesias de Souza

Capítulo 3.....44

SAÚDE CARDIOVASCULAR EM ADOLESCENTES E JOVENS ADULTOS: DESAFIOS E OPORTUNIDADES PARA A PREVENÇÃO

Abraão Telles Rocha; Vanessa Sampaio Cardoso Da Cunha; Afrânio De Steffani Basso; Carlos Alberto Linhares de Araujo; Fernando Henrique Zampieri Montaldi; Jefferson Bruno Da Silva Volpato; Leonardo Leal De Oliveira; Mauricio Graboys Alves Pereira Mangabeira; Riane Rodrigues Martion; Carlos Antonio Campos Lima; Guilherme Mendes Chaves

Capítulo 4.....65

TRANSFORMANDO HÁBITOS: O PAPEL DAS MUDANÇAS DE ESTILO DE VIDA NA PROGRESSÃO DA ATEROSCLEROSE

Afrânio De Steffani Basso; Carlos Albertos Linhares de Araujo; Fernando Henrique Zampieri Montaldi; Jefferson Bruno da Silva Volpato; Leonardo Leal de Oliveira; Mauricio Graboys Alves Pereira Mangabeira; Riane Rodrigues Martion; Patrícia Eunice dos Santos; Carlos Alberto Campos Lima; Guilherme Mendes Chaves

Capítulo 5..... .....*82*

POLUIÇÃO DO AR: UM FATOR DE RISCO EMERGENTE PARA DOENÇAS CARDIOVASCULARES

Ana Luiza Medeiros Vasconcelos Lima; Cristiane Teixeira de Resende; Flávio Moreira Figueredo; Jéssica Wöehl; Letícia Muruci Ribeiro; Monize Aparecida Gonçaves do Nascimento; Rosangela Pereira Gomes; Vicente Henrique Sansana; José Coutinho do Rego Neto; Flaviane Milhomens Leite

Capítulo 6.....*102*

NOVOS ANTICOAGULANTES ORAIS: AMPLIAÇÃO DAS INDICAÇÕES E DESAFIOS NA PRÁTICA CLÍNICA

Ana Luiza Medeiros Vascondelos Lima; Cristiane Teixeira de Resende; Flávio Moreira Figueredo; Jéssica Wöehl; Letícia Muruci Ribeiro; Monize Aparecida Gonçalves do Nascimento;Rosangela Pereira Gomes; Vicente Henrique Sansana; José Coutinho do Rego Neto; Flaviane Milhomens Leite

Capítulo 7..... .....*118*

INTERVENÇÃO INFLAMATÓRIA NA ATEROSCLEROSE: ATUALIZAÇÕES EM TERAPÊUTICA CARDIOVASCULAR

André de Caires Milet; Diego Viana Sepulveda; José Vicente Tonin Jr; João Victor Scardini Moreira; Lilian Cavalheiro de Almeida; Natália Raissa Dias de Oliveira; Rosecleide Meneses dos Santos Vitorini; Wesley de Farias Silva; Angela Cristina Ramos Guimarães de Faria

Capítulo 8..... .....*134*

POTENCIAIS TERAPÊUTICOS DO RNA EM CARDIOLOGIA: UMA NOVA FRONTEIRA NO MANEJO DAS DOENÇAS CARDIOVASCULARES

Gabriel Mendes Horevicht Laporte Mascarenhas;André de Caires Milet; Diego Viana Sepulveda; João Victor Scardini Moreira; Lilian Cavalheiro de Almeida; Natália Raissa Dias de Oliveira; Rosecleide Meneses dos Santos Vitorini; Wesley de Farias Silva; Angela Cristina Ramos Guimarães de Faria; Murilo Mallon

Capítulo 9..... .....*151*

INIBIDORES DE PCSK9: IMPACTOS NO CONTROLE DO LDL E POTENCIAIS APLICAÇÕES CLÍNICAS EMERGENTES

Andreia Alves Lopes de Farias; Dinorah Barbosa Rodrigues Abdemun; Gabriel Chehab de Carvalho Melo; Jorge Alexandre de Araujo Peres; Lorena Andrade Matheus; Nayara Pravato Maziero; Sandra Coelho Madeira Santos; Williankley Araújo dos Santos; Robert Fernando Paladines Jiménez; Murilo Mallon

Capítulo 10..... .....*169*

QUANDO OPTAR PELA ABORDAGEM HÍBRIDA NA DOENÇA CORONARIANA MULTIVASCULAR?

Andreia Alves Lopes de Farias; Dinorah Barbosa Rodrigues Abdemun; Gabriel Chehab de Carvalho Melo; Jorge Alexandre de Araujo Peres; Lorena Andrade Matheus; Nayara Pravato Maziero; Sandra Coelho Madeira Santos; Williankley Araujo dos Santos; Robert Fernando Paladines Jiménez; José Neuton Benevides de Lima

Capítulo 11..... .....*185*

STENTS FARMACOLÓGICOS DE PRIMEIRA À TERCEIRA GERAÇÃO: O QUE MUDOU NA PRÁTICA CARDIOLÓGICA?

Halim Abdu Neme Makhluf; Andrey Vega Matos; Erick Eannes Moura Bringel; Gabriel Borges Bessa Abdallah Khachab; José Correia de Souza; Luís Augusto Antônio de Rezende; Pabllo Sammuell Furtado Cortez; Sebastião Olacy de Souza Júnior; Wilmer Reverte da Costa; José Neuton Benevides de Lima

Capítulo 12..... .....*201*

TERAPIA DE ABLAÇÃO PARA TAQUICARDIA VENTRICULAR: INDICAÇÕES, TÉCNICAS E RESULTADOS

Andrey Vega Matos; Erick Eannes Moura Bringel; Gabriel Borges Bessa Abdallah Khachab; José Correia de Souza; Luís Augusto Antônio de Rezende; Pabllo Sammuell Furtado Cortez; Sebastião Olacy de Souza Júnior; Wilmer Reverte da Costa; Gabriele Gianfelice; Vinícius Silva Vianav

Capítulo 13..... .....*217*

CIRURGIA ROBÓTICA CARDÍACA: INOVAÇÃO E PRECISÃO NA ERA DA CARDIOLOGIA MINIMAMENTE INVASIVA

Angelo Alencar Mello Savoldi; Elen Silveira Yaginuma; Gabriela Bonilha Nogueira; José Roberto Britto Lopes; Luis Henrique Silveira Moreira; Pablo Cezar Carvalho; Steffany Carmo Royer; Ana Catarina Nunes de Santana; Andressa Braga Barros; Vinícius Silva Viana

Capítulo 14..... .....*229*

CARDIOTOXICIDADE DAS TERAPIAS ANTINEOPLÁSICAS: DESAFIOS E PERSPECTIVAS NA PRÁTICA CARDIOLÓGICA

Claudina Mendes Horevicht; Angelo Alencar Mello; Elen Silveira Yaginuma; Gabriela Bonilha Nogueira; José Roberto Britto Lopes; Luis Henrique Silveira Moreira; Pablo Cezar Carvalho; Steffany Carmo Royer; Anderson Augusto Mesquita de Oliveira; Andressa Braga Barros

Capítulo 15..... 246

PREVENÇÃO PRIMÁRIA E SECUNDÁRIA DAS DOENÇAS CARDIOVASCULARES: EVIDÊNCIAS E DESAFIOS ATUAIS

Gerson Barbosa do Nascimento; Aristocles Lima Oliveira; Elio de Paula Assis Martins; Josielle Helainy Luiz da Silva; Luiz Aurélio Braga Pereira; Patricia Bobek; Carolina Vaz da Costa; Edson Machado Sirai Missugiro; Frederico Paraguai Sampaio; Taiane Belinati Loureiro Kubrusly

Capítulo 16..... 261

ESTRESSE OXIDATIVO E DOENÇAS CARDIOVASCULARES: O PAPEL DOS ANTIOXIDANTES NA PRÁTICA CARDIOLÓGICA

Taiane Belinati Loureiro Kubrusly; Aristocles Lima Oliveira; Elio de Paula Assis Martins; Patricia Eunice dos Santos; Josielle Helainy Luiz da Silva; Luiz Aurélio Braga Pereira; Patricia Bobek; Cinthia Helena da Matta Fernandes; Debora Petrella Perino; Frederico Paraguai Sampaio

Capítulo 17..... 281

MICROBIOTA INTESTINAL COMO NOVO ALVO TERAPÊUTICO NA CARDIOLOGIA

Elizandra Tiso Vinhas Goulart;Arquimedes de Sousa Ferreira; Emanuel Ximenes Silvino Evangelista; Gilberto Ferreira da Silva Neto; Joyci Mara Malizan; Luiza Pessoa Soares Oliveira; Patrícia Costa de Almeida; Thamiris Makarem Nadaf Akel Thomaz de Lima; Debora Petrella Perino; João Paulo Santos da Rosa

Capítulo 18..... 310

PRIVAÇÃO DE SONO COMO FATOR DE RISCO CARDIOVASCULAR: EVIDÊNCIAS E MECANISMOS

Arquimedes de Sousa Ferreira; Emanuel Ximenes Silvino Evangelista; Gilberto Ferreira da Silva Neto; Joyci Mara Malizan; Luiza Pessoa Soares Oliveira; Patrícia Costa de Almeida; Thamiris Makarem Nadaf Akel Thomaz de Lima; Felipe Monteiro Ayres; Gabriele Gianfelice; João Paulo Santos da Rosa

Capítulo 19..... 326

DOENÇA DE FABRY: ASPECTOS CARDIOVASCULARES DE UMA DOENÇA DE DEPÓSITO LISOSSÔMICO

Aluisio Proença dos Santos; Fabio de Jesus Ferreira Amaral; Glória Elizabete dos Santos Braga; Juliana Mendes de Mattos; Manuel Dominguez de La Cruz; Patricia Faversani Rodrigues Nunes; Thiago Augusto Costa; Isabela Martins Sgarbi Mancini; Marcelo Augusto de Souza Maciel; Carlos Arturo Molina Ospino

Capítulo 20..... 348

TRATAMENTO DA REGURGITAÇÃO MITRAL FUNCIONAL: DO MANEJO CLÍNICO À INTERVENÇÃO PERCUTÂNEA

Aluisio Proença dos Santos;Fabio de Jesus Ferreira Amaral; Glória Elizabete dos Santos Braga; Juliana Mendes de Mattos; Manuel Dominguez de La Cruz; Patricia Faversani Rodrigues Nunes; Thiago Augusto Costa; João Carlos Matos Pinto Junior; Camila Gomes Canzian; Carlos Arturo Molina Ospino

Capítulo 21..... 362

TRATAMENTO PERCUTÂNEO DA INSUFICIÊNCIA TRICÚSPIDE: EVIDÊNCIAS RECENTES E DESAFIOS CLÍNICOS

Halim Abdu Neme Makhluf;Bárbara Fernandes Maranhão; Fabrícia Coutinho Nammur Guena; Graziela Fumie Nogata; Karen Karoliny Santini; Marcelo Vianna de Lima; Patrícia Almeida Lira Santos Veiga; Thiago Rabello Santos; Camila Gomes Canzian; Tarcísio Esdras de Araújo Moura

Capítulo 22..... 375

TELEMEDICINA EM CARDIOLOGIA: AVANÇOS, DESAFIOS E PERSPECTIVAS PARA A CONSULTA REMOTA

Maria Yannick De Montreuil Carmona;Bárbara Fernandes Maranhão; Fabrícia Coutinho Nammur Guena; Graziela Fumie Nogata; Karen Karoliny Santini; Marcelo Vianna de Lima; Patrícia Almeida Lira Santos Veiga; Thiago Rabello Santos; Marcella dos Santos Pinto Chagas; Geraldo José Bensabath Filho; Romero Gomes de Lima

Capítulo 23..... 391

AVANÇOS NO TRATAMENTO DO CHOQUE CARDIOGÊNICO COM DISPOSITIVOS DE SUPORTE CIRCULATÓRIO

Bárbara Aparecida de Souza e Souza; Fabrício Argenton Sofiato; Hector Rodriguéz Alonso; Karina Magaly Fraga Silva Palmeira; Marcio Dias da Costa; Paula Garcia Fadel; Thiago Rêgo da Silva; Mônica Alves Mesquita de Amorim; Marcella dos Santos Pinto Chagas; Geraldo José Bensabath Filho; Romero Gomes de Lima

Capítulo 24..... 416

ALTERAÇÕES HORMONAIS DA MENOPAUSA E SUA INFLUÊNCIA NO RISCO CARDIOVASCULAR

Bárbara Aparecida de Souza e Souza; Fabrício Argenton Sofiato; Hector Rodriguéz Alonso; Karina Magaly Fraga Silva Palmeira; Marcio Dias da Costa; Paula Garcia Fadel; Thiago Rêgo da Silva; Nikolas Alexandro Martins Moreira Bastos; Guilherme Pena Moreira; Acácio Silva Campos Filho; Cristiane Perlingeiro Cormack Ferraz

Capítulo 25..... 431

DIFERENÇAS DE GÊNEROS NA TERAPÊUTICA DAS DOENÇAS CARDIOVASCULARES: EVIDÊNCIAS E DESAFIOS

Indiorany Augusto Barbosa dos Santos Ferreira;Bernardo Arantes Neves de Abreu; Felipe Rafael Pacheco de Souza; Kelvin Schmoeller Alberton; Marcos Vinícius Alves Vieira; Rachel Luz Capuano; Thyago Emílio Marconi; Paulo Cézar Louzada de Almeida; Guilherme Pena Moreira; Acácio Silva Campos Filho; Cristiane Perlingeiro Cormack Ferraz

Capítulo 26..... 446

REABILITAÇÃO CARDÍACA: POTENCIAL TERAPÊUTICO NAS DOENÇAS CARDIOVASCULARES E BENEFÍCIOS ESPECÍFICOS NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

Vanessa Mendes Horevicht; Bernardo Arantes Neves de Abreu; Felipe Rafael Pacheco de Souza; Indiorany Augusto Barbosa dos Santos Ferreira; Kelvin Schmoeller Alberton; Marcos Vinícius Alves Vieira; Rachel Luz Capuano; Thyago Emílio Marconi; Renata dos Santos Correa; Roberto de Oliveira Junior; Claudina Mendes Horevicht

Capítulo 27..... 463

CARDIOMIOPATIA PERIPARTO: IDENTIFICAÇÃO PRECOCE E ESTRATÉGIAS DE TRATAMENTO

Margot Erika Caris Ji; Camila Veiga Barbosa; Fernanda Eleutério Oliveira; Jamaica Arlene da Silva; José Vicente Tonin Jr; Rafael Barreiros London; Thaís Maria de Queiroz Zaher; Rodolfo Nichalas Samker Nascimento de Souza; Thalles Michael Santos Mont´alto; Darcio Andrade de Melo; Robertha Zuffo Brito de Oliveira

Capítulo 28..... 478

RELAÇÃO ENTRE NÍVEIS DE VITAMINA D E DOENÇAS CARDIOVASCULARES: O PAPEL DA SUPLEMENTAÇÃO

Camila Veiga Barbosa; Fernanda Eleutério Oliveira; Jamaica Arlene da Silva; Cassio de Lima Pereira;Margot Erika Caris Ji; Rafael Barreiros London; Thaís Maria de Queiroz Zaher; Samia Amorim Correa; Thalles Michael Santos Mont´alto; Darcio Andrade de Melo; Robertha Zuffo Brito de Oliveira

Capítulo 29..... 496

DOENÇAS CARDIOVASCULARES E SAÚDE DO TRABALHADOR: EVIDÊNCIAS E DESAFIOS

Tatiana Gonçalves Trezena Christino

Sobre os organizadores e autores.....*509*

BIOMARCADORES DA DISFUNÇÃO ENDOTELIAL: NOVAS FRONTEIRAS PARA A PREVENÇÃO DAS DOENÇAS CARDIOVASCULARES

Abraão Telles Rocha;
Clara Machado Rodrigues;
Fernando Silva Santos;
Jaqueline Rossi Marim;
Lee Anderson Cruvinel Campos;
Marianne Basseto Braga Araujo;
Renard Fernandes Dias;
Valesca Antunes Marques;
Graziella Tarsitano Wiggert;
Marcus Vinicius Iglesias de Souza

Resumo A disfunção endotelial é um dos primeiros eventos patológicos no desenvolvimento de doenças cardiovasculares (DCV) e tem sido amplamente estudada como um biomarcador precoce dessas condições. O endotélio desempenha um papel crucial na regulação do tônus vascular, inflamação, trombose e permeabilidade vascular. Sua função é mediada principalmente pelo óxido nítrico (NO), uma molécula vasodilatadora produzida pela enzima óxido nítrico sintase endotelial (eNOS). A redução na biodisponibilidade de NO, associada ao aumento do estresse oxidativo e da inflamação, resulta em um endotélio disfuncional, contribuindo para a aterosclerose e outras complicações cardiovasculares. Diferentes métodos têm sido empregados para avaliar a função endotelial, incluindo biomarcadores séricos e celulares. Entre os biomarcadores séricos, destacam-se moléculas pró-inflamatórias, como a proteína C-reativa (PCR), citocinas inflamatórias e moléculas de adesão celular (VCAM-1, ICAM-1 e E-selectina), que indicam ativação endotelial e progressão da inflamação vascular. Biomarcadores celulares, como micropartículas endoteliais e células progenitoras endoteliais circulantes, refletem lesão endotelial e capacidade regenerativa do endotélio. Além disso, novos biomarcadores vêm sendo estudados para aprimorar a detecção precoce da disfunção endotelial e sua correlação com DCV. Entre eles, MMPs/TIMPs, ANGPT L2, endoglina e homocisteína que, apesar da necessidade de estudos avançados, proporcionamnovas perspectivas para a predição e prevenção de eventos cardiovasculares. A avaliação desses biomarcadores permite a detecção precoce da disfunção endotelial, contribuindo para a estratificação do risco cardiovascular e a personalização das intervenções terapêuticas. Mudanças no estilo de vida, terapia com estatinas, inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) e agentes antioxidantes são estratégias que visam preservar a função endotelial e reduzir a incidência de eventos cardiovasculares. Portanto, a identificação e monitoramento contínuo desses biomarcadores representam ferramentas valiosas na prevenção e manejo das DCV.

Palavras-chave: Disfunção endotelial. Doenças cardiovasculares. Óxido nítrico. Aterosclerose. Biomarcadores.

1. INTRODUÇÃO

As características definidoras dos sistemas biológicos são um conjunto de órgãos funcionais e sistemas hemodinâmicos, que facilitam o funcionamento dos órgãos. Uma característica importante é a maneira como esses compartimentos são separados e, em sistemas de mamíferos, isso ocorre por meio do revestimento de células únicas dos vasos sanguíneos, conhecido como endotélio. Embora inicialmente reconhecido por sua função de barreira, a compreensão do papel do endotélio se expandiu muito nas últimas décadas[1].

Em sua manifestação original, o papel do endotélio foi determinado para facilitar o intercâmbio bilateral de materiais nutricionais e residuais entre o sangue e os tecidos e controlar a coagulação do sangue, prevenindo e restringindo a formação de coágulos à cura de tecidos lesionados. Nos tempos modernos, o endotélio foi reconhecido como fonte de uma variedade de mediadores biológicos importantes, alguns dos quais estão entre as descobertas mais relevantes na história da biologia[2].

Esses mediadores são vasoconstritores, vasodilatadores e reguladores de trombose e inflamação. Nos últimos anos, o interesse na inflamação em patologia e fisiopatologia aumentou de forma significativa e o endotélio foi identificado como um mediador chave na regulação da

inflamação. O papel do endotélio em doenças e seu potencial como alvo terapêutico é hoje de grande interesse, especialmente em doenças cardiovasculares e na metástase do câncer[3,4].

Lesão em células endoteliais ou perturbação da homeostase no endotélio é denominada disfunção endotelial – um termo originalmente relacionado à capacidade vasodilatadora reduzida, mas se expandiu com a evolução da compreensão do papel do endotélio na inflamação crônica de várias doenças[5].

2. HISTÓRIA DE DISFUNÇÃO ENDOTELIAL

O endotélio e as células endoteliais têm sido a fonte de algumas das principais descobertas na biologia humana. O fenômeno da disfunção endotelial consta na literatura há pelo menos 25 anos. A disfunção endotelial (DE) pode ser definida de forma resumida como a propriedade vasoativa ou capacidade vasodilatadora reduzida e, mais amplamente, como quaisquer alterações que impactam a função homeostática vasoprotetora do endotélio. As células endoteliais foram descobertas como a fonte de peptídeos vasoconstritores de 21 aminoácidos, conhecidos como endotelinas, em 1987, por Masaki et al[2].

Outro fator contrastante é um vasodilatador, que resultou na descoberta do gás lipofílico dissolvido, óxido nítrico (NO), designado por muitos anos como fator relaxante derivado do endotélio (EDRF)[6]. A constatação de que o EDRF era um gás dissolvido e que poderia mediar uma via de sinalização tradicional – ativação da cinase GMP cíclica – foi um grande estímulo para a comunidade científica, pois muitos esperavam que o EDRF fosse um peptídeo. Furchgott, Ignarro e Murad receberam o Prêmio Nobel de Fisiologia ou Medicina, em 1998, pela descoberta do EDRF, sendo NO e suas propriedades de sinalização. O NO media a vasodilatação e inúmeras outras respostas bioquímicas e celulares que são protetoras do endotélio e dos tecidos subjacentes[5].

3. DISFUNÇÃO ENDOTELIAL E DOENÇA CARDIOVASCULAR

Estudos clínicos acreditam que a disfunção endotelial (DE) leva à aterosclerose acelerada. Nesse caso, suas duas forças motrizes incluem o impacto na vaso-regulação e na inflamação crônica não resolvida. Em resposta à lesão vascular, uma infinidade de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias são liberadas. As cascatas inflamatórias são complexas, envolvendo moléculas e células pró e anti-inflamatórias[7].

Uma área que demonstra muito bem o papel do endotélio é a da função e disfunção erétil, que geralmente precede a doença cardiovascular (DCV) e pode ser considerada como um marcador precoce de DCV clinicamente relevante. Possivelmente não seja intuitivo o fato de que o funcionamento adequado envolva vasodilatação em oposição à vasoconstrição. A vasodilatação leva ao aumento do fluxo sanguíneo e à resposta biológica necessária[8,9].

Portanto, a DE, que reduz a vasodilatação, inibe o processo da função erétil. Isso permite compreender se correlação da disfunção erétil com a doença arterial coronária (DAC), que atinge toda a árvore vascular. Porém, sua manifestação é variável, de acordo com os leitos vasculares e o perfil individual do paciente. Assim, a disfunção erétil é como um indicador de DCV e indica a necessidade de monitoramento e avaliação do estado dos leitos vasculares associados a doenças cardíacas, derrames e amputações de membros inferiores[8,10].

Um endotélio normal regula a quiescência biologicamente desejável da vasculatura e protege contra a aterosclerose. Os efeitos no endotélio podem ser uma área muito difícil de estudar in vitro, especialmente no contexto de pressão arterial ou inflamação. Dados in vitro surgem de estudos em células vasculares isoladas, no entanto, o impacto de outros fatores como NO, endotelina (ET)-1 e angiotensina (Ang)-II tem múltiplas ações na condução do desenvolvimento da aterosclerose. O papel do sistema imunológico e da inflamação é muito complexo envolvendo múltiplos mediadores bioquímicos e celulares e, embora o conhecimento sobre o sistema imunológico esteja evoluindo, mais insights são necessários antes que uma intervenção terapêutica possa ser descrita. Ensaios em humanos de estratégias anti-inflamatórias, como o uso de anticorpos anti-interleucina (IL)-1β no ensaio CANTOS, mostraram resultados promissores, mas os dados iniciais surgem em pacientes de alto risco e DCV secundária, em vez dos alvos desejáveis, que ocorrem em pessoas mais jovens com aterosclerose precoce[11,12].

Os inibidores de SGLT2 (SGLT2i) bloqueiam a reabsorção renal de glicose e têm um efeito importante no aumento da excreção de glicose e na redução da hiperglicemia. Também reduzem eventos cardiovasculares e morte em ensaios clínicos[13]. Dados indicam que os SGLT2iexerce ações favoráveis no sistema cardiovascular, incluindo a prevenção de eventos cardiovasculares. Os efeitos favoráveis da empagliflozina e seus efeitos na DE foram avaliados

pelo índice de tonometria arterial periférica (RHI) de hiperemia reativa em um ensaio clínico multicêntrico duplo-cego em 16 centros e mais de 100 pacientes que receberam empagliflozina ou placebo por 24 semanas (ensaio EMBLEM). Não houve diferença no RHI em pacientes que receberam empagliflozina ou placebo[14]. Em estudos pré-clínicos, no entanto, a dapagliflozina melhorou a DE em um modelo de camundongos com diabetes tipo 2 e também alterou o microbioma intestinal, que é um determinante emergente da DE e da DCV que precisa ser acompanhado[12,13].

4. DISFUNÇÃO ENDOTELIAL – ASPECTOS CLÍNICOS

A avaliação clínica da DE corresponde a duas expressões – regulação vasoativa prejudicada e inflamação e resposta trombótica[5]. Enquanto a DE é caracterizada patofisiologicamente por um estado protrombiótico, proinflamatório e aterogênico, sua avaliação tem se concentrado, principalmente, na função vasodilatadora da artéria e na capacidade de regular o tônus, a resistência e o fluxo sanguíneo. As primeiras avaliações da função endotelial da artéria coronária em humanos basearam-se na infusão direta intracoronária de vasodilatadores dependentes do endotélio (como a acetilcolina), acompanhada por angiografia quantitativa da artéria coronária[15,16].

Este mesmo método é usado nas circulações periférica e coronária, sendo a hiperemia, ou a resposta de dilatação induzida pela infusão direta de acetilcolina, o critério ou medida padrão-ouro da função endotelial. No entanto, a natureza invasiva dessa abordagem, incluindo a necessidade de cateterização intra-arterial e supervisão médica, limita sua utilidade em pesquisas e cenários clínicos. Com isso, vários métodos não invasivos foram desenvolvidos, fazendo com que o estresse de cisalhamento da artéria seja manipulado para induzir um aumento no fluxo sanguíneo e/ou diâmetro da artéria – que é, pelo menos em parte, dependente do endotélio[17].

A dilatação mediada por fluxo (FMD) da artéria braquial é um método usado em pesquisa clínica, introduzido como uma medida não invasiva da função endotelial, em 1992, por Celemejer et al[18]. Enquanto o paciente está descansado e deitado em posição supina, um manguito de pressão arterial no antebraço é inflado por 5 min e então liberado para induzir hiperemia reativa local e estresse de cisalhamento. A imagem de ultrassom é usada para medir o diâmetro da artéria braquial na linha de base e durante o período após a liberação do manguito, e a diferença entre essas medidas representa a FMD. Essa resposta de dilatação é atenuada quando o inibidor de NO L-NMMA é infundido localmente, o que fornece alguma confirmação da dependência de NO da FMD[19].

Consistente com a noção de que a DE está envolvida no início da aterosclerose, a FMD prejudicada foi relatada como um biomarcador precoce do desenvolvimento da doença aterosclerótica e está associada à progressão do espessamento da carótida-íntima[20]. Além disso, a FMD é prejudicada em grupos de pacientes com alto risco de eventos cardiovasculares. Na verdade, a FMD está negativamente associada ao risco de eventos cardiovasculares e mortalidade naqueles com e sem DCV estabelecida. Quando a FMD é avaliada usando o método padronizado recomendado, um aumento de 1 ponto na FMD (por exemplo, dilatação de 5 a 6%) está associado a uma redução de 9% no risco futuro de eventos cardiovasculares[21,22].

Apesar de seu uso generalizado em pesquisa, a FMD não foi adotada como uma ferramenta de avaliação clínica. Isso provavelmente se deve aos requisitos técnicos da medição da FMD, incluindo acesso a dispositivos de ultrassom adequados e ultrassonografistas bem treinados, além do tempo e da experiência necessários para análise de imagem. Métodos alternativos mais adequados para cenários clínicos foram desenvolvidos e testados, incluindo hiperemia passiva de movimento das pernas, que também depende do uso de ultrassom, e hiperemia reativa, que pode ser medida nos membros ou dígitos usando pletismografia ou tonometria arterial[23].

O dispositivo Endo-PAT, por exemplo, fornece uma medida automatizada de hiperemia reativa nos dedos e é relatado como o único dispositivo aprovado pela FDA para a avaliação não invasiva da função endotelial. As medidas derivadas do Endo-PAT são modestamente correlacionadas com a FMD, e cada método difere em sua associação com fatores de risco. Isso reflete diferenças na vasculatura avaliada, onde a FMD é uma medida da função macrovascular e o Endo-PAT indica a função microvascular, assim como diferentes patologias[24].

Muitos fatores de risco tradicionais são responsáveis por apenas cerca de 50–60% dos eventos cardiovasculares. A adoção de qualquer medida da função endotelial na prática clínica tem o potencial de somar valor à classificação e ao prognóstico da doença. Para isso, é necessária uma compreensão da variância natural da função endotelial. Usando métodos de

avaliação padronizados, valores de referência específicos para idade e sexo para FMD da artéria braquial foram publicados, o que fornece uma referência normativa para pesquisas futuras e, potencialmente, para a prática clínica[25].

5. BIOMARCADORES COMO INDICADORES DE DISFUNÇÃO ENDOTELIAL E DOENÇAS CARDIOVASCULARES

A aplicação de biomarcadores séricos para monitorar a função endotelial apresenta inúmeras vantagens, dada a relativa simplicidade dos procedimentos. Amostras de sangue venoso são usadas em laboratórios clínicos e podem ser uma maneira acessível de medir biomarcadores sistêmicos de doenças vasculares. O uso desses marcadores para avaliar o prognóstico e / ou diagnóstico de distúrbios vasculares está crescendo continuamente, devido à sua relevância clínica. A identificação de biomarcadores é fundamental para a mudança da medicina reativa para a medicina 3P no campo vascular, ajudando a obter um perfil individualizado do paciente e a melhorar os resultados individuais[26].

5.1 Biomarcadores séricos

A ativação endotelial é desencadeada por vários estímulos inflamatórios, como toxinas, marcadores inflamatórios como proteína C reativa, ligante CD40 (CD40L), interleucinas (como IL-1β, IL-18), ligante CC-quimiocina 2 (CCL2), pentraxina-3 e sortilina. Além disso, a inflamação é uma característica essencial no desenvolvimento e progressão da aterosclerose e suas complicações. A cascata inflamatória está presente na disfunção endotelial e em todo o processo de aterosclerose[27,28].

5.2 Moléculas de adesão celular

As células endoteliais regulam a permeabilidade e o transporte de moléculas entre o sangue e o espaço intersticial e controlam as vias de sinalização associadas à imunidade inata. Devido à inflamação, elas são ativadas e a expressão das moléculas de adesão aumenta. As moléculas de adesão celular são consideradas marcadores precoces de ativação endotelial e inflamação sistêmica[27].

CAMs solúveis – ou seja, molécula de adesão intercelular-1 (ICAM-1), E-selectinas e molécula de adesão de células vasculares-1 (VCAM-1) – regulam a transmigração de leucócitos. ICAM-1 e VCAM-1 pertencem à superfamília das imunoglobulinas e são ligantes para integrinas β em leucócitos e células mononucleares, respectivamente. ICAM-1 é altamente expresso em células endoteliais e macrófagos subendoteliais, enquanto VCAM-1 é predominante em células endoteliais e não está presente em endotélio saudável[29-31].

O ICAM-1 participa da adesão e transmigração de leucócitos na parede endotelial vascular e leva à ativação e inflamação das células endoteliais, etapas iniciais na iniciação e progressão da aterosclerose. A expressão de VCAM-1 resulta da ativação endotelial, pois aumenta o recrutamento local de monócitos e sua interação com células endoteliais durante as fases iniciais do processo aterosclerótico[32,33].

A E-selectina, pertencente à família das lectinas do tipo C, é um dos marcadores mais específicos de ativação endotelial. Sua expressão é limitada às células endoteliais e induzida por citocinas inflamatórias. A E-selectina recruta leucócitos mediando seu rolamento para o local da inflamação. Níveis elevados de moléculas de adesão solúveis, como VCAM-1, P-selectina e ICAM-1, também foram relatados em pacientes com COVID-19[34,35].

5.3 Proteína C-reativa

A proteína C-reativa (PCR) é uma pentraxina com um papel essencial na resposta imune humana inata. Tradicionalmente é considerada um biomarcador de inflamação, possui propriedades pró-aterogênicas, aumentando a expressão de moléculas de adesão, reduzindo a biodisponibilidade do NO, promovendo vasoconstrição e disfunção endotelial. Também promove a ativação endotelial por meio da expressão de ICAM-1, VCAM-1, E-selectinas e CCL2, ativa macrófagos que expressam citocinas e fatores teciduais e reduz os fatores vasoativos derivados do endotélio, principalmente o NO, afetando a homeostase vascular. Este processo pode promover a apoptose em células endoteliais e reduzir mecanismos compensatórios importantes para a angiogênese[36,37].

Concomitantemente, a PCR aumenta a produção de endotelina 1, um potente vasoconstritor dependente do endotélio, e IL-6, uma citocina pró-inflamatória chave. A PCR é considerada um preditor de aterosclerose e disfunção vascular. Essa proteína é capaz de modificar o fenótipo das células endoteliais e contribuir para a formação de lesões, ruptura de

placas e trombose coronariana. Trata-se, portanto, um biomarcador inflamatório e um mediador da doença vascular[38].

5.4 Ligante CD40

O CD40L, pertence à superfamília TNF, é uma proteína solúvel transmembrana tipo II que compreende uma via fisiopatológica ligada à inflamação e aterogênese. É produzido principalmente nas plaquetas, sendo fundamental na hemostasia e na resposta inflamatória na parede vascular. As plaquetas ativadas expressam CD40L em sua superfície, estimulando a secreção de quimiocinas e a expressão de moléculas de adesão em células endoteliais, levando ao recrutamento e mobilização de leucócitos para o local da lesão[39].

Também pode se desprender da membrana plaquetária, aparecendo sistemicamente. O CD40L tem atividade pró-inflamatória, pró-oxidante e pró-trombótica, aumentando a ativação e agregação plaquetária, e o acoplamento plaqueta-leucocitário e leucócito-endotelial tanto na forma solúvel quanto na plaqueta[40]. De fato, o CD40L leva à inflamação crônica, contribuindo para a disfunção endotelial e aterogênese[39].

5.5 CC-quimiocina ligante 2

O aumento da expressão de CCL2 atrai monócitos do lúmen do vaso para o espaço subendotelial e, em associação com moléculas de adesão, facilita a ligação dos monócitos às células endoteliais e a transmigração para a camada íntima. O recrutamento e a migração de monócitos são mediados pelo CCL2. Dentro da íntima, os monócitos se diferenciam em macrófagos e começam a expressar receptores como o receptor eliminador de macrófagos (SR-A), o receptor LDL oxidado semelhante à lecitina 1 (LOX-1) e o CD36, que internalizam o LDL modificado iniciando o processo aterosclerótico. O dano endotelial desencadeia o aumento da expressão de CCL2. A medição dos seus níveis sistêmicos é considerada um biomarcador de disfunção endotelial[41].

5.6 Dimetilarginina assimétrica

A dimetilarginina assimétrica (ADMA) é um inibidor endógeno da NO sintase e um biomarcador de comprometimento do NO e aterosclerose. Os níveis de ADMA se correlacionam independentemente com as medições da função endotelial. Níveis plasmáticos elevados de ADMA estão relacionados com hiperlipidemia, hipertensão, doença arterial coronariana, angina instável, doença renal terminal, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e diabetes. O diabetes tipo 2 tem sido associado a níveis elevados de ADMA que, juntamente com o NO, é determinante da resistência à insulina. A metformina reduziu os níveis séricos de ADMA em 30% em pacientes diabéticos tipo 2. Da mesma forma, a rosiglitazona reduziu os níveis de ADMA em indivíduos hipertensos não diabéticos resistentes à insulina[42].

5.7 Endocan

Endocan, um proteoglicano solúvel de condroitina/sulfato de dermatano, é expresso e secretado principalmente pelo endotélio ativado. Várias citocinas pró-inflamatórias e fatores pró-angiogênicos regulam positivamente sua síntese e secreção. Níveis elevados de endocan têm sido associados a vários distúrbios cardiometabólicos, como hipertensão, doença renal crônica, doença arterial coronariana, doença hepática gordurosa, diabetes tipo 2 e aterosclerose. Na hipertensão, os níveis de endocan estão positivamente correlacionados com cIMT, níveis de PCR de alta sensibilidade e rigidez arterial[43,44].

Na aterosclerose, está envolvido por meio da disfunção endotelial, promovendo inflamação, adesão celular e estresse oxidativo. O endocan aumenta sob condições pró-inflamatórias – IL-1β, TNF-α e outros fatores pró-inflamatórios elevados –, levando a um aumento adicional de VCAM-1 e ICAM-1, com subsequente adesão de leucócitos ao endotélio e recrutamento e migração de células inflamatórias. Em macrófagos, in vitro, o tratamento com endocan estimulou a produção de NO e ROS e aumentou a expressão de iNOS e PCR. Trata-se, portanto, de um importante preditor de progressão e prognóstico de eventos cardiovasculares[45].

5.8 Mieloperoxidase e espécies reativas de oxigênio

A mieloperoxidase (MPO), uma enzima pertencente à superfamília das heme peroxidases, é produzida por neutrófilos, monócitos e macrófagos teciduais ativados. Uma vez ativado, catalisa a formação de ROS – como ácido hipocloroso, radical tirosil e dióxido de nitrogênio –, levando a danos oxidativos de lipídios e proteínas no corpo. Esta enzima é útil no

combate a doenças infecciosas e também pode ser usada para prever o início e a progressão da aterosclerose. A MPO se liga aos glicosaminoglicanos na vasculatura e prejudica a liberação de NO derivado do endotélio, causando disfunção endotelial[46].

Altos níveis de MPO estão ligados à disfunção endotelial e doença arterial coronariana, enquanto baixos níveis plasmáticos e alguns polimorfismos de MPO são cardioprotetores[47]. O estresse oxidativo, por sua vez, pode promover disfunção endotelial por meio de vários mecanismos, sendo a redução da biodisponibilidade de NO o mais proeminente. O ciclo vicioso associado à produção de ROS pode exceder as defesas antioxidantes e, em última análise, pode ocorrer um incremento nas biomoléculas oxidadas e danos teciduais. O estresse oxidativo desempenha um papel central no desenvolvimento da disfunção endotelial e aterogênese[48].

5.9 Pentraxina 3

Biomarcador inflamatório e de dano tecidual, a pentraxina 3 (PTX3) pertence à família das proteínas C-reativas, sendo considerada um preditor de recuperação funcional em pacientes de cirurgia cardíaca. Estímulos pró-inflamatórios, lesão ou infecção, citocinas pró-inflamatórias, engajamento do receptor toll-like e porções microbianas induzem a produção de PTX3 por vários tipos de células da linhagem mieloide, fibroblastos, células epiteliais, células mesangiais, células endoteliais vasculares e linfáticas, células musculares lisas, adipócitos, astrócitos e células da microglia[49].

Envolvida na remodelação da matriz, também desempenha um papel na resistência a alguns patógenos e tem um papel regulador na inflamação e na fertilidade. Uma vez liberada, a PTX3 tem uma ação potencial no diagnóstico e prognóstico de doenças cardiovasculares, além de atuar na imunidade inata, interagindo com vários ligantes microbianos ou endógenos, regulando a inflamação, além da remodelação e reparo tecidual. As múltiplas propriedades funcionais da PTX3 estão relacionadas à capacidade de interagir com diversos ligantes[49].

Outros marcadores

Os eventos aterotrombóticos são caracterizados por um aumento no estresse oxidativo, ativação de células endoteliais, elevação de várias citocinas/ quimiocinas pró-inflamatórias, ativação plaquetária, aumento nas proteínas da fase aguda, fatores de crescimento angiogênicos, entre outros biomarcadores sistêmicos. O LDL oxidado (oxLDL) é uma molécula pró-inflamatória envolvida em vários eventos ateroscleróticos, incluindo processos iniciais – estímulo na adesão, expressão da molécula e ativação do sistema imunológico – e eventos tardios, como agregação plaquetária e desestabilização da placa aterosclerótica. O estresse oxidativo modifica as partículas de LDL durante a migração na parede dos vasos sanguíneos, sendo o oxLDL um marcador proposto de disfunção endotelial e aterogênese[50].

Os ácidos graxos livres promovem o aumento nos níveis de ROS e promovem a ativação das vias pró-inflamatórias do fator nuclear-κB. Por isso, são considerados um biomarcador precoce para dano endotelial e aterosclerose[27]. O aumento dos níveis de homocisteína e a superprodução de endotelina 1 também estão ligados à disfunção endotelial e ao aumento da rigidez vascular, exercendo um papel importante na medicina personalizada[51].

Após a ativação das células endoteliais, um desequilíbrio entre o ativador do plasminogênio tecidual e seu inibidor endógeno, o inibidor de ativação do plasminogênio-1, promove um estado pró-coagulante. Além disso, o fator de von Willebrand, uma glicoproteína liberada pelas células endoteliais, nutre a coagulação e a ativação plaquetária. O fibrinogênio, uma glicoproteína e biomarcador da função endotelial, é sintetizado principalmente nas células do fígado e megacariócitos, podendo se ligar à superfície da glicoproteína (GP) IIb/IIIa, além de unir as plaquetas entre elas. Também promove a agregação plaquetária e a migração de células musculares lisas e aumenta a viscosidade do sangue e os eventos iniciais no processo aterosclerótico[52].

Recentemente, níveis séricos de renalase aumentados foram associados à doença microvascular coronariana sintomática em pacientes com dor torácica aguda, tornando a renalase um potencial biomarcador de doença microvascular coronariana[53]. Em pacientes com COVID-19, marcadores de ativação endotelial – como fator de von Willebrand; trombomodulina; angiopoietina-2; e endoglina, um fator de crescimento transformador β receptor – foram descritos[54,55].

6. BIOMARCADORES CELULARES

6.1 Células endoteliais circulantes e micropartículas endoteliais

A função endotelial revela o equilíbrio entre o dano endotelial vascular e o reparo. Existem várias técnicas para quantificar o descolamento de células endoteliais maduras e micropartículas derivadas como um índice de dano endotelial. A ativação ou lesão das células endoteliais promove o descolamento das células endoteliais circulantes (CEC), levando ao seu aumento na circulação. A citometria de fluxo ou a microscopia de fluorescência podem ser usadas para quantificar a células endoteliais. O aumento da CEC na circulação periférica está diretamente associado à extensão do dano endotelial em pacientes com inflamação vascular, aterosclerose e COVID-19[56].

As micropartículas, as vesículas de membrana (0,1 a 1 μm) liberadas por diferentes tipos de células e CEC, são novos biomarcadores de lesão endotelial, ligadas à aterosclerose e complicações vasculares relacionadas (inflamação, trombose e apoptose). São potenciais biomarcadores de dano vascular e inflamação, sendo seu número circulante capaz de fornecer dados clínicos em indivíduos saudáveis ou pacientes com DCV, como um marcador substituto da função vascular[57,58].

As micropartículas endoteliais (EMP), por sua vez, são pequenas vesículas originadas e liberadas pela membrana plasmática de células endoteliais ativadas ou danificadas. Elas carregam moléculas de adesão, enzimas e seus receptores de superfície, além de expressar uma variedade de antígenos constitutivos[59]. Altos níveis de EMP ocorrem quando as células endoteliais são ativadas, apoptóticas e relacionadas à trombogênese e formação de placas ateromatosas, participando também dos processos de inflamação, dano vascular e angiogênese[60,61]. EMPs derivadas de células endoteliais ativadas podem regular a função de monócitos/ macrófagos, estimulando a produção de citocinas pró-inflamatórias. Altos níveis de EMP têm sido associados à disfunção endotelial em pacientes com doença arterial coronariana[62].

6.2 Micropartículas plaquetárias

As micropartículas plaquetárias (PMP) são muito abundantes no plasma humano. Estudos descreveram uma relação entre PMP e inflamação, coagulação sanguínea, trombose e progressão do tumor. Elas exercem um papel na regeneração tecidual e na angiogênese. Seus níveis são altos no infarto do miocárdio, diabetes tipo 2 ou hipertensão pulmonar[63].

6.3 Micropartículas de monócitos

Micropartículas derivadas de monócitos (MMP) estão relacionadas à disfunção endotelial. Elas podem ativar as células endoteliais, devido ao aumento da inflamação da IL-1β. O tratamento de camundongos ApoE −/− com MPM levou ao acúmulo de macrófagos na parede vascular e promoveu a formação de placas ateroscleróticas. A interação entre MPM e células inflamatórias estimula a doença aterosclerótica em camundongos ApoE -/-[64].

7. NOVOS BIOMARCADORES DE DISFUNÇÃO ENDOTELIAL EM DOENÇAS CARDIOVASCULARES

7.1 Metaloproteinases de matriz/inibidor tecidual de metaloproteinases

Em estudo, Boumiza et al[65] avaliaram a relação entre os níveis de metaloproteinases da matriz (MMPs) ou inibidores teciduais de metaloproteinases (TIMPs) e disfunção endotelial em 185 indivíduos obesos, 67 com sobrepeso e 227 não obesos. Eles destacaram que os níveis de MMP-9 ou a razão MMP-9/TIMP-1 poderiam ser preditivos para disfunção endotelial e, com isso, propuseram o uso de MMPs e TIMPs como biomarcadores clínicos em DCVs relacionadas à obesidade, como síndrome metabólica e hipertensão. Geralmente, considera-se que há associação entre MMPs, TIMPs e obesidade, bem como doenças relacionadas à obesidade, incluindo síndrome metabólica[65].

A disfunção endotelial é um dos primeiros determinantes para doenças relacionadas à obesidade, incluindo hipertensão. Acredita-se agora que as MMPs estejam envolvidas em complicações fisiológicas e patológicas da obesidade ou síndrome metabólica. A MMP-9 pertence a um membro (por exemplo, gelatinase) da família MMP. Portanto, alterações na proteólise mediada por MMPs/TIMPs podem contribuir para muitos estados patológicos (síndrome metabólica e hipertensão). Espera-se que suas descobertas forneçam novos aspectos

para o uso de MMPs e TIMPs como biomarcadores clínicos em doenças cardiovasculares relacionadas à obesidade, como síndrome metabólica e hipertensão[65].

Ainda no estudo de Boumiza et al[65], foi observado que os parâmetros medidos incluíam dilatação mediada por fluxo, hiperemia de reatividade cutânea microvascular (usando laser Doppler) e vasodilatação microvascular induzida por cloreto de acetilcolina (iontoforese laser Doppler) e condutância vascular cutânea. A metodologia é usada para testar disfunção endotelial. A ligação de dados de disfunção endotelial obtidos com os dados acima e de MMP e TIMP fornece evidências cientificamente lógicas de MMP e TIMP como biomarcadores de disfunção endotelial[65].

Olejarz et al[66], por sua vez, mostraram em seu estudo que é consistente a noção de MMP-7 e MMP-9 como biomarcadores de disfunção endotelial para instabilidade de placa aterosclerótica. Atualmente é bem reconhecido que MMPs podem ser secretadas por células endoteliais. MMP-9 (matrilisina-1) participa da disfunção endotelial por várias vias, como aumento da migração de células inflamatórias e invasão na parede arterial, participação no efeito oxLDL e apoptose endotelial, enquanto MMP-7 (gelatinase-B) desempenha um papel fundamental no desenvolvimento de placa, neovascularização, calcificação, além de ativação e desestabilização de placa. O aumento da atividade de MMP-7 e MMP-9 foi observado em placas instáveis, e a maior expressão tecidual de MMP-9 foi encontrada em placas do tipo lipídico em comparação com placas dos tipos necrótico e inflamatório-erosivo.

Tabela 2. Novos biomarcadores solúveis e de componentes celulares de disfunção endotelial em doenças cardiovasculares.

BIOMARCADORES	NOMES ALTERNATIVOS	USO POTENCIAL
MMPs/TIMPs	Metaloproteinases de matriz/inibidor tecidual de metaloproteinases	Os níveis de MMP-9 ou a razão MMP-9/TIMP-1 podem ser preditivos de disfunção endotelial; usando MMPs e TIMPs como biomarcadores clínicos em DCVs relacionadas à obesidade, como síndrome metabólica e hipertensão; MMP-7 e MMP-9 como biomarcadores de disfunção endotelial para instabilidade da placa aterosclerótica.
ANGPT L2	ANGPTL2 derivado de células endoteliais (um mediador pró-inflamatório)	Um biomarcador candidato emergente para DCV, particularmente aterosclerose.
Endoglina	CD105 ou TGF-ββ receptor III (uma glicoproteína transmembrana homodimérica)	A endoglina pode ser usada como um biomarcador de disfunção endotelial em DCV (por exemplo, hipercolesterolemia, aterosclerose e hipertensão) e como um possível marcador do benefício do tratamento com atorvastatina na aterosclerose.
Homocisteína	Um aminoácido não proteinogênico derivado da metionina	É provável que a homocisteína atue como um preditor independente de resultados cardiovasculares adversos; a concentração basal de homocisteína provavelmente é um preditor do benefício da terapia anti-

	hipertensiva e um alvo terapêutico crítico.

7.2 Proteína 2 relacionada à angiopoietina (ANGPT L2)

Trata-se de um mediador pró-inflamatório, que promove inflamação vascular e aterosclerose[67,68]. Horio et al[67] relataram que os níveis de ANGPTL2 no tecido da aorta do camundongo knockout da apolipoproteína E (ApoE-/-) foram positivamente correlacionados com a gravidade da aterosclerose. A ANGPTL2 é altamente expressa em células endoteliais e macrófagos que infiltram placas ateromatosas e promove inflamação vascular por meio de uma via de sinalização do fator nuclear (NF)-κκB em células endoteliais e aumento da quimiotaxia de monócitos/macrófagos. Os autores sugerem em seu estudo que a ANGPTL2 derivada de células endoteliais acelera a inflamação vascular, levando à disfunção endotelial e ao desenvolvimento de aterosclerose.

Em seu estudo, Hata et al[68] analisaram as concentrações séricas de ANGPTL2 em 3005 japoneses residentes na comunidade e com 40 anos sem histórico de DCV. Eles observaram que a taxa de incidência de DCV ajustada por idade e sexo aumentou significativamente e linearmente com o aumento das concentrações séricas de ANGPTL2. Essas concentrações elevadas foram consideradas um fator de risco significativo para DCV, após o ajuste para fatores de risco convencionais diferentes dos componentes da síndrome metabólica. Com isso, os autores acreditam que os níveis séricos elevados de ANGPTL2 são um novo fator de risco para o desenvolvimento de DCV na população em geral.

Esses resultados indicam que a ANGPTL2 poderia ser usada como um biomarcador candidato emergente para DCV, particularmente aterosclerose. No entanto, dados de uma meta-análise de ANGPTL2 de pacientes com aterosclerose ainda são necessários em estudo longitudinal, para provar a ANGPTL2 como um biomarcador confiável[67,68].

7.3 Endoglina (CD105 ou TGF-ββreceptor III)

Corresponde a uma glicoproteína transmembrana homodimérica, expressa principalmente em células endoteliais de vasos sanguíneos. Uma forma solúvel de endoglina é conhecida como um domínio extracelular da endoglin de membrana de comprimento total, que é liberada na circulação sanguínea, após clivagem proteolítica da região justamembrana da endoglina ligada à membrana sob condições patológicas. Evidências crescentes indicam que a endoglin desempenha um papel importante na regulação da disfunção endotelial induzida por colesterol[69].

Vicen et al[70] verificaram que células endoteliais aórticas humanas tratadas com 7-cetocolesterol, em camundongos deficientes em apolipoproteína E/receptor de LDL (ApoE2/2/LDLR2/2) propensos à aterosclerose, desenvolveram hipercolesterolemia em associação com níveis aumentados de P-selectina e endoglina, bem como uma interrupção do metabolismo do NO. Parece haver uma correção entre a expressão aumentada de endoglina por hipercolesterolemia e a disfunção endotelial, que é seguida pelo desenvolvimento de lesões ateroscleróticas, por adesão e transmigração de células inflamatórias via células endoteliais ativadas ou disfuncionais.

Em estudos com camundongos com knockout duplo do receptor apoE/LDL (apoE/LDLR), Strasky et al[71] demonstraram que uma dieta rica em colesterol resultou em um aumento significativo dos níveis de colesterol e endoglina no soro, assim como no aumento do tamanho da placa de aterosclerose na aorta. Rathouska et al [72], por sua vez, revelaram que o tratamento com atorvastatina é capaz de reduzir os níveis de colesterol e o tamanho da placa, além dos níveis da forma solúvel de endoglina. Os autores também propuseram que o aumento da forma solúvel de endoglina pode ser usado como um biomarcador de disfunção endotelial em DCV, como, por exemplo, hipercolesterolemia, aterosclerose e hipertensão, e como um possível marcador do benefício do tratamento com atorvastatina na aterosclerose.

7.4 Homocisteína

Foi demonstrado que a homocisteína, um aminoácido não proteinogênico derivado da metionina, é um forte preditor e fator de risco independente para eventos isquêmicos arteriais. Além disso, foi relatada a associação da homocisteína elevada com síndrome metabólica e diabetes[73]. Wald et al[74] identificaram que a concentração sérica do aminoácido homocisteína foi positivamente associada ao risco de doença cardíaca isquêmica, trombose venosa profunda e embolia pulmonar, e acidente vascular cerebral. Há fortes evidências de que a associação entre homocisteína e doença cardiovascular é causal. Nesse caso, os autores consideram que a

redução das concentrações de homocisteína em 3umummol/L dos níveis atuais diminuiria o risco de doença cardíaca isquêmica em 16%; trombose venosa profunda em 25%; e acidente vascular cerebral em 24%. Esses resultados indicam que a concentração sérica de homocisteína provavelmente atua como um preditor independente de resultados cardiovasculares adversos.

Um estudo subsequente mostrou que concentrações elevadas de homocisteína diminuíram significativamente o efeito anti-hipertensivo dos inibidores da enzima de conversão da angiotensina (enalapril), em pacientes hipertensos não tratados anteriormente. Esses resultados indicam que a concentração basal de homocisteína é um possível preditor para o benefício da terapia anti-hipertensiva e um alvo terapêutico crítico. Existem mecanismos pelos quais a homocisteína resulta em dano vascular, sendo um deles a indução de disfunção endotelial. A homocisteína elevada pode promover a atividade da enzima conversora de angiotensina (ECA) e agir sinergicamente com a angiotensina II para causar danos à vasculatura e levar à deterioração da função endotelial[75].

Ao avaliarem o papel da homocisteinilação da ECA na disfunção endotelial de artérias coronárias e mesentéricas, obtidas de ratos Wistar machos, Huang et al[73] demonstraram que o aumento da produção local/vascular de homocisteína estimulou a disfunção endotelial. O mecanismo proposto, pelo qual os níveis elevados de hiper-homocistinemia reduziram a eficácia do enalapril, resulta no efeito direto da hiper-homocistinemia, que causa disfunção vascular independentemente do sistema renina-angiotensina. Analisados de forma criteriosa, esses dados fornecem a justificativa da homocisteína como um biomarcador candidato de disfunção endotelial para doenças cardiovasculares.

8. LIMITAÇÕES DOS BIOMARCADORES DE ATIVAÇÃO E DISFUNÇÃO ENDOTELIAL NO AMBIENTE CLÍNICO

Embora os biomarcadores de ativação e disfunção endotelial desempenhem um papel importante no diagnóstico da aterosclerose, algumas limitações permanecem. Por exemplo, as limitações tecnológicas atuais na purificação de micropartículas circulantes se mantêm e métodos padronizados de detecção de micropartículas estão faltando[76,77]. Além disso, como os biomarcadores endoteliais de lesão vascular em humanos, os biomarcadores endoteliais de DCV em humanos geralmente não são específicos e têm sensibilidade limitada. Embora sejam úteis para o clínico na identificação de fatores de alto risco, diagnóstico de doenças, monitoramento do prognóstico e fornecimento de intervenção terapêutica, alguns fatores podem limitar esses biomarcadores para uso clínico[78,79].

A princípio, os poucos exemplos disponíveis em estudos clínicos podem ser uma barreira significativa para desenvolver biomarcadores confiáveis. Portanto, grandes ensaios clínicos multicêntricos para avaliação são necessários. Sobre a sensibilidade e especificidade de um biomarcador, é fundamental avaliar o conteúdo de informação de um biomarcador em uma faixa de valores, frequentemente com o uso de curvas ROC. Porém, a metodologia para esse propósito raramente foi usada nos estudos disponíveis sobre o tema[79].

Alguns dados obtidos de estudos clínicos, por sua vez, são controversos e frequentemente sob especulação. Os mecanismos para lidar com a contradição ainda estão faltando. No contexto de micropartículas endoteliais circulantes, usá-las como biomarcador na prática clínica também é limitado. Isso provavelmente se deve à falta de métodos padronizados de micropartículas[77,78].

Geralmente, os biomarcadores derivados do endotélio são ligados a outros biomarcadores de plaquetas, leucócitos, células musculares lisas de vasos sanguíneos e células-tronco/progenitoras cardíacas. Sem a cooperação de outros biomarcadores, o uso isolado de biomarcadores endoteliais limita sua aplicação. Finalmente, a falta de compreensão das diferenças em biomarcadores entre ativação e disfunção endotelial também pode dificultar a interpretação correta do desenvolvimento e resultado de doenças. Independentemente das limitações, alguns biomarcadores podem servir como ferramentas de pesquisa, fornecendo insights sobre mecanismos de doenças e podem ser biomarcadores candidatos muito promissores de DCVs, conforme seu interesse dê origem a pesquisas mais detalhadas a respeito[79].

REFERÊNCIAS

1. Gimbrone MA, García-Cardeña G. Endothelial cell dysfunction and the pathobiology of atherosclerosis. Circ Res. 2016;118:620–36.

2. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Tomobe Y, Kobayashi M, Mitsui Y, et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. Nature. 1988;332:411–5.

3. Libby P, Aikawa M, Jain M. Vascular endothelium and atherosclerosis. In: The Vascular Endothelium II. Berlin/Heidelberg: Springer; 2006. p. 285–306.

4. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. Circulation. 2002;105:1135–43.

5. Clapp BR, Hirschfield GM, Storry C, Gallimore JR, Stidwill RP, Singer M, et al. Inflammation and endothelial function: Direct vascular effects of human C-reactive protein on nitric oxide bioavailability. Circulation. 2005;111:1530–6.

6. Palmer RM, Ferrige A, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. Nature. 1987;327:524–6.

7. Xu S, Ilyas I, Little PJ, Li H, Kamato D, Zheng X, et al. Endothelial dysfunction in atherosclerotic cardiovascular diseases and beyond: from mechanism to pharmacotherapies. Pharmacol Rev. 2021;73:924–67.

8. Gandaglia G, Briganti A, Jackson G, Kloner RA, Montorsi F, Montorsi P, et al. A systematic review of the association between erectile dysfunction and cardiovascular disease. Eur Urol. 2014;65:968–78.

9. Cartledge J, Minhas S, Eardley I. The role of nitric oxide in penile erection. Expert Opin Pharmacother. 2001;2:95–107.

10. Weng W, Kong SX, Ganguly R, Hersloev M, Brett J, Hobbs T, et al. The prevalence of cardiovascular disease by vascular bed and impact on healthcare costs in a large, real-world population with type 2 diabetes. Endocrinol Diabetes Metab. 2020;3:e00106.

11. Ibanez B, Fuster V. CANTOS: A gigantic proof-of-concept trial. Circ Res. 2017;121:1320–2.

12. Ridker PM. Mortality Differences associated with treatment responses in CANTOS and FOURIER: Insights and implications. Circulation. 2017;137:1763–6.

13. 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;373:2117–28.
14. Tanaka A, Shimabukuro M, Machii N, Teragawa H, Okada Y, Shima KR, et al. Effect of empagliflozin on endothelial function in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease: results from the multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind EMBLEM Trial. Diabetes Care. 2019;42:e159–61.

15. Tak BT, Balci KG, Erken H, Gerede DM, Tak S, Goksuluk H, et al. Evaluation of endothelial dysfunction with flow-mediated dilatation after transradial coronary angiography. Acta Cardiol. 2017;72:305–10.

16. Mortensen SP, Nyberg M, Thaning P, Saltin B, Hellsten Y. Adenosine contributes to blood flow regulation in the exercising human leg by increasing prostaglandin and nitric oxide formation. Hypertension. 2009;53:993–9.

17. Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD, Meredith IT, Knab S, Delagrange D, et al. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. J Am Coll Cardiol. 1995;26:1235–41.

18. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, et al. Noninvasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. Lancet. 1992;340:1111–5.

19. Green D. Point: Flow-mediated dilation does reflect nitric oxide-mediated endothelial function. J Appl Physiol. 2005;99:1233–4; discussion 1237–8.

20. Halcox JP, Donald AE, Ellins E, Witte DR, Shipley MJ, Brunner EJ, et al. Endothelial function predicts progression of carotid intima-media thickness. Circulation. 2009;119:1005–12.

21. Grenon SM, Chong K, Alley H, Nosova E, Gasper W, Hiramoto J, et al. Walking disability in patients with peripheral artery disease is associated with arterial endothelial function. J Vasc Surg. 2014;59:1025–34.

22. Green DJ, Jones H, Thijssen D, Cable NT, Atkinson G. Flow-mediated dilation and cardiovascular event prediction: Does nitric oxide matter? Hypertension. 2011;57:363–9.

23. Mortensen SP, Askew CD, Walker M, Nyberg M, Hellsten Y. The hyperaemic response to passive leg movement is dependent on nitric oxide: A new tool to evaluate endothelial nitric oxide function. J Physiol. 2012;590:4391–400.

24. Bonetti PO, Pumper GM, Higano ST, Holmes DR, Kuvin JT Jr, Lerman A. Noninvasive identification of patients with early coronary atherosclerosis by assessment of digital reactive hyperemia. J Am Coll Cardiol. 2004;44:2137–41.

25. Holder SM, Bruno RM, Shkredova DA, Dawson EA, Jones H, Hopkins ND, et al. Reference intervals for brachial artery flow-mediated dilation and the relation with cardiovascular risk factors. Hypertension. 2021;77:1469–80.

26. Ruparelia N, Choudhury R. Inflammation and atherosclerosis: what is on the horizon? Heart. 2020;106:80–5.

27. Badimon L, Romero JC, Cubedo J, Borrell-Pages M. Circulating biomarkers. Thromb Res. 2012;130(1):S12–5.

28. Verma S, Anderson TJ. Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist. Circulation. 2002;105:546–9.

29. Cook-Mills JM, Marchese ME, Abdala-Valencia H. Vascular cell adhesion molecule-1 expression and signaling during disease: regulation by reactive oxygen species and antioxidants. Antioxid Redox Signal. 2011;15:1607–38.

30. Hubbard AK, Rothlein R. Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) expression and cell signaling cascades. Free Radic Biol Med. 2000;28:1379–86.

31. de Lemos JA, Hennekens CH, Ridker PM. Plasma concentration of soluble vascular cell adhesion molecule-1 and subsequent cardiovascular risk. J Am Coll Cardiol. 2000;36:423–6.

32. 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;351:88–92.

33. Li H, Cybulsky MI, Gimbrone MA Jr, Libby P. An atherogenic diet rapidly induces VCAM-1, a cytokine-regulatable mononuclear leukocyte adhesion molecule, in rabbit aortic endothelium. Arterioscler Thromb. 1993;13:197–204.

34. Hidalgo A, Peired AJ, Wild M, Vestweber D, Frenette PS. Complete identification of E-selectin ligands on neutrophils reveals distinct functions of PSGL-1, ESL-1, and CD44. Immunity. 2007;26:477–89.

35. Spadaro S, Fogagnolo A, Campo G, Zucchetti O, Verri M, Ottaviani I, Tunstall T, Grasso S, Scaramuzzo V, Murgolo F, Marangoni E, Vieceli Dalla Sega F, Fortini F, Pavasini R, Rizzo P, Ferrari R, Papi A, Volta CA, Contoli M. Markers of endotelial and epithelial pulmonary injury in mechanically ventilated COVID-19 ICU patients. Crit Care. 2021;25:74.

36. Yeh ET, Willerson JT. Coming of age of C-reactive protein: using inflammation markers in cardiology. Circulation. 2003;107:370–1.

37. Verma S, Wang CH, Li SH, Dumont AS, Fedak PW, Badiwala MV, Dhillon B, Weisel RD, Li RK, Mickle DA, Stewart DJ. A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. Circulation. 2002;106:913–9.

38. Verma S, Li SH, Badiwala MV, Weisel RD, Fedak PW, Li RK, Dhillon B, Mickle DA. Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of C-reactive protein. Circulation. 2002;105:1890–6.

39. Pamukcu B, Lip GY, Snezhitskiy V, Shantsila E. The CD40-CD40L system in cardiovascular disease. Ann Med. 2011;43:331–40.

40. Chakrabarti S, Varghese S, Vitseva O, Tanriverdi K, Freedman JE. CD40 ligand influences platelet release of reactive oxygen intermediates. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2005;25:2428–34.

41. Szmitko PE, Wang CH, Weisel RD, de Almeida JR, Anderson TJ, Verma S. New markers of inflammation and endothelial cell activation: Part I. Circulation. 2003;108:1917–23.

42. Dowsett L, Higgins E, Alanazi S, Alshuwayer NA, Leiper FC, Leiper J. ADMA: a key player in the relationship between vascular dysfunction and inflammation in atherosclerosis. J Clin Med. 2020;9:3026.

43. Lassalle P, Molet S, Janin A, Heyden JV, Tavernier J, Fiers W, Devos R, Tonnel AB. ESM-1 is a novel human endothelial cell specific molecule expressed in lung and regulated by cytokines. J Biol Chem. 1996;271:20458–64.

44. Balta S, Demirkol S, Ozturk C, Yildirim AO, Demir M, Celik T. The relation between endocan levels and subclinic atherosclerosis. Clin Appl Thromb Hemost. 2016;22:495–6.

45. Kartik Kumar S, Muthusamy S, Kadhirvel S, Mani KP. In-silico and invitro analysis of endocan interaction with statins. Int J Biol Macromol. 2020;146:1087–99.

46. Pennathur S, Heinecke JW. Oxidative stress and endothelial dysfunction in vascular disease. Curr Diab Rep. 2007;7:257–64.

47. Tsimikas S. Oxidative biomarkers in the diagnosis and prognosis of cardiovascular disease. Am J Cardiol. 2006;98:9P-17P.

48. Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. Circulation. 2007;115:1285–95.

49. Ferratini M, Ripamonti V, Masson S, Grati P, Racca V, Cuccovillo I, Raimondi E, Capomolla S, Macchi C, Coruzzi P, Vago T, Calvo M, Mantovani A, Latini R. Pentraxin-3 predicts functional recovery and 1-year major adverse cardiovascular events after rehabilitation of cardiac surgery patients. J Cardiopulm Rehabil Prev. 2012;32:17–24.

50. Pennathur S, Heinecke JW. Oxidative stress and endothelial dysfunction in vascular disease. Curr Diab Rep. 2007;7:257–64.

51. Torres Crigna A, Link B, Samec M, Giordano FA, Kubatka P, Golubnitschaja O. Endothelin-1 axes in the framework of predictive, preventive and personalised (3P) medicine. EPMA J. 2021;12:1–41.

52. Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. Circulation. 2007;115:1285–95.

53. Safdar B, Guo X, Johnson C, D'Onofrio G, Dziura J, Sinusas AJ, Testani J, Rao V, Desir G. Elevated renalase levels in patients with acute coronary microvascular dysfunction - a possible biomarker for ischemia. Int J Cardiol. 2019;279:155–61.

54. Goshua G, Pine AB, Meizlish ML, Chang CH, Zhang H, Bahel P, Baluha A, Bar N, Bona RD, Burns AJ, Dela Cruz CS, Dumont A, Halene S, Hwa J, Koff J, Menninger H, Neparidze N, Price C, Siner JM, Tormey C, Rinder HM, Chun HJ, Lee AI. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study. Lancet Haematol. 2020;7:e575–82.

55. Smadja DM, Guerin CL, Chocron R, Yatim N, Boussier J, Gendron N, Khider L, Hadjadj J, Goudot G, Debuc B, Juvin P, Hauw-Berlemont C, Augy JL, Peron N, Messas E, Planquette B, Sanchez O, Charbit B, Gaussem P, Duffy D, Terrier B, Mirault T, Diehl JL. Angiopoietin-2 as a marker of endothelial activation is a good predictor factor for intensive care unit admission of COVID-19 patients. Angiogenesis. 2020;23:611–20.

56. Guervilly C, Burtey S, Sabatier F, Cauchois R, Lano G, Abdili E, Daviet F, Arnaud L, Brunet P, Hraiech S, Jourde-Chiche N, Koubi M, Lacroix R, Pietri L, Berda Y, Robert T, Degioanni C, Velier M, Papazian L, Kaplanski G, Dignat-George F. Circulating endothelial cells as a marker of endothelial injury in severe COVID -19. J Infect Dis. 2020;222:1789–93.

57. Mahajan K. Microparticles in atherosclerosis: biomarkers of disease. J Clin Exp Cardiolog. 2015;6:1.

58. Boulanger CM, Loyer X, Rautou PE, Amabile N. Extracellular vesicles in coronary artery disease. Nat Rev Cardiol. 2017;14:259–72.

59. Hoyer FF, Nickenig G, Werner N. Microparticles-messengers of biological information. J Cell Mol Med. 2010;14:2250–6

60. Jansen F, Yang X, Baumann K, Przybilla D, Schmitz T, Flender A, Paul K, Alhusseiny A, Nickenig G, Werner N. Endothelial microparticles reduce ICAM-1 expression in a microRNA- 222-dependent mechanism. J Cell Mol Med. 2015;19:2202–14.

61. Coronado-Velázquez D, Betanzos A, Serrano-Luna J, Shibayama M. An in vitro model of the blood-brain barrier: Naegleria fowleri affects the tight junction proteins and activates the microvascular endothelial cells. J Eukaryot Microbiol. 2018;65:804–19

62. Wang Y, Liu J, Chen X, Sun H, Peng S, Kuang Y, Pi J, Zhuang T, Zhang L, Yu Z, Tomlinson B, Chan P, Chen Y, Zhang Y, Li Y. Dysfunctional endothelial-derived microparticles promote inflammatory macrophage formation via NF-κB and IL-1β signal pathways. J Cell Mol Med. 2019;23:476–86.

63. Berckmans RJ, Nieuwland R, Boing AN, Romijn FP, Hack CE,Sturk A. Cell-derived microparticles circulate in healthy humans and support low grade thrombin generation. Thromb Haemost. 2001;85:639–46.

64. Hoyer FF, Giesen MK, Franca CN, Lutjohann D, Nickenig G, Werner N. Monocytic microparticles promote atherogenesis by modulating inflammatory cells in mice. J Cell Mol Med. 2012;16:2777–88.

65. Boumiza S, Chahed K, Tabka Z, Jacob M, Norel X, Ozen G. MMPs and TIMPs levels are correlated with anthropometric parameters, blood pressure, and endothelial function in obesity. Scientific Reports. 2021; 11: 20052.

66. Olejarz W, Łacheta D, Ubiak-Tomaszewska G. Matrix metalloproteinases as biomarkers of atherosclerotic plaque instability. International Journal of Molecular Sciences. 2020; 21: 3946.

67. Horio E, Kadomatsu T, Miyata K, Arai Y, Hosokawa K, Doi Y, et al. Role of endothelial cell-derived ANGPTL2 in vascular inflammation leading to endothelial dysfunction and atherosclerosis progression. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2014; 34: 790–800.

68. Hata J, Mukai N, Nagata M, Ohara T, Yoshida D, Kishimoto H, et al. Serum Angiopoietin–Like Protein 2 is a Novel Risk Factor for Cardiovascular Disease in the Community. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2016; 36: 1686–1691.

69. Rathouska J, Jezkova K, Nemeckova I, Nachtigal P. Soluble endoglin, hypercholesterolemia and endothelial dysfunction. Atherosclerosis. 2015; 243: 383–388.

70. Vicen M, Vitverova B, Havelek R, Blazickova K, Machacek M, Rathouska J, *et al*. Regulation and role of endoglin in cholesterol-induced endothelial and vascular dysfunction in vivo and in vitro. FASEB Journal. 2019; 33: 6099–6114.

71. Strasky Z, Vecerova L, Rathouska J, Slanarova M, Brcakova E, Kudlackova Z, et al. Cholesterol effects on endoglin and its downstream pathways in ApoE/LDLR double knockout mice. Circulation Journal. 2011; 75: 1747–1755.
72. Rathouska J, Vecerova L, Strasky Z, Slanarova M, Brcakova E, Mullerova Z, et al. Endoglin as a possible marker of atorvastatin treatment benefit in atherosclerosis. Pharmacological Research. 2011; 64: 53–59.

73. Huang A, Pinto JT, Froogh G, Kandhi S, Qin J, Wolin MS, et al. Role of homocysteinylation of ACE in endothelial dysfunction of arteries. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. 2015; 308: H92–H100.

74. Wald DS, Law M, Morris JK. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. British Medical Journal. 2002; 325: 1202.

75. Qin X, Li Y, Sun N, Wang H, Zhang Y, Wang J, et al. Elevated homocysteine concentrations decrease the antihypertensive effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors in hypertensive patients. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2017; 37: 166–172.

76. Ardoin SP, Shanahan JC, Pisetsky DS. The role of microparticles in inflammation and thrombosis. Scandinavian Journal of Immunology. 2007; 66: 159–165.

77. Barteneva NS, Fasler-Kan E, Bernimoulin M, Stern JNH, Ponomarev ED, Duckett L, et al. Circulating microparticles: square the circle. BMC Cell Biology. 2013; 14: 23.

78. Kerns W, Schwartz L, Blanchard K, Burchiel S, Essayan D, Fung E, et al. Drug-induced vascular injury–a quest for biomarkers. Toxicology and Applied Pharmacology. 2005; 203: 62–87.

79. Vasan RS. Biomarkers of Cardiovascular Disease. Circulation. 2006; 113: 2335–2362.

EPIGENÉTICA E RISCO CARDIOVASCULAR: BIOMARCADORES PROMISSORES PARA DIAGNÓSTICO E PREVENÇÃO

Abraão Telles Rocha;
Clara Machado Rodrigues;
Fernando Silva Santos;
Jaqueline Rossi Marim;
Lee Anderson Cruvinel Campos;
Marianne Basseto Braga Araujo;
Renard Fernandes Dias;
Valesca Antunes Marques;
Graziella Tarsitano Wiggert;
Marcus Vinicius Iglesias de Souza

Resumo Os biomarcadores epigenéticos têm emergido como ferramentas promissoras na predição de eventos cardiovasculares, proporcionando uma compreensão mais profunda dos mecanismos subjacentes às doenças cardiovasculares (DCV). A epigenética estuda modificações hereditárias na expressão gênica sem alteração na sequência do DNA, sendo os principais mecanismos envolvidos a metilação do DNA, modificações pós-traducionais das histonas e a regulação por RNA não codificante, como microRNAs (miRNAs) e longos RNAs não codificantes (lncRNAs). A metilação do DNA, por exemplo, desempenha um papel essencial na regulação de genes associados à inflamação, estresse oxidativo e disfunção endotelial, processos centrais na aterogênese. Estudos demonstram que padrões específicos de metilação em genes como *LINE-1* e *APOE* estão associados a maior risco cardiovascular. Da mesma forma, modificações nas histonas, como a acetilação e metilação de H3K27 e H3K9, afetam a expressão de genes relacionados à homeostase vascular. Além disso, miRNAs e lncRNAs regulam processos essenciais na progressão da aterosclerose e insuficiência cardíaca. Por exemplo, o miR-126 está envolvido na angiogênese e proteção endotelial, enquanto o miR-21 tem sido associado à fibrose cardíaca e hipertrofia ventricular. Esses biomarcadores epigenéticos são detectáveis em fluidos biológicos, como sangue e saliva, possibilitando o desenvolvimento de testes não invasivos para estratificação de risco cardiovascular. A aplicabilidade clínica desses biomarcadores ainda enfrenta desafios, como a padronização de métodos de detecção e a validação de sua utilidade preditiva em diferentes populações. No entanto, a integração de biomarcadores epigenéticos com outros indicadores clínicos e genéticos poderá revolucionar a medicina personalizada, permitindo estratégias preventivas mais eficazes para pacientes em risco de eventos cardiovasculares adversos.
Palavras-chave: Biomarcadores. Epigenética. Doenças cardiovasculares. Metilação do DNA. MicroRNAs.

1. BREVE HISTÓRIA DA EPIGENÉTICA

Em 1942, biólogo inglês C.H. Waddington propôs, pela primeira vez, o uso do termo epigenética, que significa mudanças em sequências não genéticas. Na década de 1980, o biólogo molecular britânico R Holliday reformulou sistematicamente o termo em um artigo acadêmico, a partir do consenso de que a metilação do DNA pode alterar a atividade do gene[1]. Em 1990, ele redefiniu a epigenética como o estudo dos mecanismos temporais e espaciais, pelos quais os genes atuam durante o desenvolvimento de organismos complexos[2]. Uma nova definição ocorreu em 1996, quando o geneticista americano Athur D. Riggs e outros pesquisadores consideraram a epigenética como as mudanças genéticas causadas por mitose ou meiose na função dos genes sem alterar a sequência genética[3,4]. O ajuste estrutural da região cromossômica, que faz com que ela se expresse, emita sinal ou mantenha um estado de atividade alterado, foi a definição encontrada, em 2007, pelo geneticista britânico SA Bird[5].

Em uma conferência de Spring Harbor, realizada em 2008, a natureza da epigenética foi reconhecida como alterações cromossômicas que causaram fenótipo hereditário estável na ausência de alterações na ordem do DNA. Com a extensão das pesquisas nessa área, o National Institutes of Health (NIH), em 2013, consideraram que a epigenética incluía alterações herdadas na atividade e expressão gênica de células ou indivíduos e mudanças estáveis, de longo prazo e não herdadas no nível potencial de transcrição celular. Atualmente, o conceito amplamente

aceito da epigenética é o estudo dos processos moleculares herdáveis que afetam a expressão gênica sem causar mudanças na sequência de bases na molécula de DNA[6].

Os mecanismos epigenéticos são descobertos e amplamente aceitos, pois regulam a expressão gênica, sem alterar a sequência de DNA por modificações covalentes feitas em proteínas histonas e ácidos nucléicos, que regulam cooperativamente a estrutura da cromatina. As regulações epigenéticas são reversíveis e dinamicamente reguladas pela expressão gênica. Isso indica que os mecanismos epigenéticos podem desempenhar papéis mais importantes na biologia. Também abre a possibilidade de desenvolver medicamentos epigenéticos para determinadas doenças[6].

2. MECANISMOS REGULATÓRIOS EPIGENÉTICOS

2.1 Metilação do DNA

A metilação do DNA é uma modificação normal e universal em células eucarióticas. É também a principal forma epigenética de regulação da expressão gênica em mamíferos. Existem várias formas de modificação metilada, mas a maioria delas ocorre em ilhas de citosina fosfato guanina (CpG) na região promotora do gene. A metilação do DNA é um importante mecanismo epigenético. Ela pode transferir informações genéticas para o DNA da prole por meio da regulação das metiltransferases de DNA (DNMTs)[7].

As DNA metilases podem ser divididas em três categorias de acordo com seus papéis na metilação do DNA: enzimas *writers*, enzimas *erasers* e enzimas *readers*. As enzimas *writers* catalisam a adição de grupos metil aos resíduos de citosina, incluindo DNMT1, DNMT3a e DNBT3b. Embora essas enzimas tenham grande domínio regulatório N-terminal e domínio catalítico c-terminal, existem diferenças nos padrões de função e expressão[7].

O DNMT1 pode não apenas imitar com precisão o padrão de metilação original antes da replicação do DNA, mas também reparar a metilação do DNA[8]. Também conhecidos como DNMT de novo, o DNMT3a e o DNMT3b podem introduzir metilação no DNA nu e estabelecer um novo padrão de metilação para o DNA não modificado. Direcionados a sequências específicas de DNA, eles podem ser mediados por fatores de transcrição. Além disso, regulam a metilação do DNA sintético de novo. Os DNMTs podem se ligar a componentes de fatores de transcrição ou complexos repressores para direcionar a metilação do DNA. A ligação do fator de transcrição é capaz de ajudar a proteger os locais CpG da metilação de novo. A função da enzima *eraser* é modificar e remover grupos metil[9].

A desmetilação do DNA pode ocorrer ativa ou passivamente. A desmetilação passiva significa que a manutenção de DNMTs durante a mitose não consegue metilar a fita de DNA recém-sintetizada. No entanto, o mecanismo molecular que catalisa a desmetilação ativa do DNA não foi elucidado. As enzimas *readers*, por sua vez, podem reconhecer e ligar grupos metil para afetar a expressão gênica. As proteínas no domínio estrutural das enzimas de leitura (adaptadores) estão envolvidas principalmente na expressão gênica. A principal função desses domínios estruturais é recrutar fatores relacionados ao progresso do metabolismo do DNA, incluindo replicação do DNA, transcrição, recombinação do DNA e reparo de danos ao DNA[9].

Três famílias de proteínas reconhecem a metilação do DNA: a proteína do domínio de ligação ao metil-CPG (MBD), a proteína UHRF e a proteína dedo de zinco. A proteína MBD contém um domínio de ligação metil-CPG (MBD) conservado, que tem uma alta afinidade por um único sítio CpG metilado, enquanto a família MBD inclui MeCP2, a primeira proteína de ligação a metila a ser identificada, assim como MBD1, MBD2, MBD3 e MBD4[10,11]. A família de proteínas UHRF mantém a metilação do DNA ligando-se ao DNMT1, visando o DNA semimetilado e a família de proteínas dedo de zinco consiste em Kaiso, ZBTB4 e ZBTB38, que inibem a transcrição de modo dependente da metilação do DNA[12,13].

2.2 Modificação de histonas

A modificação de histonas se refere é um processo relacionado à metilação, acetilação, fosforilação, adenilação, ubiquitinação e ribosilação de difosfato de adenosina, sob a ação de enzimas relacionadas. Pode alterar o estado solto ou aglutinante da cromatina, afetando a afinidade entre as histonas e as fitas duplas de DNA. A regulação gênica também pode influenciar a afinidade entre outros fatores de transcrição e promotores de genes estruturais. Entre eles, a metilação e a acetilação de histonas são bem estudadas[14].

2.2.1 Metilação de histonas

A metilação das histonas é uma das modificações pós-transcricionais mais importantes. A histona metiltransferase está envolvida na regulação da metilação das histonas, que transfere grupos metil para resíduos de histonas lisina usando S-adenosina metionina como substrato. O sítio de metilação está no átomo de N da cadeia lateral de lisina e arginina. A metilação comum de histonas inclui metilação H3K4, metilação H3K9 e metilação H3K27. A metilação da lisina é relativamente estável na regulação da expressão gênica, enquanto a metilação dos resíduos de lisina, no quarto sítio de H3, está associada à ativação gênica e a metilação dos resíduos de lisina, no 9º e 27º sítios, ao silenciamento gênico[15].

A metilação da histona arginina é um marcador relativamente dinâmico, relacionada à ativação gênica. A perda de metilação da arginina em H3 e H4 tem relação com o silenciamento gênico. A metilação da histona H3K4 se concentra principalmente em regiões de transcrição ativa, como o local de início da transcrição, regiões promotoras e intensificadoras. H3K4me1 foi enriquecido na região intensificadora e correlacionado com H3K27ac ou H3K27me3, marcando potenciadores ativos ou inibitórios, respectivamente[15]. A metilação da histona H3K9, especialmente H3K9me2 e histona 3 lisina 9 trimetilada (H3K9me3), geralmente regula a formação de heterocromatina e a inibição gênica. SUV39H1 e SUV39H2, por sua vez, catalisam a formação de H3K9me2 e H3K9me3. O intensificador do zeste homólogo-2 (EZH2) pode metilar H3K27, causando silenciamento de genes relacionados[16,17].

2.2.2 Acetilação de histonas

A acetilação das histonas ocorre nos locais de lisina mais conservados no terminal N de H3 e H4. É coordenado por histonas acetiltransferases (HAT) e histonas desacetilases (HDACs). A acetilação pode regular a transcrição gênica por meio de seus efeitos nas cargas de histonas e proteínas que interagem. Portanto, a acetilação de histonas é considerada um marcador ativo de histonas. Em 1996, os pesquisadores descobriram o HAT P300 e a proteína de ligação ao elemento de resposta AMP cíclico (CBP). O CBP se liga ao P300 para formar o complexo CBP/P300, que recruta outros HAT, como o PCAF (fator relacionado ao P300/CBP). Segundo as semelhanças estruturais e substratos das moléculas de HDAC, a família HDACs pode ser dividida em quatro categorias, sendo os HDAC1, 2, 3 e 8 pertencentes a proteínas semelhantes a RPD3 de classe I; os HDACs de classe II, divididos em duas subclasses: Classe IIa (HDAC4, 5, 7 e 9) e Classe IIb (HDAC6 e HDAC10); os HDACs de classe III, que são desacetilases dependentes de nicotinamida adenina dinucleotídeo (NAD+), incluindo sirtuína (SIRT)1-SIRT7; e a proteína de classe IV, correspondente ao HDAC11[18].

Existem muitos resíduos de lisina nas histonas que podem ser acetilados, como H3K4, H3K9, H3K27, entre outros. A acetilação da lisina regula as mudanças funcionais nas proteínas, alterando sua estrutura ou afinidade por outros parceiros de ligação. Portanto, a acetilação da lisina pode regular o câncer, doenças cardiovasculares e outras doenças[19,20]. Na lisina acetiltransferase (KATs), o P300 é um coativador de transcrição, que regula a expressão gênica ativando o KAT intrínseco. Além disso, descobriu-se que os HDACs desempenham um papel importante nos processos patológicos de inflamação, hipertrofia cardíaca e insuficiência cardíaca[21-23].

2.3 RNAs não codificantes

Os RNAs não codificantes correspondem a RNAs que não codificam proteínas, incluindo RNAs ribossômicos, RNAs de transporte, pequenos RNAs nucleares, pequenos RNAs nucleolares, microRNAs (miRNAs), mRNA e outras funções conhecidas, bem como aqueles com funções desconhecidas. Esses RNAs têm uma característica comum: podem ser transcritos do genoma, mas não traduzidos em proteínas, desempenhando suas respectivas funções biológicas no nível do RNA. Os RNAs não codificantes são divididos em três categorias, de acordo com seu comprimento[24]:

- <50 nt – miRNA, pequenos RNAs interferentes, entre outros;
- 50–500 nt – RNA ribossômico, RNA de transporte, RNA nuclear pequeno, RNA nucleolar pequeno, entre outros;
- >500 nt – ncRNAs longos semelhantes a mRNA, RNAs longos não codificantes (lncRNAs) sem caudas de poliadenilato, entre outros.

2.3.1 miRNAs

Os miRNAs são uma classe importante de pequenos ncRNAs, com cerca de 22 nucleotídeos de comprimento, encontrados em animais, plantas e alguns vírus. A maioria dos

genes de miRNAs é transcrita pela RNA polimerase II (Pol II) em grandes miRNAs primários (PRI-miRNAs), que contêm uma ou várias estruturas de anel de tronco, cada uma consistindo de cerca de 70 nucleotídeos. Os miRNAs desempenham um papel na regulação pós-transcricional da expressão gênica[24].

Os níveis de transcrição são regulados por modificações epigenéticas específicas do tecido. Assim, os genes de miRNA não são apenas alvos de modificações epigenéticas, como a metilação do DNA, mas também reguladores de DNMTs e HDACs[24]. Os miRNAs não só ocupam uma posição importante na progressão de DCVs, como a hipertrofia cardíaca e a fibrose das células miocárdicas, como também a hipertrofia cardíaca. Os miRNAs também podem servir como alvos terapêuticos para doenças[25,26].

2.3.2 LncRNAs

LncRNAs são nucleotídeos com mais de 200 de comprimento, que não podem ser convertidos em proteínas. São baseados no mecanismo de função, divididos em ncRNAs ativados com propriedades semelhantes a intensificadores (ncRNA-a); RNAs endógenos competitivos (ceRNAs); transcritos primários para mi- e piRNAs. Os NcRNAs-a regulam positivamente os genes próximos, que são a principal diferença dos RNAs intensificadores (eRNAs). Os ceRNAs compartilham uma sequência com o transcrito que codifica a proteína e podem se ligar competitivamente às suas moléculas reguladas, para desempenhar uma melhor sua função[27].

O LncRNA regula os padrões de expressão gênica, alterando a estrutura da cromatina e a acessibilidade ao DNA, por meio de mecanismos moleculares, como sinalização e orientação[28]. Os lncRNAs, por sua vez, têm alta especificidade funcional ao participarem e regularem vários processos celulares, como metilação do DNA e modificação de histonas[29]. Além disso, os LncRNAs não apenas regulam as DCVs, mas também são cada vez mais importantes na progressão de doenças relacionadas ao sangue[28].

2.3.3 RNAs circulares

Os RNAs circulares (CirRNAs) são moléculas de RNA endógenas longas e não codificantes, com loops de RNA covalentemente fechados de fita simples, sem extremidades 5'-Cap e 3'-poli(A). Com o desenvolvimento da tecnologia de sequenciamento, vários tipos de cirRNAs foram descobertos e identificados. Existem quatro subtipos principais[30]:

- cirRNAs de éxons (ecircRNAs), derivados de éxons únicos ou múltiplos;
- cirRNAs circulares do tipo íntron, que contêm apenas íntrons;
- cirRNAs do tipo éxon íntron (EIciRNAs), que consistem em éxons e íntrons.

Atualmente, a maioria dos cirRNAs identificados são ecircRNAs.

Dados sugerem que cirRNAs exercem suas funções regulatórias, por meio dos seguintes mecanismos[31]:

- Atuando como esponjas de miRNA – os cirRNAs regulam a expressão de genes-alvo e a tradução de mRNA, interagindo com o miRNA;
- Como um andaime de proteína – os cirRNAs podem se ligar a proteínas de ligação ao RNA ou proteínas funcionais para regular sua função e transporte;
- Como uma importante molécula de regulação transcricional – CircEIF3J e circPAIP2 interagem com os complexos U1snRNA e RNA polimerase II para aumentar a atividade transcricional;
- Como um modelo para a síntese de proteínas – pode participar da tradução de proteínas.

Os cirRNAs são difundidos e diversos em células eucarióticas, mas relativamente estáveis no citoplasma[32,33]. Podem ser co-transcritos e pós-transcritos, por um processo de splicing reverso ou splicing circular cabeça-cauda, no qual o éxon a jusante se une na ordem inversa ao éxon a montante[34]. Além disso, se transformam em RNA linear, visando o miRNA e regulando a expressão gênica. O cirRNA é mais estável do que as isoformas lineares de RNA, pois não possui um terminal acessível que possa resistir à exonuclease do RNA. Considera-se que o mecanismo funcional do cirRNA é alterar o nível de miRNA livre em esponjas, interagindo com o miRNA e, em seguida, regulando a expressão de proteínas relacionadas à doença. Ele também está envolvido na regulação da progressão de DCVs e autoimunes. Portanto, pode ser usado como uma das estratégias potenciais para diagnóstico clínico e tratamento de doenças[35].

3. MODIFICAÇÕES EPIGENÉTICAS EM DOENÇAS CARDIOVASCULARES

A DCV continua sendo a principal causa de morte no mundo, e métodos mais sensíveis e escaláveis para detectar o risco precoce e sua presença são necessários para melhor prevenir e melhorar a sobrevivência de eventos cardiovasculares. Pesquisas mostraram que métodos de diagnóstico baseados em inteligência artificial (IA), combinados com efeitos epigenéticos (metilação de DNA), podem ser traduzidos em métodos clinicamente aplicáveis[36]. Estudos mostraram a importância das modificações epigenéticas no desenvolvimento de DCVs[37-40].

Ao longo dos anos, foi descoberta uma forte associação entre modificações epigenéticas e a expressão de genes reguladores em inúmeras doenças, incluindo doença cardíaca congênita, cardiomiopatia, hipertensão e aterosclerose. Importante mencionar que terminologias técnicas, como modificações epigenéticas, devem ser definidas quando usadas pela primeira vez. O mecanismo e o desenvolvimento de DCVs envolvem o status de modificação epigenética anormal dos principais genes reguladores. Esses genes podem ser alvos para avaliar a progressão de doenças cardiovasculares[6].

A doença cardíaca congênita (CHD) surge de anomalias no coração e na formação de grandes vasos sanguíneos durante o desenvolvimento embrionário, apresentando uma ameaça significativa para bebês e crianças. Avanços na compreensão dos mecanismos moleculares do desenvolvimento cardíaco identificaram genes-chave envolvidos no controle transcricional, sinalização e morfogênese, com alguns envolvidos no desenvolvimento de defeitos cardíacos congênitos. No entanto, o sequenciamento do genoma sozinho não pode prever ou curar a CHD. Além da genética, a epigenética desempenha um papel relevante no desenvolvimento cardíaco, com evidências crescentes sugerindo sua desregulação na patogênese da CHD [41].

A etiologia dos defeitos cardíacos congênitos (CHD) é complexa e multifatorial, com 80% dos casos atribuídos à interação entre fatores genéticos e ambientais. Os fatores genéticos incluem distúrbios de gene único, distúrbios cromossômicos e distúrbios de gene duplo. A síndrome de Holt-Oram e a síndrome de Mafonte são exemplos de defeitos de gene único que podem causar fenótipos de CHD[42]. Defeitos cromossômicos, incluindo síndrome de Down e trissomia 18, são contribuintes comuns[43].

Defeitos de dois genes envolvem deformidades estruturais cardiovasculares[44]. Fatores de risco ambientais maternos, como diabetes mellitus gestacional, deficiências alimentares, uso de drogas, idade materna, tabagismo, obesidade, doenças febris durante a gravidez, consumo de álcool e infecções virais, foram associados ao desenvolvimento de CHD na prole[45].

As modificações epigenéticas regulam a expressão genética, alterando a estrutura local da cromatina e influenciando as interações entre a cromatina e as proteínas de ligação ao DNA. Diferenças na metilação do DNA foram observadas nos corações de embriões entre E11.5 e E14.5, com correlações com a expressão genética alterada[46]. Por exemplo, a regulação negativa da hialuronana sintase 2 (Has2) em E14.5 foi associada à metilação do intensificador mediada pela DNA metiltransferase 3b. Os níveis de metilação de APOA5 e PCSK9 eram elevados em neonatos com estenose da valva aórtica (EVA), indicando fatores de risco para doença cardíaca congênita em adultos[47].

Pacientes com tetralogia de Fallot (TOF) e defeitos do septo ventricular congênitos (DSV) exibiram hipermetilação na região promotora da proteína sintase oxidativa do citocromo C (SCO2)[48]. Em várias doenças, incluindo câncer colorretal avançado e neoplasia intraepitelial cervical de alto grau, estudos demonstraram o valor prognóstico e preditivo da metilação do LINE-1[49,50]. Descobriu-se que a hipermetilação materna do DNA do LINE-1 está relacionada a um risco aumentado de doença arterial coronariana (DAC) não sindrômica. Os fatores de risco maternos estão ligados à metilação atípica do DNA, que subsequentemente resulta no desenvolvimento de doença cardíaca coronária[51].

O metil para metilação do DNA nas células é fornecido pelo ácido fólico, uma vitamina B. O metabolismo anormal do folato materno coloca o feto em risco de DAC se a deficiência de folato resultar em hiper-homocisteinemia. A metilenotetra-hidrofolato redutase (MTHFR) é uma enzima importante no metabolismo do folato[52]. A mutação MTHFR C677T está associada a até 50% de certas DCCs[53].

Estudos usaram a análise de enriquecimento da Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG), a análise da Gene Ontology (GO) e a análise da via KEGG para identificar 9625 genes diferencialmente metilados, associados às principais vias de desenvolvimento cardíaco. Entre estes, a análise GO revelou uma forte associação entre a metilação pré-natal do DNA placentário e a doença cardíaca congênita (CHD), com certos genes, como TLL1, CRABP1, FDFT1 e PCK2, localizados dentro das regiões diferencialmente metiladas, sendo associados a fenótipos clínicos[48].

As modificações de histona também surgiram como reguladores potentes da estrutura da cromatina e do controle transcricional durante o desenvolvimento do coração. Elas podem afetar a estrutura da cromatina e, na sequência, regular a disponibilidade de fatores de transcrição e complexos de iniciação, levando à ativação ou silenciamento de genes[54]. Experimentos de knockout destacaram os papéis críticos de várias enzimas modificadoras de histona no desenvolvimento do coração[55]. A nomenclatura para modificações de histona é relacionada ao tipo particular de histona, ao tipo e localização de aminoácido e ao tipo modulador[56].

As modificações de histona são influenciadas por fatores *writers*, como metiltransferases e acetiltransferases, fatores *erasers*, como desmetilases e desacetilases, e fatores *readers*, como proteínas efetoras que identificam locais de bandas específicos. Mudanças aberrantes nesses fatores estão ligadas ao desenvolvimento de DAC. É importante observar que os termos técnicos sejam explicados quando usados inicialmente. Um estudo identificou mutações de novo significativas em genes *writers*, *erasers* e *readers* da metilação de H3K4 durante a metilação de H3K4 ou ubiquitinação de H2BK120[57].

Essas descobertas sugerem um papel patogênico potencial da metilação anormal de histona na DAC[57]. WDR5 é um componente fundamental do complexo metiltransferase de lisina humana (MLL) e metiltransferase de histona SET1 H3K4, abrangendo domínios estruturais SET. Este complexo é reconhecido como um intérprete da metilação de H3K4[58]. A síndrome de Wolf-Hirschhorn (WHS), caracterizada por falha de crescimento e disfunção orgânica, está ligada à deleção de WHSC1, uma proteína candidata[59].

RNAs não codificantes, incluindo RNAs não codificantes longos (LncRNAs) e microRNAs (miRNAs), desempenham papéis essenciais na regulação da expressão gênica. Enquanto os miRNAs interagem principalmente com o mRNA para reprimir a tradução, os LncRNAs podem se envolver diretamente com complexos de remodelação da cromatina para regular a transcrição. Estudos identificaram expressão irregular de miRNA em pacientes com TOF, com miR-421 sendo implicado na regulação de SOX4[60].

A superexpressão de miR-424 foi associada ao aumento da proliferação e diminuição da expressão de HAS2 e NF1 em cardiomiócitos do ventrículo direito de pacientes com TOF[61]. Além disso, os miRNAs são promissores para preservar e corrigir a função cardíaca em pacientes com doença cardíaca estrutural, pois são importantes para a proliferação, maturação e remodelação patológica dos cardiomiócitos[62].

Avanços têm se concentrado na utilização de biomarcadores epigenéticos para o diagnóstico de CHD[63]. Padrões aberrantes de metilação de DNA e miRNAs circulantes estão sendo investigados como potenciais indicadores de diagnóstico. Em casos de tetralogia de Fallot (TOF), um ensaio de metilação em todo o genoma identificou 25 genes com alta precisão preditiva, incluindo aqueles associados ao desenvolvimento cardíaco[64]. Uma abordagem semelhante em casos isolados de defeito do septo ventricular (DSV) revelou 80 locais CpG em 80 genes altamente precisos na previsão de DSV[65].

Os miRNAs circulantes, como hsa-let-7a e hsa-let-7b, demonstram valor diagnóstico para defeitos do septo atrial, e um painel de miRNAs séricos maternos, incluindo miR-19b, miR-22, miR-29c e miR-375, mostra-se promissor para o diagnóstico precoce de CHD fetal. Apesar dessas descobertas, a identificação de biomarcadores específicos e confiáveis não foi confirmada. Mais pesquisas são essenciais para estabelecer a utilidade clínica desses biomarcadores epigenéticos no diagnóstico de CHD[66,67].

3.1 Cardiomiopatia

As cardiomiopatias constituem um grupo de doenças miocárdicas caracterizadas por hipertrofia ou dilatação ventricular anormal, com etiologias complexas e variadas. Embora a base genética de todas as cardiomiopatias seja um dado adquirido, a complexidade dos fatores genéticos aumenta a dificuldade envolvida no tratamento da doença. Pesquisas revelaram que os fenótipos da cardiomiopatia são influenciados não apenas por variações genéticas dentro da sequência de codificação do DNA, mas também pelo estado funcional do próprio genoma. Consequentemente, os estudos epigenéticos têm se concentrado em elucidar mudanças na expressão gênica resultantes de mecanismos regulatórios[68].

A cardiomiopatia diabética (CD) representa uma das complicações mais graves do diabetes, sendo uma condição multifatorial e heterogênea marcada pela dilatação do ventrículo esquerdo e função miocárdica prejudicada. Devido às variações em todo o genoma na expressão genética, as alterações epigenéticas ajudam a entender a patogênese das cardiomiopatias. Mudanças dinâmicas na metilação do DNA durante o desenvolvimento cardíaco e a doença são

críticas para a diferenciação celular. Estudos revelaram que a metilação do DNA está associada à cardiomiopatia[69]. O estudo de Movassagh et al[70], por exemplo, forneceu um perfil de metilação do DNA em todo o genoma de corações em estágio terminal em indivíduos normais e pacientes com cardiomiopatia. Eles também demonstraram a associação entre metilação do DNA e cardiomiopatia.

É importante ressaltar que o cálcio (Ca2+2+) desempenha um papel importante na regulação da função cardíaca sistólica e diastólica na CD. Anormalidades na adenosina trifosfatase de cálcio do retículo sarcoendoplasmático (SERCA2a) – essencial para o Ca2+2+transporte durante a contratilidade cardíaca – foram identificados como um mecanismo patogênico de insuficiência cardíaca em CD. Alterações na metilação dos sítios CpG na região promotora de SERCA2a afetam o Ca miocárdico2+2+concentração e função por meio de sua atividade. Essas descobertas indicam o potencial dos padrões de metilação do DNA como novos biomarcadores epigenéticos para o diagnóstico de CD[71,72].

Cardiomiopatia restritiva (MCR) é definida como uma cardiomiopatia caracterizada por disfunção diastólica restritiva ventricular, com volumes diastólico final e sistólico final ventriculares normais ou reduzidos, e exclui cardiomiopatia isquêmica, doença cardíaca valvular, doença pericárdica e doença cardíaca congênita. É causada por um gene cTnI mutado. Uma mutação cTnI foi relatada e validada em modelos animais de cardiomiopatia restritiva em uma família mutante cTnI[73,74].

A MCR tem um impacto sério na vida e saúde das crianças. As modificações epigenéticas mediadas por histonas desacetilases (HDACs) desempenham um papel importante no desenvolvimento e na doença cardíaca. No entanto, o papel das modificações epigenéticas na disfunção diastólica não é bem compreendido. Estudos indicaram que camundongos cTnI com knockout cardíaco específico apresentam disfunção diastólica aguda cerca de 17–18 dias após o nascimento[75].

Mecanismos epigenéticos, especificamente mudanças na acetilação da histona, foram envolvidos na expressão de cTnI e ssTnI em estudos[74,76]. A metilação do DNA tem um impacto negativo na expressão desses genes. Uma diminuição gradual na acetilação da histona H3 na região SURE a montante da ssTnI foi observada, além das mudanças nos níveis de metilação do DNA. Isso é uma indicação do envolvimento dos níveis de acetilação da histona H3 na regulação do silenciamento da expressão da ssTnI[76].

O nível de acetilação da histona H3 na região-chave do promotor da cTnI apresentou tendências idênticas, indicando seu envolvimento no mecanismo regulador da redução da expressão da cTnI[75]. Portanto, é incerto se a manipulação dos níveis de acetilação da H3 nas regiões promotoras da ssTnI e da cTnI pode ser usada para regular sua expressão. Também não está claro se o aumento da expressão de cTnI e o reinício de ssTnI podem melhorar a disfunção diastólica[74-76].

Estudos têm demonstrado uma correlação significativa entre modificações de histona e o início de CD. Por exemplo, níveis de trimetilação de lisina H3 de histona nas posições IV e dimetilação de lisina H3 na posição IX geralmente exibem diminuições no tecido cardíaco de CD, em comparação com corações normais[77]. Em eucariotos, existem quatro classes de genes de acetilase (HDAC) identificados. O knockout cardíaco específico de HDAC1 e HDAC2 leva à letalidade neonatal e à regulação positiva de genes relacionados a CD, incluindo aqueles que codificam proteínas contráteis específicas do músculo esquelético e vias de cálcio[78]. No entanto, o papel preciso da acetilação de histona no desenvolvimento de DCM permanece incompletamente compreendido[77,78].

3.2 Hipertensão

Embora os mecanismos que regulam a pressão arterial tenham sido estudados durante muitos anos em humanos e em modelos animais, não foi possível identificar os genes e variantes relevantes ligando genes únicos ou polimorfismos genéticos à hipertensão[79]. Estudos de associação genômica ampla (GWAS), conduzidos na Europa e nos Estados Unidos, relataram associações entre mais de 10 loci gênicos e pressão arterial, mas ainda há muitas outras variantes genéticas a serem descobertas[80].

É bem sabido que a sequência de DNA de um gene é apenas um molde e que cada célula de um organismo superior deve ligar ou desligar sua informação genética instrucional, por meio de modificações epigenéticas de todo o genoma, de modo que todo o conjunto de genes expresse uma diversidade de células e tecidos. Além de regular a expressão e a herança genética, as modificações epigenéticas desempenham um papel importante na prevenção e no tratamento de uma ampla gama de doenças crônicas, e essas regulamentações são acessíveis

e hereditárias[81]. No entanto, o GWAS também identificou alguns loci de suscetibilidade genética à hipertensão que têm pouco efeito na pressão arterial da população, um fenômeno conhecido como deleção genética[82].

A epigenética fornece uma inter-relação entre o ambiente e o DNA nuclear. Por meio dos processos de glicólise e fosforilação oxidativa mitocondrial (OXPHOS), o metabolismo mitocondrial celular produz energia[83]. Os genes bioenergéticos requerem cis e trans-regulação do DNA mitocondrial e estão presentes tanto na cromatina quanto no DNA mitocondrial[84]. Quando o sistema bioenergético converte energia térmica do ambiente em abundância de ATP, há um aumento nos níveis de fosforilação e acetilação da cromatina, juntamente com a replicação e transcrição do DNA mitocondrial. Por outro lado, quando a conversão de energia é limitada, a fosforilação e a acetilação são perdidas, resultando na inibição da expressão gênica[85]. A fosforilação e a acetilação desempenham um papel essencial na regulação da sinalização celular. Essa interação entre o ambiente e a epigenética contribui para o fenótipo clínico de distúrbios regulados epigeneticamente[83-85].

Na última década, evidências mostraram que mecanismos epigenéticos, como modificações de DNA ou histona, desempenham um papel importante na regulação da expressão gênica em várias doenças[86]. A metilação do DNA pode induzir mudanças estruturais na cromatina, recrutando a proteína de ligação ao metil CpG (MeCP) e HDAC[87]. Foi demonstrado que o MeCP2 interage com a DNA metiltransferase (DNMT). A expressão aberrante de DNMT e MeCP2 pode afetar os níveis de metilação do DNA, levando a fenótipos de doenças[88,89].

No entanto, o desenvolvimento e o início da hipertensão estão associados à metilação do DNA. Metilação e desmetilação de genes, como 11ββesteroide desidrogenase 2 (11ββ-HSD-2), enzima conversora de endotelina 1 (ECE-1) e AT1b afetam a expressão de enzimas e receptores metabólicos[90]. Isso leva ao desenvolvimento de hipertensão pela ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, causando retenção renal de sódio. Considera-se que a metilação do receptor de angiotensina II tipo 1b (AT1b) tenha um efeito regulador no início e desenvolvimento da hipertensão. Assim, seu baixo nível de metilação pode ser um fator contribuinte para a hipertensão[91].

Foi descoberto que as modificações de histona também estão associadas à hipertensão. Pesquisas sugerem que alterações epigenéticas em histonas podem contribuir para o desenvolvimento de hipertensão[92]. A acetilação de histona foi relacionada à ativação de genes e replicação de DNA[93]. Foi relatado que a estimulação de melatonina aumenta a acetilação de histona H3. Além disso, a melatonina promove a excitabilidade central na medula ventrolateral rostral (RVLM) da medula oblonga e regula a pressão arterial elevada[94].

O RNA interferente pequeno (siRNA) se tornou uma ferramenta importante para regular a expressão genética. A interferência de RNA (RNAi) envolve o uso de RNA fita dupla (dsRNA) para degradar ou impedir a tradução de um mRNA de gene alvo, resultando no silenciamento específico da expressão do gene alvo. O silenciamento direcionado ao siRNA de p22phox (sip22phox) foi relatado como inibidor da resposta contrátil de células musculares lisas induzidas pela NADPH oxidase Ang II[95]. O silenciamento de RNA também atenua os níveis de fosforilação oxidativa induzidos por Ang II e sua resposta de aumento progressivo[96].

3.3 Aterosclerose

A aterosclerose é uma doença inflamatória crônica, caracterizada pela deposição de lipídios, resultando em eventos cardiovasculares agudos, como infartos do miocárdio e acidente vascular cerebral[97]. O desenvolvimento e a ruptura da placa aterosclerótica são os principais responsáveis por esses eventos cardiovasculares. Uma melhor compreensão das modificações epigenéticas tem o potencial de elucidar ainda mais a patogênese da aterosclerose, pois podem servir como uma ponte entre fatores ambientais e genéticos[98].

As modificações epigenéticas desempenham um papel relevante na regulação da expressão gênica e na alteração da função de proteínas e células em resposta a estímulos externos. Estudos destacaram a ligação causal entre estresse e aterosclerose, determinada por padrões epigenéticos de regulação da expressão gênica[99]. Os fatores de risco para aterosclerose incluem mutações epigenéticas em células endoteliais, células musculares lisas e macrófagos. Portanto, um estudo abrangente dos mecanismos regulatórios epigenéticos da aterosclerose pode gerar novas estratégias terapêuticas e alvos moleculares para a prevenção e tratamento desta condição[98,99].

A metilação do DNA está envolvida em vários processos biológicos, incluindo a regulação da expressão gênica, impressão, embriogênese, diferenciação celular e desenvolvimento em organismos superiores. Estudos confirmaram que aberrações de metilação

do DNA em todo o genoma estão associadas ao desenvolvimento de aterosclerose. Foi proposto, no final da década de 1990, que padrões anormais de metilação do DNA promovem aterosclerose e que deficiências em folato, vitamina B6 e B12 – necessárias para a metilação – levam à hipometilação do DNA, contribuindo para o desenvolvimento de aterosclerose[100].

No início do desenvolvimento da aterosclerose, a parede arterial exibe hipometilação em todo o genoma e hipermetilação de promotores de genes específicos[101]. A hipometilação é conhecida por promover a proliferação de células musculares lisas vasculares[102]. Estudos mostraram que camundongos com uma deleção genética da metilenotetra-hidrofolato (MTHFR -/-) redutase e hiper-homocisteinemia exibem deposição de lipídios aórticos[103].

Foi descoberto que a exposição prolongada de células endoteliais da veia umbilical humana à lipoproteína de baixa densidade oxidada (ox-LDL) leva ao aumento da metilação do DNA mediada pelo receptor-1 da lipoproteína de baixa densidade oxidada semelhante a hemaglutinina (LOX-1), aumentando os efeitos antiapoptóticos em sua prole[104]. Portanto, um estudo aprofundado da metilação do DNA e seu significado biológico no desenvolvimento da aterosclerose fornecerá uma compreensão mais precisa da influência da metilação do DNA na ocorrência e progressão da aterosclerose[103,104].

As histonas sofrem várias modificações covalentes, incluindo acetilação, metilação, ubiquitinação, fosforilação, glicosilação e carbonilação, que coletivamente constituem o código da histona. A pesquisa em modificação de histona tem se concentrado principalmente na acetilação de histona. Como um processo patológico caracterizado por inflamação crônica, o fator nuclear-kappa B (NF-κκB) desempenha um papel fundamental na regulação dos genes envolvidos na inflamação. A ligação de IL-1ββ, TNF-a, NF-κκB e CBP desencadeiam a acetilação da histona, resultando na regulação positiva da expressão gênica inflamatória mediada por NF-κB e facilitando o recrutamento e ativação de células inflamatórias em placas[105].

A remodelação vascular mediada por células musculares lisas vasculares, um aspecto crítico do início e progressão da aterosclerose, também é regulada por modificações de acetilação de histona. As células endoteliais dentro de placas ateroscleróticas exibem expressão e atividade de HDAC-2 diminuídas. Além disso, a inibição de HDAC demonstrou exacerbar lesões de aterosclerose em Ldlr−/− de ratos[105]. HDAC-3 aumenta a atividade de Akt para sustentar a integridade endotelial, e sua regulação negativa leva a lesões graves de aterosclerose em ApoE−/− de camundongos[106]. A remodelação vascular mediada por células musculares lisas, essencial na progressão da aterosclerose, também é regulada por modificações de acetilação de histonas[107].

Foi descoberto que a inibição de HDAC-1, 2 e 3 dificulta a proliferação de células musculares lisas[108]. Além disso, os inibidores de HDAC bloqueiam a fosforilação de Rb induzida por CDK/ciclina, resultando na redução da expressão de genes alvo a jusante do fator de transcrição E2F, que controla o ponto de verificação G1-S e a proliferação celular[109]. Foi demonstrado que os inibidores de HDAC promovem a proliferação de células musculares lisas vasculares, induzidas por PDGF, em camundongos, inibindo a tioredoxina-1 e ativando a via de sinalização dependente de Akt[110]. O impacto diverso dos inibidores de HDAC e siRNAs nas reações inflamatórias e na multiplicação de células musculares lisas surge potencialmente de diferenças estruturais nos inibidores e na variedade de espécies de HDAC. Mais investigações são necessárias para elucidar seus mecanismos[108-110].

Os microRNAs (miRNAs) são expressos no sistema cardiovascular e estão relacionados a DCVs. Vários miRNAs, que são expressos em células endoteliais, macrófagos e células musculares lisas, foram descobertos como participantes da patogênese da aterosclerose. Por exemplo, a superexpressão de miR-33 em macrófagos demonstrou reduzir o efluxo de colesterol para ApoA1, enquanto a regulação positiva da expressão da proteína ABCA1 aumenta o efluxo de colesterol para ApoA[111]. Em modelos murinos, ApoE−/−/-miR-33−/− em camundongos apresentaram início de aterosclerose, dificultado pelo aumento dos níveis de HDLC e do efluxo de colesterol dos macrófagos via ABCA1 e ABCG1 em comparação com ApoE−/−/-miR-3+/++ em camundongos[112].

Outro estudo demonstrou que o miR-126 reprime a expressão de VCAM-1, inibindo a adesão de leucócitos às células endoteliais. Isso sugere que o miR-126 pode regular a inflamação vascular, controlando a expressão de moléculas de adesão[113]. Além disso, o miR-126 suprime a expressão de CXCL-12, reduzindo o número de macrófagos e células apoptóticas dentro das placas, promovendo a redução da área da lesão e da gravidade da inflamação[114].

À medida que a pesquisa sobre miRNAs na aterosclerose se aprofunda, miRNAs adicionais que regulam o desenvolvimento da aterosclerose serão identificados e seus mecanismos esclarecidos, oferecendo novos alvos e abordagens para a prevenção e tratamento

da aterosclerose. Embora estudos clínicos indiquem que os inibidores de HDAC são bem tolerados, análises adicionais de mecanismos regulatórios epigenéticos no desenvolvimento da aterosclerose e o desenvolvimento de medicamentos cardiovasculares, com especificidade e efeitos colaterais limitados, continuam sendo as áreas essenciais que justificam foco das pesquisas no futuro[108-114].

REFERÊNCIAS

1. Holliday R. Epigenetics: a historical overview. Epigenetics. 2006;1(2):76–80.

2. Holliday R. Epigenetics: an overview. Dev Genet. 1994;15(5):453–7.

3. Riggs AD, Porter TN. Overview of epigenetic mechanisms. In: Russo VEA, Martienssen R, Riggs AD, editors. Epigenetic Mechanisms of Gene Regulation. Cold Spring Harbor (NY): Cold Spring Harbor Laboratory Press; 1996. p. 29–45.

4. Riggs AD, Porter TN. Introduction. In: Russo VEA, Martienssen R, Riggs AD, editors. Epigenetic Mechanisms of Gene Regulation. Cold Spring Harbor (NY): Cold Spring Harbor Laboratory Press; 1996. p. 1–4.

5. Bird A. Perceptions of epigenetics. Nature. 2007;447(7143):396–8.

6. Cavalli G, Heard E. Advances in epigenetics link genetics to the environment and disease. Nature. 2019;571(7766):489–99.

7. Xie S, Wang Z, Okano M, Nogami M, Li Y, He WW, et al. Cloning, expression and chromosome locations of the human DNMT3 gene family. Gene. 1999;236(1):87–95.

8. Mortusewicz O, Leonhardt H, Cardoso MC. Recruitment of DNA methyltransferase I to DNA repair sites. Proc Natl Acad Sci U S A. 2005;102(25):8905–9.

9. Brenner C, Deplus R, Didelot C, Loriot A, Vire E, De Smet C, et al. Myc represses transcription through recruitment of DNA methyltransferase corepressor. EMBO J. 2005;24(2):336–46.

10. Nan X, Meehan RR, Bird A. Dissection of the methyl-CpG binding domain from the chromosomal protein MeCP2. Nucleic Acids Res. 1993;21(21):4886–92.

11. Hendrich B, Bird A. Identification and characterization of a family of mammalian methyl-CpG binding proteins. Mol Cell Biol. 1998;18(11):6538–47.

12. Achour M, Jacq X, Rondelet G, Alhosin M, Charlot C, Chataigneau T, et al. The interaction of the SRA domain of ICBP90 with a novel domain of DNMT1 is involved in the regulation of VEGF gene expression. Oncogene. 2008;27(16):2187–97.

13. Filion GJ, Zhenilo S, Salozhin S, Yamada D, Prokhortchouk E, Defossez PA. A family of human zinc finger proteins that bind methylated DNA and repress transcription. Mol Cell Biol. 2006;26(1):169–81.

14. Millán-Zambrano G, Burton A, Bannister AJ, Schneider R. Histone post-translational modifications—cause and consequence of genome function. Nat Rev Genet. 2022.
15. Creyghton MP, Cheng AW, Welstead GG, Kooistra T, Carey BW, Steine EJ, et al. Histone H3K27ac separates active from poised enhancers and predicts developmental state. Proc Natl Acad Sci U S A. 2010;107(50):21931–6.

16. Bannister AJ, Zegerman P, Partridge JF, Miska EA, Thomas JO, Allshire RC, et al. Selective recognition of methylated lysine 9 on histone H3 by the HP1 chromo domain. Nature. 2001;410(6824):120–4.

17. Rea S, Eisenhaber F, O'Carroll D, Strahl BD, Sun ZW, Schmid M, et al. Regulation of chromatin structure by site-specific histone H3 methyltransferases. Nature. 2000;406(6796):593–9.

18. Ogryzko VV, Schiltz RL, Russanova V, Howard BH, Nakatani Y. The transcriptional coactivators p300 and CBP are histone acetyltransferases. Cell. 1996;87(5):953–9.

19. Saba NF, Vadlamudi A, Liu Y, Sutlief E, Tang X, Chen Z, et al. Acetylated tubulin (AT) as a prognostic marker in squamous cell carcinoma of the head and neck. Head Neck Pathol. 2014;8(1):66–72.

20. McLendon PM, Ferguson BS, Osinska H, Bhuiyan MS, James J, McKinsey TA, et al. Tubulin hyperacetylation is adaptive in cardiac proteotoxicity by promoting autophagy. Proc Natl Acad Sci U S A. 2014;111(46):E5178–86.

21. Chan HM, La Thangue NB. p300/CBP proteins: HATs for transcriptional bridges and scaffolds. J Cell Sci. 2001;114(Pt 13):2363–73.
22. Kee HJ, Kim JR, Nam YS, Park HY, Shin S, Kim JY, et al. Trichostatin A prevents neointimal hyperplasia via activation of Krüppel-like factor 4. Vasc Pharmacol. 2011;55(3–4):127–34.

23. Yoon S, Kim M, Lee H, Kang G, Ahn H, Kim J, et al. PP2A negatively regulates the hypertrophic response by dephosphorylating HDAC2 S394 in the heart. Exp Mol Med. 2018;50(12):1–14.

24. Poddar S, Kesharwani D, Datta M. Interplay between the miRNome and the epigenetic machinery: implications in health and disease. J Cell Physiol. 2017;232(12):2938–45.

25. Reddy S, Zhao M, Hu DQ, Fajardo G, Hu S, Ghosh Z, et al. miR-21 is associated with fibrosis and right ventricular failure. JCI Insight. 2017;2(7):e91625.

26. Petrovic N, Ergun S. miRNAs as potential treatment targets and treatment options in cancer. Mol Diagn Ther. 2018;22(2):157–68.

27. St Laurent G, Wahlestedt C, Kapranov P. The landscape of long noncoding RNA classification. Trends Genet. 2015;31(5):239–51.

28. Quinn JJ, Chang HY. Unique features of long non-coding RNA biogenesis and function. Nat Rev Genet. 2016;17(1):47–62.

29. Wei JW, Huang K, Yang C, Kang CS. Non-coding RNAs as regulators in epigenetics. Oncol Rep. 2017;37(1):3–9.

30. Lou Z, Zhou C, Zhang X, Zhu C, He Y, Li J. Minor and major circRNAs in virus and host genomes. J Microbiol. 2021;59(4):324–31.

31. Yang T, Li Z, Jiang L, Wei Y, Li X, Han D, et al. Circle the cardiac remodeling with circRNAs. Front Cardiovasc Med. 2021;8:702586.

32. Bahn JH, Zhang Q, Li F, Chan TM, Lin X, Kim Y, et al. The landscape of microRNA, Piwi-interacting RNA, and circular RNA in human saliva. Clin Chem. 2015;61(1):221–30.

33. Hansen TB, Kjems J, Damgaard CK. Circular RNA and miR-7 in cancer. Cancer Res. 2013;73(18):5609–12.

34. Li J, Yang J, Zhou P, Le Y, Zhou C, Wang S, et al. Circular RNAs in cancer: novel insights into origins, properties, functions and implications. Am J Cancer Res. 2015;5(2):472–80.

35. Zhou Z, Sun B, Huang S, Zhao L. Roles of circular RNAs in immune regulation and autoimmune diseases. Cell Death Dis. 2019;10(7):503.

36. Dogan MV, Knight S, Dogan TK, Knowlton KU, Philibert R. External validation of integrated genetic-epigenetic biomarkers for predicting incident coronary heart disease. Epigenomics. 2021; 13: 1095–1112.

37. Radhakrishna U, Albayrak S, Alpay-Savasan Z, Zeb A, Turkoglu O, Sobolewski P, et al. Genome-Wide DNA Methylation Analysis and Epigenetic Variations Associated with Congenital Aortic Valve Stenosis (AVS). PLoS ONE. 2016; 11: e0154010.

38. Chen S, Jin Q, Hou S, Li M, Zhang Y, Guan L, et al. Identification of recurrent variants implicated in disease in bicuspid aortic valve patients through whole-exome sequencing. Human Genomics. 2022; 16: 36.

39. Zaidi S, Choi M, Wakimoto H, Ma L, Jiang J, Overton JD, et al. De novo mutations in histone-modifying genes in congenital heart disease. Nature. 2013; 498: 220–223.

40. Li J, Su T, Zou C, Luo W, Shi G, Chen L, et al. Long noncoding RNA H19 regulates porcine satellite cell differentiation through miR-140-5p/SOX4 and DBN1. Frontiers in Cell and Developmental Biology. 2020; 8: 518724.

41. Lüscher TF. Frontiers in congenital heart disease: pulmonary hypertension, heart failure, and arrhythmias. European Heart Journal. 2016; 37: 1407–1409.

42. van Ouwerkerk AF, Bosada FM, van Duijvenboden K, Houweling AC, Scholman KT, Wakker V, et al. Patient-specific TBX5-G125R variant induces profound transcriptional deregulation and atrial dysfunction. Circulation. 2022; 145: 606– 619.

43. Boss RD, Holmes KW, Althaus J, Rushton CH, McNee H, Mc- Nee T. Trisomy 18 and complex congenital heart disease: seek-ing the threshold benefit. Pediatrics. 2013; 132: 161–165.

44. Mozumdar N, Rowland J, Pan S, Rajagopal H, Geiger MK, Srivastava S, et al. Diagnostic Accuracy of Fetal Echocardiography in Congenital Heart Disease. Journal of the American Society of Echocardiography. 2020; 33: 1384–1390.

45. van der Bom T, Zomer AC, Zwinderman AH, Meijboom FJ, Bouma BJ, Mulder BJM. The changing epidemiology of congenital heart disease. Nature Reviews. Cardiology. 2011; 8: 50– 60.

46. Takizawa T, Nakashima K, Namihira M, Ochiai W, Uemura A, Yanagisawa M, *et al*. DNA methylation is a critical cell-intrinsic determinant of astrocyte differentiation in the fetal brain. Developmental Cell. 2001; 1: 749–758.

47. Chamberlain AA, Lin M, Lister RL, Maslov AA, Wang Y, Suzuki M, *et al*. DNA methylation is developmentally regulated for genes essential for cardiogenesis. Journal of the American Heart Association. 2014; 3: e000976.

48. Grunert M, Dorn C, Cui H, Dunkel I, Schulz K, Schoenhals S, et al. Comparative DNA methylation and gene expression analysis identifies novel genes for structural congenital heart diseases. Cardiovascular Research. 2016; 112: 464–477.

49. Kaneko M, Kotake M, Bando H, Yamada T, Takemura H, Minamoto T. Prognostic and predictive significance of long interspersed nucleotide element-1 methylation in advanced-stage colorectal cancer. BMC Cancer. 2016; 16: 945.

50. Barchitta M, Quattrocchi A, Maugeri A, Canto C, La Rosa N, Cantarella MA, et al. LINE-1 hypermethylation in white blood cell DNA is associated with high-grade cervical intraepithelial neoplasia. BMC Cancer. 2017; 17: 601.

51. Chowdhury S, Cleves MA, MacLeod SL, James SJ, Zhao W, Hobbs CA. Maternal DNA hypomethylation and congenital heart defects. Birth Defects Research. Part A, Clinical and Molecular Teratology. 2011; 91: 69–76.

52. Friso S, Choi SW, Girelli D, Mason JB, Dolnikowski GG, Bagley PJ, et al. A common mutation in the 5,10- methylenetetrahydrofolate reductase gene affects genomic DNA methylation through an interaction with folate status. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2002; 99: 5606–5611.

53. Ghaffar AAAA, Hamza MT, Ahmad AM. Factor V Leiden (FVL), Prothrombin G20210A and MTHFR C677T mutations among patients of Budd-Chiari Syndrome. QJM. 2023; 116: hcad069-178.

54. Chen S, Jin Q, Hou S, Li M, Zhang Y, Guan L, et al. Identification of recurrent variants implicated in disease in bicuspid aortic valve patients through whole-exome sequencing. Human Genomics. 2022; 16: 36.

55. Ow JR, Palanichamy Kala M, Rao VK, Choi MH, Bharathy N, Taneja R. G9a inhibits MEF2C activity to control sarcomere assembly. Scientific Reports. 2016; 6: 34163.

56. Halsall JA, Andrews S, Krueger F, Rutledge CE, Ficz G, Reik W, *et al*. Histone modifications form a cell-type-specific chromosomal bar code that persists through the cell cycle. Scientific Reports. 2021; 11: 3009.

57. Zaidi S, Choi M, Wakimoto H, Ma L, Jiang J, Overton JD, *et al*. De novo mutations in histone-modifying genes in congenital heart disease. Nature. 2013; 498: 220–223.

58. Wysocka J, Swigut T, Milne TA, Dou Y, Zhang X, Burlingame AL, *et al*. WDR5 associates with histone H3 methylated at K4 and is essential for H3 K4 methylation and vertebrate development. Cell. 2005; 121: 859–872.

59. Hajdu I, Ciccia A, Lewis SM, Elledge SJ. Wolf-Hirschhorn syndrome candidate 1 is involved in the cellular response to DNA damage. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2011; 108: 13130–13134.

60. Li J, Su T, Zou C, Luo W, Shi G, Chen L, *et al*. Long noncoding RNA H19 regulates porcine satellite cell differentiation through miR-140-5p/SOX4 and DBN1. Frontiers in Cell and Developmental Biology. 2020; 8: 518724.

61. Zhang J, Chang JJ, Xu F, Ma XJ, Wu Y, Li WC, *et al*. MicroRNA deregulation in right ventricular outflow tract myocardium in nonsyndromic tetralogy of fallot. The Canadian Journal of Cardiology. 2013; 29: 1695–1703.

62. Poller W, Dimmeler S, Heymans S, Zeller T, Haas J, Karakas M, *et al*. Non-coding RNAs in cardiovascular diseases: diagnostic and therapeutic perspectives. European Heart Journal. 2018;39: 2704–2716.

63. Wang G, Wang B, Yang P. Epigenetics in congenital heart disease. Journal of the American Heart Association. 2022; 11:e025163.

64. Radhakrishna U, Vishweswaraiah S, Veerappa AM, Zafra R, Albayrak S, Sitharam PH, et al. Newborn blood DNA epigenetic variations and signaling pathway genes associated with Tetralogy of Fallot (TOF). PLoS ONE. 2018; 13: e0203893.

65. Radhakrishna U, Albayrak S, Zafra R, Baraa A, Vishweswaraiah S, Veerappa AM, et al. Placental epigenetics for evaluation of fetal congenital heart defects: Ventricular Septal Defect (VSD). PLoS ONE. 2019; 14: e0200229.

66. Song Y, Higgins H, Guo J, Harrison K, Schultz EN, Hales BJ, et al. Clinical significance of circulating microRNAs as markers in detecting and predicting congenital heart defects in children. Journal of Translational Medicine. 2018; 16: 42.

67. Sun Y, Wang Q, Zhang Y, Geng M, Wei Y, Liu Y, et al. Multigenerational maternal obesity increases the incidence of HCC in offspring via miR-27a-3p. Journal of Hepatology. 2020; 73: 603–615.

68. Morival JLP, Widyastuti HP, Nguyen CHH, Zaragoza MV, Downing TL. DNA methylation analysis reveals epimutation hotspots in patients with dilated cardiomyopathy-associated laminopathies. Clinical Epigenetics. 2021; 13: 139.

69. Pepin ME, Ha CM, Crossman DK, Litovsky SH, Varambally S, Barchue JP, et al. Genome-wide DNA methylation encodes cardiac transcriptional reprogramming in human ischemic heart failure. Laboratory Investigation. 2019; 99: 371–386.

70. Movassagh M, Choy MK, Knowles DA, Cordeddu L, Haider S, Down T, et al. Distinct epigenomic features in end-stage failing human hearts. Circulation. 2011; 124: 2411–2422.

71. Makarewich CA, Munir AZ, Schiattarella GG, Bezprozvannaya S, Raguimova ON, Cho EE, *et al*. The DWORF micropeptide enhances contractility and prevents heart failure in a mouse model of dilated cardiomyopathy. eLife. 2018; 7: e38319.

72. Gorski PA, Jang SP, Jeong D, Lee A, Lee P, Oh JG, *et al*. Role of SIRT1 in modulating acetylation of the sarco-endoplasmic reticulum Ca2+-ATPase in heart failure. Circulation Research. 2019; 124: e63–e80.

73. van den Wijngaard A, Volders P, Van Tintelen JP, Jongbloed JDH, van den Berg MP, Lekanne Deprez RH, *et al*. Recurrent and founder mutations in the Netherlands: cardiac Troponin I (TNNI3) gene mutations as a cause of severe forms of hypertrophic and restrictive cardiomyopathy. Netherlands Heart Journal. 2011; 19: 344–351.

74. Zhao W, Wu X, Wang Z, Pan B, Liu L, Liu L, *et al*. Epigenetic regulation of phosphodiesterase 4d in restrictive cardiomyopathy mice with cTnI mutations. Science China. Life Sciences. 2020; 63: 563–570.

75. Pan B, Quan J, Liu L, Xu Z, Zhu J, Huang X, *et al*. Epigallocatechin gallate reverses cTnI-low expression-induced age-related heart diastolic dysfunction through histone acetylation modification. Journal of Cellular and Molecular Medicine. 2017; 21:2481–2490.

76. Zhao W, Liu L, Pan B, Xu Y, Zhu J, Nan C, *et al*. Epigenetic regulation of cardiac myofibril gene expression during heart development. Cardiovascular Toxicology. 2015; 15: 203–209.

77. Padeken J, Methot SP, Gasser SM. Establishment of H3K9-methylated heterochromatin and its functions in tissue differentiation and maintenance. Nature Reviews. Molecular Cell Biology. 2022; 23: 623–640.

78. Yun F, Cheng C, Ullah S, Yuan Q. Design, synthesis and biological evaluation of novel histone deacetylase1/2 (HDAC1/2) and cyclin-dependent Kinase2 (CDK2) dual inhibitors against malignant cancer. European Journal of Medicinal Chemistry. 2020; 198: 112322.

79. Wei W, Wang X, Zhou Y, Shang X, Yu H. The genetic risk factors for pregnancy-induced hypertension: Evidence from genetic polymorphisms. FASEB Journal. 2022; 36: e22413.
80. Ratnapriya R, Sosina OA, Starostik MR, Kwicklis M, Kapphahn RJ, Fritsche LG, et al. Retinal transcriptome and eQTL analyses identify genes associated with age-related macular degeneration. Nature Genetics. 2019; 51: 606–610.

81. Surace AEA, Hedrich CM. The Role of Epigenetics in Autoimmune/ Inflammatory Disease. Frontiers in Immunology. 2019; 10: 1525.

82. Galardini M, Busby BP, Vieitez C, Dunham AS, Typas A, Beltrao P. The impact of the genetic background on gene deletion phenotypes in Saccharomyces cerevisiae. Molecular Systems Biology. 2019; 15: e8831.

83. Fu Z, Kern TS, Hellström A, Smith LEH. Fatty acid oxidation and photoreceptor metabolic needs. Journal of Lipid Research. 2021; 62: 100035.

84. Lareau CA, Liu V, Muus C, Praktiknjo SD, Nitsch L, Kautz P, et al. Mitochondrial single-cell ATAC-seq for high-throughput multi-omic detection of mitochondrial genotypes and chromatin accessibility. Nature Protocols. 2023; 18: 1416–1440.

85. Picca A, Mankowski RT, Burman JL, Donisi L, Kim JS, Marzetti E, et al. Mitochondrial quality control mechanisms as molecular targets in cardiac ageing. Nature Reviews. Cardiology. 2018; 15: 543–554.

86. Freund-Michel V, Guibert C, Dubois M, Courtois A, Marthan R, Savineau JP, et al. Reactive oxygen species as therapeutic targets in pulmonary hypertension. Therapeutic Advances in Respiratory Disease. 2013; 7: 175–200.
87. Hervouet E. The Promising Role of New Generation HDACis in Anti-Cancer Therapies. eBioMedicine. 2018; 32: 6–7.

88. Ficz G. New insights into mechanisms that regulate DNA methylation patterning. The Journal of Experimental Biology. 2015; 218: 14–20.

89. Willman EA, Collins WP. Proceedings: Studies on the source of prostaglandins E2 and F2 alpha during pregnancy in women. British Journal of Obstetrics and Gynaecology. 1975; 82: 843.

90. Zhu P, Wang W, Zuo R, Sun K. Mechanisms for establishment of the placental glucocorticoid barrier, a guard for life. Cellular and Molecular Life Sciences. 2019; 76: 13–26.

91. Bogdarina I, Welham S, King PJ, Burns SP, Clark AJL. Epigenetic modification of the renin-angiotensin system in the fetal programming of hypertension. Circulation Research. 2007; 100: 520–526.

92. Chelladurai P, Boucherat O, Stenmark K, Kracht M, Seeger W, Bauer UM, et al. Targeting histone acetylation in pulmonary hypertension and right ventricular hypertrophy. British Journal of Pharmacology. 2021; 178: 54–71.

93. Tessarz P, Kouzarides T. Histone core modifications regulating nucleosome structure and dynamics. Nature Reviews. Molecular Cell Biology. 2014; 15: 703–708.

94. Sharma R, Ottenhof T, Rzeczkowska PA, Niles LP. Epigenetic targets for melatonin: induction of histone H3 hyperacetylation and gene expression in C17.2 neural stem cells. Journal of Pineal Research. 2008; 45: 277–284.

95. Modlinger P, Chabrashvili T, Gill PS, Mendonca M, Harrison DG, Griendling KK, et al. RNA silencing in vivo reveals role of p22phox in rat angiotensin slow pressor response. Hypertension. 2006; 47: 238–244.

96. Desai AS, Webb DJ, Taubel J, Casey S, Cheng Y, Robbie GJ, *et al*. Zilebesiran, an RNA interference therapeutic agent for hypertension. The New England Journal of Medicine. 2023; 389:228–238.

97. Rader DJ, Daugherty A. Translating molecular discoveries into new therapies for atherosclerosis. Nature. 2008; 451: 904–913.

98. Milagro FI, Mansego ML, De Miguel C, Martínez JA. Dietary factors, epigenetic modifications and obesity outcomes: progresses and perspectives. Molecular Aspects of Medicine. 2013; 34: 782–812.

99. Wang JC, Bennett M. Aging and atherosclerosis: mechanisms, functional consequences, and potential therapeutics for cellular senescence. Circulation Research. 2012; 111: 245–259.

100. Abdul-Salam VB, Russomanno G, Chien-Nien C, Mahomed AS, Yates LA, Wilkins MR, *et al*. CLIC4/Arf6 Pathway. Circulation Research. 2019; 124: 52–65.

101. Hoshimoto S, Takeuchi H, Ono S, Sim MS, Huynh JL, Huang SK, et al. Genome-wide hypomethylation and specific tumorrelated gene hypermethylation are associated with esophageal squamous cell carcinoma outcome. Journal of Thoracic Oncology: Official Publication of the International Association for the Study of Lung Cancer. 2015; 10: 509–517.

102. Hiltunen MO, Ylä-Herttuala S. DNA methylation, smooth muscle cells, and atherogenesis. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2003; 23: 1750–1753.

103. Devlin AM, Arning E, Bottiglieri T, Faraci FM, Rozen R, Lentz SR. Effect of Mthfr genotype on diet-induced hyperhomocysteinemia and vascular function in mice. Blood. 2004; 103:2624–2629.

104. Liu C, Xu D, Han H, Fan Y, Schain F, Xu Z, *et al*. Transcriptional regulation of 15-lipoxygenase expression by histone h3 lysine 4 methylation/demethylation. PLoS ONE. 2012; 7: e52703.
105. Bedenbender K, Beinborn I, Vollmeister E, Schmeck B. p38 and casein kinase 2 mediate ribonuclease 1 repression in inflamed human endothelial cells via promoter remodeling through nucleosome remodeling and deacetylase complex. Frontiers in Cell and Developmental Biology. 2020; 8: 563604.

106. Lee DY, Lee CI, Lin TE, Lim SH, Zhou J, Tseng YC, et al. Role of histone deacetylases in transcription factor regulation and cell cycle modulation in endothelial cells in response to disturbed flow. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2012; 109: 1967–1972.

107. Jung SB, Kim CS, Naqvi A, Yamamori T, Mattagajasingh I, Hoffman TA, et al. Histone deacetylase 3 antagonizes aspirinstimulated endothelial nitric oxide production by reversing aspirin-induced lysine acetylation of endothelial nitric oxide synthase. Circulation Research. 2010; 107: 877–887.

108. Zhou B, Margariti A, Zeng L, Habi O, Xiao Q, Martin D, *et al*. Splicing of histone deacetylase 7 modulates smooth muscle cell proliferation and neointima formation through nuclear *β*-catenin translocation. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2011; 31: 2676–2684.

109. Zhang HS, Gavin M, Dahiya A, Postigo AA, Ma D, Luo RX, *et al*. Exit from G1 and S phase of the cell cycle is regulated by repressor complexes containing HDAC-Rb-hSWI/SNF and Rb-hSWI/SNF. Cell. 2000; 101: 79–89.

110. You BR, Park WH. Suberoylanilide hydroxamic acid-induced HeLa cell death is closely correlated with oxidative stress and thioredoxin 1 levels. International Journal of Oncology. 2014;44: 1745–1755.

111. Rayner KJ, Suárez Y, Dávalos A, Parathath S, Fitzgerald ML, Tamehiro N, et al. MiR-33 contributes to the regulation of cholesterol homeostasis. Science. 2010; 328: 1570–1573

112. Horie T, Baba O, Kuwabara Y, Chujo Y, Watanabe S, Kinoshita M, et al. MicroRNA-33 deficiency reduces the progression of atherosclerotic plaque in ApoE-/- mice. Journal of the American Heart Association. 2012; 1: e003376.

113. Harris TA, Yamakuchi M, Ferlito M, Mendell JT, Lowenstein CJ. MicroRNA-126 regulates endothelial expression of vascular cell adhesion molecule 1. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2008; 105: 1516– 1521.

114. Suresh Babu S, Thandavarayan RA, Joladarashi D, Jeyabal P, Krishnamurthy S, Bhimaraj A, et al. MicroRNA-126 overexpression rescues diabetes-induced impairment in efferocytosis of apoptotic cardiomyocytes. Scientific Reports. 2016; 6: 36207.

SAÚDE CARDIOVASCULAR EM ADOLESCENTES E JOVENS ADULTOS: DESAFIOS E OPORTUNIDADES PARA A PREVENÇÃO

Abraão Telles Rocha;
Vanessa Sampaio Cardoso Da Cunha;
Afrânio De Steffani Basso;
Carlos Alberto Linhares de Araujo;
Fernando Henrique Zampieri Montaldi;
Jefferson Bruno Da Silva Volpato;
Leonardo Leal De Oliveira;
Mauricio Graboys Alves Pereira Mangabeira;
Riane Rodrigues Martion;
Carlos Antonio Campos Lima;
Guilherme Mendes Chaves

Resumo A saúde cardiovascular em adolescentes e jovens adultos está se tornando uma preocupação primordial na cardiologia, especialmente com o aumento da prevalência de fatores de risco como obesidade, hipertensão e dislipidemia. Estudos recentes demonstram que esses fatores estão associados a um aumento significativo na incidência de doenças cardiovasculares (DCVs) precoces, que podem se manifestar em condições como infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral em idades mais jovens. A adolescência e o início da idade adulta são períodos críticos para a formação de hábitos de saúde que impactam a saúde cardiovascular a longo prazo. A inatividade física e a alimentação inadequada contribuem para a obesidade, um fator de risco bem documentado. Além disso, a presença de comorbidades, como diabetes tipo 2 e síndrome metabólica, tem aumentado entre jovens, exacerbando o risco cardiovascular. Intervenções precoces são fundamentais. Programas de triagem para fatores de risco em consultas de rotina podem identificar jovens em risco antes que as DCVs se desenvolvam. A avaliação do cálcio coronário, por exemplo, tem mostrado ser uma ferramenta útil para estratificação de risco em populações jovens, permitindo intervenções direcionadas. Além disso, a implementação de estratégias de educação em saúde e promoção de atividade física nas escolas é essencial para cultivar hábitos saudáveis desde cedo. A pesquisa também está explorando o papel da genética na predisposição a DCVs, com o uso de escores de risco poligênico emergindo como uma ferramenta promissora para identificar jovens em risco. A colaboração multidisciplinar entre cardiologistas, pediatras e profissionais de saúde mental é crucial para abordar os fatores psicossociais que impactam a saúde cardiovascular. Assim, a cardiologia deve focar não apenas na intervenção em adultos, mas também na prevenção e manejo de fatores de risco em adolescentes e jovens adultos, visando uma abordagem proativa para a saúde cardiovascular.

Palavras-chave: Saúde cardiovascular. Adolescentes. Jovens adultos. Doenças cardiovasculares. Fatores de risco cardiovascular

1. SAÚDE E DOENÇA CARDIOVASCULAR EM ADOLESCENTES E JOVENS ADULTOS

Uma compreensão clara da epidemiologia das doenças cardiovasculares (DCV) em jovens adultos é essencial para intervenções eficazes de saúde pública e para conter a crescente carga de DCV nessa população. Em seu estudo, de Sun et al[1] fornecem informações importantes sobre a carga global, regional e nacional de DCV entre jovens adultos jovens. Durante análise do Global Burden of Disease Study de 2019, os autores calcularam a incidência padronizada por idade, prevalência, DALYs (1 Daly = 1 ano de vida sadia perdido) e taxa de mortalidade de DCV em indivíduos, com idade entre 15 e 39 anos, de 1990 a 2019, e DALYs proporcionais de DCV atribuíveis a fatores de risco associados.

Eles observaram um declínio nos DALYs padronizados por idade – a cada 100.000 habitantes –, de 1257,5 para 990,6, e na taxa de mortalidade, de 19,8 para 15,1, para DCV referente ao período analisado. No entanto, a taxa de incidência padronizada por idade, de 126,7 para 129,9, e a taxa de prevalência de DCV, de 1477,5 para 1645,3, aumentaram significativamente no mesmo período. A taxa de prevalência foi mais alta em países com índice sociodemográfico baixo e médio-baixo e seu aumento ao longo do tempo foi mais rápido em comparação com países com índice sociodemográfico alto e médio-alto. Além disso, a pressão arterial sistólica, o índice de massa corporal e o colesterol de lipoproteína de baixa densidade

elevados foram os principais contribuintes para os DALYs para DCV mundiais, sendo a poluição atmosférica doméstica um contribuinte adicional em países com índice sociodemográfico baixo e médio-baixo[1].

Essas descobertas reforçam a importância da prevenção de DCV logo no início da vida. Na verdade, os comportamentos associados à saúde cardiovascular ou ao risco de DCV na meia-idade e acima são frequentemente estabelecidos na infância, adolescência ou início da idade adulta. Por exemplo, o início do tabagismo é comumente observado durante a adolescência, e os padrões alimentares e de atividade física na adolescência persistem na idade adulta. Portanto, definir e avaliar a saúde cardiovascular em crianças e adolescentes é desafiador[2].

Em 2010, a American Heart Association (AHA) introduziu o conceito de saúde cardiovascular, em reconhecimento às evidências sobre indivíduos de meia-idade e sem fatores de risco tradicionais de DCV, que contam com maior longevidade, sobrevida livre de morbidade, qualidade de vida relacionada à saúde na idade avançada e custos de saúde menores mais tardiamente na vida. Essa estrutura de saúde cardiovascular é definida com base em 7 métricas de saúde, incluindo 4 fatores de estilo de vida – não fumante, dieta saudável, atividade física em níveis-alvo e peso normal –, e 3 fatores clínicos – pressão arterial normal, glicose plasmática e níveis de colesterol no sangue – conforme mostrados em estudos epidemiológicos como associados à longevidade saudável[2].

Com base nessas métricas e com níveis específicos para crianças e adultos, a saúde cardiovascular é classificada como ideal, intermediária ou ideal. Na National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2009-2010 somente metade dos adolescentes dos Estados Unidos, com idade entre 12 e 19 anos, cumpriu cinco ou mais critérios para saúde cardiovascular ideal. Mais preocupante, 9 em cada 10 adolescentes consumiram uma dieta pobre[3]. Uma alta prevalência de fatores de risco cardiovascular também é observada em crianças e adolescentes de países de baixa e média renda[4].

2. FATORES DE RISCO CARDIOVASCULAR COMPORTAMENTAIS

2.1 Inatividade física

Cerca de um terço da população adulta jovem do mundo, exceto na África e no Sul da Ásia, é considerada fisicamente inativa, principalmente devido à exibição excessiva de televisão (TV)[5]. Segundo o estudo CARDIA, 80% dos homens aos 18 anos estavam se exercitando, em comparação com apenas 40% das mulheres. No entanto, entre 18 e 30 anos houve um declínio progressivo na atividade física, mais pronunciado nos homens[6]. A explicação pode ser derivada do Young Finns Study (YFS), que mostrou que o tempo de TV estava aumentando em homens durante o envelhecimento, com uma tendência oposta entre as mulheres[7].

Ao mesmo tempo, a atividade física em adultos jovens demonstrou efeitos positivos em uma pontuação de risco cardiovascular que consiste em fatores de risco cardiovasculares (FRCVs) tradicionais, como pressão arterial (PA), níveis de lipídios, índice de massa corporal (IMC) e hemoglobina glicada, semelhantes aos da população mais velha[8,9]. Raitakari et al[10] mostraram na coorte YFS que homens fisicamente ativos tinham maior proporção de colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL-C), em relação ao colesterol total do que homens inativos, enquanto a mudança em seu nível de atividade foi inversamente associada a mudanças nos níveis séricos de insulina e triglicerídeos. Dados semelhantes sobre alterações no nível de triglicerídeos também foram encontrados em mulheres.

No estudo CARDIA, cada redução na pontuação de atividade física resultou em um aumento de 2% na incidência de hipertensão, enquanto atingir o nível mais alto recomendado de atividade física pareceu ser protetor contra a hipertensão[6]. Seguindo estes resultados, recomenda-se 150 a 300 minutos de atividade física moderada ou 75 a 150 minutos de atividade física de intensidade vigorosa para reduzir o risco de doença cardiovascular aterosclerótica (DCVA) em todas as faixas etárias[11].

Porém, em dados obtidos em dois ensaios, os níveis de atividade física recomendados pelas diretrizes, em adolescentes previamente saudáveis, mostraram efeitos conflitantes na PA e nenhuma associação independente com o risco de DCVA na idade adulta[12,13]. Apesar do efeito em um composto de fatores de risco tradicionais, incluindo PA, nenhuma correlação direta foi encontrada entre a aptidão cardiorrespiratória de adultos jovens e sua rigidez arterial ou espessura íntima-média (IMT) da artéria carótida – parâmetros vasculares, de outra forma associados à hipertensão e DCVA[8,14]. O estudo CARDIA até mostrou uma correlação positiva entre a atividade física em adultos jovens e o aumento da pontuação de cálcio da artéria coronária (CAC), conhecido por sua associação a eventos cardiovasculares e mortalidade. Esse

aumento na pontuação CAC em adultos jovens foi, no entanto, dependente de outros FRCVs e não pode ser reproduzido na análise multivariada[15].

2.2 Hábitos alimentares

Embora a prevalência de hábitos alimentares saudáveis esteja aumentando na população em geral nas últimas décadas, estudos sobre a população jovem europeia encontraram apenas 7–11% de adesão à dieta mediterrânica recomendada pelas diretrizes, com uma taxa significativamente menor entre os homens (2%), em comparação com as mulheres (14%)[16]. Resultados ainda piores foram apresentados na população dos Estados Unidos, com adesão quase ausente a dietas saudáveis entre os jovens adultos[17].

Uma dieta subótima foi associada a um aumento de 64% em todas as mortes cardiometabólicas em indivíduos com idades entre 25 e 34 anos, com a maior proporção de mortes entre os que ingeriam de forma excessiva bebidas açucaradas e carne processada[18]. A exposição a esses produtos em indivíduos com idades entre 9 e 16 anos levou a um aumento de 16% no desenvolvimento de hipertensão, após um acompanhamento de 17 anos. A adesão a um padrão alimentar pouco saudável foi associada ao aumento dos níveis de marcadores pró-inflamatórios desde a infância e ao aumento do risco cardiometabólico mais tarde na vida[19,20].

O alto consumo de centeio, batata, manteiga, salsichas, leite e café foi independentemente associado a um maior colesterol total e de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C), apolipoproteína-B e proteína C-reativa[21]. Por outro lado, a alta adesão à dieta mediterrânea reduziu o IMC e melhorou os níveis de glicose e PA em homens jovens[22]. Outros padrões alimentares saudáveis, como a dieta DASH, vegetais e frutas, grãos integrais, laticínios com baixo teor de gordura, peixes, aves, feijões e nozes, reduziram até 65% o risco de pré-diabetes em adultos jovens, após um acompanhamento de longo prazo[23].

A análise recente de uma população jovem do estudo CARDIA mostrou que uma dieta geral rica em nutrientes e centrada em vegetais, começando na idade adulta jovem (18 a 30 anos), está associada a um menor risco de DCVA na meia-idade. A assinatura metabólica de uma dieta pouco saudável, incluindo catabólitos e metabólitos relacionados aos alimentos do microbioma intestinal e do metabolismo hepático/lipídico, foi relacionada ainda mais ao risco de ASCVD a longo prazo do que a própria dieta, independentemente de outros FRCV tradicionais[24,25].

2.3 Tabagismo

O uso de tabaco em adultos jovens corresponde à idade mínima legal para compra, sendo duplicado em adultos, com idades entre 18 e 20 anos, em comparação com adolescentes. A prevalência do tabagismo masculino diminuiu ligeiramente, devido ao aumento das taxas de tabagismo em mulheres jovens de países africanos, asiáticos e sul-americanos[26]. Ensaios longitudinais em adultos jovens mostraram uma relação causal entre tabagismo e DCVA, independentemente dos níveis de colesterol, com um aumento dependente da dose no risco de IM agudo entre adultos jovens fumantes com idade <45 anos[27]. Uma associação linear também foi observada entre a idade de início do tabagismo e mortalidade cardiovascular, quando cada ano de atraso foi associado a um risco cardiovascular 4% menor[28].

Além disso, a exposição passiva ao fumo no início da vida foi associada a FRCVs, como disfunção endotelial, aumento da PA, inflamação e intolerância à glicose[29]. Esses efeitos foram ainda mais pronunciados em mulheres jovens, em comparação com homens jovens ou mais velhos[30]. Assim, apesar de nunca fumarem, os adultos jovens expostos ao fumo passivo na infância apresentaram um risco CV significativamente aumentado[31]. Ao mesmo tempo, a cessação do tabagismo melhora o prognóstico da DCVA na população jovem, reduzindo o risco de morte atribuível ao tabagismo em 90%, sendo, portanto, recomendada para a prevenção da doença[32].

2.4 Distúrbios do sono

A prevalência e as consequências dos distúrbios do sono entre adultos jovens têm sido cada vez mais reconhecidas nas últimas décadas. Em um estudo populacional, pelo menos um distúrbio do sono estava presente em 41% das mulheres jovens e 42,3% dos homens. O distúrbio do sono mais comum foi a apneia obstrutiva do sono (AOS) em homens (26,9%) e a insônia crônica em mulheres (19,3%)[33]. Estudos dos Estados Unidos e países europeus confirmam esses resultados, com 30 a 35% dos adultos jovens sofrendo de distúrbios do sono, mostrando até mesmo um ligeiro aumento na prevalência feminina durante os últimos anos[34].

Foi descoberto que os distúrbios do sono estavam associados a maiores IMC e gordura corporal, resistência à insulina e risco cardiovascular geral em adultos jovens[35]. Por outro lado, o tratamento da AOS, com uma intervenção de pressão positiva nas vias aéreas, demonstrou reduzir o tônus arterial e melhorar a função endotelial e a função cardíaca diastólica[36]. Medidas de higiene do sono e encaminhamento para um especialista em sono são recomendadas para atingir uma duração de sono adequada de 7 a 9 h em adultos jovens[37]. Como os distúrbios do sono têm relação com condições psiquiátricas, tabagismo e abuso de substâncias em adultos jovens é recomendado buscar terapia para superar esses fatores[38].

3. DOENÇAS RELACIONADAS À DOENÇA CARDIOVASCULAR ATEROSCLERÓTICA

3.1 Obesidade

A obesidade começa na primeira infância, com uma prevalência masculina em crianças de 6 a 11 anos e um alinhamento de gênero adicional na fase adulta jovem, com uma taxa ligeiramente maior de obesidade grave em mulheres, em comparação aos homens[39,40]. A obesidade também atingiu cerca de 30% dos jovens adultos nos Estados Unidos, em 2010, registrando um aumento de até 40,9% na última década, com uma alta prevalência de obesidade visceral em homens, devido, em parte, a uma regulação dependente de estrogênio da proliferação e diferenciação de células adiposas[41].

Um aumento de peso durante a fase adulta inicial é ainda maior em países em desenvolvimento[40]. Esses números são alarmantes, considerando que a obesidade está correlacionada à mortalidade cardiovascular em todas as idades, com a taxa de risco aumentando de 2,31 em adultos com sobrepeso, com idade entre 18 a 39 anos, para 8,36 em adultos jovens com obesidade grave[42].

Entre os FRCV, uma correlação em adultos jovens foi observada entre obesidade e rigidez arterial, resistência à insulina e inflamação crônica[43]. A análise do YFS sugere que a exposição à obesidade durante a infância resultou em um risco maior de desenvolver outras doenças relacionadas à DCVA – como hipertensão, DM e dislipidemia –, mesmo após atingir o peso normal mais tarde na vida[44].

Além disso, a coorte MESA mostrou que apenas o IMC inicial aos 20 anos, mas não aos 40 anos, foi relacionado a um risco maior de DCVA mais tarde na vida[45]. Atualmente, não há estratégias de tratamento específicas para a população adulta jovem, no entanto, a intervenção precoce com cirurgia bariátrica mostrou o impacto maior no risco cardiovascular, em relação com outras abordagens de tratamento e coortes mais velhas[46].

3.2 Dislipidemia

Em ensaios recentes, a prevalência de dislipidemia foi de 22,9% e 36,1%, de acordo com as diferentes coortes de adultos jovens, sendo menor nos países desenvolvidos e maior nos países em desenvolvimento, durante a última década[47,48]. O impacto da dislipidemia no risco geral de DCVA foi confirmado por estudos de randomização mendeliana, enquanto na coorte CARDIA, o nível médio de LDL-C, entre 20 e 35 anos, se correlacionou com a pontuação CAC mais tarde na vida[49,50].

Dados agrupados de seis grandes estudos de coorte prospectivos também mostraram que, embora a exposição ao LDL-C elevado na idade de 18 a 39 anos tenha previsto o aumento do risco de DCVA, independentemente de outros FRCVs, nenhuma associação foi encontrada quando os indivíduos foram expostos após os 40 anos[51]. A maior associação entre níveis de LDL e futuros eventos cardiovasculares em adultos jovens pode indicar que o nível de LDL está mais ligado ao histórico genético, quando comparado em indivíduos mais velhos[52].

Muitas vezes, isso faz com que a hipercolesterolemia familiar (FH) autossômica dominante, seja subestimada e subtratada em adultos jovens. A prevalência geral de sua forma mais comum, a FH heterozigótica (HeFH), é de cerca de 1:250 pacientes, dos quais 20 a 25% são crianças/adolescentes[53]. O aumento da pontuação CAC decorrente da progressão aterosclerótica foi identificado em quase 40% dos pacientes com FH com idade entre 20 e 45 anos[54]. A FH também foi detectada em quase 10% dos pacientes com IM prematuro e um aumento persistente dos níveis de LDL-C foi observado por até 20 anos antes do evento cardiovascular, sugerindo que 50% da DCVA poderia ter sido prevenida com seu tratamento precoce[55,56].

Foi demonstrado que adultos jovens com FH, tratados dos 8 aos 10 anos de idade, desenvolveram apenas 1% de eventos cardiovasculares no início da idade adulta, em relação a 26% de seus pais, tratados tardiamente[57]. Portanto, as diretrizes da ESC recomendam o início

precoce do tratamento hipolipemiante em indivíduos com FH a partir dos 10 anos de idade[11]. Apesar disso, uma análise recente mostrou que a HeFH na população em geral é detectada geralmente muito tarde, com a idade do diagnóstico de cerca de 44 anos[58].

A prevalência de outra forma genética de dislipidemia, a hiperlipoproteinemia (a), definida como níveis de lipoproteína (a) (Lp(a)) >50 mg/dL, varia de 10% a 30% em diferentes países. Os níveis de Lp(a) são relativamente estáveis na idade adulta e cerca de 5 a 10% mais altos em mulheres do que em homens, aumentando principalmente durante a gravidez[59,60]. Altos níveis de Lp(a) são um fator de risco estabelecido de DCVA, independentemente dos níveis de LDL-C e outros fatores de risco tradicionais[59].

A coorte YFS também descobriu que os níveis de Lp(a) >30 mg/dL geraram um aumento quase 2 vezes maior no risco de DCVA de início na idade adulta. O mecanismo pelo qual Lp(a) aumenta o risco de DCVA permanece obscuro. Uma associação com a espessura da camada íntima média carotídea (C-IMT), demonstrada em adultos jovens com outras dislipidemias de coortes agrupadas do YFS e do Bogalusa Heart Study, não foi encontrada no caso de Lp(a) elevada[61], sugerindo um mecanismo diferente na progressão da DCVA, que pode incluir disfunção endotelial, aumento da inflamação e trombogenicidade, parcialmente impulsionada pela homologia da Lp(a) com o plasminogênio[62].

Notavelmente, os níveis de Lp(a) foram associados a um risco de acidente vascular cerebral isquêmico não aterosclerótico recorrente em crianças, o que ressalta a importância das propriedades protrombóticas da Lp(a) em populações mais jovens[63]. As diretrizes atuais recomendam a medição de Lp(a) pelo menos uma vez nos adultos para identificar os que apresentam níveis muito altos (>180 mg/dL), que podem ter risco de DCVA e de atingir o de HeFH[64]. Mas, para crianças e adultos jovens, o teste de Lp(a) é recomendado apenas em casos selecionados, com outros fatores de risco concomitantes de DCVA. Uma terapia específica ainda não foi desenvolvida[65].

Entre outros distúrbios lipídicos, os níveis de triglicerídeos >150 mg/dL foram relacionados a um risco 2 vezes maior de IM prematuro e mortalidade por todas as causas em adultos jovens, nos quais a hipertrigliceridemia é causada por uma combinação de defeitos genéticos subjacentes[66,67]. Apesar da falta de estratégias de tratamento específicas para adultos jovens, a intervenção precoce é recomendada a partir dos 20 anos, especialmente em pacientes com risco elevado de DCVA ou níveis de triglicerídeos >500 mg/dL[68].

No geral, apenas 10,6% da população adulta jovem com dislipidemia está sendo tratada, principalmente devido à falta de sistemas de pontuação de risco apropriados. Segundo as diretrizes da ESC, o início do tratamento na dislipidemia não familiar deve ser baseado na avaliação de risco cardiovascular de 10 anos[11]. Porém, essas pontuações são reservadas para indivíduos com idade >40 anos. Atualmente, os especialistas recomendam uma estimativa mais precoce do risco ao longo da vida para indivíduos com idade entre 20 e 39 anos, usando novas pontuações de risco, com foco na mudança do estilo de vida e consideração de tratamento hipolipemiante para aqueles com histórico familiar de DCVA prematura e LDL-C >4,1 mmol/L[69].

É importante ressaltar que em mulheres jovens o uso de tratamento hipolipemiante é recomendado para aquelas que não estão planejando uma gravidez ou fazem uso de contracepção adequada[70]. Mesmo quando corrigida mais tarde, a dislipidemia na infância e na idade adulta jovem aumenta o desenvolvimento futuro da placa aterosclerótica, levando à extrema importância do diagnóstico e tratamento precoces[70].

3.3 Hipertensão

A hipertensão em idade jovem está associada ao desenvolvimento precoce de DCVA e a um risco aumentado de mortalidade cardiovascular a longo prazo, o que também foi comprovado em estudos de randomização mendeliana[72,73]. Assim, no estudo CARDIA, a PA elevada na idade de 18 a 30 anos foi associada ao aumento da pontuação CAC, independentemente dos níveis de PA ou durante o acompanhamento de 25 anos[74]. Da mesma forma, na coorte HAHS na idade jovem adulta, a PA sistólica foi progressivamente associada ao aumento do risco de morte por todas as causas e cardiovasculares, mesmo se ajustada para a PA na meia-idade[75].

Um dos principais efeitos fisiopatológicos da PA alterada, no risco de DCVA em adultos jovens, corresponde ao seu impacto hemodinâmico na rigidez arterial, que, nessa população, demonstrou ser um marcador precoce do desenvolvimento de hipertensão e resistência à insulina, após um acompanhamento de 7 anos, além de um marcador de hipertensão mascarada em crianças e adolescentes[76,77]. A relação entre PA e rigidez arterial também é bidirecional, com o aumento da PA na infância e adolescência resultando em aumento da rigidez arterial na idade

adulta[78]. A própria rigidez arterial se tornou um fator de risco emergente para DRC e DCVA, sendo recomendada para avaliação de risco cardiovascular, particularmente em adultos jovens[79].

Apesar de sua implicação prognóstica, o controle da PA é muito menos adequado em adultos de 18 a 39 anos, em comparação com aqueles com mais de 40 anos[80]. A prevalência atual de hipertensão autorrelatada, nos Estados Unidos, foi de 11,5% dos indivíduos com idade entre 20 e 44 anos, com predominância em homens e na população negra não hispânica, e permanece estável, em contraste com uma prevalência crescente e constante em países em desenvolvimento[81]. Devido à conscientização muito baixa entre os adultos jovens – apenas em 25 a 32% dessa população, dependendo do gênero –, a prevalência da hipertensão aumenta até 20% quando controlada sistematicamente, como foi observado no estudo CARDIA[82]. O fenótipo mais prevalente em adultos jovens é a hipertensão sistólica isolada (HSI), atingindo quase 95% da população e com um curso clínico menos maligno do que os outros tipos de hipertensão[83].

Assim, o risco de DCVA em homens jovens com HSI foi considerado tão baixo quanto em pacientes com pré-hipertensão, e em mulheres jovens apenas ligeiramente acima desse nível. Ao mesmo tempo, a pré-hipertensão com valores de PA altos-normais (130–139/85-89 mmHg) ainda carrega um risco aumentado de desenvolvimento de hipertensão mais tarde na vida – em >20% dos adultos jovens com pré-hipertensão em comparação com 3% sem pré-hipertensão[84].

Causas secundárias de hipertensão são mais comuns em idades jovens. Em uma pequena coorte de jovens adultos, com idade <45 anos, hospitalizados por acidente vascular cerebral agudo, o aldosteronismo primário foi observado em 13% dos pacientes[85]. Em outra coorte de adultos com idade <40 anos, a hipertensão secundária foi identificada em mais de 30% dos casos, com aldosteronismo primário e displasia fibromuscular sendo as causas mais frequentes. Uma prevalência maior foi encontrada em mulheres, com a contracepção sendo um fator de risco adicional para hipertensão em uma em cada cinco mulheres[86].

De acordo com as diretrizes da ESC, apenas pacientes jovens de alto risco com PA > 140/90 mmHg devem ser tratados clinicamente com cautela para medicamentos que causam disfunção erétil em homens e efeitos teratogênicos em mulheres férteis[87]. Porém, o tratamento conta somente com cerca de 34% de adesão e, mesmo quando tratados de forma ideal, os jovens adultos preservam um risco elevado de DCVA a longo prazo[88,89].

3.4 Doença renal crônica

A prevalência global da doença renal crônica (DRC) atinge cerca de 6% de jovens adultos, com idade <40 anos, com uma distribuição semelhante entre os sexos. Devido a uma estimativa não linear da TFG dependente da idade, uma nova equação foi desenvolvida especificamente para essa população[90,91]. Em alguns casos, o histórico genético, como polimorfismos APOL1 em descendentes de africanos, aumenta o risco de DRC e DCVA relacionada à DRC[92]. Porém, outros FRCVs são responsáveis pela DRC, a exemplo da hipertensão e do DM, que contribuem para a progressão da DRC em jovens adultos, com presença mais acentuada em homens[93,94]. Dados de um estudo relacionado a jovens adultos coreanos, com idade entre 20 e 39 anos, a maioria dos indivíduos com maior risco de DRC também eram obesos[95].

Adolescentes com doença renal em estágio terminal (DRT) têm um índice de sobrevivência de 79% em 10 anos, resultando em uma mortalidade cardiovascular 30 vezes superior em relação à população em geral[96]. Em um estudo de coorte transversal de crianças e jovens adultos com DRC, estágio 4–5, 69,5% dos pacientes com DRC e 88,3% dos pacientes em diálise tinham pelo menos um marcador de DCVA, incluindo aumento da C-IMT, rigidez arterial ou pontuação CAC[97]. Na coorte de pacientes com DRT, dessa vez com idade entre 20 e 30 anos, quase 19% das mortes foram relacionadas ao coração[98].

A DRC também possui um efeito negativo direto no sistema cardiovascular desde infância, com alto grau de deposição de cálcio na mídia e aumento da rigidez arterial[99]. Em pacientes mais velhos, o uso de ligantes de fosfato não baseados em cálcio foi associado à diminuição da mortalidade cardiovascular e calcificação vascular, em comparação aos ligantes de fosfato baseados em cálcio. Esses resultados são importantes para a população de jovens adultos, devido à deposição precoce de cálcio vascular. Por outro lado, o crescimento esquelético e o acúmulo de cálcio nesses indivíduos podem afetar o equilíbrio do cálcio e precisam ser estudados mais profundamente[100].

3.5 Diabetes mellitus

O DM, como um dos principais FRCVs, desempenha um papel importante no desenvolvimento de DCVA em jovens. Apesar de uma prevalência relativamente baixa de 4,1% na coorte NHANES, resultados alarmantes são relatados em estudos sobre a incidência de pré-diabetes, com tendências crescentes em jovens adultos na última década[101]. Assim, 25% dos jovens adultos, com idades entre 19 e 34 anos, tinham pré-diabetes, com uma prevalência maior em homens em relação às mulheres (29,1% vs. 18,8%)[102]. Ao mesmo tempo, a mortalidade cardiovascular aumenta em jovens adultos com DM1, com idades entre 21 e 30 anos, além de homens com DM2, com idades entre 21 e 30 anos, e mulheres com DM2, com idades entre 31 e 40 anos[103]. Jovens adultos com DM2 têm um prognóstico cardiovascular pior do que os pacientes com DM1 e uma taxa de progressão mais elevada do que os adultos mais velhos com DM2[104].

Pacientes jovens com DM apresentam os primeiros sinais de dano vascular com aumento da rigidez arterial e CAC, sendo e são mais propensos a ter obesidade grave, altos níveis de lipídios no sangue e controle precário da PA, quando comparados a pacientes mais velhos, com um risco ainda maior de DCVA[105-107]. Uma grande parcela de pacientes diagnosticados com DM1 na infância ou na idade jovem adulta também desenvolve posteriormente resistência à insulina e dislipidemia semelhante à DM2[108]. Atualmente, em jovens adultos (<40 anos) com DM, o tratamento hipolipemiante é recomendada quando o LDL-C >2,6 mmol/L, enquanto para pacientes com idade <30 anos o início do mesmo tratamento deve ser baseado no risco individual devido à relativa falta de evidências. Ensaios de redução da PA em pacientes relativamente jovens com DM1 mostraram alguns efeitos renoprotetores, mas não foram graves o suficiente para investigá-los nos resultados cardiovasculares[97].

Resultados micro e macrovasculares de longo prazo no DM são melhorados com um controle glicêmico mais rigoroso. Em um estudo intervencionista de controle glicêmico intensivo versus convencional, em jovens pacientes com DM1 e idade, em média, de 27 anos, o tratamento intensivo foi associado a menor mortalidade cardiovascular[109]. Mesmo assim, os dados estatísticos atuais não mostram melhora no controle glicêmico na população adulta jovem, com apenas 56% dos pacientes atingindo as metas do tratamento. Novas estratégias de tratamento antiglicêmico, por sua vez, mostraram um efeito positivo significativo na redução do risco cardiovascular independentemente do nível de açúcar no sangue[110].

3.6 Doenças autoimunes e inflamatórias

Doenças inflamatórias sistêmicas e outras doenças inflamatórias crônicas, embora raras, são muito mais prevalentes entre mulheres jovens e demonstraram aumento nos riscos de DCVA prematura[111]. Uma meta-análise sobre 19 doenças autoimunes mostrou que o risco relativo de DCVA foi pelo menos 50% maior em jovens adultos, com idade <45 anos, em relação a subgrupos mais velhos[112]. Jovens adultos sem FRCVs tradicionais, mas com doença inflamatória crônica, tiveram risco de DCVA até 7 vezes maior, quando comparados com pacientes da mesma idade sem doença inflamatória crônica. O grupo de IM precoce com doença inflamatória crônica era composto por mais mulheres[113-115].

Mesmo sem doença inflamatória crônica, a presença de inflamação de baixo grau continua sendo um FRCV significativo, induzindo a progressão da aterosclerose[116]. Com isso, a inflamação se tornou o foco do tratamento em pacientes com progressão de DCVA, enquanto os dados para prevenção primária de DCVA são limitados à ação anti-inflamatória das estatinas em adultos mais velhos[117,118].

4. RASTREIO DE DOENÇA CARDIOVASCULAR ATEROSCLERÓTICA

Evidências crescentes mostram que a exposição a níveis mais altos de PA e colesterol leva a um risco geral aumentado de DCVA em jovens adultos. No entanto, os gráficos atuais SCORE e SCORE2 tendem a subestimar o risco cardiovascular nessa população. Uma previsão de risco prolongada de 30 anos mostra uma reclassificação ligeiramente melhorada em jovens adultos, em comparação com a avaliação comum de risco de DCVA de 10 anos[119].

Para superar o peso da idade nas equações tradicionais de risco cardiovascular, uma pontuação combinada de risco clínico-biológico PDAY foi desenvolvida em indivíduos de 18 a 30 anos, acompanhados por 15 anos. Essa pontuação de risco incluiu idade, sexo, não-HDL-C, HDL-C, DM, hipertensão, tabagismo e obesidade[120]. Aplicada à coorte CARDIA, ela mostrou uma boa predição de DCVA em jovens adultos. A adição da pontuação CAC à equação apresentou uma predição melhorada em ambos os sexos, com um melhor valor preditivo positivo em mulheres e um melhor valor preditivo negativo em homens[121,122].

Para ajudar a reestratificar o risco cardiovascular em pacientes com HF devido à variabilidade do fenótipo e à subestimação dos riscos com pontuações comuns, foi estabelecida a equação SAFEHEART com alto poder de predição[123]. Semelhante aos dados anteriores, a adição da pontuação CAC às variáveis clínico-biológicas da equação SAFEHEART foi associada a uma melhora adicional de 45,4% na reclassificação líquida da DCVA incidente[124].

Outros parâmetros vasculares são atualmente implementados para avaliação de risco cardiovascular na população jovem. Assim, jovens adultos com menor C-IMT apresentaram melhores métricas de saúde cardiovascular[125]. A rigidez arterial mostrou um alto valor preditivo para o desenvolvimento de DCVA e é recomendada pelas diretrizes para avaliação de risco cardiovascular em jovens adultos. Conforme mencionado, a pontuação CAC também é utilizada nas equações de risco clínico, para melhor estratificação de risco de DCVA em jovens adultos[126]. Como o CAC corresponde a lesões ateroscleróticas já desenvolvidas, sua aplicação é mais útil em homens jovens com FRCVs, com menos de 37 anos ou homens saudáveis, com menos de 42 anos e idade ainda maior para mulheres[127].

Novas abordagens preventivas, como as pontuações de risco poligênicas (PRS), foram propostas para melhorar a redefinição de risco e a previsão de DCVA e dar suporte a uma estratégia preventiva precoce em jovens adultos[128]. As PRS combinam os efeitos de múltiplas variantes de nucleotídeo único, não causadoras de uma doença específica por si mesmas, em um perfil genético cumulativo em risco de desenvolver uma determinada doença. A granularidade das PRS melhorou nos últimos anos, passando de seis variantes, nas primeiras pontuações genéticas, para milhões de variantes[129]. Porém, ainda não existem evidências suficientes para dar suporte à utilidade clínica das PRS, devido à falta de concordância sobre genes e polimorfismos e um valor de previsão relativamente modesto dessas pontuações[130]. Assim, a adição de PRS a um modelo padrão melhorou a reclassificação de risco, mas essa combinação não teve melhor desempenho do que fatores de risco modificáveis comuns, como PA, HDL-C, triglicerídeos, tabagismo e circunferência da cintura[131,132].

5. DIFERENÇAS RELACIONADAS AOS GÊNEROS

O impacto de gênero na DCVA é motivado por diferenças em muitos níveis, incluindo vias celulares, idade biológica e fatores ambientais e, principalmente, pela ação dos hormônios sexuais[133].

5.1 Hormônios e disfunção hormonal

Os estrogênios endógenos são considerados ateroprotetores em ambos os sexos, por meio da vasodilatação dependente de NO aumentada, além da redução da fibrose e do estresse oxidativo[134]. Devido ao seu efeito no tecido adiposo e no metabolismo lipídico, os estrogênios reduzem significativamente o risco cardiovascular em mulheres na pré-menopausa em comparação aos homens. A menopausa precoce em mulheres e os baixos níveis de estradiol em homens jovens e de meia-idade aumentaram a mortalidade cardiovascular[135,136]. Ao mesmo tempo, os anticoncepcionais orais combinados contendo estrogênio, embora aumentem o risco de hipertensão, trombose venosa e a incidência geral de DCVA em mulheres mais velhas e mulheres jovens com FRCVs, tendem a ter um efeito neutro quando usados em mulheres jovens saudáveis[137,138]. Por outro lado, dados de estudos epidemiológicos sobre o efeito da testosterona endógena no risco de DCVA em homens e mulheres jovens são contraditórios[139,140].

A disfunção erétil, causada parcialmente pela diminuição dos níveis de testosterona, está presente em cerca de 7 a 29% dos homens, com idades entre 20 e 29 anos, e 6 a 47%, na idade de 30 a 39 anos[141]. Como um marcador de disfunção vascular geral, a disfunção erétil se correlaciona com a incidência de hipertensão, dislipidemia, DM e eventos de DCVA. No entanto, a substituição exógena de testosterona mostrou efeitos conflitantes no risco de DCVA em homens jovens e precisa de mais investigação[139]. Além disso, o hiperandrogenismo, que se desenvolve em mulheres jovens com síndrome do ovário policístico (SOP), se correlaciona com o risco de obesidade, diabetes, dislipidemia, hipertensão e DCVA e deve ser tratado adequadamente[142,143].

A suplementação com esteroides anabolizantes é usada principalmente em pessoas com menos de 30 anos, com forte prevalência no sexo masculino[144]. Leva à elevação da PA e a alterações aterogênicas no metabolismo lipídico[145], aumentando o risco cadiovascular geral, devendo ser evitada, especialmente em pacientes com outros FRCVs[146,147].

5.2 Fatores de risco cardiovascular convencionais

Geralmente, os homens têm um risco cardiovascular maior do que as mulheres com base nos resultados dos projetos SCORE, com uma maior taxa de tabagismo, risco de obesidade visceral, hipertensão e progressão da DRC, enquanto as mulheres jovens têm maior mortalidade relacionada à hipertensão e obesidade grave. Os FRCVs específicos relacionados ao gênero da população jovem incluem o transtorno hipertensivo da gravidez (DHG) e o DM gestacional (DMG)[155].

O DHG é a principal causa de mortalidade e morbidade materna, que afeta globalmente 116,4 por 100.000 mulheres em idade fértil, com uma incidência 2 vezes maior na última década, observado entre mulheres grávidas jovens com idades entre 20 e 24 anos[156]. O DHG está associado a um maior risco de DRC, DM e DCVA e deve ser tratado de acordo com as metas gerais de PA, com medicamentos não teratogênicos[155].

A prevalência de DMG varia entre 9% e 26% das gestações, com um risco duas vezes maior de DM2 e eventos cardiovasculares, em comparação com gestações sem complicações[157,158]. Além disso, o risco cardiovascular aumentado em mulheres que sofreram de DMG se manifesta mesmo sem DM2 mais desenvolvido[159]. Mulheres com hiperglicemia transitória devem prevenir o risco de DMG por meio de dieta e exercícios, enquanto o DMG já desenvolvido deve ser tratado com insulina ou antidiabéticos orais não teratogênicos[159,160].

5.3 Prognóstico e tratamento cardiovascular

Um risco cardiovascular de 10 anos em uma população aparentemente saudável, na faixa etária de 40 anos e de ambos os sexos, é inferior a 5%, independentemente do status de tabagismo. No entanto, o risco cardiovascular de 30 anos em jovens adultos é significativamente maior em homens, passando de 1% em mulheres de 20 anos, não fumantes, para 26% em homens fumantes de 40 anos[161].

Por outro lado, a função arterial em mulheres com cerca de 32 anos de idade foi considerada mais vulnerável a FRCVs, como hiperglicemia ou síndrome metabólica, em comparação com homens da mesma idade[161]. Essa predisposição vascular pode explicar a perda da vantagem de gênero no risco cardiovascular em jovens mulheres com DM. O metabolismo de medicamentos também se altera entre os gêneros, com base nas diferenças no peso corporal, composição de gordura e diversas atividades enzimáticas influenciadas por hormônios sexuais[162].

Porém, não foram encontradas diferenças relevantes específicas de gênero nos efeitos terapêuticos dos medicamentos ou na adesão a esses medicamentos[162,163]. Embora a concentração plasmática de estatinas tenha sido 15 a 20% maior em mulheres do que em homens, isso não levou a diferenças na eficácia da terapia entre os gêneros. Portanto, ajustes de dose relacionados ao gênero de medicamentos cardiovasculares padrão não são recomendados[163].

6. PREVENÇÃO DE DOENÇAS CARDIOVASCULARES EM ADOLESCENTES E JOVENS ADULTOS

Várias intervenções em toda a população para prevenção primordial de DCV mostraram resultados positivos. Isso inclui regulamentações estatutárias que restringem o marketing de alimentos e bebidas não saudáveis para crianças, aumento de impostos para limitar o consumo de produtos alimentícios altamente processados e não saudáveis, subsídios para produtos mais saudáveis, como frutas e vegetais e alimentos básicos para apoiar a nutrição de pessoas com renda mais baixa, incentivos na cadeia de suprimentos para apoiar a produção de alimentos saudáveis e rotulagem nutricional para ajudar os consumidores a fazer escolhas alimentares mais saudáveis[164,165].

Iniciativas de nutrição e atividade física em escolas, juntamente com campanhas de marketing social focadas nos pais, também demonstraram ter impacto positivo nos estilos de vida de crianças e adolescentes. Campanhas e intervenções de saúde pública para prevenir a iniciação ao tabagismo e promover sua cessação devem ser reforçadas. Também é importante enfrentar os novos desafios de saúde associados aos produtos alternativos de tabaco e cigarros eletrônicos cada vez mais populares[165].

Para serem bem-sucedidas, as intervenções baseadas na população precisam ser adaptadas ao contexto local, com atenção especial à sua sustentabilidade, e apoiadas por uma forte liderança e políticas multiníveis. Além disso, sua implementação e eficácia devem ser continuamente monitorizadas e avaliadas para melhoria estratégica. Uma forte defesa é particularmente necessária em países de baixo e médio rendimento, onde o fardo das doenças

transmissíveis, maternas e neonatais ainda é elevado e as DCV ainda não são consideradas uma prioridade máxima de saúde pública[165].

As mudanças econômicas, tecnológicas e sociais em andamento exigem uma revisão constante e uma possível atualização das intervenções de saúde pública. As tecnologias digitais representam uma grande oportunidade para a promoção da saúde entre adolescentes e jovens adultos. Com o alcance global e a integração das tecnologias digitais em suas vidas, as intervenções eletrônicas de saúde (eHealth) têm o potencial de fornecer intervenções de prevenção de DCV em uma escala muito grande por meio de smartphones, smartwatches, rastreadores de atividade e tablets[166].

Como os adolescentes e jovens adultos geralmente têm boa saúde, eles podem ser menos receptivos às mensagens de promoção da saúde ou menos motivados a priorizar sua saúde a longo prazo. Esse problema pode ser parcialmente superado por seu envolvimento na criação e promoção de intervenções de eHealth e por meio da defesa dos jovens[166].

Conforme demonstrado pela análise Global Burden of Disease Study de 2019, além dos fatores de risco cardiovascular tradicionais, como pressão arterial sistólica elevada, índice de massa corporal elevado e colesterol de lipoproteína de baixa densidade elevado, que são os principais impulsionadores da carga global de DCV, os fatores de risco cardiovascular não tradicionais, como a poluição do ar em países de baixa renda, não devem ser negligenciados[1]. A poluição do ar é um grande problema de saúde pública, particularmente na África Subsaariana, onde uma grande proporção da população ainda depende de combustíveis sólidos para iluminação, aquecimento e cozimento. São necessários mais esforços para aumentar a conscientização da população sobre os problemas de saúde associados à poluição do ar, para aumentar o acesso a soluções de cozinha limpas e promover melhor ventilação doméstica[167].

REFERÊNCIAS

1. Sun J, Qiao Y, Zhao M, Magnussen CG, Xi B. Global, regional, and national burden of cardiovascular diseases in youths and young adults aged 15–39 years in 204 countries/territories, 1990–2019: a systematic analysis of Global Burden of Disease Study 2019. BMC Med. 2023;21:222.

2. Lloyd-Jones DM, Hong Y, Labarthe D, Mozaffarian D, Appel LJ, Van Horn L, Greenlund K, Daniels S, Nichol G, Tomaselli GF, et al. Defining and setting national goals for cardiovascular health promotion and disease reduction: the American Heart Association's strategic Impact Goal through 2020 and beyond. Circulation. 2010;121:586–613.

3. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, de Ferranti S, Després JP, Fullerton HJ, Howard VJ, et al. Heart disease and stroke statistics–2015 update: a report from the American Heart Association. Circulation. 2015;131:e29-322.

4. Noubiap JJ, Nansseu JR, Lontchi-Yimagou E, Nkeck JR, Nyaga UF, Ngouo AT, Tounouga DN, Tianyi FL, Foka AJ, Ndoadoumgue AL, Bigna JJ. Global, regional, and country estimates of metabolic syndrome burden in children and adolescents in 2020: a systematic review and modelling analysis. Lancet Child Adolesc Health. 2022;6:158–70.

5. Aggarwal R, Yeh RW, Maddox KEJ, Wadhera RK. Cardiovascular risk factor prevalence, treatment, and control in US adults aged 20 to 44 Years, 2009 to March 2020. JAMA. 2023;329:899–909.

6. Nagata JM, Vittinghoff E, Pettee Gabriel K, Garber AK, Moran AE, Sidney S, et al. Physical activity and hypertension from young adulthood to middle age. Am J Prev Med. 2021;60:757–765.

7. Yang X, Kankaanpaa A, Biddle SJH, Hirvensalo M, Helajarvi H, Kallio J, et al. Tracking of television viewing time during adulthood: the young Finns study. Med Sci Sports Exerc. 2017;49:71–77.

8. Konigstein K, Büschges JC, Sarganas G, Krug S, Neuhauser H, Schmidt-Trucksass A. Exercise and carotid properties in the young - the KiGGS-2 study. Front Cardiovasc Med. 2022.

9. Rao P, Belanger MJ, Robbins JM. Exercise, physical activity, and cardiometabolic health: insights into the prevention and treatment of cardiometabolic diseases. Cardiol Rev. 2022;30:167–178.

10. Raitakari OTKV, Porkka KV, Taimela S, Telama R, Rasanen L, Vllkari JS. Effects of persistent physical activity and inactivity on coronary risk factors in children and young adults: the cardiovascular risk in young Finns study. Am J Epidemiol. 1994;140:195–205.

11. Visseren FLJ, MacH F, Smulders YM, Carballo D, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J. 2021;42:3227–3337.

12. Barker AR, Gracia-Marco L, Ruiz JR, Castillo MJ, Aparicio-Ugarriza R, Gonzalez-Gross M, et al. Physical activity, sedentary time, TV viewing, physical fitness and cardiovascular disease risk in adolescents: the HELENA study. Int J Cardiol. 2018;254:303–309.

13. Wellman RJ, Sylvestre MP, Abi Nader P, Chiolero A, Mesidor M, Dugas EN, et al. Intensity and frequency of physical activity and high blood pressure in adolescents: a longitudinal study. J Clin Hypertens. 2020;22:283.

14. Haapala EA, Lee E, Karppinen J, Skog H, Valtonen M, Kujala UM, et al. Associations of cardiorespiratory fitness, body composition, and blood pressure with arterial stiffness in adolescent, young adult, and middle-aged women. Sci Rep. 2022;12:1–9.

15. Miedema MD, Dardari ZA, Nasir K, Blankstein R, Knickelbine T, Oberembt S, et al. Association of coronary artery calcium with long-term, cause-specific mortality among young adults. JAMA Netw Open. 2019;2:e197440.

16. San Onofre Bernat N, Quiles i Izquierdo J, Trescastro-Lopez EM. Health determinants associated with the Mediterranean diet: a cross-sectional study. Nutrients. 2022.

17. Lipsky LM, Nansel TR, Haynie DL, Liu D, Li K, Pratt CA, et al. Diet quality of US adolescents during the transition to adulthood: changes and predictors. Am J Clin Nutr. 2017;105:1424–1432.

18. Micha R, Penalvo JL, Cudhea F, Imamura F, Rehm CD, Mozaffarian D. Association between dietary factors and mortality from heart disease, stroke, and type 2 diabetes in the United States. JAMA. 2017;317:912–924.

19. Bujtor M, Turner AI, Torres SJ, Esteban-Gonzalo L, Pariante CM, Borsini A. Associations of dietary intake on biological markers of inflammation in children and adolescents: a systematic review. Nutrients. 2021;13:1–29.

20. Buckland G, Northstone K, Emmett PM, Taylor CM. The inflammatory potential of the diet in childhood is associated with cardiometabolic risk in adolescence/young adulthood in the ALSPAC birth cohort. Eur J Nutr. 2022;61:3471–3486.

21. Mikkila V, Rasanen L, Raitakari OTKV, Marniemi J, Pietinen P, Ronnemaa T, et al. Major dietary patterns and cardiovascular risk factors from childhood to adulthood. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. Br J Nutr. 2007;98:218–225.

22. Prieto-Gonzalez P, Sanchez-Infante J, Fernandez-Galvan LM. Association between adherence to the Mediterranean diet and anthropometric and health variables in college-aged males. Nutrients. 2022.

23. Costello E, Goodrich J, Patterson WB, Rock S, Li Y, Baumert B, et al. Diet quality is associated with glucose regulation in a cohort of young adults. Nutrients. 2022;14:3734.

24. Choi Y, Larson N, Steffen LM, Schreiner PJ, Gallaher DD, Duprez DA, et al. Plant-centered diet and risk of incident cardiovascular disease during young to middle adulthood. J Am Hear Assoc Cardiovasc Cerebrovasc Dis. 2021;10:e020718.

25. Shah RV, Steffen LM, Nayor M, Reis JP, Jacobs DR, Allen NB, et al. Dietary metabolic signatures and cardiometabolic risk. Eur Heart J. 2023;44:557–569.

26. Starker A, Kuhnert R, Hoebel J, Richter A. Smoking behaviour and passive smoke exposure of adults - results from GEDA 2019/2020-EHIS. J Heal Monit. 2022;7:6–20.

27. Khan RJ, Stewart CP, Davis SK, Harvey DJ, Leistikow BN. The risk and burden of smoking related heart disease mortality among young people in the United States. Tob Induc Dis. 2015.

28. Fa-Binefa M, Clara A, Perez-Fernandez S, Grau M, Degano IR, Marti-Lluch R, et al. Early smoking-onset age and risk of cardiovascular disease and mortality. Prev Med. 2019;124:17–22.

29. Saladini F, Benetti E, Fania C, Mos L, Casiglia E, Palatini P. Effects of smoking on central blood pressure and pressure amplification in hypertension of the young. Vasc Med. 2016;21:422–428.

30. Tolstrup JS, Hvidtfeldt UA, Flachs EM, Spiegelman D, Heitmann BL, B¨alter K, et al. Smoking and risk of coronary heart disease in younger, middle-aged, and older adults. Am J Publ Health. 2014;104:96.

31. West HW, Juonala M, Gall S, K¨ah¨onen M, Laitinen T, Taittonen L, et al. Exposure to parental smoking in childhood is associated with increased risk of carotid atherosclerotic plaque in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. Circulation. 2015;131:1239–1246.

32. Biery DW, Berman AN, Singh A, Divakaran S, Defilippis EM, Collins BL, et al. Association of smoking cessation and survival among young adults with myocardial infarction in the partners YOUNG-MI registry. JAMA Netw Open. 2020;3:e209649.

33. McArdle N, Ward SV, Bucks RS, Maddison K, Smith A, Huang RC, et al. The prevalence of common sleep disorders in young adults: a descriptive population-based study. Sleep. 2020;43:ZSAA072.

34. Kianersi S, Zhang Y, Rosenberg M, Macy JT. Association between e-cigarette use and sleep deprivation in U.S. Young adults: results from the 2017 and 2018 behavioral risk factor surveillance system. Addict Behav. 2021;112.

35. Fernstrom M, Fernberg U, Hurtig-Wennlof A. The importance of cardiorespiratory fitness and sleep duration in early CVD prevention: BMI, resting heart rate and questions about sleep patterns are suggested in risk assessment of young adults, 18–25 years. BMC Publ Health. 2020;20:1–11.

36. Korcarz CE, Benca R, Barnet JH, Stein JH. Treatment of obstructive sleep apnea in young and middle-aged adults: effects of positive airway pressure and compliance on arterial stiffness, endothelial function, and cardiac hemodynamics. J Am Heart Assoc. 2016;5:e002930.

37. Hirshkowitz M, Whiton K, Albert SM, Alessi C, Bruni O, DonCarlos L, et al. National Sleep Foundation's updated sleep duration recommendations: final report. Sleep Health. 2015;1:233–243.

38. Shibley HL, Malcolm RJ, Veatch LM. Adolescents with insomnia and substance abuse: consequences and comorbidities. J Psychiatr Pract. 2008;14:146–153.

39. Regensteiner JG, Reusch JE. Sex differences in cardiovascular consequences of hypertension, obesity, and diabetes: JACC focus seminar 4/7. J Am Coll Cardiol. 2022;79:1492–1505.

40. Poobalan A, Aucott L. Obesity among young adults in developing countries: a systematic overview. Curr Obes Rep. 2016.

41. Palmisano BT, Zhu L, Eckel RH, Stafford JM. Sex differences in lipid and lipoprotein metabolism. Mol Metabol. 2018;15:45–55.

42. Ma J, Flanders WD, Ward EM, Jemal A. Body mass index in young adulthood and premature death: analyses of the US national health interview survey linked mortality files. Am J Epidemiol. 2011;174:934–944.

43. McDade TW, Meyer JM, Koning SM, Harris KM. Body mass and the epidemic of chronic inflammation in early mid-adulthood. Soc Sci Med. 2021;281:114059.

44. Juonala M, Magnussen CG, Berenson GS, Venn A, Burns TL, Sabin MA, Srinivasan SR, Daniels SR, Davis PH, Chen W, Sun C, Cheung M, Viikari JSA, Dwyer T, Raitakari OT. Childhood adiposity, adult adiposity, and cardiovascular risk factors. N Engl J Med. 2011;365:1876–1885.

45. Fliotsos M, Zhao D, Rao VN, Ndumele CE, Guallar E, Burke GL, Vaidya D, Delaney CA, Michos ED. Body mass index from early-, mid-, and older-adulthood and risk of heart failure and atherosclerotic cardiovascular disease: MESA. J Am Heart Assoc. 2018;7.

46. Selvendran SS, Penney NC, Aggarwal N, Darzi AW, Purkayastha S. Treatment of obesity in young people—a systematic review and meta-analysis. Obes Surg. 2018;28:2537–2549.

47. Zhang H, Kwapong WR, Shao MM, Yan JY, Lin XD, Chen BB, Chen KY. Predictors of the prevalence of dyslipidemia and influencing factors for young health examination cohort: a cross-sectional survey. Front Public Health. 2020;8:400.

48. Aggarwal R, Yeh RW, Maddox KEJ, Wadhera RK. Cardiovascular risk factor prevalence, treatment, and control in US adults aged 20 to 44 Years, 2009 to March 2020. JAMA. 2023;329:899–909.

49. Ference BA, Bhatt DL, Catapano AL, et al. Association of genetic variants related to combined exposure to lower low-density lipoproteins and lower systolic blood pressure with lifetime risk of cardiovascular disease. JAMA. 2019;322:1381–1391.

50. Pletcher MJ, Bibbins-Domingo K, Liu K, Sidney S, Lin F, Vittinghoff E, Hulley SB. Nonoptimal lipids commonly present in young adults and coronary calcium later in life: the CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults) study. Ann Intern Med. 2010;153:137–146.

51. Zhang Y, Vittinghoff E, Pletcher MJ, Allen NB, Al Hazzouri AZ, Yaffe K, Balte PP, Alonso A, Newman AB, Ives DG, Rana JS, Lloyd-Jones D, Vasan RS, Bibbins-Domingo K, Gooding HC, de Ferranti SD, Oelsner EC, Moran AE. Associations of blood pressure and cholesterol levels during young adulthood with later cardiovascular events. J Am Coll Cardiol. 2019;74:330–341.

52. Starr B, Hadfield SG, Hutten BA, Lansberg PJ, Leren TP, Damgaard D, Neil HA, Humphries SE. Development of sensitive and specific age- and gender-specific low-density lipoprotein cholesterol cutoffs for diagnosis of first-degree relatives with familial hypercholesterolaemia in cascade testing. Clin Chem Lab Med. 2008;46:791–803.

53. Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, Chapman MJ, et al. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. Eur Heart J. 2015;36:2425–2437.

54. Gallo A, Giral P, Carrié A, Carreau V, Béliard S, Bittar R, Maranghi M, Arca M, Cluzel P, Redheuil A, Bruckert E, Rosenbaum D. Early coronary calcifications are related to cholesterol burden in heterozygous familial hypercholesterolemia. J Clin Lipidol. 2017;11:704–711.

55. Haskiah F, Erez D, Khaskia A. Familial hypercholesterolemia among young adults with acute coronary syndrome. Am J Cardiol. 2023;186:189–195.

56. Visseren T, Ivert T, Malmstrom H, Hammar N, Carlsson AC, Wandell PE, Holzmann MJ, Jungner I, Arnlov J, Walldius G. Cardiovascular events in patients under age fifty with early findings of elevated lipid and glucose levels - the AMORIS study. PLoS One. 2018;13:e0201972.

57. Luirink IK, Wiegman A, Kusters DM, Hof MH, Groothoff JW, de Groot E, Kastelein JP, Hutten BA. 20-Year follow-up of statins in children with familial hypercholesterolemia. N Engl J Med. 2019;381:1547–1556.

58. Vallejo-Vaz AJ, Stevens CAT, Lyons ARM, Dharmayat KI, Freiberger T, et al. Global perspective of familial hypercholesterolaemia: a cross-sectional study from the EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC). Lancet. 2021;398:1713–1725.

59. Kronenberg F, Mora S, Stroes ESG, Ference BA, Arsenault BJ, Berglund L, Dweck MR, Koschinsky M, Lambert G, Mach F, McNeal CJ, Moriarty PM, Natarajan P, Nordestgaard BG, Parhofer KG, Virani SS, von Eckardstein A, Watts GF, Stock JK, Ray KK, Tokgözoğlu LS, Catapano AL. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement. Eur Heart J. 2022;43:3925–3946.

60. Raitakari O, Kivelä A, Pahkala K, Rovio S, Mykkänen J, Ahola-Olli A, Loo BM, Lyytikäinen LP, Lehtimäki T, Kähönen M, Juonala M, Rönnemaa T, Lamina C, Kronenberg F, Viikari O. Long-term tracking and population characteristics of lipoprotein (a) in the cardiovascular risk in young Finns study. Atherosclerosis. 2022;356:18–27.

61. Raitakari O, Kartiosuo N, Pahkala K, Hutri-Kähönen N, Bazzano LA, Chen W, Urbina EM, Jacobs DR, Sinaiko AR, Steinberger J, Burns T, Daniels SR, Venn A, Woo JG, Dwyer T, Juonala M, Viikari J. Lipoprotein(a) in youth and prediction of major cardiovascular outcomes in adulthood. Circulation. 2023.

62. Lampsas S, Xenou M, Oikonomou E, Pantelidis P, Lysandrou A, Sarantos S, Goliopoulou A, Kalogeras K, Tsigkou V, Kalpis A, Paschou SA, Theofilis P, Vavuranakis M, Tousoulis D, Siasos G. Lipoprotein(a) in atherosclerotic diseases: from pathophysiology to diagnosis and treatment. Molecules. 2023;28:e969.

63. deVeber G, Kirkham F, Shannon K, Brandão L, Strater R, et al. Recurrent stroke: the role of thrombophilia in a large international pediatric stroke population. Haematologica. 2019;104:1676–1681.

64. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskina KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Atherosclerosis. 2019;290:140–205.

65. Wilson DP, Koschinsky ML, Moriarty PM. Expert position statements: comparison of recommendations for the care of adults and youth with elevated lipoprotein(a). Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2021;28:159–173.

66. Dugani SB, Hydoub YM, Ayala AP, Reka R, Nayfeh T, Ding J (Francess), McCafferty SN, Alzuabi M, Farwati M, Murad MH, Alsheikh-Ali AA, Mora S. Risk factors for premature myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis of 77 studies. Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes. 2021;5:783–794.

67. Zhou H, Ding X, Yang Q, Chen S, Li Y, Zhou X, Wu S. Associations of hypertriglyceridemia onset age with cardiovascular disease and all-cause mortality in adults: a cohort study. J Am Heart Assoc. 2022;11:26632.

68. Virani SS, Morris PB, Agarwala A, Ballantyne CM, Birtcher KK, Kris-Etherton PM, Ladden-Stirling AB, Miller M, Orringer CE, Stone NJ. 2021 ACC expert consensus decision pathway on the management of ASCVD risk reduction in patients with persistent hypertriglyceridemia: a report of the American College of Cardiology solution set oversight committee. J Am Coll Cardiol. 2021;78:960–993.

69. Stone NJ, Smith SC, Orringer CE, Rigotti NA, Navar AM, Khan SS, Jones DW, Goldberg R, Mora S, Blaha MJ, Pencina MJ, Grundy SM. Managing atherosclerotic cardiovascular risk in young adults: JACC state-of-the-art review. J Am Coll Cardiol. 2022;79:819–836.

70. Vahedian-Azimi A, Bianconi V, Makvandi S, Banach M, Mohammadi SM, Pirro M, Sahebkar A. A systematic review and meta-analysis on the effects of statins on pregnancy outcomes. Atherosclerosis. 2021;336:1–11.

71. Koskinen JS, Kyto V, Juonala M, Viikari JSA, Nevalainen J, Kahonen M, et al. Childhood dyslipidemia and carotid atherosclerotic plaque in adulthood: the cardiovascular risk in young Finns study. J Am Heart Assoc. 2023.

72. Carson AP, Lewis CE, Jacobs DR, Peralta CA, Steffen LM, Bower JK, Person SD, Muntner P. Evaluating the Framingham hypertension risk prediction model in young adults: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study. Hypertension. 2013;62:1015–1020.

73. Ference BA, Julius S, Mahajan N, Levy PD, Sr. KAW, Flack JM. Clinical effect of naturally random allocation to lower systolic blood pressure beginning before the development of hypertension. Hypertension. 2014;63:1182–1188.

74. Allen NB, Siddique J, Wilkins JT, Shay C, Lewis CE, Goff DC, Jr. DRJ, Liu K, Lloyd-Jones D. Blood pressure trajectories in early adulthood and subclinical atherosclerosis in middle age. JAMA. 2014;311:490–497.

75. Gray L, Lee IM, Sesso HD, Batty GD. Blood pressure in early adulthood, hypertension in middle age, and future cardiovascular disease mortality: HAHS (Harvard Alumni Health Study). J Am Coll Cardiol. 2011;58:2396–2403.

76. Agbaje AO, Barker AR, Tuomainen TP. Effects of arterial stiffness and carotid intima-media thickness progression on the risk of overweight/obesity and elevated blood pressure/hypertension: a cross-lagged cohort study. Hypertension. 2022;79:159–169.

77. Kollios K, Nika T, Kotsis V, Chrysaidou K, Antza C, Stabouli S. Arterial stiffness in children and adolescents with masked and sustained hypertension. J Hum Hypertens. 2020;35:85–93.

78. Chu C, Liao YY, He MJ, Ma Q, Zheng WL, Yan Y, Hu JW, Xu XJ, Fan YN, Yang RH, Mu JJ. Blood pressure trajectories from childhood to youth and arterial stiffness in adulthood: a 30-year longitudinal follow-up study. Front Cardiovasc Med. 2022;9:e1686.

79. Budoff MJ, Alpert B, Chirinos JA, Fernhall B, Hamburg N, Kario K, Kullo I, Matsushita K, Miyoshi T, Tanaka H, Townsend R, Valensi P. Clinical applications measuring arterial stiffness: an expert consensus for the application of cardio-ankle vascular index. Am J Hypertens. 2022;35:441–453.

80. Zhang Y, Moran AE. Trends in the prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension among young adults in the United States, 1999 to 2014. Hypertension (Dallas, Tex. 1979). 2017;70:736–742.

81. Geevar Z, Krishnan MN, Venugopal K, Sanjay G, Harikrishnan S, Mohanan PP, Mini GK, Thankappan KR. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in young adults (20–39 years) in Kerala, South India. Front Cardiovasc Med. 2022;9:765442.

82. Everett B, Zajacova A. Gender differences in hypertension and hypertension awareness among young adults. Biodemography Soc Biol. 2015;61:1–17.

83. Rietz H, Pennlert J, Nordström P, Brunström M. Prevalence, time-trends and clinical characteristics of hypertension in young adults: nationwide cross-sectional study of 1.7 million Swedish 18-year-olds, 1969-2010. J Hypertens. 2022;40:1231–1238.

84. Yano Y, Stamler J, Garside DB, Daviglus ML, Franklin SS, Carnethon MR, Liu K, Greenland P, Lloyd-Jones DM. Isolated systolic hypertension in young and middle-aged adults and 31-year risk for cardiovascular mortality: the Chicago Heart Association Detection Project in Industry study. J Am Coll Cardiol. 2015;65:327–335.

85. Tang Z, Chen H, He W, Ma L, Song Y, Mei M, Luo T, Du Z, Hu J, Yang S, Cheng Q, Wang Z, Li Q. Primary aldosteronism in young adults with acute stroke: prevalence and clinical characteristics. J Neurol Sci. 2020;413:116774.

86. Noilhan C, Barigou M, Bieler L, Amar J, Chamontin B, Bouhanick B. Causes of secondary hypertension in the young population: a monocentric study. Ann Cardiol Angeiol (Paris). 2016;65:159–164.

87. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018;39:3021–3104.

88. Johnson HM, Thorpe CT, Bartels CM, Schumacher JR, Palta M, Pandhi N, Sheehy AM, Smith MA. Antihypertensive medication initiation among young adults with regular primary care use. J Gen Intern Med. 2014;29:723–731.

89. Liu K, Colangelo LA, Daviglus ML, Goff DC, Pletcher M, Schreiner PJ, Sibley CT, Burke GL, Post WS, Michos ED, Lloyd-Jones DM. Can antihypertensive treatment restore the risk of cardiovascular disease to ideal levels?: the coronary artery risk development in young adults (CARDIA) study and the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). J Am Heart Assoc. 2015;4.

90. Mills KT, Xu Y, Zhang W, Bundy JD, Chen CS, Kelly TN, Chen J, He J. A systematic analysis of world-wide population-based data on the global burden of chronic kidney disease in 2010. Kidney Int. 2015;88:950–957.

91. Pierce CB, Muñoz A, Ng DK, Warady BA, Furth SL, Schwartz GJ. Age- and sex-dependent clinical equations to estimate glomerular filtration rates in children and young adults with chronic kidney disease. Kidney Int. 2021;99:948–956.

92. Reidy KJ, Hjorten R, Parekh RS. Genetic risk of APOL1 and kidney disease in children and young adults of African ancestry. Curr Opin Pediatr. 2018;30:252–259.

93. Kula AJ, Prince DK, Flynn JT, Bansal N. BP in young adults with CKD and associations with cardiovascular events and decline in kidney function. J Am Soc Nephrol. 2021;32:1200–1209.

94. Xie Y, Bowe B, Mokdad AH, Xian H, Yan Y, Li T, Maddukuri G, Tsai CY, Floyd T, Al-Aly Z. Analysis of the Global Burden of Disease study highlights the global, regional, and national trends of chronic kidney disease epidemiology from 1990 to 2016. Kidney Int. 2018;94:567–581.

95. Bae EH, Lim SY, Jung JH, Oh TR, Choi HS, Kim CS, Ma SK, Do Han K, Kim SW. Obesity, abdominal obesity and chronic kidney disease in young adults: a nationwide population-based cohort study. J Clin Med. 2021;10:1–13.

96. Ferris ME, Gipson DS, Kimmel PL, Eggers PW. Trends in treatment and outcomes of survival of adolescents initiating end-stage renal disease care in the United States of America. Pediatr Nephrol. 2006;21:1020–1026.

97. Lalayiannis AD, Ferro CJ, Wheeler DC, Duncan ND, Smith C, Popoola J, Askiti V, Mitsioni A, Kaur A, Sinha MD, McGuirk SP, Mortensen KH, Milford DV, Shroff R. The burden of subclinical cardiovascular disease in children and young adults with chronic kidney disease and on dialysis. Clin Kidney J. 2022;15:287–294.

98. Parekh RS, Carroll CE, Wolfe RA, Port FK. Cardiovascular mortality in children and young adults with end-stage kidney disease. J Pediatr. 2002;141:191–197.

99. Querfeld U. Cardiovascular disease in childhood and adolescence: lessons from children with chronic kidney disease. Acta Paediatr. 2021;110:1125–1131.

100. Jamal SA, Vandermeer B, Raggi P, Mendelssohn DC, Chatterley T, Dorgan M, Lok CE, Fitchett D, Tsuyuki RT. Effect of calcium-based versus non-calcium-based phosphate binders on mortality in patients with chronic kidney disease: an updated systematic review and meta-analysis. Lancet. 2013;382:1268–1277.

101. Nagarathna R, Bali P, Anand A, Srivastava V, Patil S, Sharma G, Manasa K, Pannu V, Singh A, Nagendra HR. Prevalence of diabetes and its determinants in the young adults Indian population-call for yoga intervention. Front Endocrinol (Lausanne). 2020;11:1.

102. Andes LJ, Cheng YJ, Rolka DB, Gregg EW, Imperatore G. Prevalence of prediabetes among adolescents and young adults in the United States, 2005-2016. JAMA Pediatr. 2020;174:e194498.

103. Svane J, Lynge TH, Pedersen-Bjergaard U, Jespersen T, Gislason GH, Risgaard B, Winkel BG, Tfelt-Hansen J. Cause-specific mortality in children and young adults with diabetes mellitus: a Danish nationwide cohort study. Eur J Prev Cardiol. 2019;28:159–165.

104. Barrett T, Jalaludin MY, Turan S, Hafez M, Shehadeh N. Rapid progression of type 2 diabetes and related complications in children and young people—a literature review. Pediatr Diabetes. 2020;21:158–172.

105. Shah AS, Wadwa RP, Dabelea D, Hamman RF, D'Agostino R, Marcovina S, Daniels SR, Dolan LM, Fino NF, Urbina EM. Arterial stiffness in adolescents and young adults with and without type 1 diabetes: the SEARCH CVD study. Pediatr Diabetes. 2015;16:367–374.

106. Nezarat N, Budoff MJ, Luo Y, Darabian S, Nakanishi R, Li D, Sheidaee N, Kim M, Alani A, Matsumoto S, Rahmani S, Kanisawa M, Ceponiene I, Osawa K, Qi H, Hamal S, Kitslaar P, Broersen A, Flores F, Ipp E, Khazai B. Presence, characteristics, and volumes of coronary plaque determined by computed tomography angiography in young type 2 diabetes mellitus. Am J Cardiol. 2017;119:1566–1571.

107. Saydah SH, Siegel KR, Imperatore G, Mercado C, Gregg EW. The cardiometabolic risk profile of young adults with diabetes in the U.S. Diabetes Care. 2019;42:1895–1902.

108. Cantley NW, Lonnen K, Kyrou I, Tahrani AA, Kahal H. The association between overweight/obesity and double diabetes in adults with type 1 diabetes; a cross-sectional study. BMC Endocr Disord. 2021;21:e187.

109. Orchard TJ, Nathan DM, Zinman B, Cleary P, Brillon D, Backlund JYC, Lachin JM. Association between seven years of intensive treatment of type 1 diabetes and long term mortality. JAMA. 2015;313:45–53.

110. Brown E, Heerspink HJL, Cuthbertson DJ, Wilding JPH. SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists: established and emerging indications. Lancet. 2021;398:262–276.

111. Ungprasert P, Crowson CS, Chowdhary VR, Ernste FC, Moder KG, Matteson EL. Epidemiology of mixed connective tissue disease 1985-2014: a population based study. Arthritis Care Res (Hoboken). 2016;68:1843.

112. Mason JC, Libby P. Cardiovascular disease in patients with chronic inflammation: mechanisms underlying premature cardiovascular events in rheumatologic conditions. Eur Heart J. 2015;36:482–489.

113. Conrad N, Verbeke G, Molenberghs G, Goetschalckx L, Callender T, Cambridge G, Mason JC, Rahimi K, McMurray JJ, Verbakel JY. Autoimmune diseases and cardiovascular risk: a population-based study on 19 autoimmune diseases and 12 cardiovascular diseases in 22 million individuals in the UK. Lancet. 2022;400:733–743.

114. Alenghat FJ. The prevalence of atherosclerosis in those with inflammatory connective tissue disease by race, age and traditional risk factors. Sci Rep. 2016;6:1–9.

115. Weber B, Biery DW, Singh A, Divakaran S, Berman AN, Wu WY, Brown JM, Hainer J, Nasir K, Liao K, Bhatt DL, Di Carli MF, Blankstein R. Association of inflammatory disease and long-term outcomes among young adults with myocardial infarction: the Mass General Brigham YOUNG-MI Registry. Eur J Prev Cardiol. 2022;29:352–359.

116. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2012;32:2045–2051.

117. Alfaddagh A, Martin SS, Leucker TM, Michos ED, Blaha MJ, Lowenstein CJ, Jones SR, Toth PP. Inflammation and cardiovascular disease: from mechanisms to therapeutics. Am J Prev Cardiol. 2020;4:100130.

118. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM, Kastelein JJ, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, Macfadyen JG, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Glynn RJ, JUPITER Trial Study Group. Reduction in C-reactive protein and LDL cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: a prospective study of the JUPITER trial. Lancet. 2009;373:1175–1182.

119. An J, Zhang Y, Zhou H, Zhou M, Safford MM, Muntner P, Moran AE, Reynolds K. Incidence of atherosclerotic cardiovascular disease in young adults at low short-term but high long-term risk. J Am Coll Cardiol. 2023;81:623–632.

120. Gidding SS, Colangelo LA, Nwabuo CC, Lewis CE, Jacobs DR, Schreiner PJ, Lima JAC, Allen NB. PDAY risk score predicts cardiovascular events in young adults: the CARDIA study. Eur Heart J. 2022;43:2892–2900.

121. Haq A, Miedema MD. Coronary artery calcium for risk assessment in young adults. Curr Atheroscler Rep. 2022;24:337–342. doi:10.1007/S11883-022-01010-0.

122. Vernon ST, Kott KA, Hansen T, Zhang KJ, Cole BR, Coffey S, Grieve SM, Figtree GA. Coronary artery disease burden in women poorly explained by traditional risk factors: sex disaggregated analyses from the BioHEART-CT study. Atherosclerosis. 2021;333:100–107.

123. Perez De Isla L, Alonso R, Mata N, Fernandez-Perez C, Muniz O, Díaz-Díaz JL, Saltijeral A, et al. Predicting cardiovascular events in familial hypercholesterolemia: the SAFEHEART registry (Spanish familial hypercholesterolemia cohort study). Circulation. 2017;135:2133–2144.

124. Gallo A, Perez de Isla L, Charrere S, Vimont A, Alonso R, Muniz-Grijalvo O, Díaz-Díaz JL, et al. The added value of coronary calcium score in predicting cardiovascular events in familial hypercholesterolemia. JACC Cardiovasc Imaging. 2021;14:2414–2424.

125. Chavoshi V, Barzin M, Ebadinejad A, Dehghan P, Momeni Moghaddam A, Mahdavi M, Hadaegh F, Niroomand M, Valizadeh M, Azizi F, Mirmiran P, Hosseinpanah F. Association of ideal cardiovascular health with carotid intima-media thickness (cIMT) in a young adult population. Sci Rep. 2022;12:1–9.

126. Javaid A, Mitchell JD, Villines TC. Predictors of coronary artery calcium and long-term risks of death, myocardial infarction, and stroke in young adults. J Am Heart Assoc. 2021;10:22513.

127. Dzaye O, Razavi AC, Dardari ZA, Shaw LJ, Berman DS, Budoff MJ, Miedema MD, Nasir K, Rozanski A, Rumberger JA, Orringer CE, Smith SC, Blankstein R, Whelton SP, Mortensen MB, Blaha MJ. Modeling the recommended age for initiating coronary artery calcium testing among at-risk young adults. J Am Coll Cardiol. 2021;78:1573–1583.

128. Wand H, Lambert SA, Tamburro C, Iacocca MA, O'Sullivan JW, Sillari C, et al. Improving reporting standards for polygenic scores in risk prediction studies. Nat. 2021;591:211–219.

129. O'Sullivan JW, Raghavan S, Marquez-Luna C, Luzum JA, Damrauer SM, Ashley EA, 'Donnell CJ, Willer CJ, Natarajan P. Polygenic risk scores for cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2022;146:E93–E118.

130. Levin MG, Rader DJ. Polygenic risk scores and coronary artery disease. Circulation. 2020;141:637–640.

131. Khan SS, Page C, Wojdyla DM, Schwartz YY, Greenland P, Pencina MJ. Predictive utility of a validated polygenic risk score for long-term risk of coronary heart disease in young and middle-aged adults. Circulation. 2022;146:587–596.

132. Wells QS, Bagheri M, Aday AW, Gupta DK, Shaffer CM, Wei WQ, Vaitinadin NS, Khan SS, Greenland P, Wang TJ, Stein CM, Roden DM, Mosley JD. Polygenic risk score to identify subclinical coronary heart disease risk in young adults. Circ Genomic Precis Med. 2021;14:e003341.

133. Colafella KMM, Denton KM. Sex-specific differences in hypertension and associated cardiovascular disease. Nat Rev Nephrol. 2018;14:185–201.

134. Iorga A, Cunningham CM, Moazeni S, Ruffenach G, Umar S, Eghbali M. The protective role of estrogen and estrogen receptors in cardiovascular disease and the controversial use of estrogen therapy. Biol Sex Differ. 2017;8:33.

135. Muka T, Oliver-Williams C, Kunutsor S, Laven JSE, Fauser BCJM, Chowdhury R, Kavousi M, Franco OH. Association of age at onset of menopause and time since onset of menopause with cardiovascular outcomes, intermediate vascular traits, and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis. JAMA Cardiol. 2016;1:767–776.

136. Appiah D, Luitel S, Nwabuo CC, Ebong I, Winters SJ. Low endogenous estradiol levels are associated with elevated risk of cardiovascular disease mortality in young and middle-aged men in the United States. Atherosclerosis. 2022;361.

137. Zhang GQ, Chen JL, Luo Y, Mathur MB, Anagnostis P, Nurmatov U, Talibov M, Zhang J, Hawrylowicz CM, Lumsden MA, Critchley H, Sheikh A, Lundback B, Lasser C, Kankaanranta H, Lee SH, Nwaru BI. Menopausal hormone therapy and women's health: an umbrella review. PLoS Med. 2021;18:e1003731.

138. Langrish JP, Mills NL, Bath LE, Warner P, Webb DJ, Kelnar CJ, Critchley HO, Newby DE, Wallace WHB. Cardiovascular effects of physiological and standard sex steroid replacement regimens in premature ovarian failure. Hypertension (Dallas, Tex. 1979). 2009;53:805–811.

139. Kloner RA, Carson C, Dobs A, Kopecky S, Mohler ER. Testosterone and cardiovascular disease. J Am Coll Cardiol. 2016;67:545–557.

140. Calderon-Margalit R, Schwartz SM, Wellons MF, Lewis CE, Daviglus ML, Schreiner PJ, Williams OD, Sternfeld B, Carr JJ, O'Leary DH, Sidney S, Friedlander Y, Siscovick DS. Prospective association of serum androgens and sex hormone-binding globulin with subclinical cardiovascular disease in young adult women: the "coronary artery risk development in young adults" women's study. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95:4424.

141. Kessler A, Sollie S, Challacombe B, Briggs K, Van Hemelrijck M. The global prevalence of erectile dysfunction: a review. BJU Int. 2019;124:587–599.

142. Zhao B, Hong Z, Wei Y, Yu D, Xu J, Zhang W. Erectile dysfunction predicts cardiovascular events as an independent risk factor: a systematic review and meta-analysis. J Sex Med. 2019;16:1005–1017.

143. Glintborg D, Rubin KH, Nybo M, Abrahamsen B, Andersen M. Cardiovascular disease in a nationwide population of Danish women with polycystic ovary syndrome. Cardiovasc Diabetol. 2018;17:37.

144. Wild RA, Carmina E, Diamanti-Kandarakis E, Dokras A, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Lobo R, Norman RJ, Talbott E, Dumesic DA. Assessment of cardiovascular risk and prevention of cardiovascular disease in women with the polycystic ovary syndrome: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome (AE-PCOS) Society. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95:2038–2049.

145. Sagoe D, Molde H, Andreassen CS, Torsheim T, Pallesen S. The global epidemiology of anabolic-androgenic steroid use: a meta-analysis and meta-regression analysis. Ann Epidemiol. 2014;24:383–398.

146. de Souza FR, Dos Santos MR, Porello RA, da Fonseca GWP, Sayegh ALC, Lima TP, Ferreira FD, de Oliveira TF, Yonamine M, Takayama L, Pereira RMR, Negrao CE, Passarelli M, Rochitte CE, de N.N. Alves MJ. Diminished cholesterol efflux mediated by HDL and coronary artery disease in young male anabolic androgenic steroid users. Atherosclerosis. 2019;283:100–105.

147. Thiblin I, Garmo H, Garle M, Holmberg L, Byberg L, Michaelsson K, Gedeborg R. Anabolic steroids and cardiovascular risk: a national population-based cohort study. Drug Alcohol Depend. 2015;152:87–92.

148. Jiang L, Tang K, Magee LA, von Dadelszen P, Ekeroma A, Li X, Zhang E, Bhutta ZA. A global view of hypertensive disorders and diabetes mellitus during pregnancy. Nat Rev Endocrinol. 2022;18:760–775.

149. Cameron NA, Everitt I, Seegmiller LE, Yee LM, Grobman WA, Khan SS. Trends in the incidence of new-onset hypertensive disorders of pregnancy among rural and urban areas in the United States, 2007 to 2019. J Am Heart Assoc. 2022;11:e023791.

150. Sacks DA, Coustan DR, Hadden DR, Hod M, Maresh M, Oats JJN, Deerochanawong C, Persson B, Dyer AR, Trimble ER, Metzger BE, Lowe PL. Frequency of gestational diabetes mellitus at collaborating centers based on IADPSG consensus panel-recommended criteria: the Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study. Diabetes Care. 2012;35:526–528.

151. Mao Y, Hu W, Xia B, Liu L, Han X, Liu Q. Association between gestational diabetes mellitus and the risks of type-specific cardiovascular diseases. Front Public Health. 2022;10:e940335.

152. Goueslard K, Cottenet J, Mariet AS, Giroud M, Cottin Y, Petit JM, Quantin C. Early cardiovascular events in women with a history of gestational diabetes mellitus. Cardiovasc Diabetol. 2016;15:15.

153. Zhang M, Zhou Y, Zhong J, Wang K, Ding Y, Li L. Current guidelines on the management of gestational diabetes mellitus: a content analysis and appraisal. BMC Pregnancy Childbirth. 2019;19:200.

154. Griffith RJ, Alsweiler J, Moore AE, Brown S, Middleton P, Shepherd E, Crowther CA. Interventions to prevent women from developing gestational diabetes mellitus: an overview of Cochrane Reviews. Cochrane Database Syst Rev. 2020;6:CD012394.

155. Jiang L, Tang K, Magee LA, von Dadelszen P, Ekeroma A, Li X, Zhang E, Bhutta ZA. A global view of hypertensive disorders and diabetes mellitus during pregnancy. Nat Rev Endocrinol. 2022;18:760–775. doi:10.1038/s41574-022-00734-y.

156. Cameron NA, Everitt I, Seegmiller LE, Yee LM, Grobman WA, Khan SS. Trends in the incidence of new-onset hypertensive disorders of pregnancy among rural and urban areas in the United States, 2007 to 2019. J Am Heart Assoc. 2022;11:e023791.

157. Sacks DA, Coustan DR, Hadden DR, Hod M, Maresh M, Oats JJN, Deerochanawong C, Persson B, Dyer AR, Trimble ER, Metzger BE, Lowe PL. Frequency of gestational diabetes mellitus at collaborating centers based on IADPSG consensus panel-recommended criteria: the

Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study. Diabetes Care. 2012;35:526–528.

158. Mao Y, Hu W, Xia B, Liu L, Han X, Liu Q. Association between gestational diabetes mellitus and the risks of type-specific cardiovascular diseases. Front Public Health. 2022;10:e940335.

159. Goueslard K, Cottenet J, Mariet AS, Giroud M, Cottin Y, Petit JM, Quantin C. Early cardiovascular events in women with a history of gestational diabetes mellitus. Cardiovasc Diabetol. 2016;15:15.

160. Zhang M, Zhou Y, Zhong J, Wang K, Ding Y, Li L. Current guidelines on the management of gestational diabetes mellitus: a content analysis and appraisal. BMC Pregnancy Childbirth. 2019;19:200.

161. Griffith RJ, Alsweiler J, Moore AE, Brown S, Middleton P, Shepherd E, Crowther CA. Interventions to prevent women from developing gestational diabetes mellitus: an overview of Cochrane Reviews. Cochrane Database Syst Rev. 2020;6:CD012394.

162. Koskinen J, Magnussen CG, Viikari JSA, Kahonen M, Laitinen T, Hutri-Kahonen N, Lehtimaki T, Jokinen E, Raitakari OT, Juonala M. Effect of age, gender and cardiovascular risk factors on carotid distensibility during 6-year follow-up. The cardiovascular risk in Young Finns study. Atherosclerosis. 2012;224:474–479.

163. Rosano GMC, Lewis B, Agewall S, Wassmann S, Vitale C, Schmidt H, Drexel H, Patak A, Torp-Pedersen C, Kjeldsen KP, Tamargo J. Gender differences in the effect of cardiovascular drugs: a position document of the Working Group on Pharmacology and Drug Therapy of the ESC. Eur Heart J. 2015;36:2677–2680.

164. Noubiap JJ, Nansseu JR, Lontchi-Yimagou E, Nkeck JR, Nyaga UF, Ngouo AT, Tounouga DN, Tianyi FL, Foka AJ, Ndoadoumgue AL, Bigna JJ. Global, regional, and country estimates of metabolic syndrome burden in children and adolescents in 2020: a systematic review and modelling analysis. Lancet Child Adolesc Health. 2022;6:158–70.

165. World Health O. Population-based approaches to childhood obesity prevention. Geneva: World Health Organization; 2012.

166. Raeside R, Partridge SR, Singleton A, Redfern J. Cardiovascular disease prevention in adolescents: eHealth, co-creation, and advocacy. Med Sci (Basel). 2019;7(2):34.

167. Noubiap JJ, Essouma M, Bigna JJ. Targeting household air pollution for curbing the cardiovascular disease burden: a health priority in sub- Saharan Africa. J Clin Hypertens (Greenwich). 2015;17:825–9.

TRANSFORMANDO HÁBITOS: O PAPEL DAS MUDANÇAS DE ESTILO DE VIDA NA PROGRESSÃO DA ATEROSCLEROSE

Afrânio De Steffani Basso;
Carlos Albertos Linhares de Araujo;
Fernando Henrique Zampieri Montaldi;
Jefferson Bruno da Silva Volpato;
Leonardo Leal de Oliveira;
Mauricio Graboys Alves Pereira Mangabeira;
Riane Rodrigues Martion;
Patrícia Eunice dos Santos;
Carlos Alberto Campos Lima;
Guilherme Mendes Chaves

Resumo As mudanças no estilo de vida desempenham um papel crucial na prevenção e na progressão da aterosclerose, uma condição caracterizada pelo acúmulo de lipídios, inflamação e fibrose nas paredes das artérias. A aterosclerose é um fator de risco significativo para doenças cardiovasculares, incluindo infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral. A adoção de hábitos saudáveis, como uma dieta equilibrada, prática regular de exercícios físicos, controle do peso e cessação do tabagismo, pode influenciar positivamente a saúde vascular e retardar a progressão da aterosclerose. Estudos demonstram que a dieta mediterrânea, rica em ácidos graxos insaturados, fibras e antioxidantes, está associada à redução da inflamação e à melhora do perfil lipídico, resultando em uma diminuição do risco cardiovascular. Além disso, a atividade física regular tem sido amplamente reconhecida por sua capacidade de melhorar a função endotelial e reduzir os níveis de estresse oxidativo, fatores que contribuem para a progressão da aterosclerose. O controle do peso é igualmente importante, pois a obesidade está diretamente relacionada ao aumento da resistência à insulina e à dislipidemia, ambos associados à progressão da aterosclerose. O abandono do tabagismo, por sua vez, resulta em melhorias significativas na saúde cardiovascular, reduzindo a inflamação e melhorando a função endotelial. Os cardiologistas desempenham um papel fundamental na orientação e motivação dos pacientes a adotarem essas mudanças de estilo de vida. Programas de intervenção que combinam educação em saúde, suporte psicológico e acompanhamento regular têm mostrado eficácia na promoção de hábitos saudáveis e na redução da progressão da aterosclerose. Em conclusão, a implementação de mudanças no estilo de vida é uma estratégia eficaz e necessária para o manejo da aterosclerose e a prevenção de eventos cardiovasculares adversos.
Palavras-chave: Aterosclerose. Estilo de vida. Doenças cardiovasculares. Intervenções em saúde. Nutrição e exercício físico.

1. INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCV) representam um fardo global significativo em termos de morbidade, mortalidade e impacto econômico, sendo altamente prevalentes em todo o mundo[1]. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), são a principal causa de morte mundial, sendo responsáveis por cerca de 17,9 milhões de mortes somente em 2019[2]. Comprometem a saúde pessoas independentemente da região, do país e da classe socioeconômica[1]. A doença cardíaca isquêmica e o acidente vascular cerebral são as causas mais comuns de mortalidade. Países de baixa e média renda são particularmente afetados pelo fardo das mortes relacionadas a DCV[3].

Vários fatores de risco contribuem para o desenvolvimento das DCV. Isso inclui hipertensão, dislipidemia, tabagismo, obesidade, diabetes, inatividade física, dieta pouco saudável, consumo excessivo de álcool e fatores psicossociais, como estresse. A presença de múltiplos fatores de risco reforça ainda mais o risco cardiovascular, que também exercem um fardo econômico significativo aos sistemas de saúde e às sociedades[4].

Mudanças no estilo de vida são consideradas medidas preventivas essenciais para DCVs. Seus fatores de risco associados são modificáveis e podem ser influenciados por essas mudanças, correspondentes à adoção de uma dieta saudável, prática de atividade física regular, cessação do tabagismo, controle do estresse e manutenção de um peso saudável. Ao abordar

fatores de risco modificáveis, os indivíduos podem reduzir significativamente o risco de desenvolver DCVs[5].

Ao contrário de intervenções farmacêuticas, que visam vias ou fatores de risco específicos, as mudanças no estilo de vida impactam múltiplos fatores de risco simultaneamente e fornecem benefícios de longo prazo para a saúde cardiovascular. Essas mudanças, portanto, têm um efeito cumulativo, resultando em melhorias sustentadas, menor risco de eventos adversos ao longo do temp, além de complementarem as intervenções médicas para DCVs. Em muitos casos, podem reduzir a dependência de medicamentos ou aumentar sua eficácia. Para indivíduos já diagnosticados com DCVs, elas servem como componentes essenciais do controle da doença, melhorando os resultados e a qualidade de vida[5,6].

2. ATIVIDADE FÍSICA, APTIDÃO CARDIORRESPIRATÓRIA E ATEROSCLEROSE

A atividade física é definida como qualquer movimento corporal realizado pelos músculos esqueléticos e que requer gasto energético. Assim, tanto a ausência de atividade física (sedentarismo, inatividade física) quanto o treinamento físico, que é definido como exercício planejado, estruturado e repetitivo com o propósito de melhorar ou manter a aptidão física, estão incluídos no espectro da atividade física[7].

No entanto, a aptidão física não é determinada apenas pelo nível de atividade física e treinamento, mas cerca de 50% é geneticamente determinada[8]. A intensidade da atividade física é expressa em MET (equivalente metabólico da tarefa), sendo 1 MET equivalente à taxa metabólica de repouso, e um múltiplo dela à intensidade correspondente da atividade. Por exemplo, caminhar está em uma faixa entre 4 e 6 METs e correr de média intensidade está em uma faixa entre 8 e 10 METs[9].

A atividade física está inversamente relacionada ao risco de aterosclerose no sentido de que o risco diminui com o aumento do seu volume e da sua intensidade. Nos estudos, observa-se uma redução acentuada do risco, especialmente do estado de inatividade física até quase 5000 MET x minutos por semana, o correspondente a cerca de 13–14 h de caminhada por semana. Isso está associado a uma redução do risco de cerca de 30%. Além disso, um platô é atingido e uma redução significativa do risco de não mais do que 40 a 50% é esperada[10,11,12].

Resultados recentes do estudo National Health Interview Survey (NHIS) relataram que, para uma quantidade equivalente de atividade física, a prática de atividade aeróbica regular, em comparação com a inatividade, resultou em uma maior redução do risco de mortalidade cardiovascular em mulheres (36%) do que em homens (14%)[13]. Essas descobertas são consistentes com avaliações anteriores sobre efeitos específicos do sexo da atividade física e redução do risco de DCV[14].

Esses dados, coletados por meio de questionários, como o International Physical Activity Questionnaire (IPAQ), são apenas parcialmente consistentes com dados de atividade medidos de forma objetiva[15]. Os acelerômetros fornecem uma medida objetiva da atividade física, com a desvantagem de não capturar todas as atividades, como, por exemplo, ciclismo ou natação, que podem desempenhar um papel importante na promoção da saúde da aterosclerose e na reabilitação cardíaca[15,16]. A contribuição da atividade física baseada em questionário nem sempre mostra uma contribuição independente para todos os casos de ateroscleroses[17].

Dados de uma revisão sistemática e meta-análise mostram que a medição objetiva da atividade física, com base na contagem diária de passos, foi negativamente relacionada à incidência de aterosclerose fatal e não fatal. Por exemplo, uma redução no risco relativo de aterosclerose de 11% pode ser esperada com cerca de de 3.000 passos por dia, enquanto a incidência de aterosclerose é reduzida em cerca de 50% com quase 7.000 passos por dia[18].

Em outra meta-análise, uma redução de 10 a 15% no risco de mortalidade cardiovascular foi encontrada para cada 1.000 passos adicionais de atividade física. No entanto, o efeito em pessoas mais velhas (≥60 anos) parece ocorrer em uma contagem de passos de 6.000–10.000 passos por dia, enquanto para pessoas mais jovens (<60 anos) o efeito é visto em 7.000–13.000 passos por dia[19]. Importante mencionar que a posição do pedômetro, seja no pulso ou no quadril, não teve influência significativa nos resultados. Além disso, smartphones simples podem ser usados de forma confiável para medir contagens de passos em um espectro de velocidade de caminhada muito baixa (1,6 km/h) a alta (6,0 km/h)[20].

Um estilo de vida sedentário, por sua vez, está positivamente associado ao risco de aterosclerose. O comportamento sedentário de >6 h/dia e assistir televisão >4 h/dia está associado a um risco maior de mortalidade por DCV, com cada hora adicional de comportamento sedentário acima do limite aumentando o RR estimado em 1,04 e para assistir televisão em 1,08[21]. Informações sobre o perfil de fatores de risco cardiometabólico e atividade física indicam

que uma mudança de 30 minutos de atividade física sentada, em pé ou leve para atividade física moderada e mais intensa tem um efeito favorável no índice de massa corporal, HbA1c e perfil lipídico, sugerindo uma redução a longo prazo em eventos CV[22].

Em uma comparação entre atividade física moderada e intensiva, a atividade física intensiva tem um desempenho significativamente melhor do que a atividade física moderada em termos de aumento da aptidão cardiorrespiratória, cada vez mais reconhecida como o sexto sinal vital[23]. A medição da aptidão cardiorrespiratória é baseada na captação máxima de oxigênio. À medida que ela aumenta, o risco de mortalidade cardiovascular diminui. Isso foi demonstrado há alguns anos, quando foi relatado que 1 MET a mais de aptidão cardiorrespiratória estava associado a um risco de mortalidade cardiovascular quase 15% menor[24].

Em média, 1–2 MET no pico de aptidão cardiorrespiratória podem ser aumentados por treinamento de exercícios estruturados. Em um estudo de coorte prospectivo, com 750.302 participantes e um acompanhamento de 10,2 anos, uma diferença na aptidão cardiorrespiratória de 1–2 MET de pessoas muito inaptas para pessoas abaixo da média foi associada a um risco duplicado de mortalidade por todas as causas. Por outro lado, o risco aumentou 1,28 vezes naqueles com DCV preexistente após o período de acompanhamento. Não houve disparidade perceptível na redução de risco entre os sexos[25]. O estudo norueguês HUNT[26], por sua vez, verificou uma incidência 48% menor de DCVS nos participantes mais aptos em comparação com os menos aptos.

Ao comparar as pessoas mais ativas com aquelas com maior aptidão cardiorrespiratória, nota-se que o quintil mais alto de aptidão cardiorrespiratória está associado a menor risco, em comparação ao quintil mais alto de atividade física. Por isso, aumentar a aptidão cardiorrespiratória por meio do treinamento deve ser comparativamente mais importante do que aumentar a atividade física[27,28].

O Generation 100[23] – o maior e mais longo estudo clínico randomizado controlado (RCT) – examinou o efeito do treinamento de exercícios estruturados no perfil de risco de aterosclerose. Durante 5 anos, o efeito do treinamento contínuo moderado foi comparado ao treinamento intervalado de alta intensidade e ao aconselhamento padrão (grupo de controle). Após esse período, apenas o grupo de exercícios de alta intensidade mostrou um aumento significativo na aptidão cardiorrespiratória em comparação ao grupo de controle. Os resultados foram semelhantes para mulheres e homens. Esta descoberta é consistente com a recente revisão sistemática e meta-análise de Lock et al[29]. Com relação à pontuação de risco de aterosclerose, não houve diferença significativa entre os grupos de treinamento e o grupo de controle.

Uma revisão Cochrane recente de 85 RCTs, em 23.430 pacientes com doença arterial coronariana (DAC), submetidos a um treinamento de reabilitação com um acompanhamento médio de 12 meses, mostrou uma redução de incidência de risco relativo de 26% para mortalidade cardiovascular, 23% para hospitalização e 16% para reinfarto do miocárdio[30]. Isso reforça a eficácia de um programa de reabilitação cardíaca baseado em exercícios. Para doença arterial oclusiva periférica, melhor desempenho funcional na forma de uma distância maior no teste de caminhada de 6 minutos foi associado a menor mortalidade[31]. Em outra Cochrane, dessa vez sobre o efeito do treinamento físico na mortalidade em pacientes após acidente vascular cerebral, a falta de evidências impediu uma avaliação. A aptidão cardiorrespiratória aumentou significativamente em 3,4 ml/kg/min após intervenções de intensidade baixa, o que pode resultar em um risco reduzido de mortalidade cardiovascular[32].

As evidências da eficácia do treinamento de força na aterosclerose são mais limitadas. Com base em estudos observacionais, o treinamento de força foi associado a um menor risco de aterosclerose em uma curva em forma de J[33,34]. A maior redução de risco foi observada com 30 a 60 min de treinamento de força por semana. Um estudo observacional recente observou uma diferença relativa de quase três vezes entre os sexos, na redução do risco relativo de mortalidade cardiovascular para mulheres (30%) em comparação aos homens (11%) que realizaram fortalecimento muscular regular[13].

2.1 Mecanismos de atividade física

Os mecanismos pelos quais a atividade física aeróbica reduz o risco de manifestações ateroscleróticas são muitos. Primeiramente, há a redução da atividade do sistema nervoso simpático e a promoção da modulação vagal, que está associada a uma economia do trabalho cardíaco – menor frequência cardíaca em repouso e exercício, melhor função diastólica, maior volume sistólico, menor consumo de O2 no miocárdico – e uma maior liberação de óxido nítrico e, com isso, melhor função endotelial[35,36].

O óxido nítrico é aumentado por intervalos de resistência de alta intensidade repentinos, que, combinados com o aumento do fluxo sanguíneo e, portanto, do estresse de cisalhamento, contribuem para uma maior produção de espécies reativas de oxigênio (ROS), que, por sua vez, desempenham um papel estimulante no início de processos vasculares adaptativos. A reperfusão de isquemia transitória, induzida por exercício do tecido muscular e ocorrência de danos às células musculares, também contribui para a produção de ROS. Isso ativa processos antioxidantes no fígado, músculo e sistema vascular e contribui para o efeito antiaterosclerótico e para reduzir do risco de aterosclerose[37].

Outro mecanismo fundamental é o efeito anti-inflamatório do exercício aeróbico. A interleucina (IL)-6 e seu receptor, assim como a glicoproteína 130 e outras citocinas anti-inflamatórias, são cada vez mais liberadas da musculatura em atividade por meio do exercício com intensidade crescente e envolvimento da massa muscular[38-40]. O fenômeno ainda pouco compreendido do efeito anti-inflamatório de um processo pró-inflamatório quando induzido pelo treinamento físico é apenas da infinidade de miocinas, como IL-10, IL-15, IL-7, que determinam o efeito anti-inflamatório do exercício. Além disso, o sistema imunológico adaptativo é influenciado pela atividade física, o que contribui para a progressão dos processos ateroscleróticos[41-43].

Os mecanismos do treinamento de resistência são muito mais complicados do que podem ser resumidos. A resposta inflamatória, o efeito sobre o estresse oxidativo e a função endotelial mediada pelo óxido nítrico são dependentes do tipo, intensidade e duração do programa de resistência[44]. Em geral, o treinamento de resistência mais aeróbico é semelhante ao treinamento de resistência aeróbica em termos de mecanismos fisiológicos, enquanto o treinamento de força de alta intensidade e baixa repetição aumenta as espécies oxidativas reativas e a inflamação, além de enrijecer o sistema arterial por meio do aumento da atividade do sistema nervoso simpático[45,46].

Porém, o treinamento de força de alta intensidade e baixa repetição pode induzir adaptações musculares positivas, como hipertrofia muscular e, a médio e longo prazo, levar a uma redução do estresse oxidativo, inflamação, pressão arterial e rigidez arterial em intensidade moderada[47,48].

Em relação às diferenças sexuais na redução de risco para atividade física do tipo aeróbico e de resistência, não foram identificados dados que sugerissem um efeito independente dos hormônios sexuais em mulheres vs. homens ou do ciclo ovariano ou menstrual em mulheres[49-51].

2.2 Recomendações para atividade física e treinamento de exercícios

Para promover a saúde na aterosclerose, a OMS recomenda atualmente 150–300 min de exercício aeróbico de intensidade moderada e 75–150 min de exercício de intensidade mais alta por semana. Na prática clínica, os pacientes podem ser aconselhados a aumentar sua contagem de passos, com um aumento de 1000 passos de qualquer base entre 2000 e 5000 passos por dia, sendo associada a uma redução de risco de 5ª 10% até uma contagem de 10.000 passos[18].

O treinamento de resistência deve ser realizado 2 a 3 vezes por semana com uma duração total de quase 30 a 60 min/semana – mas não >130 a 150 min/semana –sem evidências claras sobre os resultados da aterosclerose em relação à intensidade do treinamento de resistência. Em geral, uma intensidade de 40 a 60% (treinamento de potência/explosivo) ou progresso para 70 a 85% de 1 repetição máxima, com 8 a 12 repetições até a fadiga volitiva, com 8 a10 grupos musculares principais, em 1 a 3 séries, é recomendada[52-54]. O alongamento é recomendado para manter ou melhorar a flexibilidade dos ligamentos e tendões, como parte de um regime de exercícios mais amplo para promover a saúde cardiovascular sem uma ligação direta com a redução do risco de aterosclerose[53].

Todas as recomendações devem ser adaptadas com base na idade, sexo, fatores de risco pré-existentes e estado de DCV e nível geral de aptidão física do indivíduo[52,53]. Para colocar essas recomendações em prática, é importante identificar e remover potenciais barreiras à implementação sustentada de orientações sobre atividade física, tanto individual (mudança comportamental) quanto socialmente, a exemplo de ambiente natural e construído[55,56].

3. DIETA E RISCO DE ATEROSCLEROSE

A relação entre dieta e aterosclerose foi reconhecida pela primeira vez logo após a virada do século XX. Em 1913, Nikolaj Nikolajewitsch Anitschkow observou que alimentar coelhos com colesterol resultou no desenvolvimento de placa aterosclerótica

semelhante à observada em humanos[57]. Em relação aos lipídios dietéticos, o trabalho posterior sobre dieta e aterosclerose mudou o foco do colesterol dietético para a quantidade e o tipo de gordura dietética[58,59]. Alguns dados vêm de estudos observacionais e alguns de estudos intervencionais. Ambos foram essenciais para informar as recomendações atuais para a prevenção e tratamento da aterosclerose[60].

Desde a primeira observação, estabelecer a relação entre gordura alimentar e aterosclerose progrediu, passando por períodos em que os culpados eram considerados colesterol alimentar, ácidos graxos saturados, ácidos graxos trans, dietas ricas em gordura, dietas pobres em gordura e, em seguida, alimentos e componentes alimentares específicos, como, por exemplo, óleo de coco. Os protetores eram considerados ácidos graxos monoinsaturados, ácidos graxos poli-insaturados, fitoquímicos, componentes alimentares específicos, incluindo policosanóis, alquilresorcinóis, e suplementos alimentares, como a vitamina E[60].

Na maioria dos casos, como variáveis individuais, eles não resistiram ao teste do tempo. Isso provavelmente é atribuível à natureza multifatorial dos alimentos e a combinações alimentares que contribuem para os padrões alimentares diários e sinergicamente entre eles. Por exemplo, se gorduras de origem animal (laticínios e carne) substituem gorduras de origem vegetal (óleo de soja, nozes), vários outros componentes alimentares diferem, dificultando a atribuição de um resultado a um único fator. Uma abordagem potencial é focar na proporção de gordura insaturada para saturada em vez de recomendações independentes para ácidos graxos saturados, ácidos graxos monoinsaturados e ácidos graxos poli-insaturados, por ela ser consistente com a base de evidências e manter o equilíbrio relativo entre os tipos de ácidos graxos[60].

3.1 Evidências sobre a relação dieta e aterosclerose

Estudos de observação prospectiva forneceram informações relacionadas à dieta e ao risco de aterosclerose. As vantagens desses estudos incluem[61]:

- grande tamanho da amostra, portanto, capacidade de incluir uma ampla camada de subpopulações clinicamente relevantes;
- longos tempos de acompanhamento e frequentemente dados de endpoint rígidos;
- observações baseadas em dietas habituais, não dependendo da adesão dos participantes às mudanças impostas pelo protocolo, potencialmente em diferentes graus; e
- disponibilidade de dados prospectivos para vários pontos de tempo, capturando mudanças durante o período observacional.

Porém, a interpretação dos dados pode ser difícil, pois os comportamentos de saúde normalmente co-variam. Indivíduos que relatam maiores ingestões de gordura saturada, por exemplo, podem ter outro estilo de vida, como maiores taxas de inatividade física e uso de tabaco, que também contribuem para o risco de aterosclerose[58,61,62]. Relatos subjetivos de ingestão de alimentos e estimativas de ingestão de nutrientes de bancos de dados de composição de alimentos podem estar sujeitos a vieses devido à natureza dos dados[62].

O estudo Seven Countries, iniciado em 1958, estabeleceu uma forte ligação entre a gordura saturada na dieta, as concentrações plasmáticas de colesterol e a doença arterial coronariana[63]. Estudos observacionais prospectivos posteriores, envolvendo uma ampla gama de coortes, foram inconsistentes em suas conclusões sobre a gordura saturada e os resultados da aterosclerose[64-67]. Grande parte da inconsistência pode ser atribuída ao foco apenas na gordura saturada e à falta de consideração ao macronutriente de substituição[61]. Quando o macronutriente é considerado, dietas com menor teor de gordura saturada e maior teor de gordura poli-insaturada estão associadas a menor risco relativo de doença arterial coronariana, enquanto dietas com menor teor de gordura saturada e maior teor de carboidratos estão associadas a risco relativo semelhante[65].

Para abordar melhor essa questão, uma estrutura estatística para análise de regressão multivariável, visando comparar a substituição de gordura saturada com outros macronutrientes, foi usada para estimar os efeitos relativos da substituição[68]. Quando aplicada, a substituição da gordura saturada por gordura poli-insaturada resulta em maior estimativa de redução de risco, enquanto a gordura monoinsaturada gera uma estimativa de redução de risco mais modesta e os carboidratos de grãos integrais em uma redução de risco menor, mas estatisticamente significativa. A substituição da gordura saturada por carboidratos refinados ou ácidos graxos trans, por sua vez, não apresenta benefício significativo para a redução do risco de aterosclerose.

A literatura sobre o efeito da dieta e dos ensaios clínicos de intervenção da aterosclerose é ampla. Questões críticas a serem levadas em consideração ao avaliar essa vasta base estão relacionadas à magnitude da intervenção (diferença entre duas dietas); taxa de adesão dos participantes do estudo; adequação do período de intervenção e custo por pessoa[61]. Preocupações adicionais ao interpretar a literatura sobre gordura dietética e aterosclerose precisam consideradas, incluindo o conteúdo de gordura trans da gordura de teste; duração do período de intervenção quando os endpoints rígidos são avaliados; disponibilidade de biomarcadores objetivos para estabelecer a adesão, uso de métodos padrão de apuração de resultados. Uma avaliação dos dados intervencionais disponíveis, que relataram taxas de eventos incluídos, identificou quatro estudos, denominados estudos principais, aqueles que preencheram esses quatro critérios[69-72].

Uma meta-análise desses ensaios de intervenção concluiu que a substituição de gordura saturada por óleo vegetal, principalmente óleo de soja, reduziu a doença arterial coronariana em 29%. Essas descobertas foram associadas a uma redução no colesterol sérico, sugerindo conformidade com a intervenção. A inclusão de seis estudos adicionais, que não foram incluídos no grupo de estudos principais, devido ao não cumprimento de um ou mais critérios, também resultou em uma conclusão semelhante[61]. Foi observado que alimentos ricos em gordura saturada tendem a também ser ricos em colesterol, fatores podem ter afetado o resultado. O ensaio adicional, publicado após a revisão aprofundada, PREvención con DIeta MEDiterránea, forneceu azeite de oliva extra virgem ou nozes, fontes de ácidos graxos monoinsaturados e alguns poli-insaturados para os participantes que consumiam uma dieta mediterrânea, também resultou em taxas significativamente menores de aterosclerose[73].

3.2 Foco nos padrões alimentares

Uma abordagem que ganhou popularidade, para evitar desafios em torno do estabelecimento de orientação dietética a partir da redução do risco de aterosclerose, é o foco em padrões alimentares, a totalidade de todos os alimentos e bebidas consumidos durante o dia, em vez de componentes alimentares individuais. As vantagens de usar essa abordagem são que[60,74]:

- elas consideram, simultaneamente, múltiplas variáveis alimentares;
- são baseadas em alimentos, facilitando a implementação;
- são adaptáveis a preferências pessoais, práticas étnicas e religiosas e estágios de vida;
- eliminam a necessidade de estimar a ingestão de componentes alimentares individuais, como, por exemplo, % de gordura saturada, gramas de açúcar adicionado, que raramente podem ser calculados com precisão;
- atendem aos requisitos essenciais de nutrientes da maioria dos indivíduos; e
- acomodam a inclusão de alimentos com composições de nutrientes que covariam.

3.3 Recomendações dietéticas

Em 2021, a American Heart Association (AHA) emitiu orientações dietéticas atualizadas para melhorar a saúde cardiovascular[60]. Consistente com as preocupações sobre o foco em alimentos ou nutrientes individuais, a ênfase está nos padrões alimentares, assim como[75-77]:

- no equilíbrio energético;
- no consumo de alimentos saudáveis, como frutas e vegetais; produtos integrais; proteínas de fontes vegetais; peixes e frutos do mar; laticínios com baixo teor de gordura e sem gordura; e, se desejado, cortes magros de carne não processada;
- no consumo limitado de alimentos processados; açúcar adicionado; sal; e, se consumido, álcool;
- no uso dessas orientações, independentemente de os alimentos serem preparados ou consumidos dentro ou fora de casa.

A ingestão de álcool tem sido associada a uma menor qualidade da dieta, mesmo quando o consumo é moderado. Esta questão pode ser preocupante, devido à associação positiva concomitante entre álcool e ingestão de energia, além de maior prevalência de ingestão excessiva de álcool em adultos mais velhos[77,78].

Fundamental para facilitar a adoção pela população e prevenir a aterosclerose é que a orientação seja consistente com práticas alimentares comuns. Em 2023, a AHA publicou uma avaliação do alinhamento da orientação com padrões alimentares populares. Os padrões incluídos na avaliação foram as dietas DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension), mediterrânea, de pescetariano, ovo/lacto-vegetariano, vegano, baixo teor de gordura, muito

baixo teor de gordura, baixo teor de carboidratos, paleolítica e muito baixo teor de carboidratos/ cetogênico[74].

As descobertas indicaram que 4 dietas (estilo mediterrâneo, estilo DASH, pescetariano e ovo-lacto-vegetariano) são as que melhor se alinham com os padrões alimentares, enquanto as dietas vegana e de baixa gordura se igualam com a maioria deles. Os padrões alimentares de baixo carboidrato e muito baixo teor de gordura se alinharam um pouco, embora com limitações. É recomendado que os indivíduos que buscam manter esses padrões alimentares busquem auxílio de um nutricionista registrado[74].

As dietas Paleo e com muito baixo teor de carboidratos, por sua vez, não se alinhavam bem com um padrão alimentar saudável para o coração. Considera-se que para cada padrão alimentar existem maneiras mais saudáveis e menos saudáveis de configuração. Um desafio é a grande quantidade de desinformação e a simplificação excessiva de como alguns desses padrões alimentares são apresentados[74].

4. PARAR DE FUMAR

O tabagismo é uma das principais causas de morte em todo o mundo e o fator de risco modificável mais importante para a aterosclerose. A cessação do tabagismo antes ou depois do infarto agudo do miocárdio está associada à melhora da sobrevida, e cada redução de cinco cigarros por dia após a ocorrência do infarto está associada a um declínio de 18% no risco de mortalidade, em um período médio de acompanhamento de 13 anos[79]. Comparado com a redução do colesterol e o controle da hipertensão, a cessação do tabagismo é a estratégia mais econômica, sendo em pacientes com aterosclerose a medida preventiva mais importante no gerenciamento do risco cardiovascular[80].

Os resultados do estudo EUROASPIRE[81] mostraram que a maioria dos pacientes com síndrome coronária aguda (SCA) recebem aconselhamento para deixar de fumar. Porém, as taxas de cessação pós-SCA permaneceram inalteradas em cerca de 50%, desde 1999. Pacientes que param imediatamente após um evento coronário agudo necessitam de menor apoio para deixar de fumar e constituem a maioria dos que conseguem cessar o tabagismo – ou seja, antigos fumantes que permanecem abstinentes durante 1 ano de acompanhamento)[82]. Os fumantes que conseguem deixar de fumar não precisam de apoio adicional para evitar recaídas. Um potencial para reduzir ainda mais o risco cardiovascular reside, portanto, em estratégias focadas nos fumantes persistentes e nos que recaem[83].

Profissionais de saúde podem auxiliar nas taxas de cessação. Até mesmo um simples conselho para o paciente deixar de fumar, sem qualquer assistência adicional, demonstrou aumentar as taxas absolutas de cessação em 2 a 3%[84]. Além disso, uma meta-análise de oito ensaios que investigaram as taxas de cessação do tabagismo mostrou que o atendimento coordenado por enfermeiros melhora as taxas de cessação do tabagismo em 25%. Diretrizes recomendam a estrutura dos Cinco As, que inclui [83]:

1. perguntar a cada paciente sobre o uso do tabaco;
2. aconselhar todos os usuários de tabaco a parar;
3. avaliar a disposição de todos os usuários de tabaco a fazerem uma tentativa de parar;
4. auxiliar os usuários de tabaco em sua tentativa de parar; e
5. organizar o acompanhamento.

Tabela 1. Intervenções baseadas em evidências para aumentar as taxas de cessação do tabagismo.

População	Todos os fumantes com idade ≥ 18 anos (prevenção primária e secundária)
Recomendação	Fornecer intervenções comportamentais para cessação em combinação com farmacoterapia: terapia de reposição de nicotina (TRN), vareniclina e bupropiona (ou uma combinação destes)
Avaliação	O quadro dos 5 As: (1) perguntar sobre o uso do tabaco, (2) aconselhar a parar, (3) avaliar a vontade de parar, (4) auxiliar na tentativa de parar, (5) organizar o acompanhamento

Intervenções de aconselhamento comportamental	Não foi demonstrado que um aconselhamento comportamental mais extenso seja mais eficaz do que intervenções breves. Intervenções comportamentais individuais e em grupo são eficazes para ajudar fumantes a parar de fumar. O cuidado coordenado por enfermeiros pode aumentar a taxa de cessação. O apoio do parceiro e da família do indivíduo é importante
Material de autoajuda	O material genérico de autoajuda não tem mais efeito do que um breve conselho para parar de fumar
Intervenções farmacoterapêuticas	Todas as formas de TRN são eficazes. O antidepressivo bupropiona tem um efeito semelhante ao da TRN. A vareniclina na dose padrão – ou dose baixa para reduzir os efeitos colaterais – é mais eficaz do que a TRN ou a bupropiona. A combinação de dois tipos de TRN é mais eficaz do que usar um único tipo e tão eficaz quanto usar a vareniclina
Outras recomendações	O mais eficaz é uma combinação de aconselhamento comportamental breve e terapia medicamentosa, especialmente em pacientes recrutados em ambientes de saúde, usando a estrutura dos 5 As

Além das intervenções comportamentais, a terapia de reposição de nicotina (TRN), a vareniclina ou a bupropiona são intervenções medicamentosas baseadas em evidências. Quando comparado a controles não assistidos farmacologicamente, a taxa relativa de cessação bem-sucedida do tabagismo a longo prazo é aumentada em 50 a 60% com todas as formas de TRN ou bupropiona e até duas a três vezes ao usar vareniclina ou combinar dois tipos de TRN[85-87]. No entanto, os efeitos absolutos da medicação variam consideravelmente e podem ser maiores quando a chance de sucesso é aumentada por suporte comportamental intensivo[86].

Esta combinação de intervenção comportamental com suporte farmacológico demonstrou ser a mais eficaz para atingir a cessação do tabagismo, com maior efeito em pacientes recrutados em ambientes de saúde. Não foram detectadas diferenças entre subgrupos definidos pela motivação para parar, provedor de tratamento, número ou duração das sessões de apoio ou adesão ao tratamento. Apesar da evidência para o efeito da terapia combinada, a implementação real é limitada, com taxas relatadas em 14% dos fumantes que tentam parar[88-90].

As evidências sobre a eficácia dos cigarros eletrônicos para atingir a cessação do tabagismo em relação aos cigarros convencionais mostram taxas de sucesso limitadas e sugerem potencial para danos cardiovasculares, por exemplo, por meio de mecanismos que aumentam o risco de trombose. Não há dados confiáveis que indiquem que a acupuntura, a acupressão, a terapia a laser, a hipnoterapia ou a eletroestimulação sejam eficazes para a cessação do tabagismo[91].

5. ESTRESSE PSICOSSOCIAL E FATORES DE RISCO

Uma extensa literatura revela uma associação complexa, parcialmente bidirecional, de estresse psicossocial e fatores de risco com aterosclerose, com a maior parte da pesquisa focando em doença cardíaca congênita (DCC), seguida por doença cerebrovascular e hipertensão. O estresse psicossocial pode ser definido como uma ameaça ao equilíbrio homeostático decorrente de desafios ambientais psicológicos e sociais desgastantes (estressores internos e externos)[92].

Quando limitados no tempo, esses estressores resultam em respostas físicas, emocionais e comportamentais adaptativas (luta, fuga). Embora as respostas ao estresse agudo possam ocasionar síndromes coronárias agudas (SCA) durante períodos de perturbação emocional, em pessoas com aterosclerose preexistente, os estressores crônicos são associados

a consequências consideradas fatores de risco para aterosclerose[93,94]. Isso inclui estados persistentes de perturbação biológica, emoções negativas e estilo de vida pouco saudável[92]. Traços de personalidade e interações sociais negativas podem aumentar o nível de estresse percebido e intensificar as respostas ao estresse com consequências negativas para aterosclerose [93,94].

Estressores crônicos, interações sociais negativas, estados emocionais negativos e traços de personalidade duradouros são alguns aspectos considerados fatores de risco psicossociais (FRPSs), comumente investigados em populações saudáveis e pacientes com aterosclerose. Um FRPS específico pode estar implicado no desenvolvimento da aterosclerose e no risco de aterosclerose incidente, incluindo estresse percebido e solidão/isolamento social; na progressão e prognóstico ruim de aterosclerose estabelecida, como, personalidade tipo D; ou ambos, a exemplo de depressão, ansiedade[95-98].

Reconhecer o impacto diverso do FRPS na saúde cardiovascular ao longo da vida, como, por exemplo, estresse no início da vida vs. estresse na idade adulta, dependendo de dados sociodemográficos, comportamentos de saúde e comorbidades, é essencial para orientar a pesquisa sobre mecanismos biocomportamentais subjacentes e oferecer recomendações clínicas. Os FRPSs, prevalentes em 10 a 40% dos pacientes com aterosclerose, apresentam riscos de aterosclerose em um padrão de dose-resposta, comparável em magnitude aos fatores de risco convencionais[99,100].

Este risco aumentado de aterosclerose é independente de fatores de risco demográficos e convencionais, como índice de massa corporal, hipertensão, diabetes, tabagismo e atividade física, por exemplo, para experiências adversas na infância, baixo status socioeconômico, baixo apoio social e depressão. As estimativas de efeito ajustadas sugerem que, nesse caso, os fatores de risco convencionais podem causar confusão ou agir como mediadores. Isso é apoiado por estudos que mostram uma relação causal entre depressão e aterosclerose, que é parcialmente mediada por fatores cardiometabólicos e tabagismo[101].

Embora os FRPSs possam coexistir e se sobrepor, especialmente na categoria de emoções negativas, eles podem estar parcialmente associados à aterosclerose por meio de vias fisiológicas ou comportamentais distintas – uma área de pesquisa em andamento. Por exemplo, o ajuste para depressão manteve uma associação significativa de ansiedade com eventos cardiovasculares adversos importantes, de exaustão vital com eventos cardíacos e de estresse percebido com DCC incidente[100,102].

Meta-análises, por sua vez, revelam heterogeneidade moderada a alta entre estudos originais, uma ocorrência comum na pesquisa FRPS[98]. A associação é maior em estudos de curto prazo para depressão e ansiedade, enquanto para propensão à raiva/hostilidade, torna-se mais clara com um acompanhamento mais longo[102-104]. Isso está de acordo com a consideração de que o momento da manifestação clínica da aterosclerose depende de diferentes correlatos fisiopatológicos de FRPSs agudos, incluindo perturbação emocional, episódicos, como depressão, ou crônicos como hostilidade[105].

Efeitos específicos de gênero e contribuições da psicologia positiva se tornam cada vez mais importantes na pesquisa em cardiologia comportamental. Por exemplo, os homens apresentam um risco elevado de doença arterial coronariana incidente relacionado à tensão no trabalho e um prognóstico menor de doença arterial coronariana associado à ansiedade e depressão em comparação com as mulheres[106]. Otimismo disposicional, uma tendência a esperar resultados positivos, mesmo diante de desafios, tem sido associado tanto a um risco reduzido de doença arterial coronariana incidente, independentemente de dados sociodemográficos, fatores de risco convencionais e depressão, quanto a um melhor prognóstico em pacientes com doença arterial coronariana[107,108].

5.1 Mecanismos biocomportamentais

O estresse psicossocial e os fatores de risco exercem seus efeitos ateroscleróticos por meio de mecanismos fisiopatológicos diretos, que são componentes integrais da resposta biológica ao estresse e do estilo de vida pouco saudável, constituindo a resposta comportamental ao estresse. Variantes de risco genético compartilhadas, incluindo aquelas no sistema inflamatório, juntamente com a programação epigenética de genes glicocorticoides, disbiose intestinal e estresse no início da vida, podem estar subjacentes ou contribuir para FRPSs e aterosclerose ao longo da vida[109].

O início da resposta central ao estresse envolve o recrutamento de áreas neurobiológicas, principalmente a amígdala e outras estruturas límbicas. Isso resulta na ativação do sistema nervoso simpático e do sistema adrenal hipotálamo-hipófise, por um lado, e na

retirada da atividade vagal, por outro. As respostas cardiovasculares periféricas subsequentes, parcialmente mediadas pelos níveis circulantes de cortisol liberado, catecolaminas e receptores adrenérgicos, são multifacetadas[93].

Elas abrangem alterações hemodinâmicas (aumento da frequência cardíaca e da pressão arterial), disfunção autonômica (redução da variabilidade da frequência cardíaca), ativação imunológica com alterações pró-inflamatórias e adesão celular, ativação plaquetária e de coagulação, bem como disfunção e dano endotelial. Os processos biológicos induzidos pelo estresse somam-se àqueles atribuíveis a um estilo de vida pouco saudável, com uma dieta rica em colesterol e açúcar, sobrepeso e inatividade física – todos contribuindo para a aterosclerose. A aterosclerose pode seguir um curso crônico e progressivo que leva à manifestação clínica ou ter um início abrupto após a ruptura da placa com formação de trombo[93].

Dentro de um intervalo de tempo crítico de 2 h, a perturbação emocional pode atuar como um evento desencadeador, resultando em apresentações como SCA e doença cerebrovascular aguda[93]. As alterações fisiopatológicas iniciadas por gatilhos emocionais são qualitativamente semelhantes, mas mais pronunciadas do que as alterações de baixo grau associadas a FRPSs episódicos e crônicos. Isso é evidente, por exemplo, na frequência cardíaca e pressão arterial elevadas, na extensão da resposta protrombótica (por exemplo, níveis de dímero D refletindo a formação de fibrina) e na resposta imune inata (por exemplo, IL-6 circulante)[109].

5.2 Mecanismos biocomportamentais, FRPSs e aterosclerose

Comportamentos não saudáveis, incluindo distúrbios do sono, podem, por si só, promover FRPSs. Além disso, pesquisas i sugerem que a inflamação relacionada à aterosclerose pode sinalizar o cérebro, induzindo neuroinflamação e disfunção neurotransmissora, acendendo assim emoções negativas, incluindo depressão[110]. Esses exemplos são representativos das muitas interações intrincadas entre mecanismos biocomportamentais e vias que ligam FRPSs à aterosclerose, que são mais estudados de forma isolada[111]. Exceções incluem alguns estudos que mostram associações significativas entre FRPSs, atividade neurobiológica, alterações inflamatórias (na medula óssea, parede arterial e circulação) e resultados de aterosclerose, na mesma população de estudo[112].

REFERÊNCIAS

1. Vaduganathan M, Mensah GA, Turco JV, Fuster V, Roth GA. The global burden of cardiovascular diseases and risk: a compass for future health. J Am Coll Cardiol. 2022, 80:2361-71.

2. World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs). 2021. Disponível em: https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds).

3. Wurie HR, Cappuccio FP. Cardiovascular disease in low- and middle-income countries: an urgent priority. Ethn Health. 2012, 17:543-50.

4. CDC. Know your risk for heart disease. 2023. Disponível em: https://www.cdc.gov/heartdisease/risk_factors.htm.

5. Rippe JM. Lifestyle strategies for risk factor reduction, prevention, and treatment of cardiovascular disease. Am J Lifestyle Med. 2019, 13:204-12.

6. Aggarwal M, Bozkurt B, Panjrath G, et al.. Lifestyle modifications for preventing and treating heart failure. J Am Coll Cardiol. 2018, 72:2391-405.

7. Caspersen CJ, Powell KE, Christenson GM. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. Public Health Rep. 1985;100(2):126–31.

8. Bouchard C, An P, Rice T, Skinner JS, Wilmore JH, Gagnon J, et al. Familial aggregation of VO_2max response to exercise training: results from the HERITAGE Family Study. J Appl Physiol. 1999;87(3):1003–8.

9. Ainsworth BE, Haskell WL, Herrmann SD, Meckes N, Bassett DR Jr, Tudor-Locke C, et al. Compendium of Physical Activities: a second update of codes and MET values. Med Sci Sports Exerc. 2011;43(8):1575–81.

10. Adams V, Linke A, Winzer E. Skeletal muscle alterations in HFrEF vs. HFpEF. Curr Heart Fail Rep. 2017;14(6):489–97.

11. Lee IM, Shiroma EJ, Lobelo F, Puska P, Blair SN, Katzmarzyk PT, et al. Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. Lancet. 2012;380(9838):219–29.

12. Garcia L, Pearce M, Abbas A, Mok A, Strain T, Ali S, et al. Non-occupational physical activity and risk of cardiovascular disease, cancer and mortality outcomes: a dose-response meta-analysis of large prospective studies. Br J Sports Med. 2023;57(15):979–89.

13. Ji H, Gulati M, Huang TY, Kwan AC, Ouyang D, Ebinger JE, et al. Sex differences in association of physical activity with all-cause and cardiovascular mortality. J Am Coll Cardiol. 2024;83(8):783–93.
14. Sattelmair J, Pertman J, Ding EL, Kohl 3rd HW, Haskell W, Lee IM. Dose response between physical activity and risk of coronary heart disease: a meta-analysis. Circulation. 2011;124(7):789–95.

15. Evenson KR, Wen F, Herring AH. Associations of accelerometry-assessed and self-reported physical activity and sedentary behavior with all-cause and cardiovascular mortality among US adults. Am J Epidemiol. 2016;184(9):621–32.

16. Dowd KP, Szeklicki R, Minetto MA, Murphy MH, Polito A, Ghigo E, et al. A systematic literature review of reviews on techniques for physical activity measurement in adults: a DEDIPAC study. Int J Behav Nutr Phys Act. 2018;15(1):15.

17. Pandey A, Mehta A, Paluch A, Ning H, Carnethon MR, Allen NB, et al. Performance of the American Heart Association/American College of Cardiology pooled cohort equations to estimate atherosclerotic cardiovascular disease risk by self-reported physical activity levels. JAMA Cardiol. 2021;6(6):690–6.

18. Stens NA, Bakker EA, Manas A, Buffart LM, Ortega FB, Lee DC, et al. Relationship of daily step counts to all-cause mortality and cardiovascular events. J Am Coll Cardiol. 2023;82(15):1483–94.

19. Banach M, Lewek J, Surma S, Penson PE, Sahebkar A, Martin SS, et al. The association between daily step count and all-cause and cardiovascular mortality: a meta-analysis. Eur J Prev Cardiol. 2023;30(18):1975–85.

20. Hochsmann C, Knaier R, Eymann J, Hintermann J, Infanger D, Schmidt-Trucksass A. Validity of activity trackers, smartphones, and phone applications to measure steps in various walking conditions. Scand J Med Sci Sports. 2018;28(7):1818–27.

21. Patterson R, McNamara E, Tainio M, de Sa TH, Smith AD, Sharp SJ, et al. Sedentary behaviour and risk of all-cause, cardiovascular and cancer mortality, and incident type 2 diabetes: a systematic review and dose response meta-analysis. Eur J Epidemiol. 2018;33(9):811–29.

22. Blodgett JM, Ahmadi MN, Atkin AJ, Chastin S, Chan HW, Suorsa K, et al. Device-measured physical activity and cardiometabolic health: the prospective physical activity, sitting, and sleep (ProPASS) consortium. Eur Heart J. 2024;45(6):458–71.

23. Letnes JM, Berglund I, Johnson KE, Dalen H, Nes BM, Lydersen S, et al. Effect of 5 years of exercise training on the cardiovascular risk profile of older adults: the Generation 100 randomized trial. Eur Heart J. 2022;43(21):2065–75.

24. Kodama S, Saito K, Tanaka S, Maki M, Yachi Y, Asumi M, et al. Cardiorespiratory fitness as a quantitative predictor of all-cause mortality and cardiovascular events in healthy men and women: a meta-analysis. JAMA. 2009;301(19):2024–35.

25. Kokkinos P, Faselis C, Samuel IBH, Pittaras A, Doumas M, Murphy R, et al. Cardiorespiratory fitness and mortality risk across the spectra of age, race, and sex. J Am Coll Cardiol. 2022;80(6):598–609.

26. Letnes JM, Dalen H, Vesterbekkmo EK, Wisloff U, Nes BM. Peak oxygen uptake and incident coronary heart disease in a healthy population: the HUNT Fitness Study. Eur Heart J. 2019;40(20):1633–9.

27. Myers J, Kaykha A, George S, Abella J, Zaheer N, Lear S, et al. Fitness versus physical activity patterns in predicting mortality in men. Am J Med. 2004;117(12):912–8.

28. Williams PT. Physical fitness and activity as separate heart disease risk factors: a meta-analysis. Med Sci Sports Exerc. 2001;33(5):754–61.

29. Lock M, Yousef I, McFadden B, Mansoor H, Townsend N. Cardiorespiratory fitness and performance adaptations to high-intensity interval training: are there differences between men and women? A systematic review with meta-analyses. Sports Med. 2024;54(1):127–67.

30. Dibben GO, Faulkner J, Oldridge N, Rees K, Thompson DR, Zwisler AD, Taylor RS. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease: a meta-analysis. Eur Heart J. 2023;44(6):452–69.

31. McDermott MM, Tian L, Liu K, Guralnik JM, Ferrucci L, Tan J, et al. Prognostic value of functional performance for mortality in patients with peripheral artery disease. J Am Coll Cardiol. 2008;51(15):1482–9.

32. Saunders DH, Sanderson M, Hayes S, Johnson L, Kramer S, Carter DD, et al. Physical fitness training for stroke patients. Cochrane Database Syst Rev. 2020;3(3):CD003316.

33. Momma H, Kawakami R, Honda T, Sawada SS. Muscle-strengthening activities are associated with lower risk and mortality in major non-communicable diseases: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. Br J Sports Med. 2022;56(13):755–63.

34. Saeidifard F, Medina-Inojosa JR, West CP, Olson TP, Somers VK, Bonikowske AR, et al. The association of resistance training with mortality: a systematic review and meta-analysis. Eur J Prev Cardiol. 2019;26(15):1647–65.

35. Lundby C, Montero D, Joyner MJ. Biology of VO_2 max: looking under the physiology lamp. Acta Physiol. 2017;220(2):218–28.

36. Tschakovsky ME, Joyner MJ. Nitric oxide and muscle blood flow in exercise. Appl Physiol Nutr Metab. 2008;33(1):151–61.

37. Fiuza-Luces C, Garatachea N, Berger NA, Lucia A. Exercise is the real polypill. Physiology. 2013;28(5):330–58.

38. Pedersen BK. Anti-inflammatory effects of exercise: role in diabetes and cardiovascular disease. Eur J Clin Invest. 2017;47(8):600–11.

39. Villar-Fincheira P, Sanhueza-Olivares F, Norambuena-Soto I, Cancino-Arenas N, Hernandez-Vargas F, Troncoso R, et al. Role of interleukin-6 in vascular health and disease. Front Mol Biosci. 2021;8:641734.

40. Fischer CP. Interleukin-6 in acute exercise and training: what is the biological relevance? Exerc Immunol Rev. 2006;12:6–33.

41. Severinsen MC, Pedersen BK. Muscle-organ crosstalk: the emerging roles of myokines. Endocr Rev. 2020;41(4):594–609.

42. Mallat Z, Binder CJ. The why and how of adaptive immune responses in ischemic cardiovascular disease. Nat Cardiovasc Res. 2022;1:431–44.

43. Meyer-Lindemann U, Moggio A, Dutsch A, Kessler T, Sager HB. The impact of exercise on immunity, metabolism, and atherosclerosis. Int J Mol Sci. 2023;24(4).

44. Silva J, Meneses AL, Parmenter BJ, Ritti-Dias RM, Farah BQ. Effects of resistance training on endothelial function: a systematic review and meta-analysis. Atherosclerosis. 2021;333:91–9.

45. Bouviere J, Fortunato RS, Dupuy C, Werneck-de-Castro JP, Carvalho DP, Louzada RA. Exercise-stimulated ROS sensitive signaling pathways in skeletal muscle. Antioxidants. 2021;10(4).

46. Li Y, Hanssen H, Cordes M, Rossmeissl A, Endes S, Schmidt-Trucksass A. Aerobic, resistance and combined exercise training on arterial stiffness in normotensive and hypertensive adults: a review. Eur J Sport Sci. 2015;15(5):443–57.

47. Salimans L, Liberman K, Njemini R, Kortekaas Krohn I, Gutermuth J, Bautmans I. The effect of resistance exercise on the immune cell function in humans: a systematic review. Exp Gerontol. 2022;164:111822.

48. Liu H, Shivgulam ME, Schwartz BD, Kimmerly DS, O'Brien MW. Impact of exercise training on pulse wave velocity in healthy and clinical populations: a systematic review of systematic reviews. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2023;325(5):H933–H948.

49. D'Souza AC, Wageh M, Williams JS, Colenso-Semple LM, McCarthy DG, McKay KA, et al. Menstrual cycle hormones and oral contraceptives: a multimethod systems physiology-based review of their impact on key aspects of female physiology. J Appl Physiol. 2023;135(6):1284–99.

50. Moreau KL, Clayton ZS, DuBose LE, Rosenberry R, Seals DR. Effects of regular exercise on vascular function with aging: does sex matter? Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2024;326(1):H123–H137.

51. Hong J, Park Y. Microvascular function and exercise training: functional implication of nitric oxide signaling and ion channels. Pulse (Basel). 2024;12(1):27–33.

52. Bull FC, Al-Ansari SS, Biddle S, Borodulin K, Buman MP, Cardon G, et al. World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour. Br J Sports Med. 2020;54(24):1451–62.

53. Paluch AE, Boyer WR, Franklin BA, Laddu D, Lobelo F, Lee DC, et al. Resistance exercise training in individuals with and without cardiovascular disease: 2023 update: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2024;149(3):e217–e231.

54. Fragala MS, Cadore EL, Dorgo S, Izquierdo M, Kraemer WJ, Peterson MD, Ryan ED. Resistance training for older adults: position statement from the National Strength and Conditioning Association. J Strength Cond Res. 2019;33(8):2019–52.

55. Michie S, Richardson M, Johnston M, Abraham C, Francis J, Hardeman W, et al. The behavior change technique taxonomy (v1) of 93 hierarchically clustered techniques: building an international consensus for the reporting of behavior change interventions. Ann Behav Med. 2013;46(1):81–95.

56. Karmeniemi M, Lankila T, Ikaheimo T, Koivumaa-Honkanen H, Korpelainen R. The built environment as a determinant of physical activity: a systematic review of longitudinal studies and natural experiments. Ann Behav Med. 2018;52(3):239–51.

57. Finking G, Hanke H. Nikolaj Nikolajewitsch Anitschkow (1885-1964) established the cholesterol-fed rabbit as a model for atherosclerosis research. Atherosclerosis. 1997;135(1):1–7.

58. Carson JAS, Lichtenstein AH, Anderson CAM, Appel LJ, Kris-Etherton PM, Meyer KA, et al. Dietary cholesterol and cardiovascular risk: a science advisory from the American Heart Association. Circulation. 2020;141(3):e39–e53.

59. Dietary guidelines for Americans. Disponível em: http://www.cnpp.usda.gov/DGAs2000Guidelines.htm, 2000.

60. Lichtenstein AH, Appel LJ, Vadiveloo M, Hu FB, Kris-Etherton PM, Rebholz CM, et al. Dietary guidance to improve cardiovascular health: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2021;144(23):e472–e487.

61. Sacks FM, Lichtenstein AH, Wu JHY, Appel LJ, Creager MA, Kris-Etherton PM, et al. Dietary fats and cardiovascular disease: a presidential advisory from the American Heart Association. Circulation. 2017;136(3):e1–e23.

62. Sotos-Prieto M, Christophi C, Black A, Furtado JD, Song Y, Magiatis P, et al. Assessing validity of self-reported dietary intake within a Mediterranean diet cluster randomized controlled trial among US firefighters. Nutrients. 2019;11(9).

63. Keys A. Seven Countries: A Multivariate Analysis of Death and Coronary Heart Disease. Cambridge, MA: Harvard University Press; 1980.

64. Siri-Tarino PW, Sun Q, Hu FB, Krauss RM. Meta-analysis of prospective cohort studies evaluating the association of saturated fat with cardiovascular disease. Am J Clin Nutr. 2010;91:535–46.

65. Jakobsen MU, O'Reilly EJ, Heitmann BL, Pereira MA, Balter K, Fraser GE, et al. Major types of dietary fat and risk of coronary heart disease: a pooled analysis of 11 cohort studies. Am J Clin Nutr. 2009;89(5):1425–32.

66. de Souza RJ, Mente A, Maroleanu A, Cozma AI, Ha V, Kishibe T, et al. Intake of saturated and trans unsaturated fatty acids and risk of all cause mortality, cardiovascular disease, and type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of observational studies. BMJ. 2015;351:h3978.

67. Li Y, Hruby A, Bernstein AM, Ley SH, Wang DD, Chiuve SE, et al. Saturated fats compared with unsaturated fats and sources of carbohydrates in relation to risk of coronary heart disease: a prospective cohort study. J Am Coll Cardiol. 2015;66(14):1538–48.

68. Willett WC. Nutritional Epidemiology. 3rd ed. New York, NY: Oxford University Press; 2013. p. 317–319, 1–16.

69. Leren P. The Oslo Diet-Heart study: eleven-year report. Circulation. 1970;42(5):935–42.

70. Dayton S, Pearce ML. Prevention of coronary heart disease and other complications of arteriosclerosis by modified diet. Am J Med. 1969;46(5):751–62.

71. Trial I. Clinical. Controlled trial of soya-bean oil in myocardial infarction. Lancet. 1968;2(7570):693–9.

72. Miettinen M, Turpeinen O, Karvonen MJ, Elosuo R, Paavilainen E. Cholesterol-lowering diet and mortality from coronary heart disease. Lancet. 1972;2(7792):1418–9.

73. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, Covas MI, Corella D, Aros F, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. N Engl J Med. 2018;378:e34.

74. Gardner CD, Vadiveloo MK, Petersen KS, Anderson CAM, Springfield S, Van Horn L, et al. Popular dietary patterns: alignment with American Heart Association 2021 dietary guidance: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2023;147(22):1715–30.

75. Breslow RA, Chen CM, Graubard BI, Jacobovits T, Kant AK. Diets of drinkers on drinking and nondrinking days: NHANES 2003-2008. Am J Clin Nutr. 2013;97(5):1068–75.

76. Bogh-Sorensen L, Biltoft-Jensen A, Groth MV, Matthiessen J, Fagt S, Hels O. Association between alcohol intake and diet quality. Ugeskr Laeger. 2009;171(9):695–9.

77. Brenes JC, Gomez G, Quesada D, Kovalskys I, Rigotti A, Cortes LY, et al. Alcohol contribution to total energy intake and its association with nutritional status and diet quality in eight Latin American countries. Int J Environ Res Public Health. 2021;18(24).

78. Breslow RA, Castle IP, Chen CM, Graubard BI. Trends in alcohol consumption among older Americans: national health interview surveys, 1997 to 2014. Alcohol Clin Exp Res. 2017;41(5):976–86.

79. Gerber Y, Rosen L J, Goldbourt U, Benyamini Y, Drory Y, Israel Study Groupon First Acute Myocardial Infarction. Smoking status and long-term survival after first acute myocardial infarction a population-based cohort study. J Am Coll Cardiol. 2009;54:2382–7.

80. Chow CK, Jolly S, Rao-Melacini P, Fox KA, Anand SS, Yusuf S. Association of diet, exercise, and smoking modification with risk of early cardiovascular events after acute coronary syndromes. Circulation. 2010;121:750–8.

81. Snaterse M, Deckers J W, Lenzen M J, et al. Smoking cessation in European patients with coronary heart disease. Results from the EUROASPIRE IV survey: a registry from the European society of cardiology. Int J Cardiol. 2018;258:1–6.

82. Snaterse M, Scholte OpReimer W J, Dobber J, et al. Smoking cessation after an acute coronary syndrome: immediate quitters are success fulquitters. Neth Heart J. 2015;23:600–7.

83. Livingstone-Banks J, Norris E, Hartmann-Boyce J, et al. Relapse prevention interventions for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev. 2019;10:CD3999.

84. Stead L F, Bergson G, Lancaster T. Physician advice for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev. 2008;2:CD165.

85. Snaterse M, Dobber J, Jepma P, et al. Effective components of nurse-coordinated care to prevent recurrent coronary events: a systematic review and meta-analysis. Heart. 2016;102:50–6.

86. Hartmann-Boyce J, Chepkin S C, Ye W, Bullen C, Lancaster T. Nicotine replacement therapy versus control for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev. 2018;5:CD146.

87. Cahill K, Stevens S, Perera R, Lancaster T. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev. 2013;5:CD9329.

88. Cahill K, Lindson-Hawley N, Thomas KH, Fanshawe TR, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev. 2016;5:CD6103.

89. Stead LF, Koilpillai P, Fanshawe TR, Lancaster T. Combined pharmacotherapy and behavioural interventions for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev. 2016;3:CD8286.

90. Shiffman S, Brockwell SE, Pillitteri JL, Gitchell JG. Use of smoking-cessation treatments in the United States. Am J PrevMed. 2008;34:102–11.

91. Kennedy C D, van Schalkwyk M C I, McKee M, Pisinger C. The cardiovascular effects of electronic cigarettes: a systematic review of experimental studies. PrevMed. 2019;127:105770.

92. Agorastos A, Chrousos GP. The neuroendocrinology of stress: the stress-related continuum of chronic disease development. Mol Psychiatry. 2022;27(1):502–13.

93. Mostofsky E, Penner EA, Mittleman MA. Outbursts of anger as a trigger of acute cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. Eur Heart J. 2014;35(21):1404–10.

94. Kivimaki M, Steptoe A. Effects of stress on the development and progression of cardiovascular disease. Nat Rev Cardiol. 2018;15(4):215–29.

95. Richardson S, Shaffer JA, Falzon L, Krupka D, Davidson KW, Edmondson D. Meta-analysis of perceived stress and its association with incident coronary heart disease. Am J Cardiol. 2012;110(12):1711–6.

96. Valtorta NK, Kanaan M, Gilbody S, Ronzi S, Hanratty B. Loneliness and social isolation as risk factors for coronary heart disease and stroke: systematic review and meta-analysis of longitudinal observational studies. Heart. 2016;102(13):1009–16.

97. Lodder P, Wicherts JM, Antens M, Albus C, Bessonov IS, Condén E, et al. Type D personality as a risk factor for adverse outcome in patients with cardiovascular disease: an individual patient-data meta-analysis. Psychosom Med. 2023;85(2):188–202.

98. Li J, Ji F, Song J, Gao X, Jiang D, Chen G, et al. Anxiety and clinical outcomes of patients with acute coronary syndrome: a meta-analysis. BMJ Open. 2020;10(7):e034135.

99. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Back M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J. 2021;42(34):3227–37.

100. Rozanski A. Behavioral cardiology: current advances and future directions. J Am Coll Cardiol. 2014;64(1):100–10.

101. de Geus EJC. Mendelian randomization supports a causal effect of depression on cardiovascular disease as the main source of their comorbidity. J Am Heart Assoc. 2021;10(1):e019861.

102. Chida Y, Steptoe A. The association of anger and hostility with future coronary heart disease: a meta-analytic review of prospective evidence. J Am Coll Cardiol. 2009;53(11):936–46.

103. Meijer A, Conradi HJ, Bos EH, Thombs BD, van Melle JP, de Jonge P. Prognostic association of depression following myocardial infarction with mortality and cardiovascular events: a meta-analysis of 25 years of research. Gen Hosp Psychiatry. 2011;33(3):203–16.

104. Emdin CA, Odutayo A, Wong CX, Tran J, Hsiao AJ, Hunn BH. Meta-analysis of anxiety as a risk factor for cardiovascular disease. Am J Cardiol. 2016;118(4):511–9.

105. Kop WJ. Chronic and acute psychological risk factors for clinical manifestations of coronary artery disease. Psychosom Med. 1999;61(4):476–87.

106. Smaardijk VR, Maas A, Lodder P, Kop WJ, Mommersteeg PMC. Sex and gender-stratified risks of psychological factors for adverse clinical outcomes in patients with ischemic heart disease: a systematic review and meta-analysis. Int J Cardiol. 2020;302:21–9.

107. Rozanski A, Bavishi C, Kubzansky LD, Cohen R. Association of optimism with cardiovascular events and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis. JAMA Netw Open. 2019;2(9):e1912200.

108. DuBois CM, Lopez OV, Beale EE, Healy BC, Boehm JK, Huffman JC. Relationships between positive psychological constructs and health outcomes in patients with cardiovascular disease: a systematic review. Int J Cardiol. 2015;195:265–80.

109. Pedersen SS, von Kanel R, Tully PJ, Denollet J. Psychosocial perspectives in cardiovascular disease. Eur J Prev Cardiol. 2017;24(3_suppl):108–15.

110. Wirtz PH, von Kanel R. Psychological stress, inflammation, and coronary heart disease. Curr Cardiol Rep. 2017;19(11):111.

111. Gold SM, Kohler-Forsberg O, Moss-Morris R, Mehnert A, Miranda JJ, Bullinger M, et al. Comorbid depression in medical diseases. Nat Rev Dis Primers. 2020;6(1):69.

112. von Kanel R. Unraveling the connection: tracing the link between neurobiological and peripheral physiological responses to acute stress, and long-term cardiovascular risk. J Psychosom Res. 2023;111431.

POLUIÇÃO DO AR: UM FATOR DE RISCO EMERGENTE PARA DOENÇAS CARDIOVASCULARES

Ana Luiza Medeiros Vasconcelos Lima;
Cristiane Teixeira de Resende;
Flávio Moreira Figueredo; Jéssica Wöehl;
Letícia Muruci Ribeiro;
Monize Aparecida Gonçaves do Nascimento;
Rosangela Pereira Gomes;
Vicente Henrique Sansana;
José Coutinho do Rego Neto;
Flaviane Milhomens Leite

Resumo A poluição ambiental é um dos principais desafios de saúde pública do século XXI, com um impacto significativo sobre o sistema cardiovascular. Estudos demonstram que a exposição a poluentes atmosféricos, como material particulado (MP), óxidos de nitrogênio (NOx) e ozônio (O3), está associada a um aumento na morbidade e mortalidade cardiovascular. O material particulado, especialmente o MP2.5, pode penetrar profundamente nos pulmões e entrar na corrente sanguínea, provocando inflamação sistêmica, estresse oxidativo e disfunção endotelial, fatores que contribuem para a aterosclerose e eventos cardiovasculares agudos, como infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral. Além disso, a poluição do ar afeta populações vulneráveis, como idosos e indivíduos com doenças pré-existentes, exacerbando condições como hipertensão e insuficiência cardíaca. A interação entre poluentes e fatores de risco cardiovascular, como obesidade e diabetes, amplifica os efeitos adversos da poluição no coração e nos vasos sanguíneos. Medidas para reduzir a exposição a poluentes, como políticas de controle da qualidade do ar, são cruciais para mitigar esses riscos. É preciso estar cientes das implicações da poluição ambiental na saúde cardiovascular e considerar esses fatores em suas práticas clínicas. A conscientização e a educação dos pacientes sobre os riscos da poluição do ar, bem como a promoção de intervenções para minimizar a exposição, são fundamentais. A pesquisa contínua é necessária para entender melhor os mecanismos subjacentes e desenvolver estratégias de prevenção eficazes. Em suma, a poluição ambiental representa uma ameaça significativa à saúde cardiovascular, exigindo uma abordagem multidisciplinar para enfrentar esse problema de saúde pública.

Palavras-chave: Poluição do ar. Doenças cardiovasculares. Material particulado. Inflamação sistêmica. Saúde pública

1. INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCVs) incluem insuficiência cardíaca (IC), hipertensão, arritmia, doença arterial coronariana (DAC) e acidente vascular cerebral (AVC), que são classificadas como doenças não transmissíveis. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estimou que, em 2030, 80% das mortes anuais em todo o mundo serão decorrentes doenças não transmissíveis[1]. O maior número de mortes, correspondente às doenças não transmissíveis, é causado por DCVs. Dados do Global Burden of Diseases (GBD) mostraram um aumento de 30% nas DCVs em 2019 em comparação com 1990, e espera-se que isso aumente o peso dos custos econômicos globais em US$ 47 trilhões, nos próximos 20 anos[2].

A poluição ambiental é uma das principais – e mais ignoradas – causas de DCVs, em comparação com doenças na população em geral, sendo necessário priorizar os estudos sobre seus efeitos de longo prazo na saúde, por meio de uma perspectiva de exposição múltipla denominada exposoma[3]. Nesse caso, o exposoma de um indivíduo é caracterizado por riscos ambientais externos, estilo de vida, situação socioeconômica como um todo. Seu conceito foi criado para abordar as condições de exposição múltipla, definidas pelo impacto dos ambientes natural, pessoal e social na saúde[4].

A industrialização e a urbanização geraram poluentes atmosféricos antropogênicos que alteram a natureza e a composição da poluição do ar, projetando-a como uma grande preocupação de saúde pública. Os componentes dos poluentes atmosféricos surgem de reações químicas complexas e não podem ser classificados com base na massa, tamanho ou química

da superfície. Os poluentes atmosféricos são geralmente poluentes gasosos – ozônio, óxido de nitrogênio, óxido de enxofre e monóxido de carbono[3]. A exposição crônica a esses componentes compromete a expectativa de vida e aumenta as chances de DCV. O material particulado é uma mistura de partículas de tamanhos diferentes, com diferentes composições, fontes e efeitos biológicos, e são caracterizados como produtos orgânicos da combustão de combustível, água, matéria inorgânica e metais pesados[5].

O material particulado com um diâmetro de 0,1 μm é conhecido como partículas ultrafinas e tem mais números de partículas, uma maior relação superfície-massa, uma superfície reativa e alta solubilidade. Essas características contribuem para uma maior potência em relação à capacidade cardiovascular tóxica, aumentando a penetração alveolar, os danos aos órgãos e circulação sistêmica. Matéria particulada com diâmetro de 2,5 μm (MP 2,5) é gerada pela combustão de combustível, escapamentos de veículos e processos industriais[6]. O estudo de Bevan et al[7] revelou que a exposição a MP 2,5 aumenta o risco de hipertensão, arritmias, disfunção endotelial, coagulação, trombose e aterosclerose. A exposição de curto prazo pode desencadear ruptura de placa e causar infarto do miocárdio (IM), enquanto a exposição de longo prazo leva à aterosclerose. Aumentos recentes em incêndios florestais ao redor do mundo aumentaram a liberação de MP 2,5 no ar, afetando países como China e Índia.

Segundo o relatório de Jones et al[8], os casos de incêndios florestais aumentaram devido a MP 2,5 gerado. Quando gerado por incêndios florestais, a MP 2,5 difere do ar ambiente e apresenta poluentes gasosos, que são produtos da combustão incompleta de açúcar, lignina, sais inorgânicos, resinas e ceras. A exposição a MP 2,5 em incêndios florestais está relacionada a infarto do miocárdio, IM, AVC e hipertensão. O aumento de sua ocorrência está surgindo como ameaças à saúde cardíaca.

As mudanças climáticas e as mudanças de temperatura também causam um impacto direto na saúde cardiovascular. As mudanças climáticas provocam inundações frequentes, furacões, secas, condições climáticas extremas e a presença de mofo e pólen no ar, que afetam a saúde cardiovascular humana. Porém, as temperaturas extremas foram identificadas como um dos efeitos mais desafiadores e diretos das mudanças climáticas[9,10]. Em seu estudo, Liu et al[11] identificaram que um aumento de 1° C na temperatura está associado a um aumento de 0,5% nas paradas cardíacas e doenças relacionadas. Um estudo, conduzido em 567 cidades em 27 países, encontrou uma correlação de 99% entre aumentos na temperatura e umidade e aumento na ocorrência de doenças cardíacas isquêmicas (DCI), AVC e IC[12.]

O clima frio extremo está relacionado à hospitalização causada por DCV, risco de morte e mortalidade. A exposição a altas temperaturas eleva a temperatura corporal central, a desidratação, a ativação das células endoteliais, a frequência cardíaca e a ativação simpática em comparação com a temperatura fria extrema, o que leva à vasoconstrição, pressão alta e distúrbios eletrofisiológicos[13]. Adultos acima de 65 anos são os mais afetados pela mudança extrema de temperatura. Na presença de risco pré-existentes, como diabetes, obesidade e hipertensão, eles apresentam maior risco de DCVs[10].

Produtos químicos amplamente utilizados, as substâncias perfluoroalquil e polifluoroalquil (PFASs) são absorvidas por via oral, nasal e dérmica e depositadas nos rins, sangue e fígado, mas não são metabolizadas[14]. Os humanos são expostos aos PFASs por meio de água, alimentos, poeira doméstica, ar interno e ambiente e materiais que contêm PFASs. Suas versões mais recentes são muito utilizadas e encontradas em concentrações mais altas no soro, pois os riscos à saúde associados não são claros[15]. A presença elevada de PFASs no soro desencadeia hiperlipidemia e ativa plaquetas e coagulação, juntamente com danos oxidativos, por meio de níveis aumentados de espécies reativas de oxigênio e estresse do retículo endoplasmático[16]. Considera-se que as PFASs aumentam a permeabilidade endotelial – fator conhecido para aterosclerose, AVC e doenças coronárias. Elas são responsáveis pela vasculotoxicidade direta e pelos efeitos inflamatórios, que estão diretamente ligados aos fatores de risco e à ocorrência de DCV[17].

A American Heart Association (AHA) incluiu metais pesados como fatores de risco para DCV. Os humanos são expostos a metais por meio da ingestão e da poluição do ar. As partículas transportam chumbo, cádmio, arsênio, ferro, zinco e níquel[18]. Eles podem substituir elementos essenciais e criar estresse oxidativo ao formar espécies reativas de oxigênio. O estresse oxidativo pode resultar em peroxidação lipídica, estresse oxidativo, metabolismo lipídico perturbado e permeabilidade endotelial elevada, todos associados a riscos de DCV[19].

A presença de metais pesados no sangue, mesmo em baixas concentrações, está relacionada à hipertensão e à obesidade. A presença de chumbo e mercúrio está associada ao aumento dos níveis de lipídios no sangue, enquanto o cádmio está relacionado ao aumento dos

níveis de proteína C-reativa, colesterol total e glóbulos brancos, resultando em aterosclerose. A presença de metais pesados em concentrações menores do que os padrões de segurança está relacionada a doenças coronárias e arteriais periféricas, além da hipertensão[20].

O aumento da mortalidade cardiovascular também é associado à poluição sonora no trânsito rodoviário[21]. Estimulações crônicas dos hormônios do estresse promovem hipertensão, hiperglicemia e hiperlipidemia – fatores de risco conhecidos para DCVs[22]. Estudos em roedores mostraram que a exposição crônica ao ruído causa hipertensão, relaxamento dependente do endotélio e inflamação vascular, devido a espécies reativas de oxigênio, e geram aterosclerose[23]. A perturbação do sono é outro fator-chave na saúde cardiovascular comprometida. Assim como a perturbação do sono, a fragmentação do sono está relacionada à hematopoiese e aos monócitos circulantes que desenvolvem lesões ateroscleróticas[24].

O exposoma de um indivíduo tem relação com exposições físicas e ambientais, projetos urbanos pouco saudáveis, industrialização, mudanças climáticas, fisiológicas e fisiopatológicas, devido à exposição ao longo da vida a estressores ambientais, e deve ser avaliado[25]. A exposição a múltiplos fatores, como poluição do ar, poluição luminosa e poluição sonora, ativa mecanismos patológicos. Isso desencadeia os fatores de risco de DCVs, incluindo estresse oxidativo, aumento do suprimento de células imunes e disfunção endotelial vascular[26]. Estudos têm mostrado que estressores ambientais multi-hit são mais comuns, mas a totalidade dos estressores ambientais não pode ser avaliada ao longo da vida[27].

2. EVIDÊNCIAS EPIDEMIOLÓGICAS SOBRE POLUIÇÃO E DOENÇAS CARDIOVASCULARES

Vários estudos epidemiológicos correlacionaram a exposição a metais tóxicos com condições cardiovasculares patológicas. No Strong Heart Study, um grande estudo de coorte prospectivo de base populacional, a exposição de longo prazo ao cádmio foi avaliada por meio de seus níveis urinários em comunidades indígenas americanas. Esta análise destacou que altos níveis de cádmio urinário estavam associados ao aumento da mortalidade cardiovascular e da incidência de DCVs[28]. Os níveis urinários de cádmio também foram positivamente correlacionados ao escore de infarto/lesão cardíaca e lesão miocárdica subclínica[29].

Em concordância, a análise de dados de Ujueta et al[30], em 33.994 indivíduos entre os períodos de 1988 a 1994, mostrou que os níveis urinários de cádmio estão linearmente associados ao escore de infarto/lesão cardíaca e lesão miocárdica subclínica, em uma população sem aterosclerose ou doença renal crônica. A exposição dependente da dose ao cádmio também promove doenças vasculares de baixa a alta gravidade, principalmente DAC e doença arterial periférica. A correlação entre cádmio e eventos de DCV também foi confirmada na população coreana, por meio de um estudo transversal em pessoas de 20 a 59 anos[31].

Nesse estudo, os níveis sanguíneos de cádmio, que são mais elevados em fumantes em comparação aos não fumantes, foram associados a AVC e hipertensão[31]. As correlações entre exposição ao cádmio e eventos cardiovasculares são apoiadas pelo estudo populacional Malmö Diet and Cancer (MDC)[32]. Ao medir os níveis de cádmio no sangue, os autores provaram que o componente promove a vulnerabilidade da placa carotídea e, tanto como consequência direta quanto independentemente, promove AVC isquêmico[32].

Tanto o cádmio quanto o chumbo no sangue foram associados ao aumento da incidência de hipertensão resistente, conforme demonstrado no estudo sobre dados do National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), de 1999 a 2018[33]. Esses metais foram relacionados a alterações funcionais da atividade cardíaca[34]. A exposição ambiental ao chumbo e ao cádmio e sua presença na urina foram positivamente associadas à disfunção ventricular esquerda sistólica, em uma população que vive em territórios contaminados por cádmio. Estudos independentes também relacionaram níveis sanguíneos de cádmio e chumbo à dislipidemia, o que poderia promover eventos aterogênicos e levar a um comprometimento cardiovascular[35,36].

No Estudo Healthy Volunteer Natural Relocation (HVNR)[37], vários componentes metálicos MP 2.5, incluindo chumbo e arsênio, foram ligados à variação na pressão arterial, especialmente pressão sistólica, diastólica e de pulso. Metais tóxicos podem também prejudicar as funções cardiovasculares por meio de um efeito indireto. O metilmercúrio é um composto metálico neurotóxico que pode estar envolvido na modulação da atividade cardíaca, pela regulação do sistema simpático e parassimpático, conforme dados de um estudo prospectivo de uma coorte de nascimentos. Os autores demonstram que a exposição ao metilmercúrio em níveis intrauterinos pode prejudicar a função cardiovascular durante a infância e a adolescência[38].

Esse comprometimento ocorre principalmente com a desregulação do sistema autonômico cardíaco, gerando consequências significativas na pressão arterial e na frequência

cardíaca. Eles demonstraram que o mercúrio pode participar de processos aterogênicos. A exposição crônica ao mercúrio tem sido associada a eventos patológicos cardiovasculares, como dislipidemia e IM agudo, por meio da análise do perfil lipídico e alterações genéticas em uma coorte de ribeirinhos da Amazônia[39].

O alumínio é um metal tóxico bem conhecido, que pode ter um efeito negativo no sistema cardiovascular, principalmente devido à superexposição ao trabalho[40-42]. Um estudo, com trabalhadores de uma planta eletrolítica de alumínio na China, mediu as concentrações plasmáticas do metal por espectrometria de massa com plasma indutivamente acoplado e correlacionou essas medidas com a pressão arterial. Eles descobriram que a prevalência de hipertensão aumentou significativamente junto com os níveis plasmáticos de alumínio[43].

Um efeito adverso na função cardíaca e na contratilidade, após exposição crônica ao alumínio, foi detectado em um paciente de 20 anos sem histórico prévio de condições clínicas cardiovasculares, que desenvolveu taquicardia ventricular recorrente[44]. Além disso, uma provável ligação entre a exposição ao alumínio e uma maior chance de mortalidade por DCV surgiu de um estudo em coortes de pacientes que trabalharam em mineradores de ouro ou expostos a fornos elétricos a arco[45,46].

Um crescente corpo de evidências liga a exposição ao antimônio a resultados adversos para a saúde. O antimônio, um metal tóxico comumente encontrado em emissões industriais, eletrônicos e retardantes de chama, tem sido cada vez mais investigado por seus potenciais riscos à saúde. A associação entre a exposição ao antimônio e as DCVs, conforme observado em estudos epidemiológicos, ressalta seu papel potencial no aumento de condições cardiovasculares, especialmente em populações com fatores de risco cardiovascular específicos[47].

Nesse contexto, o estudo de coorte de casos dinamarquês é significativo, pois se concentra em um subgrupo relativamente saudável – nunca fumantes –, isolando assim a exposição ao antimônio como um fator mais direto no desenvolvimento de IM agudo e IC. A tendência positiva entre as concentrações urinárias de antimônio e o aumento das taxas de IM agudo e IC fornece evidências convincentes de que esse metal pode contribuir para a fisiopatologia de DCVs específicas. Isso sugere que mesmo a exposição crônica de baixo nível ao antimônio ambiental pode ser considerada um risco[48]. Além disso, a exposição ao antimônio e sua concentração na urina parecem estar associadas a um risco aumentado de morte por várias causas, incluindo DCVs[49].

Pouco se sabe sobre os efeitos do tungstênio na saúde. A exposição ao tungstênio pode ocorrer por meio da água potável, alimentos, poluição do ar e poeira interna[50]. Seus níveis urinários podem estar associados à mortalidade por AVC[51]. Por meio de sua interação com o molibdênio, que desempenha um papel importante como cofator de várias enzimas celulares, o tungstênio pode aumentar a incidência de DCV, dependendo dos níveis de molibdênio[52]. Juntamente com o cádmio e o urânio, altos níveis de tungstênio urinário podem promover DCV incidente e risco de mortalidade por todas as causas[53].

3. MECANISMOS MOLECULARES E DOENÇAS CARDIOVASCULARES

Os mecanismos moleculares que fundamentam o comprometimento da DCV são principalmente relacionados a metais tóxicos, incluindo vários processos, como inflamação, estresse oxidativo, disfunção endotelial, modificação epigenética, alteração do metabolismo lipídico e cardiotoxicidade direta. O estresse oxidativo e a inflamação representam os principais e bem conhecidos mecanismos que são ativados nas células após a exposição a metais tóxicos[54].

A exposição crônica ao cádmio pode ativar processos patológicos, incluindo estresse oxidativo e inflamação. Os níveis urinários de cádmio foram positivamente associados a um aumento nos níveis de gama glutamil transferase, proteína C-reativa e fosfatase alcalina, biomarcadores conhecidos para estresse oxidativo e inflamação, promovendo assim várias doenças, incluindo DCV[55]. Evidências experimentais sugerem que o mercúrio seja um importante contribuinte para danos por estresse oxidativo no sistema cardiovascular. A exposição aguda ao metal, após uma única injeção intraperitoneal em camundongos, determina uma redução de muitas enzimas, em termos de expressão e atividade, necessárias no metabolismo cardioprotetor do ácido araquidônico, como as da família Cyp450 e a epóxido hidrolase solúvel. O comprometimento dessas enzimas aumenta o risco cardiovascular[56].

Por outro lado, a avaliação de lipídios circulantes, estresse oxidativo e genotoxicidade, após exposição crônica a mercúrio em camundongos C57BL/6J selvagens e camundongos APOE knockout, indicou que animais APOE knockout exibiram pouco efeito. Porém, o mercúrio

contribui para alterações cromossômicas marcantes, aumento do estresse oxidativo e dislipidemia[57]. Em relação à alteração do metabolismo lipídico devido a metais tóxicos, a exposição crônica a baixo cádmio em camundongos C57BL/6J pode alterar o perfil lipídico do miocárdio, promovendo a expressão de lipídios pró-inflamatórios, como ceramidas, e levando à inflamação miocárdica e danos morfológicos[58].

Um estudo prospectivo em uma população chinesa coletou dados de 2018 a 2019 no Hospital Popular de Shiyan, na província de Hubei, e descobriu que o cádmio urinário estava associado a um metabolismo lipídico alterado. Níveis reduzidos de HDL e risco elevado de dislipidemia foram encontrados. Além disso, o cádmio urinário foi relacionado a um locus CpG nomeado, que poderia mediar parcialmente o estado de dislipidemia promovido pelo metal[59].

A disfunção endotelial é um dos mecanismos iniciadores que podem levar à aterosclerose. Evidências conectam metais tóxicos à disfunção endotelial. Os marcadores desse processo são representados por moléculas de adesão celular solúveis no plasma, como sVCAMI-I e sICAM-I, também relacionadas a danos e doenças cardiovasculares[60,61]. Um estudo conduzido em Kosovo, em uma população de 1985 a 1998, avaliou os níveis sanguíneos de chumbo e os correlacionou à pressão arterial e aos marcadores de disfunção endotelial. O estudo encontrou uma associação significativa entre a exposição simultânea ao chumbo e os níveis de sVCAM-1 em homens, enquanto em mulheres, houve uma correlação entre a exposição simultânea ao chumbo e os níveis de sICAM-1[62].

Da mesma forma, o arsênio surgiu como um metal tóxico capaz de desempenhar um papel na disfunção endotelial. Os efeitos da exposição prolongada ao arsênio da água potável podem promover inflamação vascular e disfunção endotelial, conforme indicado por aumentos dependentes do tempo em sICAM-I e sVCAM-I, o que sugere um mecanismo potencial para a associação entre exposição ao arsênio e DCV[63]. Outro estudo mostrou que o arsênio pode induzir dano celular endotelial, por meio da ativação da autofagia[64].

De fato, o arsênio regula positivamente a autofagia no endotélio do arco aórtico do rato, ativando AMPKα na disfunção endotelial induzida por arsênio pela regulação de mTORC1/p70S6K/ULK1. Metais tóxicos em MP 2,5 também podem causar dano endotelial, promover a mobilização de células progenitoras endoteliais da medula óssea para o sangue periférico e inibir eventos de sinalização desencadeados pelo VEGF[65].

A cardiotoxicidade, relacionada ao comprometimento morfológico e funcional do coração, tem sido associada principalmente ao cádmio e ao chumbo. Os mecanismos moleculares subjacentes são diversos. No sistema cardíaco de camundongos, a exposição ao cádmio leva ao comprometimento morfológico do miocárdio, que está relacionado a sarcômeros e miofibrilas danificados[66]. Além disso, a exposição ao cádmio gera um aumento da expressão de metaloproteinases (MMP) 2 e 14, que podem promover fibrose miocárdica e necrose focal. No sistema arterial, o cádmio danifica o endotélio e a média da aorta e reduz a viabilidade das células musculares lisas da aorta humana. Outra evidência de um estudo in vivo indica que a exposição ao cádmio promove alteração da estrutura cardíaca e reduz a fração de ejeção do ventrículo esquerdo e o encurtamento fracionário em corações masculinos[67].

Para entender esse fenômeno, observando cardiomiócitos isolados, foi demonstrado que o cádmio induziu alteração no uso de Ca2+ pelos cardiomiócitos e diminuiu a expressão de SERCA2a e a fosforilação de PLB. Os mecanismos cardiotóxicos são iniciados também pelo chumbo, mas por meio de processos diferentes. Foi demonstrado que a exposição ao chumbo em camundongos promove lesão miocárdica precoce, ativando o processo de desgranulação no neutrófilo, conforme indicado pelo aumento dos níveis de mieloperoxidase e elastase de neutrófilos no soro de camundongos expostos ao chumbo, assim como o aumento de neutrófilos no sobrenadante extracelular após a exposição[68].

Além disso, um estudo em camundongos indica que a exposição a baixas doses de chumbo, no início da vida, tem efeitos negativos significativos e duradouros na estrutura miocárdica e na função mitocondrial[69]. Esse dano representa um risco persistente para camundongos expostos, também na idade adulta, levando a uma predisposição para o desenvolvimento de DCVs, como a IC induzida por AngII. Efeitos cardiotóxicos significativos foram encontrados em modelos experimentais expostos ao alumínio. Em ratos, a exposição ao alumínio induz alterações histológicas, como fibrose cardíaca com focos de necrose ao redor dos vasos e desarranjo do núcleo dos cardiomiócitos, que também prejudicam a função contrátil, conforme indicado por alterações no eletrocardiograma (ECG)[70]. Importante mencionar que níveis aumentados de colesterol total circulante, triglicerídeos e colesterol LDL também foram associados à exposição ao alumínio, por três semanas, em camundongos albinos[71].

Além do efeito cardiotóxico, existem algumas alterações epigenéticas que poderiam ativar vias patológicas relacionadas a eventos cardiovasculares. Essas alterações poderiam ser promovidas por alguns metais tóxicos. A metilação do DNA poderia ser analisada para encontrar características epigenéticas, que poderiam estar relacionadas a alguns eventos patológicos ou, no caso de metais tóxicos, à exposição a esses metais e seu risco consecutivo de eventos cardiovasculares. Por exemplo, dados de metilação do DNA em todo o genoma do Strong Heart Study (1989-199) foram estudados, encontrando certos biomarcadores epigenéticos na tíbia e no sangue, associados ao aumento do risco de morte por DCV, provavelmente refletindo os efeitos cardiovasculares da exposição cumulativa e recente ao chumbo[72].

Dados do mesmo estudo permitiram detectar também alguma assinatura epigenética da exposição ao arsênio, detectável no sangue. Os autores, nesse caso, encontraram metilação diferencial de sítios CpG, anotados em genes que estão envolvidos em processos ativados pelo arsênio e relacionados ao risco de DCV[73]. Conjuntamente, esses dados destacam como os metais tóxicos podem ativar uma variedade de mecanismos que levam a danos cardiovasculares, com o desenvolvimento de doenças associadas e morte. As informações levantadas apoiam o esforço global que deve ser feito para reduzir a entrada destes poluentes no ambiente, para minimizar a sua exposição e o risco relacionado com doenças humanas[74].

4. POLUIÇÃO ATMOSFÉRICA POR PARTÍCULAS E DOENÇAS CARDIOVASCULARES

4.1 Poluentes atmosféricos

Acredita-se que o maior fator de risco ambiental para a saúde seja a poluição do ar. Quase todas as pessoas no planeta são afetadas pela poluição do ar externo. 99% das pessoas no planeta, de acordo com dados da OMS de 2019, permaneceram em áreas onde os padrões de qualidade do ar não eram conhecidos[75]. Os principais poluentes são material particulado (MP), óxidos de nitrogênio (NOx), dióxido de enxofre (SO2), monóxido de carbono (CO) – liberado principalmente pela queima de carvão e combustão de óleo diesel – e ozônio troposférico (O3), um poluente secundário que é criado quando a luz solar catalisa a reação entre compostos orgânicos voláteis (COVs) e óxidos de nitrogênio[76].

A poluição do ar interior, embora historicamente menos investigada, é uma preocupação global reconhecida e contribui significativamente para o fardo para a saúde associado aos poluentes transportados pelo ar. Os agentes primários são os MPs, juntamente com os COVs e os compostos inorgânicos voláteis (CIVs)[77]. MP é uma mistura de gotículas líquidas e sólidos emitidos para a atmosfera. Essas partículas incluem MP grosso, com diâmetros entre 2,5 e 10 μm (MP 10); MP fino, com diâmetros menores ou iguais a 2,5 μm (MP 2,5); e MP ultrafino, com diâmetros menores que 1 μm (MP 1) e menores que 0,1 μm (MP 0,1)[78].

4.2 Evidências epidemiológicas

Uma campanha conduzida na China mostrou que MP ≤1 tem uma maior correlação com DCV. Especificamente, houve um aumento de 0,29% no risco de DCV para cada aumento de 10 μg/m3 em MP 1, sendo 21% a mais do que o risco associado a MP 2,5 (0,24%). Além disso, em 2019, dados de um estudo com 24.845 pessoas de 33 cidades no nordeste da China, com idades entre 18 e 74 anos, revelaram que a exposição prolongada a MP 1 estava fortemente relacionada com DCV, especialmente em homens e idosos. Até o momento, os MP ≤1 podem ter uma maior propensão a se depositar nos pulmões e no sistema circulatório, em comparação com partículas maiores (MP 2,5 e MP 10), e as características físico-químicas, como uma estrutura química mais tóxica e uma maior relação entre a área de superfície e a massa, podem diferenciá-las das MP 2,5[79].

Normalmente, o MP 10 é capturado pelo trato respiratório superior e expelido com secreção de muco, enquanto o MP 2,5 pode atingir a membrana respiratória do pulmão, interagir com macrófagos alveolares e entrar na corrente sanguínea, agindo sistemicamente[75]. A exposição aos níveis crescentes de MP 2,5, tanto a curto quanto a longo prazo, está conectada a um aumento geral na mortalidade[80,81]. O American College of Cardiology (ACC), a World Heart Federation, a European Society of Cardiology (ESC) e a American Heart Association (AHA) divulgaram em conjunto uma declaração que forneceu evidências do impacto da poluição do ar nas DCV, ligando o MP ao AVC e à DCI[82].

Conforme mencionado, a maior parte da população mundial está continuamente sujeita à poluição do ar. Porém, as populações vulneráveis, definidas por variáveis sociodemográficas, são as que mais sofrem[83]. As partículas MP, especialmente as MP 2,5, são compostas de carbono negro, partículas contendo enxofre, óxidos metálicos (ferro, zinco, silício, cálcio, titânio,

alumínio, potássio), carbono orgânico, detritos de incêndios florestais e erupções vulcânicas, além poluentes associados às emissões de veículos urbanos[84,85].

As partículas grossas (MP 10) se encontram principalmente no trato respiratório superior (traqueia e brônquios), devido ao seu tamanho e podem ser facilmente removidas pela camada mucosa do sistema traqueobrônquico. Em vez disso, as partículas finas (MP 2,5) conseguem entrar no trato respiratório inferior, onde, nos alvéolos pulmonares, promovem a ativação de macrófagos e células epiteliais que liberam citocinas pró-inflamatórias. Isso gera danos vasculares e inflamação sistêmica, fatores subjacentes ao aparecimento de doenças crônicas, incluindo DCVs[84,85]. Cada aumento de 10 μg/m³ na exposição crônica aos MP 2,5 aumenta o risco de DCV em 10%[86].

Segundo estimativa da OMS, a poluição do ar causa 4,2 milhões de mortes prematuras em todo o mundo a cada ano, com uma referência específica ao ano de 2019, indicando que 37% das mortes prematuras estão relacionadas ao AVC e à DCI. Estudos demonstraram que o MP atmosférico está envolvido em vários mecanismos, como dislipidemia, inflamação, estresse oxidativo, disfunção metabólica e alterações epigenéticas, que desempenham um papel na disfunção vascular e na progressão da aterosclerose[87].

Os efeitos do MP 0,1 na saúde cardiovascular ainda são uma área emergente de pesquisa, e ainda há muito a ser compreendido sobre seus mecanismos biológicos específicos. No entanto, as evidências que relacionam a exposição ocupacional e ambiental ao MP 0,1 com resultados cardiovasculares adversos ressaltam a necessidade de padrões regulatórios mais rigorosos e melhor monitoramento da qualidade do ar. A exposição ocupacional prolongada a partículas durante o trabalho foi associada a marcadores de risco de DCV, como aumento das concentrações de homocisteína, pulso em repouso e diminuição das concentrações de HDL, enquanto a exposição ao MP 0,1 ambiental foi associada a uma pequena diminuição na pressão arterial sistólica e diastólica[88,89].

4.3 Mecanismos moleculares subjacentes

O impacto do MP na alteração do perfil lipídico é caracterizado pelo aumento dos níveis de vários biomarcadores, como CT, TG e LDL-C contra a redução do HDL-C, que é um dos mais importantes fatores de proteção nas DCV[90]. O MP 2,5 está associado ao aumento da peroxidação lipídica; à oxidação do LDL-C (ox-LDL), estimulada pelas espécies reativas de oxigênio (ROS); e à atividade da glutationa; e promove inflamação vascular. Partículas de LDL entram na matriz extracelular pela parede arterial e sofrem oxidação. Essas partículas oxidadas então geram uma resposta imune e inflamação local[91-95].

Os macrófagos são recrutados e fagocitam o LDL, com o uso do receptor LDLR, resultando na formação de células espumosas e na liberação de citocinas, que intensificam a reação da cascata imunológica. Isso, por sua vez, estimula o movimento das células musculares lisas em direção à íntima. As células musculares lisas, então, proliferam e produzem matriz extracelular como resultado[90]. A geração de aldeídos pró-inflamatórios como o malondialdeído (MDA), que estimula os macrófagos e promove o desenvolvimento de placas ateroscleróticas, é determinada por peróxidos lipídicos[84,95]. McGuinn et al[96], por sua vez, realizaram um estudo em uma coorte de pacientes de cateterismo cardíaco, expostos a MP 2,5 de longo prazo, e encontraram aumentos em diferentes concentrações de lipoproteínas, como LDL-C ou LDL-P, que podem contribuir para a patogênese da DCV.

Embora as alterações nos perfis lipídicos desempenhem um papel na DCV, a inflamação de baixo grau e o estresse oxidativo são os mais importantes no potencial mecanismo molecular do MP atmosférico[90]. Esses dois fatores estão intimamente ligados, pois o estresse oxidativo comumente atinge seu pico, levando a lesões e inflamação do tecido[87]. Em reação ao MP 2,5, os macrófagos alveolares parecem coordenar a resposta inflamatória tanto local quanto sistemicamente, estimulando a DCV. Os receptores Toll-like (TLR), os receptores NOD-like (NLR) e o receptor scavenger CD36 são os receptores de reconhecimento de padrões (PRRs) envolvidos neste processo. Os produtos de oxidação gerados pelo MP 2,5 e pelo MP 2-5 ativam esses receptores, promovendo a liberação de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias. O MP 2.5 também é habilitado para iniciar o inflamossomo NLRP3, que libera marcadores inflamatórios, como IL 1α, IL-1β, TNF-α, IL-6, IL-8, IL-17, IL-18, CCL2 (MCP-1), CCL3 (MIP-1α), GM-CSF e COX-2[90,97].

Além disso, o MP 2.5 aumenta a produção de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio (ROS/RNS) por NADPH oxidases (NOX) e óxido nítrico sintases (NOS). No processo a jusante, o aumento da produção de oxidantes é impulsionado pela via de sinalização do fator nuclear kappa B (NF-kB), levando à ativação de genes pró-inflamatórios[97]. Estudos investigaram como

a via JNK/P53 está envolvida no desenvolvimento de trombose venosa profunda e coagulação intravascular disseminada, como resultado da resposta inflamatória induzida por MP 2,5[98-101].

A exposição prolongada a MP 2,5 aumenta a vasoconstrição e a liberação de vários vasoconstritores, como proteína C reativa (PCR), TNF-α, IL-1β, prostaglandina E2 e endotelina-1. O estresse oxidativo e a inflamação, da reação de Fenton à regulação da ferroptose impulsionada pela exposição ao MP, são considerados fatores de risco para algumas DCV (aterosclerose, AVC, hipertrofia e remodelação vascular)[85].

Outro aspecto envolvido na carga de DCV são as alterações epigenéticas[102]. Na verdade, considera-se que a exposição ambiental seja um fator importante na modulação da expressão genética. Os membros da família de transportadores de soluto (SLC) regulam o transporte de metais, incluindo elementos tóxicos, de ambientes intracelulares para extracelulares, em ambas as direções e alguns deles podem atingir o núcleo e interagir com histonas e cromatina. O MP pode afetar a metilação do DNA, RNA não codificador, expressão de miRNAs, modificação de histonas e remodelação cromossômica[103].

Um estudo de associação ampla do metiloma (MWAS) foi conduzido em uma coorte do Atherosclerosis Risk in Communities e da Women's Health Initiative. As descobertas demonstraram a correlação entre três locais de citosina-fosfato-guanina (CpG), onde ocorre a metilação do DNA e a exposição ao MP. Os genes MATN4, ARPP21 e CFTR estão implicados na DCV. Especificamente, houve uma associação positiva encontrada entre a metilação de cg19004594 (exon de MATN4) e as concentrações médias de MP 10 de 28 dias, o que pode ter contribuído para a remodelação cardíaca[104].

As evidências também revelam que a inflamação crônica mediada por MP pode induzir imunossenescência por meio do encurtamento do telômero. Esses processos desregulam a transcrição e aumentam o nível de algumas citocinas (TNF-α, IL-6) na circulação e a taxa de aterogênese. No entanto, a função do telômero na inflamação está apenas começando a emergir[87]. Uma pontuação do perfil de metilação foi hipotetizada para avaliar esses parâmetros. Ainda assim, os pesquisadores ainda não quantificaram medidas epigenéticas que refletem o ritmo da toxicidade ambiental na saúde humana e testaram se as pontuações do perfil de metilação são preditores apropriados de DCV[105]. No final, o impacto da genética na suscetibilidade à poluição do ar poderia potencialmente elucidar variações nos efeitos da poluição do ar em indivíduos afetados por DCV[90].

5. ÓXIDOS DE NITROGÊNIO (NOX) E OZÔNIO TROPOSFÉRICO (O3)

A poluição do ar é uma mistura de MP e vários gases oxidantes, que são ozônio (O3), dióxido de enxofre (SO2), dióxido de nitrogênio (NO2) e monóxido de carbono (CO)[97]. Outros componentes, como sulfatos e carbono orgânico, que se originam da combustão de combustíveis fósseis, desempenham um papel importante como fator de risco cardiovascular e estão associados a efeitos prejudiciais à saúde. No entanto, NO2 e O3 são considerados os principais poluentes gasosos no ar[106,107].

Enquanto o NO2 é um poluente urbano ubíquo, típico das emissões de veículos, e está associado a DCV e outros resultados de saúde, o O3 é um poluente secundário, que se desenvolve por meio de processos fotoquímicos na atmosfera, que ocorrem a favor do vento a partir de novas fontes de emissão geradas. O O3 sofre redução química por NOx fresco e hidrocarbonetos[108].

Em estudo, Tang et al[109] verificaram que as concentrações de NO2 aumentam nos meses de inverno, provavelmente como resultado do aumento da combustão. Por outro lado, durante as estações quentes, as concentrações de O3 apresentam níveis aumentados, pois o calor e a luz solar promovem a síntese de O3 a partir de poluentes precursores. Mulheres e indivíduos com mais de 75 anos têm grande sensibilidade a esses poluentes. Porém, diferentes estudos revelaram que um aumento de 10 ppb nas exposições ao NO2 gerou um risco adicional de DCV de 1,76 para homens, em comparação com 1,29 para mulheres[110].

Tanto o NO2 quanto o O3 são espécies de radicais livres e sua capacidade de oxidação pode causar danos às células e auxiliar na formação de DCV. Devido a esses fatores, a OMS desenvolveu padrões de qualidade do ar em 2021, com limites de exposição de curto prazo para NO2 e O3, correspondentes a 13,30 ppb (25 μg/m3) e 50 ppb (100 μg/m3), respectivamente[109].

Esses dois gases intensificam a ação do estresse oxidativo mediado por MP 2,5 por meio da alteração da barreira pulmonar, promovendo um melhor trânsito de MP do ar acima do pulmão. Weichenthal et al[111] mostraram a correlação entre MP do ar fino e mortalidade cardiovascular para ppb de Ox além do limite. Essa observação pode ser explicada pelo fato de

que mediadores inflamatórios e/ou componentes de MP 2,5 devem primeiro sair dos pulmões e entrar na circulação sistêmica para afetar a saúde cardiovascular.

É possível que esse processo ocorra mais rapidamente em concentrações elevadas de Ox, devido ao aumento da permeabilidade pulmonar. Apesar do envolvimento potencial de respostas de estresse inflamatório e oxidativo nos pulmões, que podem impactar outros tecidos como o sistema cardiovascular, há uma falta do mecanismo específico que conectou diretamente a poluição do ar por O3 ao agravamento da DCV[111]. Em alguns estudos epidemiológicos foi descoberta uma relação entre MP do ar e síndrome metabólica (SM) e esta correlação é mais consistente para exposições a NO2. A SM é considerada um desafio significativo para a saúde pública, uma vez que promove DCVs[112].

6. POLUENTES ORGÂNICOS

Há mais de 20 anos, a Stockholm Convention on Persistent Organic Pollutants (POPs) foi lançada, com o objetivo específico de proteger os seres humanos e o meio ambiente dos POPs. Os POPs são compostos à base de carbono com atividade tóxica, capazes de se manterem intactos por um longo período de tempo, se dispersarem amplamente no ambiente e se acumularem em organismos. Porém, devido à persistência desses compostos, eles representam uma preocupação global. A exposição prolongada aos POPs tem sido associada ao câncer, além de distúrbios reprodutivos, imunológicos, neurocomportamentais e endócrinos. Foi reconhecido que os POPs interagem com o metabolismo da gordura e vários estudos associaram a exposição prolongada ao aumento dos níveis circulantes de triglicerídeos, colesterol e aterosclerose[113].

O estilo de vida e as variáveis genéticas, incluindo estresses químicos, estão associados ao desenvolvimento e ao resultado das DCVs. Entre elas, os POPs desempenham um papel significativo. Os hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (HAPs), as substâncias perfluoroalquílicas e polifluoroalquílicas (PFAS), os pesticidas organoclorados (OCPs), os bifenilos policlorados semelhantes à dioxina (PCBs) e os éteres difenílicos polibromados (PBDEs) estão correlacionados com a ocorrência de distúrbios inflamatórios[114]. Estudos epidemiológicos indicam que a interação com partículas da combustão pode aumentar o risco de DCV, em particular trombose, infarto do miocárdio, aterosclerose e hipertensão[115]. Como os POPs constituem o principal grupo de agentes químicos de estresse, sua presença no ar, juntamente com as partículas em suspensão e os poluentes gasosos, aumenta o risco de várias doenças crônicas[114].

Em áreas urbanas, as partículas de escape de diesel (PED) estão presentes e vêm da exposição a MP derivadas do tráfego. Na realidade, muitos efeitos biológicos das PED são associados a produtos químicos orgânicos solúveis, ligados ao núcleo de partículas de carbono. Aparentemente, esses compostos lipofílicos e semi-lipofílicos se separaram das PED, passaram pelas células epiteliais alveolares e causaram reações pró-inflamatórias nas células endoteliais, facilitando o desenvolvimento de aterosclerose e disfunção vascular. É reconhecido que o receptor de hidrocarboneto arila (AhR) pode ser ligado por substâncias lipofílicas separadas das DEP e dos PAHs, levando à ativação de genes ligados à inflamação[116].

As vias clássicas são desencadeadas quando o AhR ativado por ligante dimersifica com o translocador nuclear AhR (ARNT) e se liga a elementos de resposta xenobiótica (XREs), em regiões promotoras de genes alvo, como enzimas do citocromo P450 CYP1A1/CYP1B1. Quando diferentes enzimas CYP quebram os PAHs do DEP, elas podem produzir ROS, que causam inflamação e a produção de citocinas que promovem a inflamação. Ao interagir com o NF-kB, o AhR também pode contribuir para a disseminação de sinais inflamatórios por meio de vias não clássicas[115].

Além disso, os produtos químicos lipofílicos da DEP induzem uma regulação positiva significativa de elementos pró-inflamatórios, como IL-1α, IL-1β, ciclooxigenase-2 (COX-2), metaloproteinase-1 (MMP-1). A Cox-2 é encontrada em vasos sanguíneos inflamados e exibe alta expressão em lesões ateroscleróticas, onde tem o potencial de gerar altas quantidades de prostanoides e prostaglandina E2 (PGE2). A PGE2 pode então promover a expressão de MMP, o que pode levar à degradação do tecido e à instabilidade das placas ateroscleróticas[116].

Similarmente ao produto químico lipofílico separado da DEP, os PAHs, que resultam da queima incompleta de materiais orgânicos, como carvão, combustíveis fósseis, fumaça de tabaco e diferentes processos industriais, têm o potencial de danificar o DNA. Está estabelecido que o dano ao DNA, tanto nas células da circulação quanto nas células da parede vascular, está associado à aterosclerose. Porém, mais estudos são necessários para melhorar a prevenção e o tratamento de DCV[115].

Outro grupo de POPs são os PCBs, que são coletados em organismos por meio da ingestão alimentar. Em mamíferos, o fígado assume um papel vital como o local primário para a distribuição inicial de PCBs, devido aos seus níveis de perfusão. O reservatório primário para PCBs é o tecido adiposo, que tem o maior coeficiente de partição tecido-sangue de PCBs, promovido pelas propriedades lipofílicas dos PCBs[114].

Segundo a Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR), considerando os pontos finais de toxicidade imunológica, a dose tóxica mínima (níveis de risco mínimos, MRL) para aqueles que são expostos a PCBs por via oral e ao longo do tempo é de 20 ng/kg/dia. O PCB126, um dos metabólitos mais comuns de PCB, induz inflamação em macrófagos e direciona os monócitos para um fenótipo semelhante ao M1, por meio das vias AhR e do fator nuclear kappa-B (NF-κB). Isso resulta, portanto, na ativação de indicadores sensíveis ao estresse oxidativo, como a heme oxigenase 1 (HMOX1) e a NADPH quinona desidrogenase 1 (NQO1), assim como fatores inflamatórios, como o fator de necrose tumoral alfa (TNFα) e a interleucina-1 beta (IL-1β)[117,118].

A exposição ao PCB126 também resulta em níveis elevados de marcadores inflamatórios plasmáticos, incluindo o inibidor do ativador do plasminogênio-1 (PAI-1), a molécula de adesão intercelular-1 (ICAM-1) e o N-óxido de trimetilamina (TMAO)[119]. Uma abordagem inicial para destacar a conexão entre o aumento dos níveis plasmáticos de TMAO e o início da DAC foi investigada por Petriello et al[120], em estudo conduzido em camundongos. Em geral, o TMAO contribui para a formação de células espumosas, desencadeando a ativação plaquetária e promovendo a inflamação vascular[121].

Outro metabólito de PCB, PCB29-pQ, pode ativar a via RIPK1/3-MLKL por meio de um mecanismo dependente de ROS, contribuindo, portanto, para a cascata inflamatória MAPK–NF-κB. O núcleo necrótico das placas é formado pela ativação de células espumosas derivadas de macrófagos, que por sua vez aceleram a produção de citocinas inflamatórias[122]. Além disso, PCB29-pQ tem o potencial de induzir a polarização de macrófagos/monócitos em direção a macrófagos CD163 positivos, servindo como um estimulante potencial para a aceleração da aterosclerose através da via de sinalização do fator nuclear eritroide 2-relacionado ao fator 2 (Nrf2)[123].

Por meio da cadeia alimentar, os PFAS também podem se acumular no sangue e nos tecidos de organismos humanos, uma vez que são produzidos por muitos produtos industriais e de consumo. Especificamente, a exposição aos PFAS foi conectada, tanto in vitro quanto ex vivo, a modificações na fluidez da membrana plasmática, sinalização alterada de cálcio e aumento da reatividade plaquetária ao agonista. A incorporação de PFAS estimula várias respostas funcionais plaquetárias, incluindo liberação de microvesículas, formação experimental de trombos, adesão e agregação. Esses resultados oferecem evidências mecanicistas favoráveis à teoria de que mecanismos centrados nas plaquetas podem contribuir para a maior frequência de eventos cardiovasculares, observados em indivíduos que foram expostos aos PFAS por um longo período de tempo[124]. As implicações para a saúde da exposição aos PFASs resultaram em preocupações globais. Evidências indicam uma associação entre a exposição aos PFASs e doenças inflamatórias, incluindo disfunções metabólicas, como DCV[125.]

A toxicidade dos POPs se desenvolve com interações entre múltiplos órgãos, como intestino, fígado, sistema vascular, cérebro e sistema imunológico, contribuindo para o surgimento de vários distúrbios inflamatórios. Estudos futuros devem ter como objetivo uma compreensão mais abrangente das interações multiorgânicas, fornecendo insights mais significativos sobre mecanismos de toxicidade e potenciais estratégias de intervenção[126].

7. ESTRATÉGIAS PARA REDUZIR O RISCO CARDIOVASCULAR AMBIENTAL

Embora as exposições ambientais gerem impactos na saúde humana, existem inúmeras estratégias para reduzir as exposições e mitigar esses efeitos negativos. Essas intervenções são possíveis individualmente, localmente, regionalmente ou até mesmo globalmente. Estima-se que uma eliminação gradual dos combustíveis fósseis em direção à energia limpa e renovável poderia salvar até 5,1 milhões de vidas em todo o mundo a cada ano. As políticas sociais para melhorar a qualidade do ar por meio da redução de emissões devem ter benefícios nas mudanças climáticas e na saúde[126]. A OMS recomendou limites de MP 2,5 de 5 µg/m3. Porém, os padrões atuais dos Estados Unidos e da União Europeia excedem esse limite (> 9 µg/m3). Filtros de carvão ativado granular, usados em algumas instalações municipais de tratamento de água, podem reduzir a ingestão de PFAS de fontes aquosas. Outros métodos de remoção de PFAS estão sob pesquisa. Modificações locais no ambiente construído (projeto de construção, infraestrutura de transporte, espaços verdes, densidade residencial,

barreiras acústicas) em áreas urbanas também podem ter impactos significativos nas exposições ambientais e na saúde cardiovascular[127,128].

Mudanças relacionadas ao transporte – como, por exemplo, a transição de carros com motor de combustão para carros elétricos – e projetos de mitigação de ruído, incluindo redução de velocidade, barreiras e desenvolvimento de pneus de baixo ruído, também podem reduzir os fatores de risco de DCV ambientais. A ecologia, em particular, tem sido associada a uma diminuição em grandes eventos cardiovasculares adversos, bem como na mortalidade cardiovascular. Embora os mecanismos subjacentes a esses efeitos cardioprotetores precisem de mais estudos, eles têm sido associados à capacidade da ecologia de reduzir a poluição do ar e as temperaturas locais, aliviar o estresse e promover a atividade física[129].

Embora as modificações no ambiente construído e na infraestrutura não possam controlar eventos relacionados às mudanças climáticas e seus riscos em cascata, as adaptações a esses eventos, juntamente com o planejamento de emergência, podem diminuir alguns dos efeitos adversos à saúde dessas exposições[130]. O desenvolvimento de cidades saudáveis para o coração provavelmente resultará em grandes benefícios à saúde pública, incluindo a redução do risco de DCV[129].

Mesmo que as regulamentações locais e regionais para diminuir as emissões e a exposição levem tempo para serem promulgadas, intervenções individuais podem reduzir a exposição pessoal. Purificadores de ar portáteis estão disponíveis e são eficazes para melhorar a qualidade do ar em espaços internos[131]. Filtros embutidos em unidades de aquecimento e ar condicionado residenciais podem ser eficazes na mitigação da poluição por partículas em espaços internos. Dispositivos de proteção pessoal, como respiradores purificadores de ar pessoais e máscaras faciais, também podem reduzir a exposição à poluição. Os sistemas de filtragem de água residencial podem reduzir a exposição a PFAS e metais em fontes de água[132].

Mudanças de comportamento e no estilo de vida podem ser úteis para reduzir os efeitos da poluição na saúde cardiovascular. Ações como fechar janelas e usar filtros de ar durante extremos de poluição do ar, mudar para um ambiente mais seguro (como um centro de resfriamento) durante eventos de calor extremo e aumentar a atividade física/exercícios básicos podem ter um impacto positivo. É bem sabido que a atividade física pode promover a saúde. Mesmo em um ambiente poluído, o exercício físico ao ar livre tem efeitos benéficos no sistema cardiovascular, incluindo a redução da frequência cardíaca e dos índices de variabilidade da frequência cardíaca[133]. O efeito protetor da atividade física insere adultos mais velhos, que contam com um risco maior de efeitos adversos da exposição à poluição[134].

REFERÊNCIAS

1. Hughes BB, Kuhn R, Peterson CM, Rothman DS, Solórzano JR, Mathers CD, Dickson JR. Projections of global health outcomes from 2005 to 2060 using the International Futures integrated forecasting model. Bull World Health Organ. 2011;89:478–86.

2. Bloom DE, Cafiero E, Jané-Llopis E, Abrahams-Gessel S, Bloom LR, Fathima S, Feigl AB, Gaziano T, Hamandi A, Mowafi M. The Global Economic Burden of Noncommunicable Diseases. Program on the Global Demography of Aging; Cambridge, MA, USA; 2012.

3. Münzel T, Sørensen M, Lelieveld J, Hahad O, Al-Kindi S, Nieuwenhuijsen M, Giles-Corti B, Daiber A, Rajagopalan S. Heart healthy cities: Genetics loads the gun but the environment pulls the trigger. Eur Heart J. 2021;42:2422–38.

4. Bhatnagar A. Cardiovascular effects of particulate air pollution. Annu Rev Med. 2022;73:393–406.

5. Blaustein JR, Quisel MJ, Hamburg NM, Wittkopp S. Environmental Impacts on Cardiovascular Health and Biology: An Overview. Circ Res. 2024;134:1048–60.

6. Daellenbach KR, Uzu G, Jiang J, Cassagnes LE, Leni Z, Vlachou A, Stefenelli G, Canonaco F, Weber S, Segers AJN. Sources of particulate-matter air pollution and its oxidative potential in Europe. Nature. 2020;587:414–9.

7. Bevan GH, Al-Kindi SG, Brook RD, Münzel T, Rajagopalan S. Ambient air pollution and atherosclerosis: Insights into dose, time, and mechanisms. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2021;41:628–37.

8. Jones CG, Rappold AG, Vargo J, Cascio WE, Kharrazi M, McNally B, Hoshiko S, CARES Surveillance Group. Out-of-hospital cardiac arrests and wildfire-related particulate matter during 2015–2017 California wildfires. J Am Heart Assoc. 2020;9:e014125.

9. Aryal A, Harmon AC, Dugas TR. Particulate matter air pollutants and cardiovascular disease: Strategies for intervention. Pharmacol Ther. 2021;223:107890.

10. Romanello M, Di Napoli C, Green C, Kennard H, Lampard P, Scamman D, Walawender M, Ali Z, Ameli N, Ayeb-Karlsson S. The 2023 report of the Lancet Countdown on health and climate change: The imperative for a health-centred response in a world facing irreversible harms. Lancet. 2023;402:2346–94.

11. Liu J, Varghese BM, Hansen A, Zhang Y, Driscoll T, Morgan G, Dear K, Gourley M, Capon A, Bi P. Heat exposure and cardiovascular health outcomes: A systematic review and meta-analysis. Lancet Planet Health. 2022;6:e484–95.

12. Alahmad B, Khraishah H, Royé D, Vicedo-Cabrera AM, Guo Y, Papatheodorou SI, Achilleos S, Acquaotta F, Armstrong B, Bell ML. Associations between extreme temperatures and cardiovascular cause-specific mortality: Results from 27 countries. Circulation. 2023;147:35–46.

13. Fan JF, Xiao YC, Feng YF, Niu LY, Tan X, Sun JC, Leng YQ, Li WY, Wang WZ, Wang YK. A systematic review and meta-analysis of cold exposure and cardiovascular disease outcomes. Front Cardiovasc Med. 2023;10:1084611.

14. Ismail UM, Elnakar H, Khan MF. Sources, fate, and detection of dust-associated perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances (PFAS): A review. Toxics. 2023;11:335.

15. Theofilis P, Sagris M, Oikonomou E, Antonopoulos AS, Siasos G, Tsioufis C, Tousoulis D. Inflammatory mechanisms contributing to endothelial dysfunction. Biomedicines. 2021;9:781.

16. Hocevar SE, Kamendulis LM, Hocevar BA. Perfluorooctanoic acid activates the unfolded protein response in pancreatic acinar cells. J Biochem Mol Toxicol. 2020;34:e22561.

17. Lee NT, Ong LK, Gyawali P, Nassir CMNCM, Mustapha M, Nandurkar HH, Sashindranath M. Role of purinergic signalling in endothelial dysfunction and thrombo-inflammation in ischaemic stroke and cerebral small vessel disease. Biomolecules. 2021;11:994.

18. Lamas GA, Bhatnagar A, Jones MR, Mann KK, Nasir K, Tellez-Plaza M, Ujueta F, Navas-Acien A, American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, et al. Contaminant metals as cardiovascular risk factors: A scientific statement from the American Heart Association. J Am Heart Assoc. 2023;12:e029852.

19. Wang K, Mao Y, Liu Z, Li Y, Li Z, Sun Y, Ding Y, Liu X, Hong J, Xu D, et al. Association of Blood Heavy Metal Exposure with Atherosclerotic Cardiovascular Disease (ASCVD) Among White Adults: Evidence from NHANES 1999–2018. Biol Trace Elem Res. 2023;201:4321–33.

20. Ma S, Zhang J, Xu C, Da M, Xu Y, Chen Y, Mo X. Increased serum levels of cadmium are associated with an elevated risk of cardiovascular disease in adults. Environ Sci Pollut Res. 2022;29:1836–44.

21. Fu X, Wang L, Yuan L, Hu H, Li T, Zhang J, Ke Y, Wang M, Gao Y, Huo W, et al. Long-term exposure to traffic noise and risk of incident cardiovascular diseases: A systematic review and dose-response meta-analysis. J Urban Health. 2023;100:788–801.

22. Münzel T, Hahad O, Sørensen M, Lelieveld J, Duerr GD, Nieuwenhuijsen M, Daiber A. Environmental risk factors and cardiovascular diseases: A comprehensive expert review. Cardiovasc Res. 2022;118:2880–902.

23. Hahad O, Prochaska JH, Daiber A, Muenzel T. Environmental noise-induced effects on stress hormones, oxidative stress, and vascular dysfunction: Key factors in the relationship between cerebrocardiovascular and psychological disorders. Oxid Med Cell Longev. 2019;2019:4623109.

24. Björkegren JL, Lusis AJ. Atherosclerosis: Recent developments. Cell. 2022;185:1630–45.

25. Vermeulen R, Schymanski EL, Barabási AL, Miller GW. The exposome and health: Where chemistry meets biology. Science. 2020;367:392–6.

26. Kuntic M, Kuntic I, Krishnankutty R, Gericke A, Oelze M, Junglas T, Jimenez MTB, Stamm P, Nandudu M, Hahad O, et al. Co-exposure to urban particulate matter and aircraft noise adversely impacts the cerebro-pulmonary-cardiovascular axis in mice. Redox Biol. 2023;59:102580.

27. Daiber A, Frenis K, Kuntic M, Li H, Wolf E, Kilgallen AB, Lecour S, Van Laake LW, Schulz R, Hahad O, et al. Redox regulatory changes of circadian rhythm by the environmental risk factors traffic noise and air pollution. Antioxid Redox Signal. 2022;37:679–703.

28. Tellez-Plaza M, Guallar E, Howard BV, Umans JG, Francesconi KA, Goessler W, Silbergeld EK, Devereux RB, Navas-Acien A. Cadmium exposure and incident cardiovascular disease. Epidemiology. 2013;24:421–9.

29. Qiang YW, Hao MH, Yang J. Urinary cadmium was linearly and positively associated with cardiac infarction/injury score and subclinical myocardial injury in the general population without cardiovascular diseases and chronic kidney disease. Int Urol Nephrol. 2023.

30. Ujueta F, Arenas IA, Diaz D, Yates T, Beasley R, Navas-Acien A, Lamas GA. Cadmium level and severity of peripheral artery disease in patients with coronary artery disease. Eur J Prev Cardiol. 2019;26:1456–8.

31. Jeong J, Yun SM, Kim M, Koh YH. Association of blood cadmium with cardiovascular disease in Korea: from the Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2008-2013 and 2016. Int J Environ Res Publ Health. 2020;17:6288.

32. Borne Y, Fagerberg B, Persson M, Ostling G, Soderholm M, Hedblad B, Sallsten G, Barregard G, Engstrom G. Cadmium, carotid atherosclerosis, and incidence of ischemic stroke. J Am Heart Assoc. 2017;6:e006415.

33. Chen H, Zou Y, Leng X, Huang F, Huang R, Wijayabahu A, Chen X, Xu Y. Associations of blood lead, cadmium, and mercury with resistant hypertension among adults in NHANES, 1999-2018. Environ Health Prev Med. 2023;28:66.

34. Yang WY, Zhang ZY, Thijs L, Cauwenberghs N, Wei FF, Jacobs L, Luttun A, Verhamme P, Kuznetsova T, Nawrot TS, Staessen JA. Left ventricular structure and function in relation to environmental exposure to lead and cadmium. J Am Heart Assoc. 2017;6:2.

35. Li B, Zhang F, Jiang H, Wang C, Zhao Q, Yang W, Hu A. Adequate intake of dietary fiber may relieve the detrimental impact of blood lead on dyslipidemia among US adults: a study of data from the National Health and Nutrition Examination Survey database. Nutrients. 2023;15:4434.

36. Zhou Z, Lu YH, Pi HF, Gao P, Li M, Zhang L, Pei LP, Mei X, Liu L, Zhao Q, Qin QZ, Chen Y, Jiang YM, Zhang ZH, Yu ZP. Cadmium exposure is associated with the prevalence of dyslipidemia. Cell Physiol Biochem. 2016;40:633–43.

37. Wu S, Deng F, Huang J, Wang H, Shima M, Wang X, Qin Y, Zheng C, Wei H, Hao Y, Lv H, Lu X, Guo X. Blood pressure changes and chemical constituents of particulate air pollution: results

from the Healthy Volunteer Natural Relocation (HVNR) study. Environ Health Perspect. 2013;121:66–72.

38. Grandjean P, Murata K, Budtz-Jørgensen E, Weihe P. Cardiac autonomic activity in methylmercury neurotoxicity: 14-year follow-up of a Faroese birth cohort. J Pediatr. 2004;144:169–76.

39. Lopes-Araújo A, Arrifano GP, Macchi BM, Augusto-Oliveira M, Santos-Sacramento L, Rodríguez Martín-Doimeadios RC, Jimenez-Moreno M, Martins Filho AJ, Alvarez-Leite JI, Oria RB, do Nascimento JLM, Crespo-Lopez ME. Hair mercury is associated with dyslipidemia and cardiovascular risk: an anthropometric, biochemical and genetic cross-sectional study of Amazonian vulnerable populations. Environ Res. 2023;229:115971.

40. Bonfiglio R, Sisto R, Casciardi S, Palumbo V, Scioli MP, Giacobbi E, Servadei F, Melino G, Mauriello A, Scimeca M. Aluminium bioaccumulation in colon cancer, impinging on epithelial-mesenchymal transition and cell death. Sci Total Environ. 2024;908:168335.

41. Bonfiglio R, Sisto R, Casciardi S, Palumbo V, Scioli MP, Palumbo A, Trivigno D, Giacobbi E, Servadei F, Melino G, Mauriello A, Scimeca M. The impact of toxic metal bioaccumulation on colorectal cancer: unravelling the unexplored connection. Sci Total Environ. 2024;906:167667.

42. Bonfiglio R, Scimeca M, Mauriello A. The impact of aluminum exposure on human health. Arch Toxicol. 2023;97:2997–8.

43. Zhang Y, Huan J, Gao D, Xu S, Han X, Song J, Wang L, Zhang H, Niu Q, Lu X. Blood pressure mediated the effects of cognitive function impairment related to aluminum exposure in Chinese aluminum smelting workers. Neurotoxicology. 2022;91:269–81.

44. Yildiz M, Kocabay G, Ozkan M. Aluminium-induced ventricular tachycardia. Am J Emerg Med. 2012;30:262.e1–2.

45. Peters S, Reid A, Fritschi L, de Klerk N, Musk AW. Long-term effects of aluminium dust inhalation. Occup Environ Med. 2013;70:864–8.

46. Cappelletti R, Ceppi M, Claudatus J, Gennaro V. Health status of male steel workers at an electric arc furnace (EAF) in Trentino, Italy. J Occup Med Toxicol. 2016;11:7.

47. Sundar S, Chakravarty J. Antimony toxicity. Int J Environ Res Publ Health. 2010;7:4267–77.

48. Fan Y, Tao C, Li Z, Huang Y, Yan W, Zhao S, Gao B, Xu Q, Qin Y, Wang X, Peng Z, Covaci A, Li Y, Xia Y, Lu C. Association of endocrine-disrupting chemicals with all-cause and cause-specific mortality in the U.S.: a prospective cohort study. Environ Sci Technol. 2023;57:2877–86.

49. Kristensen TS. Cardiovascular diseases and the work environment. A critical review of the epidemiologic literature on chemical factors. Scand J Work Environ Health. 1989;15:245–64.

50. Keith LS, Moffett DB, Rosemond ZA, Wohlers DW. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. ATSDR evaluation of health effects of tungsten and relevance to public health. Toxicol Ind Health. 2007;23:347–87.

51. Tyrrell J, Galloway TS, Abo-Zaid G, Melzer D, Depledge MH, Osborne NJ. High urinary tungsten concentration is associated with stroke in the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2010. PLoS One. 2013;8:e77546.

52. Nigra AE, Howard BV, Umans JG, Best L, Francesconi KA, Goessler W, Devereux R, Navas-Acien A. Urinary tungsten and incident cardiovascular disease in the Strong Heart Study: an interaction with urinary molybdenum. Environ Res. 2018;166:444–51.

53. Martinez-Morata I, Schilling K, Glabonjat RA, Domingo-Relloso A, Mayer M, McGraw KE, Galvez Fernandez M, Sanchez TR, Nigra AE, Kaufman JD, Vaidya D, Jones MR, Bancks MP,

Barr RG, Shimbo D, Post WS, Valeri L, Shea A, Navas-Acien A. Association of urinary metals with cardiovascular disease incidence and all-cause mortality in the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). Circulation. 2024;150:758–69.

54. Lind L, Araujo JA, Barchowsky A, Belcher S, Berridge BR, Chiamvimonvat N, Chiu WA, Cogliano VJ, Elmore S, Farraj A, Gomes AV, McHale CM, Meyer-Tamaki KB, Posnack NG, Vargas HM, Yang X, Zeise L, Smith MT. Key characteristics of cardiovascular toxicants. Environ Health Perspect. 2021;129:9.

55. Colacino JA, Arthur AE, Ferguson KK, Rozek LS. Dietary antioxidant and anti-inflammatory intake modifies the effect of cadmium exposure on markers of systemic inflammation and oxidative stress. Environ Res. 2014;131:6–12.
56. Amara IE, Elshenawy OH, Abdelrady M, El-Kadi AO. Acute mercury toxicity modulates cytochrome P450, soluble epoxide hydrolase and their associated arachidonic acid metabolites in C57Bl/6 mouse heart. Toxicol Lett. 2014;226:53–62.

57. Roque CR, Sampaio LR, Ito MN, Pinto DV, Caminha JSR, Nunes PIG, Raposo RS, Santos FA, Windmoller CC, Crespo-Lopez ME, Alvarez-Leite JI, Oria RB, Pinheiro RF. Methylmercury chronic exposure affects the expression of DNA single-strand break repair genes, induces oxidative stress, and chromosomal abnormalities in young dyslipidemic APOE knockout mice. Toxicology. 2021;464:152992.

58. Lin X, Xu Y, Tong T, Zhang J, He H, Yang L, Deng P, Yu Z, Pi H, Hong H, Zhou Z. Cadmium exposure disturbs myocardial lipid signature and induces inflammation in C57BL/6J mice. Ecotoxicol Environ Saf. 2023;265:115517.

59. Zhang J, Cheng X, Wei Y, Zhang Z, Zhou Q, Guan Y, Yan Y, Wang R, Jia C, An J, He M. Epigenome-wide perspective of cadmium-associated DNA methylation and its mediation role in the associations of cadmium with lipid levels and dyslipidemia risk. Food Chem Toxicol. 2023;184:114409.

60. De Caterina R, Basta G, Lazzerini G, Dell'Omo G, Petrucci R, Morale M, Carmassi F, Pedrinelli R. Soluble vascular cell adhesion molecule-1 as a biohumoral correlate of atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1997;17:2646–54.

61. Ballantyne CM, Entman ML. Soluble adhesion molecules and the search for biomarkers for atherosclerosis. Circulation. 2002;106:766–7.

62. Camaj PR, Graziano JH, Preteni E, Popovac D, Lolacono N, Balac O, Factor-Litvak P. Long-term effects of environmental lead exposure on blood pressure and plasma soluble cell adhesion molecules in young adults: a follow-up study of a prospective cohort in Kosovo. J Environ Public Health. 2018;2018.

63. Chen Y, Santella RM, Kibriya M, Wang Q, Kappil M, Verret WJ, Graziano JH, Ahsan H. Association between arsenic exposure from drinking water and plasma levels of soluble cell adhesion molecules. Environ Health Perspect. 2007;115:1415–20.

64. Xu Z, Liu Q, Li J, Wang J, Yang Z, Wang J, Gao L, Cheng J, He J, Dong Y, Guo X, Cui J, Zhang W. AMPKα is active in autophagy of endothelial cells in arsenic-induced vascular endothelial dysfunction by regulating mTORC1/p70S6K/ULK1. Chem Biol Interact. 2023;388:110832.

65. Haberzettl P, Lee J, Duggineni D, McCracken J, Bolanowski D, O'Toole TE, Bhatnagar A, Conklin DJ. Exposure to ambient air fine particulate matter prevents VEGF-induced mobilization of endothelial progenitor cells from the bone marrow. Environ Health Perspect. 2012;120:848–56.

66. Chou SH, Lin HC, Chen SW, Tai YT, Jung SM, Ko FH, Pang JS, Chu PH. Cadmium exposure induces histological damage and cytotoxicity in the cardiovascular system of mice. Food Chem Toxicol. 2023;175:113740.

67. Fitch ML, Kabir R, Ebenebe OV, Taube N, Garbus H, Sinha P, Wang N, Mishra S, Lin BL, Muller GK, Kohr MJ. Cadmium exposure induces a sex-dependent decline in left ventricular cardiac function. Life Sci. 2023;324:121712.

68. Wu Y, Huang H, Wu J, Qin Y, Zhao N, Chen B, Nong Q, Huang Y, Hu L. Lead activates neutrophil degranulation to induce early myocardial injury in mice. Ecotoxicol Environ Saf. 2023;268.

69. Liu Q, Xu C, Jin J, Li W, Liang J, Zhou S, Weng Z, Zhou Y, Liao X, Gu A. Early-life exposure to lead changes cardiac development and compromises long-term cardiac function. Sci Total Environ. 2023;904:166667.

70. Jabeen K, Rehman K, Awan FR, Aslam B, Qureshi AS. Comparative biochemical profiling of aluminum chloride and sodium azide induced neuroinflammation and cardiometabolic disturbance. ACS Omega. 2022;7:40432–45.

71. Sajjad S, Malik H, Saeed L, Hashim I, Farooq U, Manzoor F. Synergistic potential of propolis and vitamin E against sub-acute toxicity of AlCl3 in albino mice: in vivo study. Physiol Res. 2019;68:67–74.

72. Lieberman-Cribbin W, Domingo-Relloso A, Navas-Acien A, Cole S, Haack K, Umans J, Tellez-Plaza M, Colicino E, Baccarelli AA, Gao X, Kupsco A. Epigenetic biomarkers of lead exposure and cardiovascular disease: prospective evidence in the Strong Heart Study. J Am Heart Assoc. 2022;11:e026934.

73. Domingo-Relloso A, Makhani K, Riffo-Campos AL, Tellez-Plaza M, Klein KO, et al. Arsenic exposure, blood DNA methylation, and cardiovascular disease. Circ Res. 2022;131:e51–69.

74. Vitale I, Pietrocola F, Guilbaud E, Aaronson SA, Abrams JM, Adam D, et al. Apoptotic cell death in disease - Current understanding of the NCCD 2023. Cell Death Differ. 2023;30:1097–1154.

75. Ambient Air Pollution: a Global Assessment of Exposure and Burden of Disease [Internet]. World Health Organization. Geneva; 2016. Disponível em: https://iris.who.int/handle/10665/250141.

76. Harrison RM. AIR ANALYSIS | outdoor air. In: Encyclopedia of Analytical Science. Elsevier; 2005. p. 43–8.

77. Gonzalez-Martín J, Kraakman NJR, P´erez C, Lebrero R, Munoz R. A state-of-the-art review on indoor air pollution and strategies for indoor air pollution control. Chemosphere. 2021;262.

78. Lederer AM, Fredriksen PM, Nkeh-Chungag BN, Everson F, Strijdom H, De Boever P, Goswami N. Cardiovascular effects of air pollution: current evidence from animal and human studies. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2021;320:H1417–39.

79. Yang BY, Guo Y, Morawska L, Bloom MS, Markevych I, Heinrich J, Dharmage SC, Knibbs LD, Lin S, Yim SH, Chen G, Li S, Zeng XW, Liu KK, Hu LW, Dong GH. Ambient PM1 air pollution and cardiovascular disease prevalence: insights from the 33 Communities Chinese Health Study. Environ Int. 2019;123:310–7.

80. Atkinson RW, Kang S, Anderson HR, Mills IC, Walton HA. Epidemiological time series studies of PM2.5 and daily mortality and hospital admissions: a systematic review and meta-analysis. Thorax. 2014;69:660–5.

81. Liu C, Chen R, Sera F, Vicedo-Cabrera AM, Guo Y, Tong S, Coelho MSZS, Saldiva PHN, et al. Ambient particulate air pollution and daily mortality in 652 cities. N Engl J Med. 2019;381:705–15.

82. Brauer M, Casadei B, Harrington RA, Kovacs R, Sliwa K, WHF Air Pollution Expert Group. Taking a stand against air pollution - the impact on cardiovascular disease. Eur Heart J. 2021;42:1460–3.

83. Tibuakuu M, Michos ED, Navas-Acien A, Jones MR. Air pollution and cardiovascular disease: a focus on vulnerable populations worldwide. Curr Epidemiol Rep. 2018;5:370–8.

84. Henning RJ. Particulate matter air pollution is a significant risk factor for cardiovascular disease. Curr Probl Cardiol. 2024;49:102094.

85. Bae HR, Chandy M, Aguilera J, Smith EM, Nadeau KC, Wu JC, Paik DT. Adverse effects of air pollution-derived fine particulate matter on cardiovascular homeostasis and disease. Trends Cardiovasc Med. 2022;32:487–98.

86. Newman JD, Bhatt DL, Rajagopalan S, Balmes JR, Brauer M, Breysse PN, Brown AGM, Carnethon MR, Cascio WE, et al. Cardiopulmonary impact of particulate air pollution in high-risk populations: JACC state-of-the-art review. J Am Coll Cardiol. 2020;76:2878–94.

87. Aryal A, Harmon AC, Dugas TR. Particulate matter air pollutants and cardiovascular disease: strategies for intervention. Pharmacol Ther. 2021;223:107890.

88. Grahn K, Broberg K, Gustavsson P, Ljungman P, Lindfors P, Sjostrom M, Wiebert P, Selander J. Occupational exposure to particles and biomarkers of cardiovascular disease - during work and after vacation. Int Arch Occup Environ Health. 2022;95:1537–48.

89. Delfino RJ, Sioutas C, Malik S. Potential role of ultrafine particles in associations between airborne particle mass and cardiovascular health. Environ Health Perspect. 2005;113:934–46.

90. Zhang Y, Shi J, Ma Y, Yu N, Zheng P, Chen Z, Wang T, Jia G. Association between air pollution and lipid profiles. Toxics. 2023;11:894.

91. Cabras T, Patamia M, Melino S, Inzitari R, Messana I, Castagnola M, Petruzzelli R. Pro-oxidant activity of histatin 5 related Cu(II)-model peptide probed by mass spectrometry. Biochem Biophys Res Commun. 2007;358:277–84.

92. Sabelli R, Iorio E, De Martino A, Podo F, Ricci A, Viticchiè G, Rotilio G, Paci M, Melino S. Rhodanese-thioredoxin system and allyl sulfur compounds. FEBS J. 2008;275:3884–99.

93. Aceto A, Dragani B, Melino S, Allocati N, Masulli M, Di Ilio C, Petruzzelli R. Identification of an N-capping box that affects the alpha 6-helix propensity in glutathione S-transferase superfamily proteins: a role for an invariant aspartic residue. Biochem J. 1997;322:229–34.

94. Nepravishta R, Sabelli R, Iorio E, Micheli L, Paci M, Melino S. Oxidative species and S-glutathionyl conjugates in the apoptosis induction by allyl thiosulfate. FEBS J. 2012;279:154–67.

95. Salekeen R, Haider AN, Akhter F, Billah MM, Islam ME, Didarul Islam KM. Lipid oxidation in pathophysiology of atherosclerosis: current understanding and therapeutic strategies. Int J Cardiol Cardiovasc Risk Prev. 2022;14:200143.

96. McGuinn LA, Schneider A, McGarrah RW, Ward-Caviness CL, Neas LM, Di Q, Schwartz J, Hauser ER, Kraus WE, Cascio WE, Diaz-Sanchez D, Devlin RB. Association of long-term PM2.5 exposure with traditional and novel lipid measures related to cardiovascular disease risk. Environ Int. 2019;122:193–200.

97. Marchini T. Redox and inflammatory mechanisms linking air pollution particulate matter with cardiometabolic derangements. Free Radic Biol Med. 2023;209:320–41.

98. Liang S, Zhao T, Hu H, Shi Y, Xu Q, Miller MR, Duan J, Sun Z. Repeat dose exposure of PM2.5 triggers the disseminated intravascular coagulation (DIC) in SD rats. Sci Total Environ. 2019;663:245–53.

99. Lindstrom MS, Bartek J, Maya-Mendoza A. p53 at the crossroad of DNA replication and ribosome biogenesis stress pathways. Cell Death Differ. 2022;29:972–82.

100. Thomas AF, Kelly GL, Strasser A. Of the many cellular responses activated by TP53, which ones are critical for tumour suppression? Cell Death Differ. 2022;29:961–71.

101. Levine AJ. Exploring the future of research in the Tp53 field. Cell Death Differ. 2022;29:893–4.

102. Butera A, Smirnova L, Ferrando-May E, Hartung T, Brunner T, Leist M, Amelio I. Deconvoluting gene and environment interactions to develop an "epigenetic score meter" of disease. EMBO Mol Med. 2023;15:e18208.

103. Mukherjee S, Dasgupta S, Mishra PK, Chaudhury K. Air pollution-induced epigenetic changes: disease development and a possible link with hypersensitivity pneumonitis. Environ Sci Pollut Res Int. 2021;28:55981–56002.

104. Gondalia R, Baldassari A, Holliday KM, Justice AE, Mendez-Giraldez R, Stewart JD, et al. Methylome-wide association study provides evidence of particulate matter air pollution-associated DNA methylation. Environ Int. 2019;132:104723.

105. Raffington L. Utilizing epigenetics to study the shared nature of development and biological aging across the lifespan. NPJ Sci Learn. 2024;9:24.

106. Ricciotti E, FitzGerald GA. Prostaglandins and inflammation. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2011;31:986–1000.

107. Wilson AM, Ryan MC, Boyle AJ. The novel role of C-reactive protein in cardiovascular disease: risk marker or pathogen? Int J Cardiol. 2006;106:291–7.

108. Banecki KMRM, Dora KA. Endothelin-1 in health and disease. Int J Mol Sci. 2023;24:11295.

109. Tang Z, Guo J, Zhou J, Yu H, Wang Y, Lian X, Ye J, He X, Han R, Li J, Huang S. The impact of short-term exposures to ambient NO2, O3, and their combined oxidative potential on daily mortality. Environ Res. 2024;241:117634.

110. Humphrey JL, Kinnee EJ, Robinson LF, Clougherty JE. Disentangling impacts of multiple pollutants on acute cardiovascular events in New York city: a case-crossover analysis. Environ Res. 2024;242:117758.

111. Weichenthal S, Pinault LL, Burnett RT. Impact of oxidant gases on the relationship between outdoor fine particulate air pollution and nonaccidental, cardiovascular, and respiratory mortality. Sci Rep. 2017;7:16401.

112. Matthiessen C, Lucht S, Hennig F, Ohlwein S, Jakobs H, Jöckel KH, Moebus S, Hoffmann B, Heinz Nixdorf Recall Study Investigative Group. Long-term exposure to airborne particulate matter and NO2 and prevalent and incident metabolic syndrome - results from the Heinz Nixdorf Recall Study. Environ Int. 2018;116:74–82.

113. Lind PM, Lind L. Are persistent organic pollutants linked to lipid abnormalities, atherosclerosis and cardiovascular disease? A review. J Lipid Atheroscler. 2020;9:334–48.

114. Wang Z, Zhou Y, Xiao X, Liu A, Wang S, Preston RJS, Zaytseva YY, He G, Xiao W, Hennig B, Deng P. Inflammation and cardiometabolic diseases induced by persistent organic pollutants and nutritional interventions: effects of multi-organ interactions. Environ Pollut. 2023;339:122756.

115. Holme JA, Brinchmann BC, Refsnes M, Låg M, Øvrevik J. Potential role of polycyclic aromatic hydrocarbons as mediators of cardiovascular effects from combustion particles. Environ Health. 2019;18:74.

116. Brinchmann BC, Skuland T, Rambøl MH, Szoke K, Brinchmann JE, Gutleb AC, Moschini E, Kubatova A, Kukowski K, Le Ferrec E, Lagadic-Gossmann D, Schwarze PE, Låg M, Refsnes M, Øvrevik J, Holme JA. Lipophilic components of diesel exhaust particles induce pro-inflammatory responses in human endothelial cells through AhR dependent pathway(s). Part Fibre Toxicol. 2018;15:21.

117. Wang C, Petriello MC, Zhu B, Hennig B. PCB 126 induces monocyte/macrophage polarization and inflammation through AhR and NF-κB pathways. Toxicol Appl Pharmacol. 2019;367:71–81.

118. Hou P, Fang J, Liu Z, Shi Y, Agostini M, Bernassola F, Bove P, Candi E, Rovella V, Sica G, Sun Q, Wang Y, Scimeca M, Federici M, Mauriello A, Melino G. Macrophage polarization and metabolism in atherosclerosis. Cell Death Dis. 2023;14:691.

119. Wahlang B, Barney J, Thompson B, Wang C, Hamad OM, Hoffman JB, Petriello MC, Morris AJ, Hennig B. Editor's highlight: PCB126 exposure increases risk for peripheral vascular diseases in a liver injury mouse model. Toxicol Sci. 2017;160:256–67.

120. Petriello MC, Hoffman JB, Sunkara M, Wahlang B, Perkins JT, Morris AJ, Hennig B. Dioxin-like pollutants increase hepatic flavin containing monooxygenase (FMO3) expression to promote synthesis of the pro-atherogenic nutrient biomarker trimethylamine N-oxide from dietary precursors. J Nutr Biochem. 2016;33:145–53.

121. Yang S, Li X, Yang F, Zhao R, Pan X, Liang J, Tian L, Li X, Liu L, Xing Y, Wu M. Gut microbiota-dependent marker TMAO in promoting cardiovascular disease: inflammation mechanism, clinical prognostic, and potential as a therapeutic target. Front Pharmacol. 2019;10:1360.

122. Yang B, Wang Y, Qin Q, Xia X, Liu Z, Song E, Song Y. Polychlorinated biphenyl quinone promotes macrophage-derived foam cell formation. Chem Res Toxicol. 2019;32:2422–32.

123. Liu J, Yang B, Wang Y, Wu Y, Fan B, Zhu S, Song E, Song Y. Polychlorinated biphenyl quinone promotes macrophage polarization to CD163+ cells through Nrf2 signaling pathway. Environ Pollut. 2020;257:113587.

124. Meneguzzi A, Fava C, Castelli M, Minuz P. Exposure to perfluoroalkyl chemicals and cardiovascular disease: experimental and epidemiological evidence. Front Endocrinol. 2021;12:706352.

125. Fenton SE, Ducatman A, Boobis A, DeWitt JC, Lau C, Ng C, Smith JS, Roberts SM. Per- and polyfluoroalkyl substance toxicity and human health review: current state of knowledge and strategies for informing future research. Environ Toxicol Chem. 2021;40:606–30.

126. Friedman H, Taub HA, Sturr JF, Church KL, Monty RA. Hypnotizability and speed of visual information processing. Int J Clin Exp Hypn. 1986;34:234–41.

127. Wang T, Jiang Z, Zhao B, Gu Y, Liou K-N, Kalandiyur N, Zhang D, Zhu Y. Health co-benefits of achieving sustainable net-zero greenhouse gas emissions in California. Nat Sustainability. 2020;3:597–605.

128. Burkhardt JB, Burns N, Mobley D, Pressman JG, Magnuson ML, Speth TF. Modeling PFAS removal using granular activated carbon for full-scale system design. J Environ Eng (New York). 2022;148:1–11.

129. Leung SCE, Shukla P, Chen D, Eftekhari E, An H, Zare F, Ghasemi N, Zhang D, Nguyen NT, Li Q. Emerging technologies for PFOS/PFOA degradation and removal: a review. Sci Total Environ. 2022;827:153669.

130. Yeager RA, Smith TR, Bhatnagar A. Green environments and cardiovascular health. Trends Cardiovasc Med. 2020;30:241–246.

131. Butsch C, Beckers LM, Nilson E, Frassl M, Brennholt N, Kwiatkowski R, Soder M. Health impacts of extreme weather events - cascading risks in a changing climate. J Health Monit. 2023;8:33–56.

132. Maestas MM, Brook RD, Ziemba RA, Li F, Crane RC, Klaver ZM, Bard RL, Spino CA, Adar SD, Morishita M. Reduction of personal pm(2.5) exposure via indoor air filtration systems in Detroit: an intervention study. J Expo Sci Environ Epidemiol. 2019;29:484–490.

133. Newman JD, Bhatt DL, Rajagopalan S, Balmes JR, Brauer M, Breysse PN, Brown AGM, Carnethon MR, Cascio WE, Collman GW, et al. Cardiopulmonary impact of particulate air pollution in high-risk populations: Jacc state-of-the-art review. J Am Coll Cardiol. 2020;76:2878–2894.

134. Juneja Gandhi T, Garg PR, Kurian K, Bjurgert J, Sahariah SA, Mehra S, Vishwakarma G. Outdoor physical activity in an air polluted environment and its effect on the cardiovascular system-a systematic review. Int J Environ Res Public Health. 2022;19:10547.

NOVOS ANTICOAGULANTES ORAIS: AMPLIAÇÃO DAS INDICAÇÕES E DESAFIOS NA PRÁTICA CLÍNICA

Ana Luiza Medeiros Vascondelos Lima;
Cristiane Teixeira de Resende;
Flávio Moreira Figueredo;
Jéssica Wöehl; Letícia Muruci Ribeiro;
Monize Aparecida Gonçalves do Nascimento;
Rosangela Pereira Gomes;
Vicente Henrique Sansana;
José Coutinho do Rego Neto;
Flaviane Milhomens Leite

Resumo Os novos anticoagulantes orais (DOACs) têm revolucionado o manejo da anticoagulação na prática clínica, oferecendo alternativas eficazes e seguras em comparação aos anticoagulantes tradicionais, como a varfarina. Os DOACs, que incluem rivaroxabana, apixabana, edoxabana e dabigatrana, apresentam vantagens significativas, como uma farmacocinética previsível, menor risco de interações medicamentosas e a dispensa de monitoramento regular da coagulação, o que facilita a adesão do paciente ao tratamento. A utilização dos DOACs se expandiu para diversas indicações além da fibrilação atrial e da profilaxia de trombose venosa profunda. Estudos demonstraram a eficácia desses agentes na prevenção de embolia pulmonar e na gestão de pacientes submetidos a cirurgias ortopédicas e cardiológicas. Entretanto, a adoção dos DOACs na prática clínica não está isenta de desafios. A gestão de pacientes com função renal comprometida é uma preocupação significativa, uma vez que a eliminação dos fármacos pode ser afetada, aumentando o risco de hemorragias. As interações medicamentosas também representam um desafio, especialmente em pacientes polimedicados, que são comuns na prática cardiológica. A reversão rápida dos efeitos anticoagulantes em casos de hemorragia grave é outra questão crítica, embora novos agentes de reversão estejam sendo desenvolvidos. O conhecimento contínuo dos profissionais de saúde é fundamental para otimizar o uso dos DOACs e garantir que os benefícios superem os riscos. É importante se manter atualizado sobre as diretrizes mais recentes e as evidências emergentes para maximizar os resultados clínicos e a segurança do paciente. Os DOACs, portanto, representam um avanço significativo na anticoagulação, mas sua implementação clínica requer atenção cuidadosa às suas indicações e desafios associados.

Palavras-chave: Anticoagulantes orais. Fibrilação atrial. Trombose venosa profunda. Hemorragia. Farmacologia clínica.

1. INTRODUÇÃO

A trombose é a principal causa de morte no mundo e, em termos de prevalência, a primeira entre as doenças não contagiosas para as quais a Organização Mundial da Saúde (OMS) pretende reduzir a incidência. A doença é resultado de oclusão vascular e, nas clínicas, é causada, principalmente, por infarto do miocárdio (5 por 1000 indivíduos/ano), acidente vascular cerebral (1,3–4,1 por 1000 indivíduos/ ano), ou tromboembolismo venoso (TEV, 1–3 por 1000 indivíduos/ano). Os medicamentos antiplaquetários são usados para tratar eventos trombóticos arteriais, como infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral, enquanto o tromboembolismo venoso (TEV) é prevenido e curado com anticoagulantes[1-3].

Os anticoagulantes antagonizam a coagulação, ou seja, a hemostasia secundária, sendo hemostasia o processo fisiológico onde, em indivíduos saudáveis, as rupturas vasculares e os sangramentos resultantes de uma agressão externa são interrompidos com a formação de um coágulo sanguíneo. Em uma circunstância patológica, a coagulação impulsiona a formação de coágulos sanguíneos intravasculares indesejados, que são denominados trombos[4,5].

Os primeiros anticoagulantes para prevenir TEV, heparina não fracionada e varfarina, foram identificados por acaso no início do século XX. Posteriormente, eles foram otimizados para prevenir ou tratar TEV de forma mais eficiente. Nos últimos anos, uma nova geração de medicamentos anticoagulantes foi introduzida com o objetivo de atingir o fator de coagulação IIa

(trombina) e o fator de coagulação Xa (FXa), duas enzimas que são essenciais para a coagulação[6-9].

Dependendo da indicação, hoje é possível prescrever diferentes anticoagulantes, considerando os mais adequados para as necessidades de seus pacientes. Embora os anticoagulantes sejam eficazes na prevenção de TEV, eles, no entanto, ainda apresentam restrições relacionadas à manobrabilidade e ao risco hemorrágico associado[10].

2. BREVE HISTÓRIA DOS ANTICOAGULANTES

2.1 Heparina não fracionada

A heparina não fracionada (HNF) foi o primeiro medicamento anticoagulante, descoberto, em 1916, por um estudante de medicina da Universidade Johns Hopkins, Jay McLean, enquanto estudava as supostas propriedades protrombóticas de extratos de fígado e coração de cães. O composto – hoje conhecido como heparina, já que foi identificado no fígado do cão – apresentou fortes efeitos anticoagulantes. Na década de 1930, vários laboratórios conseguiram purificar a HNF, e o composto foi aprovado para uso clínico. Nas duas décadas seguintes, a HNF foi usada para prevenir a coagulação em humanos, sem uma compreensão real do mecanismo de ação[11-13].

Foi somente na década de 1970 que se descobriu que a HNF é uma mistura de cadeias polissacarídicas polimórficas, obtidas após a purificação de órgãos de vertebrados. Essas cadeias de polissacarídeos aumentam a atividade do principal inibidor natural da coagulação, a antitrombina, que, em indivíduos saudáveis, é responsável pela maior parte de toda a anticoagulação natural. A antitrombina é um inibidor da serina protease que antagoniza principalmente a trombina e o FXa, atores principais da cascata da coagulação. Uma vez que a antitrombina se liga à trombina ou ao FXa, eles formam um complexo que é degradado pela circulação. A interação da HNF com a antitrombina é mediada por uma sequência única de pentassacarídeos, que é distribuída ao longo das cadeias de polissacarídeos. Como a HNF acelera o modo de ação da antitrombina quase 1000 vezes, ela funciona como um medicamento anticoagulante altamente eficiente[14-18].

2.2 Antagonistas da vitamina K

Na década de 1930, o bioquímico Karl Paul Link foi responsável pela avaliação de um misterioso massacre de gado em várias fazendas ao redor de seu laboratório na Universidade de Wisconsin. Ele e sua equipe levaram vários anos para determinar que o feno fornecido ao gado estava estragado após uma série de verões chuvosos e que um dos principais constituintes desse feno, o trevo doce, continha um componente tóxico[19]. Em 1939, o dicumarol foi extraído e sendo um antagonista eficaz da vitamina K (AVK)[20,21].

Na corrente sanguínea, o dicumarol compete com a vitamina K epóxido redutase, uma enzima que recicla a vitamina K[20,21]. Como resultado, os AVKs esgotam a vitamina K circulante ao longo do tempo. Vários fatores de coagulação dependem da vitamina K para sua conversão de zimogênios inativos em enzimas ativas[22]. Em contraste com as heparinas, os AVKs são adequados para admissão oral, evitando assim as injeções necessárias de heparina. Inicialmente, o dicumarol era usado para prevenir trombose e, a partir da década de 1960, seu derivado varfarina, nomeado em homenagem à Wisconsin Alumni Research Foundation, se tornou o tratamento de referência para eventos tromboembólicos[7].

2.3 Heparina de baixo peso molecular

Nas décadas de 1960 e 1970, o interesse mundial na pesquisa antitrombótica aumentou, devido à crescente conscientização sobre a contribuição significativa da trombose para doenças como acidente vascular cerebral (AVC), infarto do miocárdio (IM) e TEV[23]. Durante esse período, os atores da cascata de coagulação foram identificados um por um, o que resultou em uma melhor compreensão mecanicista da sequência de eventos que levam a doenças trombóticas. Além da melhor compreensão, avanços em técnicas bioquímicas permitiram avanços no desenvolvimento de anticoagulantes[24].

Diferentes grupos de pesquisa na Europa e nos Estados Unidos começaram a trabalhar no desenvolvimento de uma subclasse de heparinas que são baseadas em UFH derivada de órgãos, as chamadas heparinas de baixo peso molecular (HBPM). Elas são derivadas da UFH por divisão química, em aproximadamente um terço do tamanho original[24]. O principal mecanismo de ação é semelhante para HNF e HBPM, mas as HBPM têm menos efeitos colaterais e produzem uma resposta anticoagulante mais previsível[25].

Logo após suas preparações terem sido padronizadas, os medicamentos foram testados em ensaios clínicos, e as HBPM, como a enoxaparina, substituíram a heparina para a maioria das indicações trombóticas26,27. Por serem injetadas por via subcutânea em uma dose fixa, sem a necessidade de monitoramento anticoagulante consistente, as HBPM criaram oportunidades para o tratamento de alguns pacientes com TEV, a exemplo dos pacientes ambulatoriais, em vez de serem aplicadas[28,29].

2.4 Fondaparinux, argatroban e bivalirudina

Os rápidos avanços na biotecnologia permitiram desenvolver moléculas ou medicamentos com uma finalidade predeterminada[30]. Para criar novos anticoagulantes, moléculas que antagonizam fatores de coagulação específicos podem ser geradas. Os químicos estruturais agora fabricam pequenas moléculas projetadas para se encaixarem no componente ativo das enzimas de coagulação, como uma chave em uma fechadura[31]. Devido a essa especificidade, os novos medicamentos coincidem com menos efeitos fora do alvo e interações medicamentosas[32].

O fondaparinux, por exemplo, é uma molécula pequena com uma estrutura baseada no componente ativo das heparinas, sendo o primeiro de uma nova classe de inibidores seletivos de FXa dependentes de antitrombina[32]. Comparado à HNF e à HBPM, embora seja mais caro fabricar sua pequena molécula sintética, o fondaparinux tem uma farmacocinética mais previsível, que dispensa o monitoramento intensivo e o ajuste da dose. Argatroban, por sua vez, é derivado da L-arginina e capaz de bloquear especificamente o sítio ativo da trombina, funcionando assim independentemente da antitrombina[33].

O desenvolvimento de novos anticoagulantes é inspirado em toxinas anticoagulantes produzidas por uma variedade de animais. Proteínas anticoagulantes de insetos e animais, como carrapatos, sanguessugas, cobras e morcegos vampiros, podem ser estudadas, extraídas ou produzidas in vitro, geneticamente modificadas e usadas como medicamentos mediante síntese química em massa[34]. Um medicamento sintético que utiliza essa base é a bivalirudina, uma molécula anticoagulante apoiada na estrutura da hirudina, uma substância anticoagulante encontrada em sanguessugas[35,36]. Trata-se de um inibidor direto da trombina, introduzido como uma alternativa às heparinas, para tratar pacientes que sofrem de trombocitopenia induzida por heparina[37]. Embora fondaparinux, argatroban e bivalirudina apresentem benefícios significativos sobre as heparinas devido à sua farmacocinética, eles continuam a depender da admissão parenteral[31-37].

2.5 Anticoagulantes orais diretos

A maior vantagem dos AVKs sobre as heparinas é sua admissão oral, embora o efeito anticoagulante possa ser retardado por dias, sendo necessário um monitoramento intenso. Portanto, até recentemente, os pacientes que necessitavam de anticoagulantes recebiam, ao serem admitidos em um hospital, heparinas por cinco a sete dias, período após o qual o efeito anticoagulante dos AVKs se instala. Durante esse período de transição, o risco de sangramento também aumenta, uma vez que dois medicamentos anticoagulantes estão presentes ao mesmo tempo na circulação do paciente[38]. A mais nova geração de anticoagulantes orais diretos (DOACs) supera esses problemas, pois são administrados por via oral e têm um rápido modo de ação[39,40].

Desde sua introdução em 2010, os DOACs substituíram os AVKs na clínica, por não exigirem o período de transição da heparina. Tratam-se de pequenas moléculas que ocupam o sítio catalítico do FXa ou da trombina, impedindo sua capacidade de clivar e ativar seus substratos. Seu modo de ação permite uma janela terapêutica mais ampla e um monitoramento mais brando, com um risco menor de interação medicamentos[a41].

O inibidor direto da trombina ximelagatran foi o primeiro DOAC gerado com base em modelagem computacional[42-44]. Porém, na maioria dos ensaios clínicos em que ele foi testado, o tratamento coincidiu com elevações assintomáticas dos níveis de transaminases hepáticas por mecanismos desconhecidos. Por isso, o ximelagatran foi retirado do mercado, reforçando um dos principais problemas com os DOACs: sua toxicidade hepática, devido ao alto volume de distribuição[45].

Outro inibidor direto da trombina, o dabigatran, foi selecionado de um painel de produtos químicos, com uma estrutura semelhante ao α-NAPAP baseado em benzamidina (N-alfa-(2-naftilsulfonilglicil)-4-amidinofenilalanina piperidida), um composto pelo qual é conhecido desde a década de 1980 e que serve como um poderoso inibidor de várias serina proteases, incluindo a trombina[46]. A adição de cadeias laterais hidrofóbicas de éster etílico e carbamida

hexiloxicarbonil ao α-NAPAP levou ao pró-fármaco absorvido oralmente dabigatrana, que é usado em clínicas atualmente[47].

Além de bloquear diretamente a trombina usando dabigatrana, a serina protease a montante da trombina na cascata de coagulação, FXa, parecia ser um alvo para DOACs[48,49]. O FXa já foi identificado como um alvo promissor para o desenvolvimento de novos anticoagulantes no início da década de 1980, mas a viabilidade da inibição do FXa, para impedir a formação de trombose, não foi testada antes do final dessa década. Em 1987, o primeiro inibidor do FXa, o composto natural antistasina, foi isolado das glândulas salivares da sanguessuga mexicana, *Haementeria officinalis*[50]. Este composto não passou nos ensaios clínicos, mas, na década de 2000, outros DOACs antagonistas do FXa, como rivaroxabana, apixabana e edoxabana, foram lançados[51]. Hoje, os DOACs FXa são amplamente utilizados e estão assumindo o papel dos AVKs e das heparinas como os principais medicamentos a serem prescritos para pacientes com TEV[52].

3. UM POUCO MAIS SOBRE ESSA HISTÓRIA

Conforme mencionado anteriormente, o ritmo de desenvolvimento de novos anticoagulantes acelerou. A heparina e os antagonistas da vitamina K (AVKs) foram os únicos anticoagulantes disponíveis durante a maior parte do século XX, sendo a base da terapia anticoagulante por mais de 50 anos. Eles demonstraram a eficácia da anticoagulação para prevenção e tratamento de trombose. Enquanto a heparina e os AVKs têm múltiplos alvos na via de coagulação, a geração mais recente de medicamentos visa alvos únicos[53,54].

Assim, a trombina e o fator (F) Xa se tornaram os alvos dos anticoagulantes introduzidos na virada do século[55]. Hirudina, bivalirudina e argatroban foram desenvolvidos devido à sua especificidade para a trombina. Paralelamente, o refinamento adicional da heparina de baixo peso molecular (HBPM), que favorece o FXa em relação à trombina, levou ao desenvolvimento do fondaparinux, que inibe apenas o FXa. Esses anticoagulantes parenterais de segunda e terceira geração forneceram prova de conceito de que a inibição exclusiva da trombina ou do FXa é eficaz e segura[55,56].

A substituição de AVKs se manteve até que os avanços no design de medicamentos com base na estrutura e na triagem de alto rendimento permitiram o desenvolvimento de anticoagulantes orais diretos (DOACs), pequenas moléculas que inibem o sítio ativo da trombina ou FXa[55,56]. Após a decepção inicial com o ximelagatran, DOACs que inibem o FXa foram lançados, a exemplo de dabigatran, que inibe a trombina, apixaban, betrixaban, edoxaban e rivaroxaban[57]. Quando avaliados em ensaios de fase 3 que incluíram mais de 100.000 pacientes, os DOACs foram pelo menos tão eficazes quanto os AVKs para prevenção de AVC em fibrilação atrial (FA) ou para tratamento de tromboembolismo venoso (TEV) e foram associados a menos sangramento, principalmente menos hemorragia intracraniana[58].

Com eficácia semelhante, melhor segurança e a conveniência da administração de dose fixa sem a necessidade de monitoramento de coagulação de rotina, as diretrizes agora dão preferência aos DOACs em relação aos AVKs para muitas indicações[2]. No entanto, assim como todos os anticoagulantes, o sangramento continua sendo o principal efeito colateral dos DOACs[59]. O medo de sangramento provavelmente contribui para o subuso da profilaxia anticoagulante oral em pacientes elegíveis com FA e o uso excessivo inadequado de regimes de DOAC de baixa dosagem[60,61].

Além disso, os DOACs são contraindicados em pacientes com doença renal terminal (DRT) e em pacientes com válvulas cardíacas mecânicas. Por isso, ainda existe a necessidade de anticoagulantes com uma incidência reduzida de complicações hemorrágicas, pouca ou nenhuma depuração renal e com a capacidade de atenuar a coagulação desencadeada por dispositivos, como válvulas cardíacas mecânicas ou cateteres venosos centrais[60,61].

4. CONTRIBUIÇÃO DO SISTEMA DE CONTATO PARA A TROMBOSE

O sistema de contato é composto de FXII, pré-calicreína (PK) e cininogênio de alto peso molecular (HK). FXI também é considerado parte do sistema porque se liga a HK, é ativado por FXII ativado (FXIIa) e ativa FIX. Portanto, o FXI fornece uma ligação direta entre o sistema de contato e a via intrínseca[62,63].

O sistema de contato requer uma etapa de autoativação para iniciação. O FXII autoativa na presença de poliânions, enquanto o FXIIa ativa PK ligado a HK, gerando calicreína (Ka). A Ka ativa reciprocamente o FXII, completando um loop de amplificação

cíclico. O FXIIa ativa o FXI, levando assim à ativação da via intrínseca. A conexão *upstream* com a via de coagulação distal serviu para reexaminar o papel de FXI na coagulação e levou a uma revisão do modelo básico de cascata de coagulação que foi estabelecido na década de 1960[64].

Ainda faltava, no entanto, conhecimento da contribuição do sistema de contato para a trombose. Essas informações vieram de três fontes: ciência básica, estudos epidemiológicos e descobertas de modelos animais de trombose.

4.1 Ciência básica

Por muitos anos, o sistema de contato foi considerado auxiliar à coagulação, pois os únicos ativadores conhecidos eram superfícies exógenas, como caulim, ácido elágico e sulfato de dextrana. Ao ligar FXII, FXI e HK, esses ativadores provaram ser essenciais para a iniciação eficiente do sistema de contato e formaram a base para o desenvolvimento do tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) como um ensaio de coagulação global. Estudos realizados nos últimos 10 anos revelam que poliânions naturais também servem como ativadores potentes do sistema de contato. Esses poliânions, que incluem DNA, RNA, polifosfatos e proteínas desnaturadas, criaram a oportunidade de reexaminar a parte do sistema de contato na hemostasia e trombose[64,65].

Como esses ativadores são gerados em locais de ativação celular ou plaquetária, inflamação ou infecção, eles também promovam uma ligação entre a coagulação e os mecanismos de defesa do hospedeiro[66]. DNA, RNA, histonas e proteínas intracelulares compreendem armadilhas extracelulares de neutrófilos (NETs), que são extrudadas de neutrófilos ativados. As plaquetas liberam polifosfatos de seus grânulos densos após ativação. Como o sulfato de dextrano e a heparina, os ácidos nucleicos e os polifosfatos são ânions poliméricos. Portanto, agora existem processos biológicos pelos quais a via de contato pode ser ativada e participar da hemostasia e, mais importante, da trombose[67-69].

4.2 Estudos epidemiológicos

Uma razão para a falta histórica de interesse no sistema de contato foi a ausência de uma diátese hemorrágica grave com deficiência de FXII ou FXI. Pacientes com deficiência de FXII não apresentam sangramento anormal e o paciente índice, John Hageman, morreu de embolia pulmonar. Da mesma forma, a deficiência de HK e PK não está associada a sangramento excessivo[70]. Embora pacientes com deficiência congênita de FXI, que é denominada hemofilia C, tenham uma diátese hemorrágica leve, o sangramento espontâneo é raro[71].

No entanto, o sangramento pode ocorrer com cirurgia ou trauma, mas o risco de sangramento é frequentemente mal correlacionado com os níveis de FXI[72]. Em contraste, os níveis de FXI se correlacionam com o risco de trombose. Assim, pacientes com deficiência de FXI apresentam menor risco de TEV e AVC isquêmico do que aqueles com níveis normais de FXI, enquanto pacientes com níveis elevados de FXI apresentam maior risco[73,74]. Resultados mistos foram relatados com a correlação entre os níveis de FXI e infarto do miocárdio[62].

O suporte epidemiológico para um papel do FXII na trombose é fraco, enquanto a evidência para um papel da PK é complicada por sua função crítica no sistema calicreína-cinina[63]. Porém, estudos de associação em todo o genoma identificam uma forte correlação entre polimorfismos nos genes FXII e PK e prolongamento do TTPa. Portanto, há evidências epidemiológicas de que, pelo menos para o FXI, o sistema de contato está envolvido na trombose, um conceito apoiado pelos resultados em modelos animais de trombose[75].

4.3 Modelos animais

Camundongos deficientes em FXII ou FXI apresentam sangramento normal após amputação da ponta da cauda, mas exibem formação atenuada de coágulos em locais de lesão arterial ou venosa[62]. Da mesma forma, anticorpos direcionados contra FXII ou FXI anulam a trombose nesses modelos[63]. Em modelos de primatas não humanos, anticorpos direcionados contra FXI reduzem a deposição de fibrina e plaquetas em enxertos vasculares, enquanto aqueles direcionados contra FXII são menos eficazes[62].

Da mesma forma, a redução dos níveis de FXI com um oligonucleotídeo antisense (ASO) reduz a trombose de derivação arteriovenosa em babuínos e a redução de FXII ou FXI atenua a trombose de cateter venoso central em coelhos. Assim, estudos em animais foram fundamentais para demonstrar uma contribuição potencial do sistema de contato para a trombose[76,77].

5. POTENCIALIZAR A SEGURANÇA DE NOVOS ANTICOAGULANTES

Inerente à busca por novos anticoagulantes está a minimização do risco de sangramento durante a terapia. O desafio em diferenciar hemostasia de trombose é que elas refletem resultados diferentes originados dos mesmos processos. Assim, é difícil atenuar a coagulação sem prejudicar a hemostasia. Porém, a inibição seletiva de FXa ou trombina resultou em um passo à frente. Assim, em comparação com AVKs, que reduzem os níveis funcionais de múltiplos fatores de coagulação, os DOACs estão associados a uma redução de 50% no risco de sangramento intracraniano. Mesmo com os DOACs, no entanto, a taxa anual de sangramento maior em pacientes idosos com FA é de aproximadamente 3% e a taxa anual de sangramento maior e não maior clinicamente relevante pode ser de até 10% a 12%[78].

6. NOVOS ANTICOAGULANTES

Com evidências de sua contribuição para a trombose e a escassez de complicações hemorrágicas, o sistema de contato surgiu como um alvo para o desenvolvimento de novos anticoagulantes[62]. A primeira consideração é se FXII ou FXI representam um alvo melhor[79]. Os dados epidemiológicos que ligam os níveis do fator de coagulação com o risco de trombose são mais fortes para FXI do que para FXII. Por outro lado, FXII pode ser um alvo mais seguro do que FXI, devido à ausência de diátese hemorrágica com deficiência de FXII. A diferença no risco de sangramento reflete o fato de que FXI tem um papel direto na via intrínseca, decorrente de sua reativação pela trombina, enquanto FXII só contribui para a via intrínseca quando sofre autoativação mediante exposição a ativadores de contato. Com prós e contras para cada alvo, FXII e FXI receberam atenção como alvos para o desenvolvimento de novos anticoagulantes. Os agentes direcionados contra esses fatores incluem inibidores da biossíntese, anticorpos, pequenas moléculas e derivados de inibidores naturais[62].

Uma conquista dos anticoagulantes de nova geração é a especificidade. A maioria dos agentes pesquisados é direcionada a moléculas únicas. Isso limita os efeitos não específicos e pode revelar qual alvo é mais apropriado para cada indicação. Atualmente, há mais agentes em desenvolvimento que têm como alvo o FXI do que o FXII[80,81]. Esse desequilíbrio mostra a incerteza sobre o papel do FXII na trombose e a preocupação de que a ativação por feedback do FXI pela trombina pode ignorar o efeito dos inibidores do FXII. Oligonucleotídeos antisense (ASOs) direcionados contra o FXI demonstraram ser eficazes em vários modelos animais, incluindo modelos em camundongos, coelhos e babuínos[76,77,82].

Um ASO direcionado contra o FXI (Ionis 416858) reduz efetivamente os níveis plasmáticos de FXI em humanos[83]. Vários anticorpos monoclonais direcionados contra o FXI estão sob investigação[62]. Os anticorpos O1A6 e 14E11, por sua vez, interferem na ativação do FXI pelo FXIIa e são eficazes em modelos de trombose em camundongos e primatas não humanos[84,85]. Outros anticorpos, como DEF e osocimab (BAY1213790), são direcionados contra o FXIa e inibem sua atividade[86,87].

Possivelmente o maior interesse sejam os inibidores de pequenas moléculas do FXI, que são direcionados ao sítio ativo ou exosítios. O BMS-262084, BMS-654457 e ONO-8610539 são agentes parenterais direcionados contra o sítio ativo do FXIa, que demonstraram atenuar a trombose em modelos animais[88,89]. Os inibidores de FXIa disponíveis por via oral incluem JNJ-70033093 (BMS-986177), BAY 2433334 e ONO-5450598. Os inibidores naturais de FXIa incluem derivados de nematoides (acaNAP10), cobras (fasxiator), morcegos (desmolaris) e carrapatos (boophilin)[90].

7. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS DOS INIBIDORES DE FXI E FXII

As propriedades farmacológicas dos inibidores de FXI e FXII variam, o que pode limitar suas indicações. Primeiramente, ASOs, anticorpos e inibidores naturais requerem administração parenteral por injeção subcutânea ou intravenosa, enquanto pequenas moléculas podem ser administradas oralmente ou parenteralmente. Segundo fator, ASOs têm um início de ação lento, exigindo cerca de 4 semanas para atingir níveis terapêuticos, desqualificando-os para uso em cenários agudos. Por outro lado, anticorpos e pequenas moléculas têm um rápido início de ação, o que permite seu uso em cenários agudos e crônicos. E, por último, ASOs e anticorpos têm meias-vidas longas, o que pode permitir a administração uma vez por mês, mas pode necessitar do desenvolvimento de estratégias de reversão. A necessidade de agentes de reversão específicos pode ser menor com pequenas moléculas orais, que devem ter meias-vidas de <24 horas e serão administradas uma ou duas vezes ao dia, assim como DOACs[80].

8. INDICAÇÕES CLÍNICAS POTENCIAIS

A trombose é responsável por uma em cada quatro mortes no mundo e a carga da doença provavelmente aumentará com o envelhecimento da população. Os anticoagulantes são um pilar para a prevenção e tratamento da trombose, o que cria uma necessidade global de agentes eficazes e seguros. Porém, avanços recentes abordaram muitas das necessidades não atendidas. Assim, os DOACs substituíram os AVKs para prevenção de AVC na maioria dos pacientes com FA e para tratamento de TEV[91-93].

Além disso, a inibição da via dupla com rivaroxabana em baixa dose mais aspirina demonstrou reduzir os principais eventos adversos cardiovasculares e de membros em maior extensão do que a aspirina sozinha em pacientes com doença arterial coronária (DAC) ou doença arterial periférica (DAP), criando assim outro nicho para os DOACs. Embora os DOACs sejam mais caros do que os AVKs, seu custo provavelmente diminuirá com a introdução de genéricos. Por isso, é nesse contexto que o desenvolvimento de novos anticoagulantes precisa ser considerado[91-93].

Apesar das muitas vantagens dos DOACs sobre os AVKs, ainda há problemas. Isso inclui mais sangramento de alguns locais anatômicos com DOACs do que com AVKs, e eficácia incerta dos DOACs em algumas populações de pacientes e falta de eficácia em outras. Por exemplo, sangramento gastrointestinal e geniturinário é mais comum com alguns DOACs do que com AVKs. Além disso, embora o risco de sangramento maior seja menor com DOACs do que com AVKs, o sangramento continua sendo o principal efeito colateral. O receio de sangramento leva ao subuso de DOACs em alguns pacientes com FA e ao uso inadequado de regimes de DOACs de baixa dosagem em outros[91-93].

O risco de sangramento com DOACs e AVKs é maior em pacientes com insuficiência renal do que naqueles com função renal normal. Em contraste com os AVKs, os DOACs são eliminados pelos rins, o que representa um risco de acúmulo de fármaco e sangramento em pacientes com disfunção renal grave. Embora as informações de dosagem para apixabana e rivaroxabana sejam fornecidas para pacientes com DRT em hemodiálise nos Estados Unidos, elas são baseadas apenas em dados farmacocinéticos derivados de uma pequena coorte de indivíduos[91-93].

Um estudo retrospectivo relatou menos sangramento grave com apixabana do que com varfarina em pacientes com FA em hemodiálise, mas nenhuma redução no risco de sangramento intracraniano ou gastrointestinal com apixabana. Além disso, o risco de AVC foi menor apenas com apixabana do que com varfarina em pacientes que receberam dose mais alta de apixabana[94]. Sem informações mais robustas sobre eficácia e segurança, muitos profissionais ainda relutam em usar DOACs para prevenção de AVC em pacientes com FA e DRT[91-93].

Populações especiais nas quais os DOACs são contraindicados incluem pacientes com válvulas cardíacas mecânicas e aqueles com síndrome antifosfolipídica (SAF), que são triplo-positivos para anticoagulante lúpico e anticorpos anticardiolipina e anti-β 2 -glicoproteína I. O aviso contra o uso de DOACs em pacientes com válvulas cardíacas mecânicas decorre de um estudo comparando dabigatrana com varfarina, que mostrou uma tendência para mais eventos tromboembólicos e hemorrágicos com dabigatrana[95].

Da mesma forma, a recomendação contra o uso de DOACs na SAF surgiu de estudos que indicaram maiores taxas de trombose recorrente com rivaroxabana do que com AVKs nesses pacientes[96,97]. Consequentemente, os AVKs continuam sendo os únicos anticoagulantes orais disponíveis para pacientes com válvulas cardíacas mecânicas e SAF. Por isso, há uma necessidade de anticoagulantes mais seguros, particularmente agentes com depuração renal mínima e capacidade de atenuar a coagulação induzida por dispositivos médicos, como cateteres venosos centrais, válvulas cardíacas, dispositivos de assistência cardíaca e circuitos extracorpóreos[95-97].

A avaliação clínica de novos anticoagulantes geralmente começa em pacientes submetidos à cirurgia de substituição articular, pois esses pacientes apresentam alto risco de tromboembolismo venoso pós-operatório, principalmente trombose venosa profunda (TVP) assintomática, que pode ser detectada na venografia de rotina. Como consequência, a resposta à dose para eficácia pode ser determinada pela quantificação da taxa de TVP em relação à de um comparador como HBPM ou um DOAC. Uma vez que as doses eficazes são identificadas, elas podem ser avaliadas em outras indicações. Além da coagulação associada a dispositivos médicos, essas indicações podem incluir prevenção secundária de AVC em pacientes com AVC não cardioembólico, prevenção de eventos cardíacos ou de membros adversos importantes em pacientes com DAC ou DAP e proteção vascular em pacientes com DRC, dos quais metade das mortes são de origem cardiovascular[98].

9. ENSAIOS CLÍNICOS COM INIBIDORES DE FXI E FXII

Os agentes que inibem os fatores de contato estão em vários estágios de desenvolvimento e testes em humanos. Nenhum atingiu a avaliação de fase 3. Há mais estudos com inibidores de FXI do que com inibidores de FXII.

9.1 Oligonucleotídeos antisense

O medicamento que mais progrediu foi o IONIS-FXI Rx (IONIS416858), um ASO direcionado contra FXI. Em um estudo de fase 1 em voluntários saudáveis, o IONIS-FXI Rx subcutâneo reduziu os níveis de FXI de maneira dependente da concentração. As reduções máximas ocorreram após 3 a 4 semanas de tratamento e a restauração do FXI aos níveis basais foi adiada por várias semanas após a interrupção do tratamento[99].

Em um estudo de fase 2, este ASO foi comparado com enoxaparina para tromboprofilaxia pós-operatória em 300 pacientes submetidos a artroplastia eletiva do joelho. Os pacientes receberam injeções subcutâneas de IONIS-FXI Rx, em doses de 200 ou 300 mg, começando 35 dias antes da cirurgia. Essas doses foram escolhidas, pois, no estudo de fase 1, elas reduziram os níveis de FXI em cerca de 60% e 80%, respectivamente. A venografia realizada de 8 a 12 dias após a cirurgia demonstrou uma incidência comparável de 30% e 27% de TEV com enoxaparina e a dose de 200 mg de IONIS-FXI Rx, respectivamente. Por outro lado, a incidência de TEV foi reduzida para 4% com a dose de 300 mg de IONIS-FXI Rx. A incidência de sangramento maior ou não maior clinicamente relevante foi de 3% com ambas as doses de IONIS-FXI Rx e 8% com enoxaparina, diferenças que não foram estatisticamente significativas. O principal efeito colateral de IONIS-FXI Rx são reações no local da injeção, que não parecem ser graves[83].

O IONIS-FXI Rx foi posteriormente avaliado um estudo piloto duplo-cego, randomizado e controlado por placebo em 43 pacientes com DRT, recebendo hemodiálise (NCT02553889). O objetivo foi entender a farmacocinética e a farmacodinâmica do medicamento em pacientes com DRT, que foram randomizados para receber 200 ou 300 mg de IONIS-FXI Rx ou placebo por 12 semanas. Os tratamentos foram administrados por via subcutânea, duas vezes por semana na primeira semana e uma vez por semana depois. Na semana 13, as doses de 200 e 300 mg de IONIS-FXI Rx reduziram a atividade média do FXI em 56% e 71%, respectivamente, em comparação com uma redução de 4% com placebo. A inspeção visual das armadilhas de ar e membranas de diálise revelou menos coagulação com IONIS-FXI Rx do que com placebo, embora todos os pacientes tenham recebido heparina durante a diálise[100].

Esse estudo piloto foi seguido por um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo de fase 2 em 213 pacientes com DRT (NCT03358030). Os pacientes foram randomizados para receber doses subcutâneas semanais de 200, 250 ou 300 mg de IONIS-FXI Rx ou placebo durante 26 semanas. Embora os resultados não tenham sido publicados, um estudo de fase 2b com IONIS-FXI-LRx (IONIS 954793), um ASO de segunda geração com um conjugado de N-acetil galactosamina, foi concluído recentemente, mas os resultados ainda não estão disponíveis (NCT03582462). Ao se ligar ao receptor de asialoglicoproteína no fígado, o ASO conjugado ao ligante é mais potente do que seu predecessor não conjugado. Isso permite a administração mensal de doses mais baixas, reduzindo assim o potencial de reações no local da injeção[101].

9.2 Osocimabe (BAY 1213790)

Anticorpo monoclonal de imunoglobulina G (IgG)1 totalmente humano, gerado usando exibição de fagos, o osocimabe se liga ao domínio catalítico do FXIa e bloqueia sua atividade. Quando administrado como um único bolus intravenoso a voluntários saudáveis, o osocimabe prolongou o TTPa de maneira dependente da concentração e não teve efeito no tempo de sangramento. A meia-vida tendeu a aumentar com doses mais altas para cerca de 30 a 44 dias[102].

Em um estudo de não inferioridade de fase 2, o osocimabe foi comparado com enoxaparina e apixabana para tromboprofilaxia em pacientes submetidos à artroplastia eletiva do joelho. Um total de 813 pacientes foram randomizados para doses únicas intravenosas de osocimabe pós-operatórias de 0,3, 0,6, 1,2 ou 1,8 mg/kg; doses únicas pré-operatórias de osocimabe de 0,3 ou 1,8 mg/kg; ou 40 mg de enoxaparina subcutânea uma vez ao dia ou 2,5 mg de apixabana oral duas vezes ao dia até a venografia[103].

TEV – detectado por venografia bilateral e eventos sintomáticos – em 10 a 13 dias de pós-operatório ocorreu em 23,7% dos pacientes que receberam 0,3 mg/kg; 15,7% que receberam 0,6 mg/kg; 16,5% que receberam 1,2 mg/kg; e 17,9% que receberam 1,8 mg/kg de osocimabe no pós-operatório, em 29,9% que receberam 0,3 mg/kg e 11,3% que receberam 1,8

mg/kg de osocimabe no pré-operatório; e em 26,3% que receberam enoxaparina e 14,5% que receberam apixabana. Sangramento maior ou clinicamente relevante não maior foi observado em até 4,7% dos que receberam osocimabe, 5,9% que receberam enoxaparina e 2% que receberam apixabana. Todos os eventos de sangramento foram limitados ao local cirúrgico e não houve sangramento intracraniano ou sangramento em outro local crítico[103].

Administradas no pós-operatório, as doses de 0,6, 1,2 e 1,8 mg/kg de osocimabe atenderam aos critérios de não inferioridade, em comparação com a enoxaparina na margem de não inferioridade pré-especificada de 5%. Embora a dose pré-operatória de 1,8 mg/kg de osocimabe atendesse aos critérios de superioridade em comparação com a enoxaparina, a taxa de 4,7% de sangramento clinicamente relevante identificou as doses de 0,6 e 1,2 mg/kg como as mais promissoras para investigação futura[103].

9.3 Abelacimabe (MAA868)

O abelacimabe é um anticorpo IgG1 totalmente humano, que se liga ao domínio catalítico do FXI com alta afinidade e o bloqueia na conformação do zimogênio. Uma vez ligado ao FXI, o abelacimab inibe sua ativação pelo FXIIa e pela trombina; o abelacimabe também inibe o FXIa. Em um estudo de fase 1, doses únicas subcutâneas de abelacimabe, variando de 5 a 240 mg, foram comparadas com placebo em voluntários saudáveis, com peso corporal normal e em indivíduos obesos saudáveis. O medicamento foi bem tolerado, sem eventos de sangramento, reações de hipersensibilidade ou reações no local da injeção. Houve um aumento dependente da dose na exposição, com tempo médio para concentração máxima variando de 7 a 21 dias e meia-vida média de eliminação terminal variando de 20 a 28 dias. O abelacimabe prolongou o TTPa de maneira dependente da dose até uma dose de 150 mg. Não houve prolongamento adicional do TTPa com doses mais altas, mas a duração do prolongamento do TTPa foi maior[104].

9.4 Garadacimabe (CSL312)

Uma variante de afinidade amadurecida de 3F7, o garadacimabe, um anticorpo monoclonal IgG4 totalmente humano, inibe a via calicreína-cinina no FXIIa, e pode desempenhar um papel protetor na prevenção da progressão da COVID-19. Um estudo de fase 2 avaliou a eficácia e a segurança de garadacimabe mais tratamento padrão (SOC) versus placebo mais SOC em pacientes com COVID-19 grave. Nesse caso, pacientes hospitalizados com COVID-19 foram randomizados para uma dose intravenosa única de garadacimabe (700 mg) mais SOC ou placebo mais SOC. Nos resultados não foi observada diferença na incidência de intubação traqueal ou morte ou mortalidade por todas as causas[105].

O garadacimabe foi associado a uma menor incidência de eventos adversos emergentes do tratamento e menos eventos adversos graves versus placebo. Não foram relatadas mortes ou eventos hemorrágicos relacionados ao garadacimabe, incluindo 45,9% dos pacientes que receberam heparina concomitante. O tempo de TTPa e níveis aumentados do fator de coagulação XII (FXII) foram observados com garadacimabe versus placebo até o dia 14, enquanto a atividade da calicreína mediada por FXIIa (FXIIa-mKA) foi suprimida até o dia 28[105].

Com isso, os autores concluíram que em pacientes com COVID-19 grave, o garadacimabe não conferiu um benefício clínico sobre o placebo. O prolongamento transitório do TTPa e o FXIIa-mKA suprimido mostraram engajamento alvo do garadacimabe que não foi associado a eventos de sangramento, mesmo com uso concomitante de anticoagulante[105].

9.5 Xisomabe (AB203)

Uma versão humanizada do 14E11, um anticorpo que se liga ao domínio apple 2 do FXI, o xisomabe inibe a ativação do FXI mediada por FXIIa, mas não pela trombina. Embora se ligue ao FXI, o xisomabe não tem efeito na atividade do FXIa, mas age como inibidor do FXIIa. Em um estudo de fase 1, o xisomabe prolongou o TTPa de forma dependente da dose. Ele tem uma meia-vida curta com doses baixas, o que provavelmente reflete sua rápida ligação ao FXI. Uma vez que o FXI está saturado, a meia-vida do xisomabe aumenta, refletindo uma depuração mais lenta do complexo anticorpo-FXI[106].

9.6 Milvexian

Um inibidor de molécula pequena potente e seletivo de FXIa, o milvexian se liga reversivelmente ao sítio ativo de FXIa e inibe sua atividade, o milvexian é um inibidor oral do fator XIa. Em estudo de fase 2 de grupos paralelos, 1242 pacientes, aleatoriamente selecionados, foram submetidos à artroplastia de joelho para receber um dos sete regimes pós-operatórios de

milvexian (25 mg, 50 mg, 100 mg ou 200 mg duas vezes ao dia ou 25 mg, 50 mg ou 200 mg uma vez ao dia) ou enoxaparina (40 mg uma vez ao dia). O desfecho primário de eficácia foi TEV, sendo composto de trombose venosa profunda assintomática, tromboembolia venosa sintomática confirmada ou morte por qualquer causa. O principal desfecho de segurança foi sangramento.

Os resultados mostraram que entre os pacientes que receberam milvexian duas vezes ao dia, a tromboembolia venosa se desenvolveu em 21% tomando 25 mg; 11% tomando 50 mg; 9% tomando 100 mg; e 8% tomando 200 mg. Entre aqueles que receberam milvexian uma vez ao dia, a tromboembolia venosa se desenvolveu 25% tomando 25 mg, em 24% tomando 50 mg e em 7% tomando 200 mg, em comparação com 21% tomando enoxaparina.

A relação dose-resposta com milvexian duas vezes ao dia foi significativa e a incidência de 12% de tromboembolismo venoso com milvexian duas vezes ao dia foi significativamente menor do que o parâmetro de referência pré-especificado de 30%. Sangramento de qualquer gravidade ocorreu em 4% tomando milvexian e em 4% tomando enoxaparina. O sangramento maior ou clinicamente relevante não maior ocorreu em 1% e 2%, respectivamente; e eventos adversos graves foram relatados em 2% e 4%, respectivamente. Os autores consideraram a inibição pós-operatória do fator XIa com milvexian oral, em pacientes submetidos à artroplastia de joelho, eficaz para a prevenção de tromboembolia venosa, sendo associada a um baixo risco de sangramento[107].

9.7 Asundexian

O uso de anticoagulante oral de ação direta para prevenção de AVC em fibrilação atrial é limitado por preocupações com sangramento. Inibidor oral de fator de coagulação XIa (FXIa) ativado por molécula pequena, o asundexian busca reduzir a trombose com efeito mínimo na hemostasia. Para determinar a dose ideal de asundexian e comparar a incidência de sangramento com a de apixabana, em pacientes com fibrilação atrial, o estudo PACIFIC-AF, randomizado, duplo-cego, de fase 2, comparou asundexian 20 mg ou 50 mg uma vez ao dia com apixabana 5 mg duas vezes ao dia em pacientes com 45 anos ou mais com fibrilação atrial, uma pontuação CHA2DS2 -VASc de pelo menos 2 em homens ou pelo menos 3 em mulheres e risco aumentado de sangramento.

Conduzido em 93 locais em 14 países, incluindo 12 países europeus, Canadá e Japão, o estudo designou aleatoriamente 755 pacientes para tratamento. Dois pacientes (designados para asundexian 20 mg) nunca tomaram nenhum medicamento do estudo, resultando em 753 pacientes incluídos na análise (249 receberam asundexian 20 mg, 254 receberam asundexian 50 g e 250 receberam apixaban). A idade média dos participantes foi de 73,7 anos, sendo 41% mulheres, 29% com doença renal crônica e a pontuação média CHA2DS2 -VASc de 3,9 (1,3).

Os resultados indicaram que o asundexian 20 mg registrou 81% de inibição da atividade do FXIa em concentrações mínimas e 90% de inibição em concentrações máximas; o asundexian 50 mg resultou em 92% de inibição em concentrações mínimas e 94% de inibição em concentrações máximas. As proporções de incidência para o desfecho primário foram 0,50 para asundexian 20 mg (3 eventos), 0,16 para asundexian 50 mg (1 evento) e 0,33 para asundexian combinado (4 eventos) versus apixabana (6 eventos). A taxa de ocorrência de qualquer evento adverso foi semelhante nos três grupos de tratamento: 47% com asundexian 20 mg, 47% com asundexian 50 mg e 49%com apixabana. Com isso, foi considerado que o asundexian, em doses de 20 mg e 50 mg, uma vez ao dia, resultou em menores taxas de sangramento em comparação com a dosagem padrão de apixabana, com inibição quase completa de FXIa in vivo, em pacientes com fibrilação atrial.

REFERÊNCIAS

1. Fang J, Alderman MH. Dissociation of hospitalization and mortality trends for myocardial infarction in the United States from 1988 to 1997. Am J Med. 2002;113:208–14.

2. Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Anderson CS. Stroke epidemiology: A review of population-based studies of incidence, prevalence, and case-fatality in the late 20th century. Lancet Neurol. 2003;2:43–53.

3. White RH. The Epidemiology of Venous Thromboembolism. Circulation. 2003;107:I-4–I-8.

4. Mackman N, Bergmeier W, Stouffer GA, Weitz JI. Therapeutic strategies for thrombosis: New targets and approaches. Nat Rev Drug Discov. 2020;19:333–52.

5. Ten Cate H, Hackeng TM, de Frutos PG. Coagulation factor and protease pathways in thrombosis and cardiovascular disease. Thromb Haemost. 2017;117:1265–71.

6. McLean J. The Discovery of Heparin. Circulation. 1959;19:75–8.

7. Last JA. The Missing Link: The Story of Karl Paul Link. Toxicol Sci. 2002;66:4–6.

8. Weitz JI, Jaffer IH, Fredenburgh JC. Recent advances in the treatment of venous thromboembolism in the era of the direct oral anticoagulants. F1000Research. 2017;6:985.

9. Yeh CH, Gross PL, Weitz JI. Evolving use of new oral anticoagulants for treatment of venous thromboembolism. Blood. 2014;124:1020–8.

10. Pollack CV, Peacock FW, Bernstein RA, Clark CL, Douketis J, Fermann GJ, et al. The safety of oral anticoagulants registry (SOAR): A national, ED-based study of the evaluation and management of bleeding and bleeding concerns due to the use of oral anticoagulants. Am J Emerg Med. 2020;38:1163–70.

11. Oates JA, Wood AJJ, Hirsh J. Heparin. N Engl J Med. 1991;324:1565–74.

12. Couch NP. About heparin, or... Whatever happened to Jay McLean? J Vasc Surg. 1989;10:1–8.

13. Abildgaard U. Highly Purified Antithrombin III with Heparin Cofactor Activity Prepared by Disc Electrophoresis. Scand J Clin Lab Investig. 1968;21:89–91.

14. Rosenberg RD, Rosenberg JS. Natural anticoagulant mechanisms. J Clin Investig. 1984;74:1–6.

15. Rezaie AR, Giri H. Anticoagulant and signaling functions of antithrombin. J Thromb Haemost. 2020;18:3142–53.

16. Huntington JA. Serpin structure, function and dysfunction: Serpin structure, function and dysfunction. J Thromb Haemost. 2011;9:26–34.

17. Casu B, Oreste P, Torri G, Zoppetti G, Choay J, Lormeau JC, et al. The structure of heparin oligosaccharide fragments with high anti-(factor Xa) activity containing the minimal antithrombin III-binding sequence. Chemical and 13C nuclear-magnetic-resonance studies. Biochem J. 1981;197:599–609.

18. Damus PS, Hicks M, Rosenberg RD. Anticoagulant Action of Heparin. Nature. 1973;246:355–7.

19. Link KP. The Discovery of Dicumarol and Its Sequels. Circulation. 1959;19:97–107.

20. Whitlon DS, Sadowski JA, Suttie JW. Mechanism of coumarin action: Significance of vitamin K epoxide reductase inhibition. Biochemistry. 1978;17:1371–7.

21. Bell RG. Metabolism of vitamin K and prothrombin synthesis: Anticoagulants and the vitamin K–epoxide cycle. Fed Proc. 1978;37:2599–604.

22. Stenflo J, Fernlund P, Egan W, Roepstorff P. Vitamin K Dependent Modifications of Glutamic Acid Residues in Prothrombin. Proc Natl Acad Sci USA. 1974;71:2730–3.

23. Sackett DL. Clinical epidemiology. J Clin Epidemiol. 2002;55:1161–6.

24. Johnson EA, Kirkwood TB, Stirling Y, Perez-Requejo JL, Ingram GI, Bangham DR, et al. Four heparin preparations: Anti-Xa potentiating effect of heparin after subcutaneous injection. Thromb Haemost. 1976;35:586–91.

25. Fareed J, Kumar A, Walenga JM, Emanuele RM, Williamson K, Hoppensteadt D. Antithrombotic actions and pharmacokinetics of heparin fractions and fragments. Nouv Rev Fr d'Hematol. 1984;26:267–75.

26. Colombus Investigators. Low-Molecular-Weight Heparin in the Treatment of Patients with Venous Thromboembolism. N Engl J Med. 1997;337:657–62.

27. Simonneau G, Sors H, Charbonnier B, Page Y, Laaban JP, Azarian R, et al. A Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin with Unfractionated Heparin for Acute Pulmonary Embolism. N Engl J Med. 1997;337:663–9.

28. Levine M, Gent M, Hirsh J, Leclerc J, Anderson D, Weitz J, et al. A comparison of low-molecular-weight heparin administered primarily at home with unfractionated heparin administered in the hospital for proximal deep-vein thrombosis. N Engl J Med. 1996;334:677–81.

29. Koopman MM, Prandoni P, Piovella F, Ockelford PA, Brandjes DP, van der Meer J, et al. Treatment of venous thrombosis with intravenous unfractionated heparin administered in the hospital as compared with subcutaneous low-molecular-weight heparin administered at home. The Tasman Study Group. N Engl J Med. 1996;334:682–7.

30. Zhou SF, Zhong WZ. Drug Design and Discovery: Principles and Applications. Molecules. 2017;22:279.

31. Anderson AC. The Process of Structure-Based Drug Design. Chem Biol. 2003;10:787–97.

32. Walenga JM, Jeske WP, Samama MM, Frapaise XF, Bick RL, Fareed J. Fondaparinux: A synthetic heparin pentasaccharide as a new antithrombotic agent. Expert Opin Investig Drugs. 2002;11:397–407.

33. Fitzgerald D, Murphy N. Argatroban: A synthetic thrombin inhibitor of low relative molecular mass. Coron Artery Dis. 1996;7:455–8.

34. Oliveira AL, Viegas MF, da Silva SL, Soares AM, Ramos MJ, Fernandes PA. The chemistry of snake venom and its medicinal potential. Nat Rev Chem. 2022;6:451–69.

35. Nowak G. Pharmacology of Recombinant Hirudin. Semin Thromb Hemost. 2002;28:415–24.

36. Fenton JW. Leeches to hirulogs and other thrombin-directed antithrombotics. Hematol Oncol Clin N Am. 1992;6:1121–9.

37. Bain J, Meyer A. Comparison of bivalirudin to lepirudin and argatroban in patients with heparin-induced thrombocytopenia. Am J Health-Syst Pharm. 2015;72:S104–S109.

38. Siegal D, Yudin J, Kaatz S, Douketis JD, Lim W, Spyropoulos AC. Periprocedural heparin bridging in patients receiving vitamin K antagonists: Systematic review and meta-analysis of bleeding and thromboembolic rates. Circulation. 2012;126:1630–9.

39. Chen A, Stecker E, Warden BA. Direct Oral Anticoagulant Use: A Practical Guide to Common Clinical Challenges. J Am Heart Assoc. 2020;9:e017559.

40. Rose DK, Bar B. Direct Oral Anticoagulant Agents: Pharmacologic Profile, Indications, Coagulation Monitoring, and Reversal Agents. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2018;27:2049–58.

41. Gómez-Outes A, Suárez-Gea ML, Lecumberri R, Terleira-Fernández AI, Vargas-Castrillón E. Direct-acting oral anticoagulants: Pharmacology, indications, management, and future perspectives. Eur J Haematol. 2015;95:389–404.

42. Eriksson H, Wåhlander K, Gustafsson D, Welin LT, Frison L, Schulman S, Thrive Investigators. A randomized, controlled, dose-guiding study of the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with standard therapy for the treatment of acute deep vein thrombosis: THRIVE I. J Thromb Haemost. 2003;1:41–7.

43. Francis CW, Berkowitz SD, Comp PC, Lieberman JR, Ginsberg JS, Paiement G, et al. Comparison of Ximelagatran with Warfarin for the Prevention of Venous Thromboembolism after Total Knee Replacement. N Engl J Med. 2003;349:1703–12.

44. Schulman S, Wåhlander K, Lundström T, Clason SB, Eriksson H, THRIVE III Investigators. Secondary prevention of venous thromboembolism with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran. N Engl J Med. 2003;349:1713–21.

45. Cully M. Ximelagatran sets the stage for NOACs. Nat Rev Cardiol. 2017.

46. Svendsen L, Brogli M, Lindeberg G, Stocker K. Differentiation of thrombin- and factor Xa-related amidolytic activity in plasma by means of a synthetic thrombin inhibitor. Thromb Res. 1984;34:457–62.

47. Hauel NH, Nar H, Priepke H, Ries U, Stassen J, Wienen W. Structure-Based Design of Novel Potent Nonpeptide Thrombin Inhibitors. J Med Chem. 2002;45:1757–66.

48. Milling TJ, Ziebell CM. A review of oral anticoagulants, old and new, in major bleeding and the need for urgent surgery. Trends Cardiovasc Med. 2020;30:86–90.

49. Perzborn E, Roehrig S, Straub A, Kubitza D, Misselwitz F. The discovery and development of rivaroxaban, an oral, direct factor Xa inhibitor. Nat Rev Drug Discov. 2011;10:61–75.

50. Nutt E, Gasic T, Rodkey J, Gasic GJ, Jacobs JW, Friedman PA, et al. The amino acid sequence of antistasin. A potent inhibitor of factor Xa reveals a repeated internal structure. J Biol Chem. 1988;263:10162–7.

51. Mavrakanas T, Bounameaux H. The potential role of new oral anticoagulants in the prevention and treatment of thromboembolism. Pharmacol Ther. 2011;130:46–58.

52. Bertoletti L, Gusto G, Khachatryan A, Quignot N, Chaves J, Moniot A, et al. Effectiveness and Safety of Oral Anticoagulants in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism: A Nationwide Comparative Cohort Study in France. Thromb Haemost. 2022;122:1384–96.
53. Hirsh J, Eikelboom JW, Chan NC. Fifty years of research on antithrombotic therapy: achievements and disappointments. Eur J Intern Med. 2019;70:1-7.

54. Weitz JI, Harenberg J. New developments in anticoagulants: past, present and future. Thromb Haemost. 2017;117:1283-1288.

55. Lin L, Zhao L, Gao N, et al. From multi-target anticoagulants to DOACs, and intrinsic coagulation factor inhibitors. Blood Rev. 2020;39:100615.

56. Nar H. The role of structural information in the discovery of direct thrombin and factor Xa inhibitors. Trends Pharmacol Sci. 2012;33:279-288.

57. Lippi G, Gosselin R, Favaloro EJ. Current and emerging direct oral anticoagulants: State-of-the-art. Semin Thromb Hemost. 2019;45:490-501.

58. Chan NC, Eikelboom JW, Weitz JI. Evolving treatments for arterial and venous thrombosis: role of the direct oral anticoagulants. Circ Res. 2016;118:1409-1424.

59. Giustozzi M, Franco L, Vedovati MC, Becattini C, Agnelli G. Safety of direct oral anticoagulants versus traditional anticoagulants in venous thromboembolism. J Thromb Thrombolysis. 2019;48:439-453.

60. Chan NC, Eikelboom JW. How I manage anticoagulant therapy in older individuals with atrial fibrillation or venous thromboembolism. Blood. 2019;133:2269-2278.

61. Hirsh Raccah B, Rottenstreich A, Zacks N, et al. Appropriateness of direct oral anticoagulant dosing and its relation to drug levels in atrial fibrillation patients. J Thromb Thrombolysis. 2019;47: 550-557.

62. Tillman BF, Gruber A, McCarty OJT, Gailani D. Plasma contact factors as therapeutic targets. Blood Rev. 2018;32:433-448.

63. Grover SP, Mackman N. Intrinsic pathway of coagulation and thrombosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2019;39:331-338.

64. Gailani D, Broze GJ. Factor XI activation in a revised model of blood coagulation. Science. 1991;253:909-912.

65. Maas C, Oschatz C, Renne T. The plasma contact system 2.0. Semin Thromb Hemost. 2011;37:375-381.

66. Schmaier AH. The contact activation and kallikrein/kinin systems: pathophysiologic and physiologic activities. J Thromb Haemost. 2016;14:28-39.

67. Spronk H, Padro T, Siland J, et al. Atherothrombosis and thromboembolism: position paper from the second Maastricht Consensus Conference on Thrombosis. Thromb Haemost. 2018;118(02):229-250.

68. Sorvillo N, Cherpokova D, Martinod K, Wagner DD. Extracellular DNA NET-Works with dire consequences for health. Circ Res. 2019;125:470-488.

69. Baker CJ, Smith SA, Morrissey JH. Polyphosphate in thrombosis, hemostasis, and inflammation. Res Pract Thromb Haemost. 2019;3:18-25.

70. Wheeler AP, Gailani D. The intrinsic pathway of coagulation as a target for antithrombotic therapy. Hematol Oncol Clin North Am. 2016;30:1099-1114.

71. Duga S, Salomon O. Congenital factor XI deficiency: an update. Sem Thromb Hemost. 2013;39:621-631.

72. Mumford AD, Ackroyd S, Alikhan R, et al. Guideline for the diagnosis and management of the rare coagulation disorders: a United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization guideline on behalf of the British Committee for Standards in Haematology. Br J Haematol. 2014;167:304-326.

73. Meijers JC, Tekelenburg WL, Bouma BN, Bertina RM, Rosendaal FR. High levels of coagulation factor XI as a risk factor for venous thrombosis. N Engl J Med. 2000;342:696-701.

74. Yang DT, Flanders MM, Kim H, Rodgers GM. Elevated factor XI activity levels are associated with an increased odds ratio for cerebrovascular events. Am J Clin Pathol. 2006;126:411-415.

75. Houlihan LM, Davies G, Tenesa A, et al. Common variants of large effect in F12, KNG1, and HRG are associated with activated partial thromboplastin time. Am J Hum Genet. 2010;86:626-631.

76. Zhang H, Lowenberg EC, Crosby JR, et al. Inhibition of the intrinsic coagulation pathway factor XI by antisense oligonucleotides: a novel antithrombotic strategy with lowered bleeding risk. Blood. 2010;116:4684-4692.

77. Yau JW, Liao P, Fredenburgh JC, et al. Selective depletion of factor XI or factor XII with antisense oligonucleotides attenuates catheter thrombosis in rabbits. Blood. 2014;123:2102-2107.

78. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. Lancet. 2014;383:955-962.

79. Weitz JI, Fredenburgh JC. Factors XI and XII as targets for new anticoagulants. Front Med. 2017;4:19.
80. Mackman N, Bergmeier W, Stouffer GA, Weitz JI. Therapeutic strategies for thrombosis: new targets and approaches. Nat Rev Drug Discov. 2020;19:333-352.

81. Al Horani RA. Targeting factor XI(a) for anticoagulation therapy: a patent landscape. Pharm Pat Anal. 2020;9:39-55.

82. Crosby JR, Marzec U, Revenko AS, et al. Antithrombotic effect of antisense factor XI oligonucleotide treatment in primates. Arterioscl Thromb Vasc Biol. 2013;33:1670-1678.

83. Buller HR, Bethune C, Bhanot S, et al. Factor XI antisense oligonucleotide for prevention of venous thrombosis. N Engl J Med. 2015;372:232-240.

84. Cheng Q, Tucker EI, Pine MS, et al. A role for factor XIIa-mediated factor XI activation in thrombus formation in vivo. Blood. 2010;116:3981-3989.

85. Tucker EI, Marzec UM, White TC, et al. Prevention of vascular graft occlusion and thrombus-associated thrombin generation by inhibition of factor XI. Blood. 2009;113:936-944.

86. David T, Kim YC, Ely LK, et al. Factor XIa-specific IgG and a reversal agent to probe factor XI function in thrombosis and hemostasis. Sci Transl Med. 2016;8:353ra112.

86. Schaefer M, Buchmueller A, Dittmer F, Straßburger J, Wilmen A. Allosteric inhibition as a new mode of action for BAY 1213790, neutralizing antibody targeting the activated form of coagulation factor XI. J Mol Biol. 2019;431:4817-4833.

87. Schumacher WA, Seiler SE, Steinbacher TE, et al. Antithrombotic and hemostatic effects of a small molecule factor XIa inhibitor in rats. Eur J Pharmacol. 2007;570:167-174.

88. Wong PC, Quan ML, Watson CA, et al. In vitro, antithrombotic and bleeding time studies of BMS-654457, a small-molecule, reversible and direct inhibitor of factor XIa. J Thromb Thrombolysis. 2015;40:416-423.

89. Sakimoto S, Hagio T, Yonetomi Y, et al. Abstract WP286: ONO- 8610539, an injectable small-molecule inhibitor of blood coagulation factor XIa, improves cerebral ischemic injuries associated with photothrombotic occlusion of rabbit middle cerebral artery. Stroke. 2017;48:AWP286-AWP.

90. Sachetto ATA, Mackman N. Modulation of the mammalian coagulation system by venoms and other proteins from snakes, arthropods, nematodes and insects. Thromb Res. 2019;178:145-154.

91. Weitz JI, Chan NC. Advances in antithrombotic therapy. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2019;39:7-12.
92. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. N Engl J Med. 2017;377:1319-1330.

93. Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2018;391:219-229.

94. Siontis KC, Zhang X, Eckard A, et al. Outcomes associated with apixaban use in patients with end-stage kidney disease and atrial fibrillation in the United States. Circulation. 2018;138:1519-1529.

95. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. N Engl J Med. 2013;369:1206-1214.

96. Ordi-Ros J, Sáez-Comet L, Pérez-Conesa M, et al. Rivaroxaban versus vitamin K antagonist in antiphospholipid syndrome: a randomized noninferiority trial. Ann Intern Med. 2019;171:685-694.

97. Pengo V, Denas G, Zoppellaro G, et al. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. Blood. 2018;132:1365-1371.

98. Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. Lancet. 2013;382:339-352.

99. Liu Q, Bethune C, Dessouki E, Gundy J, Monia BP, Bhanot S. ISISFXI- Rx, a novel and specific antisense inhibitor of factor XI, caused a significant reduction in FXI antigen and activity and increased aPTT without causing bleeding in healthy volunteers. Blood. 2011;118: 209.

100. Bethune C, Walsh M, Jung B, Yu R, Geary RS, Bhanot S. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of Ionis-FXIRx, an antisense inhibitor of factor XI, in patients with end-stage renal disease on hemodialysis. Blood. 2017;130:1116.

101. Prakash TP, Graham MJ, Yu J, et al. Targeted delivery of antisense oligonucleotides to hepatocytes using triantennary N-acetyl galactosamine improves potency 10-fold in mice. Nucleic Acids Res. 2014;42:8796-8807.

102. Thomas D, Thelen K, Kraff S, et al. BAY 1213790, a fully human IgG1 antibody targeting coagulation factor XIa: first evaluation of safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics. Res Pract Thromb Haemost. 2019;3:242-253.

103. Weitz JI, Bauersachs R, Becker B, et al. Effect of osocimab in preventing venous thromboembolism among patients undergoing knee arthroplasty: The FOXTROT randomized clinical trial. JAMA. 2020;323:130-139.

104.Koch AW, Schiering N, Melkko S, et al. MAA868, a novel FXI antibody with a unique binding mode, shows durable effects on markers of anticoagulation in humans. Blood. 2019;133:1507-1516.

105. Papi A, Stapleton RD, Shore PM, Bica MA, Chen Y, Larbig M, Welte T. Efficacy and Safety of Garadacimab in Combination with Standard of Care Treatment in Patients with Severe COVID-19. Lung. 2023;201(2):159-170.

106. Lorentz CU, Verbout NG, Wallisch M, et al. Contact activation inhibitor and factor XI antibody, AB023, produces safe, dose-dependent anticoagulation in a phase 1 first-in-human trial. Arterioscl Thromb Vasc Biol. 2019;39:789-809.

107. Weitz JI, Strony J, Ageno W, Gailani D, Hylek EM, Lassen MR, Mahaffey KW, Notani RS, Roberts R, Segers A, Raskob GE; AXIOMATIC-TKR Investigators. Milvexian for the Prevention of Venous Thromboembolism. N Engl J Med. 2021;385(23):2161-2172.

108. Piccini JP, Caso V, Connolly SJ, Fox KAA, Oldgren J, Jones WS, Gorog DA, Durdil V, Viethen T, Neumann C, Mundl H, Patel MR; PACIFIC-AF Investigators. Safety of the oral factor XIa inhibitor asundexian compared with apixaban in patients with atrial fibrillation (PACIFIC-AF): a multicentre, randomised, double-blind, double-dummy, dose-finding phase 2 study. Lancet. 2022;399(10333):1383-1390.

INTERVENÇÃO INFLAMATÓRIA NA ATEROSCLEROSE: ATUALIZAÇÕES EM TERAPÊUTICA CARDIOVASCULAR

André de Caires Milet;
Diego Viana Sepulveda;
José Vicente Tonin Jr;
João Victor Scardini Moreira;
Lilian Cavalheiro de Almeida;
Natália Raissa Dias de Oliveira;
Rosecleide Meneses dos Santos Vitorini;
Wesley de Farias Silva;
Angela Cristina Ramos Guimarães de Faria;
Roberto de Oliveira Junior.

Resumo A aterosclerose, tradicionalmente compreendida como uma doença lipídica, tem sido cada vez mais reconhecida como um processo inflamatório crônico que envolve mecanismos imunológicos complexos. Essa mudança de paradigma tem impulsionado o desenvolvimento e a investigação de terapias anti-inflamatórias como estratégias complementares ao controle lipídico. Nos últimos anos, ensaios clínicos como o CANTOS, que avaliou o canaquinumabe – um anticorpo monoclonal contra a interleucina-1β – demonstraram redução significativa em eventos cardiovasculares maiores independentemente da redução de LDL-colesterol, consolidando o papel da inflamação como alvo terapêutico. Outros agentes, como a colchicina em baixas doses, mostraram-se eficazes na redução de desfechos isquêmicos em pacientes com doença coronariana estável ou após infarto agudo do miocárdio, como evidenciado pelo estudo LoDoCo2. A segurança relativa, o baixo custo e a disponibilidade da colchicina a tornam particularmente atrativa na prática clínica, embora efeitos colaterais gastrointestinais e o risco de interações medicamentosas exijam atenção. Além disso, inibidores da IL-6 e antagonistas do receptor da IL-1 estão sendo investigados em fases mais precoces da aterosclerose. A abordagem personalizada da terapia anti-inflamatória, baseada em marcadores como a proteína C-reativa de alta sensibilidade, tem potencial para otimizar os benefícios clínicos e reduzir riscos. Esses avanços reforçam a necessidade de incorporar a avaliação do estado inflamatório na estratificação de risco cardiovascular e nas decisões terapêuticas. No entanto, a definição dos perfis ideais de pacientes, o tempo de tratamento e a segurança a longo prazo ainda são desafios em aberto. O futuro da terapêutica anti-inflamatória na aterosclerose parece promissor, mas exige integração cuidadosa com as diretrizes já consolidadas de prevenção e tratamento cardiovascular.

Palavras-chave: Aterosclerose. Anti-inflamatórios. Inflamação. Doenças cardiovasculares. Terapêutica medicamentosa.

1. UMA VISÃO GERAL DA ATEROSCLEROSE

A aterosclerose contribui para o aparecimento e desenvolvimento de várias formas de doença cardiovascular (DCV), incluindo doença arterial coronariana (DAC) e doença arterial periférica (DAP)[1-3]. É caracterizada pelo espessamento das artérias causado pela formação de placas constituídas por ácidos graxos, colesterol, cálcio, fibrina, detritos celulares e resíduos no subendotélio. Isso leva a vários graus de estenose arterial (EA), que podem obstruir completamente o fluxo sanguíneo, causando hipóxia em órgãos vitais como coração, cérebro, rins, pelve, braços e membros inferiores[4-7].

À medida que as placas crescem, elas se tornam instáveis e podem se romper, levando à coagulação do sangue no local da ruptura e ocluindo ainda mais as veias ou artérias a jusante, uma condição comumente conhecida como trombose[7-10]. Conforme a aterosclerose progride, as células mieloides aumentam ainda mais o risco de ruptura da placa, levando a infarto do miocárdio (IM) e acidente vascular cerebral (AVC). Esses eventos patológicos representam as principais complicações da aterosclerose, com taxas mundiais de mortalidade alarmantes[11-13]. A maioria das placas coronárias que se rompem e causam IM não são as mais estenóticas, mas possuem características que as tornam mais vulneráveis, como capas fibrosas finas e alto teor de macrófagos ativados[14].

Em um exame recente de placas carotídeas humanas de três coortes diferentes, a avaliação histológica e microscópica eletrônica revelou que as rupturas da placa ocorreram principalmente nas regiões mais estenóticas e proximais das placas carotídeas. Essas regiões também apresentaram maior vulnerabilidade à placa, trombose e proporção de células inflamatórias em comparação com regiões distais. Posteriormente, técnicas de ponta, incluindo sequenciamento de RNA em massa e espacial, foram realizadas em cada região, e os resultados indicaram genes diferencialmente expressos nas regiões proximal e estenótica em comparação com as regiões distais[15].

Esses genes diferencialmente expressos foram associados a rupturas de placas e à degradação/remodelação da matriz extracelular (MEC) nas regiões proximal e estenótica. Entre eles, constava o MMP9/MMP-9, cujo nível de expressão era alto em regiões estenóticas. Além disso, as análises de randomização mendeliana mostraram que os polimorfismos rs3918249 e rs11699481 do gene MMP9 foram associados aos níveis circulatórios mais elevados de MMP-9 e ao risco de aterosclerose coronariana. Assim, as análises transcriptômicas específicas do local das placas carotídeas podem revelar genes/transcriptomas ligados ao risco de ruptura da placa[15].

O colesterol é o principal componente lipídico acumulado nas formas livre e esterificada nas placas ateroscleróticas, como lipoproteína de baixa densidade (LDL)[16,17]. Assim, a aterosclerose é classificada como uma doença de armazenamento de colesterol causada pela retenção de LDL nas artérias íntimas. Após o acúmulo na parede arterial, o LDL sofre modificações antes de ser absorvido pelos macrófagos por meio de receptores eliminadores, um processo conhecido como fagocitose, e outros mecanismos, levando ao seu acúmulo nos macrófagos e impulsionando a formação de placas[18-21]. Como consequência, o aumento dos níveis de colesterol e LDL no plasma está relacionado ao desenvolvimento da aterosclerose[23,24]. O LDL é o transportador predominante de colesterol no plasma, fornecendo colesterol ao fígado e outros tecidos. Mecanicamente, o receptor de LDL (LDLR) nos hepatócitos reconhece e se liga à apoB-100 (apolipoproteína B-100) e apo-E (apolipoproteína E) no LDL, mediando assim a captação de LDL. Este processo é conhecido como endocitose[24]. Por isso, defeitos genéticos ou a ablação de LDLR (Ldlr−/−) ou APOE (Apoe−/−) em camundongos leva à aterosclerose, aumentando os níveis de LDL no sangue[25].

Um dos principais eventos na aterogênese é a oxidação cumulativa do LDL agregado dentro da placa[26,27]. A oxidação do LDL promove sua captação pelos macrófagos na camada íntima[28]. Embora os macrófagos possam captar LDL via micropinocitose, o LDL oxidado agregado (oxLDL) e os cristais de colesterol são absorvidos principalmente pela fagocitose. Como resultado, o influxo excessivo de oxLDL e outras lipoproteínas contendo ApoB leva à formação de gotículas lipídicas intracelulares, transformando os macrófagos em células carregadas de colesterol, denominadas "células espumosas". As células espumosas liberam citocinas pró-inflamatórias que induzem o recrutamento de células mieloides e a ignição de respostas imunes inflamatórias dentro da placa. Assim, além dos eventos primários, a inflamação desempenha um papel decisivo na exacerbação da placa e na progressão da aterosclerose[29].

As placas estáveis são caracterizadas por inflamação crônica de baixo grau, enquanto as placas instáveis exibem inflamação ativa, o que promove ainda mais a ruptura e a vulnerabilidade da placa ao afinar a capa fibrosa[29]. Clinicamente, a infiltração de macrófagos, a polarização M1 e a expressão de citocinas anti/pró-inflamatórias foram elevadas no tecido adiposo epicárdico de pacientes com DAC, sugerindo uma ligação entre aterosclerose coronariana e macrófagos inflamatórios. Esses achados reforçam o papel da inflamação na progressão da aterosclerose[30].

2. ATEROSCLEROSE E INFLAMAÇÃO

Lesões ateroscleróticas surgem de uma doença imunoinflamatória crônica sistêmica lipídica, que afeta a camada mais interna das artérias e está associada a fatores de risco cardiovascular bem conhecidos, como hipertensão, diabetes, tabagismo e hipercolesterolemia[31-35]. Tradicionalmente, a patogênese da aterosclerose tem sido atribuída ao acúmulo de lipídios nas paredes arteriais. De fato, a presença de uma estria gordurosa devido ao acúmulo de células espumosas é um estágio inicial desse processo. Embora essa alteração seja observada em indivíduos jovens, seu curso subsequente é imprevisível, pois pode permanecer como uma lesão quiescente ou progredir para uma placa ateromatosa[34].

As células mieloides desempenham um papel importante no desenvolvimento da aterosclerose. Após o recrutamento por meio do endotélio danificado, os monócitos sofrem diferenciação em células dendríticas e macrófagos pró-inflamatórios dentro do subendotélio[31,36].

As células dendríticas atuam como um elo intermediário entre a resposta imune inata inicial e a resposta imune adaptativa subsequente, desencadeada pela apresentação de antígenos encontrados dentro das placas ateroscleróticas[37].

Os macrófagos contribuem para a progressão da doença, produzindo enzimas proteolíticas, acumulando lipídios intracelulares e secretando citocinas. A formação de um núcleo necrótico observado no ateroma ocorre devido ao acúmulo de macrófagos não fagocitados e seus detritos, tornando a lesão mais suscetível à ruptura[34,36]. Outras células que promovem a progressão da placa, desestabilização e trombose são os neutrófilos. Eles conseguem isso com a liberação de armadilhas extracelulares de neutrófilos, da secreção de espécies reativas de oxigênio (ROS) e de sua capacidade de atrair monócitos pró-inflamatórios para a parede arterial[37,38].

Outra via que tem sido estudada nos últimos anos é a formação do inflamossomo NLRP3 (NACHT, LRR e domínios PYD contendo proteína-3) em macrófagos, após a ativação de lipídios modificados, levando à produção de IL-1β madura, uma etapa fundamental no processo de sinalização inflamatória[39]. Os linfócitos também orquestram um estágio importante da resposta imune no ateroma por meio da resposta Th1. Essa resposta é caracterizada pela produção de citocinas como IFN-y e TNF-a, que induzem a ativação de macrófagos e a liberação de fatores vasoativos (por exemplo, óxido nítrico) e mediadores pró-inflamatórios[34]. Existem outros subtipos de células T (Th2, Th17 e Treg) que participaram da aterosclerose, mas seus papéis são menos bem definidos[36].

As citocinas também têm um papel relevante na patogênese da aterosclerose. Várias células imunes mencionadas, quando ativadas, secretam citocinas inflamatórias como interferon-γ, interleucina-1β e fator de necrose tumoral-α. Essas citocinas, por sua vez, estimulam a produção de quantidades substanciais de interleucina-6 (IL-6). A IL-6 cria um ambiente que favorece a produção em larga escala de reagentes de fase aguda pelo fígado, como proteína C-reativa (PCR), amiloide A sérico e fibrinogênio[31,33].

Indivíduos com síndrome metabólica e obesidade normalmente apresentam uma produção aumentada de adipocinas, o que também pode potencializar a resposta inflamatória do corpo. Esse ambiente inflamatório hostil pode ter efeitos prejudiciais nas lesões ateroscleróticas, levando à sua desestabilização, ruptura de placa, trombose e eventos isquêmicos subsequentes[31].

Durante décadas, houve um interesse significativo no estudo do uso de biomarcadores para avaliar processos inflamatórios. Altos níveis de proteína C-reativa de alta sensibilidade (hs-CRP) e IL-6 demonstraram estar fortemente associados a eventos vasculares[40]. No entanto, a PCR é produzida pelo fígado e provavelmente representa a via final de ativação de IL-1/IL-6. Por isso, é improvável que contribua diretamente para a ocorrência de eventos como síndrome coronariana aguda (SCA)[35]. Apesar disso, a hs-CRP surgiu como um biomarcador relevante e tem sido estudada como um complemento na previsão do risco geral de DCV[41,42].

Dados de um estudo mostraram que em uma população de pacientes com alto risco de ou com aterosclerose, a hs-CRP foi um preditor mais forte de eventos cardiovasculares, morte cardiovascular e morte por todas as causas do que o risco de colesterol residual (medido pelo colesterol de lipoproteína de baixa densidade). Isso destaca a utilidade potencial da hs-CRP como uma ferramenta prognóstica na avaliação do risco cardiovascular em DAC. Porém, é importante observar que, embora biomarcadores circulantes mensuráveis, como a hs-CRP, forneçam informações valiosas, eles são inerentemente de uso limitado em relação à localização e extensão da aterosclerose[43].

3. POTENCIAIS VIAS DE SINALIZAÇÃO RELACIONADAS À INFLAMAÇÃO

Uma dieta com baixo teor de gordura e medicamentos para reduzir os níveis de colesterol são os tratamentos mais comuns da aterosclerose. No entanto, os resultados clínicos de seu uso não têm sido ideais. O principal fator que limita o avanço dos atuais medicamentos anti- aterosclerose é sua falta de especificidade. Sabe-se que o metabolismo alterado do colesterol, o estresse oxidativo, a hipóxia, a apoptose e a necrose celular têm papéis significativos no desenvolvimento da aterosclerose dentro de seu microambiente imunológico. Assim, remodelar o microambiente aterosclerótico pode reduzir a aterosclerose[44].

3.1 Vias inflamatórias

3.1.1 Via de sinalização da proteína 3

A EA é uma doença inflamatória crônica cuja iniciação e progressão são influenciadas por vários mediadores inflamatórios. A identificação de alvos para reduzir eficazmente a

inflamação pode auxiliar no desenvolvimento de novas técnicas para reduzir a incidência de eventos cardiovasculares e os riscos associados às paredes dos vasos ateroscleróticos[44].

A ativação aberrante do inflamossomo e a liberação de IL-1β aceleram o desenvolvimento de lesões de aterosclerose em camundongos. Essas lesões podem ser bastante reduzidas pela inibição farmacológica de NLRP3 e IL-1β. Tumurkhuu et al[45] mostraram que a IL-1β induzida pelo inflamossomo NLRP3 suprime o efluxo de colesterol mediado pelo transportador de cassete de ligação de ATP A1 (ABCA1) ao regular negativamente o receptor Gpr109a, que controla a expressão de ABCA1. A IL-1 é composta de duas citocinas primárias, IL-1α e IL-1β; sendo esta última um importante mediador pró-inflamatório da aterosclerose.

O inflamossomo NLRP3 serve como uma plataforma para ativação da pró-caspase-1 para caspase-1 e facilita o processamento de seus substratos, incluindo a pró-IL-1β. Subsequentemente, a IL-1β bioativa madura é liberada. Nos estágios iniciais da inflamação sistêmica, a IL-1β é a citocina pró-inflamatória que desencadeia a produção de vários outros mediadores inflamatórios, como IL-6 e fator de necrose tumoral-α (TNF-α). Por isso, ao direcionar o inflamossomo NLRP3, IL-1β, e seus mediadores inflamatórios a jusante (IL-6 e TNF-α), a progressão da aterosclerose pode ser inibida. Existem três estratégias principais que podem ser usadas para ajudar a prevenir a progressão da aterosclerose, sendo a primeira a redução do nível de IL-1β reprimindo o inflamossomo NLRP3 dinâmico. Essa estratégia terapêutica direcionada à via de sinalização do inflamossomo representa um passo importante em direção à aplicação clínica. O estudo CANTOS confirmou que a ativação do inflamossomo é uma causa e não uma consequência da trombose aterosclerótica. À medida que os medicamentos que têm como alvo a IL-1 entram em ensaios clínicos, os pesquisadores se deparam com novos desafios e oportunidades[46].

A segunda estratégia é a inibição dos receptores de IL-1 para restringir ou cancelar a atividade da IL-1β, enquanto a terceira corresponde à supressão da atividade de fatores pró-inflamatórios secundários (IL-6, TNF-α), para diminuir as respostas inflamatórias nas células. Por exemplo, o ziltivekimab é um anticorpo monoclonal totalmente humano que reduz a inflamação em todo o corpo ao inibir a IL-6. Os resultados do ensaio clínico de fase II randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, RESCUE, indicaram que o ziltivekimab reduziu significativamente vários biomarcadores inflamatórios associados à aterosclerose[47].

3.1.2 Reguladores moleculares da inflamação Proproteína Convertase Subtilisina/Kexina tipo 9 (PCSK9)

PCSK9 é um membro da família da pró-proteína convertase e suporta funções aterogênicas autonomamente, por meio de seus efeitos regulatórios nos níveis de lipídios plasmáticos. O catabolismo da lipoproteína de baixa densidade (LDL) é inibido, e os níveis plasmáticos de colesterol LDL são aumentados à medida que a PCSK9 circulante se liga ao receptor de LDL (LDLR) e o direciona para a degradação lisossomal dentro das células. Como resultado, esforços foram feitos para aumentar a expressão de LDLR e diminuir os níveis plasmáticos de LDL-C, usando PCSK9 como um alvo terapêutico. Estratégias para inibir PCSK9 incluem silenciamento de genes e o uso de peptídeos miméticos e anticorpos monoclonais[48].

Em 2015, a FDA aprovou o uso clínico de dois anticorpos monoclonais totalmente humanizados: evolocumabe e alirocumabe. Desde então, os anticorpos monoclonais PCSK9 têm mostrado uma tendência crescente e agora incluem 1B20, bococizumabe, JS002 e frovocimabe/LY3015014. Entre eles, os anticorpos bococizumabe e frovocimabe demonstraram reduzir os níveis de LDL-C da mesma maneira que o alirocumabe e o evolocumabe[49]. Inclisiran, uma classe de inibidor baseado em siRNA, foi encontrado para atingir a degradação do mRNA da PCSK9 e reduzir os níveis de PCSK9. Ele recebeu aprovação da FDA em 2021 para redução do colesterol por injeção subcutânea[50].

Além disso, o MK-0616 (Merck), um inibidor de peptídeo macrocíclico oral para o tratamento da hipercolesterolemia, demonstrou reduzir com segurança e eficácia os níveis de colesterol LDL plasmático em pacientes com hipercolesterolemia de maneira dose-dependente em ensaios clínicos de Fase II[51].

Receptores Ativados por Protease

A sinalização celular em placas ateroscleróticas pode ser mediada por receptores ativados por protease (PARs) e, até o momento, quatro isoformas foram descobertas (PAR1-4). A trombina e o fator X ativado são duas proteases que podem ativar o PAR tanto sistemicamente quanto em locais de lesão. Após ativar o PAR e sua sinalização a jusante, essas proteases podem causar vários efeitos, incluindo efeitos pró-inflamatórios e hipercoagulabilidade, dependendo do tipo de protease, PAR ativado e localização da ativação. As reações pró-

inflamatórias são observadas principalmente após a ativação do PAR1 e PAR2, enquanto a hipercoagulabilidade é mediada principalmente pelo PAR1 e PAR4. Com base nesse papel fisiopatológico e suas contribuições para a aterosclerose, as vias de sinalização do PAR podem ser inibidas para ajudar a evitar eventos cardiovasculares[52].

3.2 Alvos terapêuticos celulares

3.2.1 Células endoteliais

Os principais eventos nos estágios iniciais da aterosclerose incluem disfunção endotelial e estimulação inflamatória das células endoteliais (CE). Por meio da produção de mediadores como ativador do plasminogênio tecidual, prostaciclina, NO e antitrombina III, as CEs servem como guardiãs da homeostase vascular, pois previnem a coagulação sanguínea, ativação plaquetária e aderência e infiltração de leucócitos. O equilíbrio entre vasodilatação e vasoconstrição é perturbado quando as CEs são danificadas, resultando em eventos que podem piorar a aterosclerose. Ao considerar CEs ativadas em placas ateromatosas, os alvos ativos disponíveis podem incluir moléculas de adesão expressas, como E-selectinas, molécula de adesão celular vascular 1 (VCAM-1) e molécula de adesão intercelular 1 (ICAM-1)[53].

3.2.2 Monócitos

O início da imunidade adaptativa e a regulação das respostas imunes inatas são mediados por populações de monócitos circulantes e dinâmicas, que são mais fáceis de atingir terapeuticamente do que as células imunes residentes no tecido. A dupla quimiocina/receptor de quimiocina proteína quimiotática de monócitos 1 (MCP-1)/receptor de quimiocina CC-2 é necessária para o recrutamento vascular de monócitos inflamatórios. Além disso, os monócitos secretam MCP-1, cujo nível de expressão é alto em placas ateroscleróticas[54].

O desenvolvimento de estratégias terapêuticas para inibir a secreção de MCP-1, inibindo assim a quimiotaxia de monócitos, pode ser uma abordagem terapêutica eficaz para aterosclerose. Yin et al[55] prepararam microcápsulas derivadas de levedura para a administração de bindarit, um inibidor sintético específico de MCP-1, para o tratamento de aterosclerose. Além disso, Leuschner et al[56] suprimiram CCR2 expresso em células inflamatórias, usando siRNA carregado com lipossomas, enquanto a exclusão da linha germinativa de CCR2 ou MCP-1 melhora a doença. O número de monócitos e macrófagos no local das placas ateroscleróticas diminuiu drasticamente após três semanas de injeção de camundongos ApoE −/− e o tamanho das lesões da raiz aórtica foi diminuído.

3.2.3 Macrófagos

A maioria dos tecidos do corpo contém macrófagos residentes no tecido, e a diversidade dos ambientes teciduais nos quais eles residem leva à heterogeneidade fenotípica e funcional. Os macrófagos M1 ativados são ativados por citocinas derivadas do tipo 1 do T auxiliar, como o interferon (IFN)-γ e o lipopolissacarídeo. Eles produzem citocinas pró-inflamatórias, como IL-12, IL-23 e TNF-α, bem como quimiocinas (CCL5, CXCL9, CXCL10 e CXCL5), que aumentam o estado inflamatório. Os macrófagos surgiram como alvos principais nas terapias de aterosclerose, devido ao seu papel no desenvolvimento e remissão de lesões ateroscleróticas[57].

3.2.4 Células apoptóticas

A apoptose é um tipo de morte celular programada, e as células apoptóticas no corpo são removidas principalmente por fagócitos, principalmente macrófagos, via eferocitose. A eferocitose completa e eficaz pode remover células apoptóticas do organismo em tempo hábil, o que é importante para manter a homeostase em condições fisiológicas normais e restaurá-la em condições de doença. Embora a morte celular programada aumente durante a aterosclerose, as células apoptóticas nos estágios iniciais da aterosclerose podem ser removidas com eficiência pelo sistema de eferocitose[58].

No entanto, à medida que a doença progride, esse equilíbrio é perturbado e os macrófagos doentes são incapazes de remover as lesões e as células apoptóticas das placas ateroscleróticas. Embora os mecanismos que impulsionam essa patologia continuem sendo uma área de pesquisa ativa, dados sugerem que as alterações na expressão de moléculas de sinalização associadas à eferocitose são o mecanismo predominante que leva à disfunção da eferocitose. Por exemplo, Prakash et al. determinaram uma função mecanicista para o músculo 2 da piruvato quinase específica do mieloide no controle da inflamação dos macrófagos,

eferocitose, provavelmente via LRP-1 e, portanto, aterosclerose. Visar o PKM2 nuclear pode, portanto, ser uma estratégia viável para retardar o crescimento de lesões ateroscleróticas[59].

3.3 MicroRNAs (miRNAs)

Os miRNAs desempenham um papel na fisiopatologia da aterosclerose por meio da regulação de genes relacionados, bem como da regulação pós-transcricional da expressão gênica. Assim, ao influenciar os níveis de proteínas sintetizadas dentro das células, eles podem desempenhar um papel importante na promoção da desregulação que afeta as CEs, os glóbulos brancos e as células musculares lisas, iniciando e aumentando assim o crescimento de placas ateroscleróticas. A necessidade do desenvolvimento de novos métodos para combater a aterosclerose chamou a atenção para os meios pelos quais regulamos a inflamação das CEs e ajudou a identificar novos alvos terapêuticos possíveis para a aterosclerose. Estes incluem miR-31 e miR-17-3p que regulam a ativação das CEs, inibindo diretamente a produção de E-selectina e ICAM-1[60].

Além disso, os miRNAs são reguladores-chave na homeostase do colesterol, regulando mediadores inflamatórios e prevenindo a ruptura da placa. Por exemplo, miR-33a e miR-33b atuam como inibidores pós-transcricionais da expressão ABCA1 e ABCG1 em macrófagos, resultando em um efluxo reduzido de colesterol para HDL[60].

4. TERAPIAS ANTI-INFLAMATÓRIAS QUE REDUZEM OS DESFECHOS CARDIOVASCULARES

4.1 Canaquinumabe

O primeiro grande estudo a questionar a inflamação e seu impacto nos desfechos cardiovasculares rígidos em um grande coletivo clínico foi o Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcome Study (CANTOS). Nele, mais de 10.000 pacientes na fase estável após uma síndrome coronária aguda – representando uma população de risco muito alto – foram rastreados para inflamação residual após inicializar um tratamento médico padrão, incluindo terapia de redução de lipídios de moderada a alta intensidade[61].

Pacientes que excederam o limite de 2 mg/L hs-CRP foram randomizados para placebo ou receberam várias doses do anticorpo, canaquinumabe. Este anticorpo neutraliza o produto proteico do inflamasoma NLRP3, IL-1β. A intervenção com canaquinumabe levou a uma redução significativa no desfecho primário composto por IM não fatal, AVC não fatal e morte cardiovascular em cerca de 15%[61].

Em uma análise post hoc mostrou que entre o coletivo de aproximadamente 4.000 pacientes que normalizaram seus níveis de hs-CRP após a primeira dose, o canaquinumabe resultou em uma redução muito maior de eventos, incluindo uma diminuição de 30% na mortalidade geral[62]. O estudo CANTOS também revelou uma redução significativa de até 60% da incidência de câncer de pulmão fatal[61].

4.2 Colchicina

A princípio, a colchicina foi contava propriedades ateroprotetoras. Em estudo inicial, o ensaio Low-Dose Colchicine (LoDoCo), Nidorf et al[63] mostraram em um pequeno coletivo de 532 pacientes, com DAC preexistente, que o tratamento com colchicina resultou em uma redução do desfecho primário de SCA, parada cardíaca fora do hospital ou AVC isquêmico não cardioembólico em um acompanhamento médio de 3 anos.

A colchicina passou por uma nova fase após mostrar seus efeitos no tratamento de condições inflamatórias como a pericardite. Ela não apenas inibe a montagem dos microtúbulos, mas também atua como um agente anti-inflamatório ao inibir o inflamossomo NLRP3, resultando em uma diminuição dos níveis de proteína IL-1β e outros mediadores inflamatórios[64].

Dois grandes ensaios clínicos investigando a colchicina em coletivos cardiovasculares de alto risco apresentaram resultados positivos, garantindo sua aplicação clínica. No estudo LoDoCo2, os pesquisadores objetivaram confirmar os efeitos benéficos do estudo LoDoCo em uma coorte maior com maior risco. Um total de 5.522 pacientes com síndrome coronariana crônica foram randomizados para receber 0,5 mg de colchicina diariamente ou placebo. Após um acompanhamento mediano de 28,6 meses, o grupo colchicina registrou uma redução significativa de 31% do desfecho composto primário de IM, AVC, revascularização coronária e morte cardiovascular. Porém, esse estudo não mediu valores de pressão arterial, níveis de lipídios, PCR e outros parâmetros que limitam a exploração do mecanismo subjacente desse efeito benéfico[65].

No Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial (COLCOT), 4.745 pacientes, que sofreram um IM há menos de 30 dias, também foram randomizados para colchicina na dose de 0,5 mg por dia ou para placebo. Após um acompanhamento mediano de 22,6 meses, a colchicina reduziu significativamente o desfecho primário composto de morte por causas cardiovascular, parada cardíaca ressuscitada, IM, AVC ou hospitalização urgente por angina, levando à revascularização coronária em 22%. Isso foi impulsionado por uma redução de 50% nas admissões hospitalares, que exigiram revascularização urgente e quase não proporcionou eventos adversos. Os níveis de PCR não caíram mais rapidamente no grupo colchicina em comparação ao grupo placebo. Mas, os níveis basais de PCR foram elevados, devido à recuperação do IM, e a resolução da elevação aguda de PCR pode obscurecer uma ação anti-inflamatória da colchicina[66].

5. TERAPIAS ANTI-INFLAMATÓRIAS SEM EFEITOS CARDIOVASCULARES BENÉFICOS

5.1 Metotrexato

O metotrexato é um metabólito antifolato usado como quimioterápico, e a terapia de baixa dose é usada para imunomodulação, por exemplo, em pacientes com artrite reumatoide. Nesse mesmo coletivo, análises retrospectivas mostraram eventos cardiovasculares reduzidos[67]. O estudo Cardiovascular Inflammation Reduction Trial (CIRT)[68] buscou determinar se a terapia de baixa dose de metotrexato pode atingir benefício cardiovascular semelhante ao observado no CANTOS. Um grupo de pacientes de alto risco foi investigado, com diabetes tipo 2 adicional ou síndrome metabólica. Porém, os pacientes não foram pré-selecionados para hs-CRP elevado residual. Ao contrário do CANTOS, nenhum efeito no desfecho composto primário de IM não fatal, AVC não fatal e morte cardiovascular foi observado.

Considerando que a hs-CRP no CIRT foi em média de apenas 1,6 mg/L (vs. 4,2 mg/L no CANTOS) e que o tratamento não reduziu os níveis de IL-1β, IL-6 ou PCR (ao contrário do CANTOS), a falta de um efeito benéfico pode estar relacionada à baixa inflamação basal na coorte investigada e/ou ao direcionamento insuficiente das vias inflamatórias responsáveis pela redução do risco cardiovascular[68].

5.2 Corticosteroides

Os corticosteroides têm sido investigados desde a década de 1960, uma vez que sua função imunossupressora geral foi hipotetizada para suprimir a inflamação em pacientes com IM agudo. No entanto, uma meta-análise de ensaios clínicos randomizados e controlados relatou que a mortalidade não foi melhorada pelo tratamento com esteroides e a preocupação com a terapia com corticosteroides nesses pacientes foi referente a uma cicatrização inibida do miocárdio infartado, além do aumento do risco de ruptura cardíaca[69].

Em outro pequeno estudo, pacientes com artrite reumatoide ativa foram randomizados para prednisolona ou nenhuma prednisolona, e a espessura íntima-média da carótida, a prevalência de placas ateroscleróticas e a função endotelial não foram diferentes entre os grupos[70]. Por outro lado, um ensaio clínico randomizado, com 375 pacientes que receberam implante de stent coronário com ou sem tratamento concomitante com corticosteroides, apresentou uma melhora na sobrevida livre de eventos de morte cardiovasculares, IM e revascularização do vaso-alvo em 1 ano[71].

5.3 Medicamentos anti-inflamatórios não esteroides

O interesse nos efeitos dos medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) na doença cardíaca aterosclerótica evoluiu na década de 2000. Mas, com exceção da aspirina, todos os AINEs testados não diminuíram, até aumentaram, o risco de IM. Por exemplo, uma análise de um registro nacional na Dinamarca, envolvendo quase 100.000 pacientes com primeiro IM identificou um risco aumentado de IM ou morte coronária durante 5 anos de acompanhamento naqueles administrados com AINEs vs. não usuários de AINEs[72].

Esse fenômeno pode estar relacionado ao fato de que a aspirina inibe não seletivamente a ciclooxigenase (COX) I e II, incluindo assim a inibição da COX I nas plaquetas, resultando em menos produção de tromboxano A2 e, portanto, inibição da agregação plaquetária. Em contraste, os inibidores seletivos da COX II inibem apenas a COX II, o que reduz a produção endotelial de prostaciclina e não afeta a agregação plaquetária. Assim, exceto pela aspirina, os AINEs não são recomendados para tratamento de dor de longo prazo em pacientes com doença cardiovascular aterosclerótica[72].

5.4 Antagonistas do TNF-α

A sinalização do TNF-α está envolvida na iniciação e progressão da aterosclerose. Agentes antagonizando o TNF-α são usados como terapias eficazes em doenças inflamatórias crônicas, como artrite reumatoide e doença inflamatória intestinal. Uma revisão sistemática avaliou o efeito dos bloqueadores do TNF-α na progressão da aterosclerose subclínica em pacientes com artrite inflamatória. A análise sugere que antagonizar o TNF-α foi eficaz na prevenção ou mesmo na reversão da espessura íntima-média nesta coorte de pacientes. Em modelos murinos de aterosclerose, o tratamento com o receptor TNF I solúvel recombinante ou o anticorpo monoclonal infliximabe reduziu o tamanho da lesão da placa e/ou melhorou a função endotelial[73,74].

Apesar da inibição bem-sucedida da inflamação sistêmica, o tratamento com um anticorpo monoclonal anti-TNF-α aumentou a carga da placa e a inflamação vascular e diminuiu os marcadores de estabilidade da placa[75]. Dados de ensaios clínicos randomizados, que avaliaram os resultados cardiovasculares em resposta ao bloqueio do TNF-α, ainda não estão disponíveis, deixando o uso potencial desta abordagem terapêutica em aberto. O pouco interesse em testar esta estratégia anti-inflamatória pode estar relacionada à observação de maiores taxas de mortalidade e hospitalização por insuficiência cardíaca no estudo ATTACH, especialmente no grupo que estava recebendo a dose mais alta de infliximabe[76].

6. Novos alvos futuros

6.1 Inibição da sinalização de IL-6

Dados pré-clínicos e clínicos sugerem que medicamentos que visam a sinalização de IL-1β/IL-6 alcançam resultados positivos. Estudos piloto sugerem que a intervenção específica da sinalização de IL-6 e, portanto, a jusante de IL-1β também pode gerar efeitos cardiovasculares benéficos. No estudo RESCUE, 264 indivíduos com hs-CRP elevado e DRC, uma população com alto risco cardiovascular, foram randomizados para receber o anticorpo monoclonal bloqueador de IL-6 totalmente humanizado, ziltivekimab ou placebo. Após 12 e 24 semanas, o grupo ziltivekimab mostrou biomarcadores de inflamação e trombose significativamente reduzidos relevantes para a aterosclerose[47].

Com base nesses dados, a condução de um estudo de resultados cardiovasculares em larga escala, avaliando o efeito do ziltivekimab em pacientes com DRC, aumento de hs-CRP e DCV estabelecida já foi anunciada. No estudo ASSessing the effect of Anti-IL-6 treatment in MI (ASSAIL-MI), 199 pacientes com IM agudo foram aleatoriamente submetidos a tratamento com tocilizumabe (antagonista do receptor de IL-6; infusão única imediata de 280 mg) ou tratamento com placebo. O índice de salvamento miocárdico, medido por ressonância magnética e definido como a proporção do miocárdio em risco salva pelo tratamento após intervenção coronária percutânea, foi significativamente melhorado pelo tratamento com tocilizumabe[77].

Em uma análise de subgrupo pré-especificada, foi descoberto que pacientes com episódios isquêmicos com duração superior a 3 horas antes da intervenção coronária percutânea tiveram um efeito mais significativo com tocilizumabe. Embora a redução do índice de salvamento miocárdico tenha sido bastante pequena e a coorte tenha sido limitada em tamanho, os resultados desses dois ensaios, que avaliaram os efeitos da interferência da IL-6, podem prever uma expansão promissora da intervenção anti-inflamatória como uma estratégia de tratamento de pacientes coronários estáveis para isquemia miocárdica aguda, uma área de considerável relevância clínica. Embora os mecanismos de ação possam ser diferentes entre a SCA e crônica, esses resultados devem promover ensaios clínicos em larga escala, investigando o efeito da interferência da IL-6 em desfechos cardiovasculares rígidos[77].

6.2 Inibição de NLRP3

Estudos pré-clínicos em modelos animais de grande porte estão disponíveis sobre a inibição específica do inflamossomo NLRP3. O MCC950 é um novo inibidor seletivo de inflamossomo NLRP3 de molécula pequena[78]. Comparado com placebo, o tratamento com MCC950 reduziu o tamanho do infarto e preservou a função cardíaca em um estudo translacional randomizado e cego, realizado em porcos landrace, submetidos a 75 minutos de oclusão transitória por balão, seguido por 7 dias de reperfusão[79]. Esses dados estão de acordo com o conceito de que a intervenção anti-inflamatória atenua o dano miocárdico em resposta à isquemia-reperfusão e sugere que a inibição do NLRP3 pode ser outra abordagem anti-inflamatória promissora para atenuar a carga da DCV[80].

6.3 Vacinação contra aterosclerose

A resposta inflamatória na aterosclerose atrai células da imunidade inata, mas também adaptativa, para as placas, incluindo células T e células B, indicando a existência de um componente de autoimunidade na patogênese da aterosclerose[81]. Como a aterosclerose é acompanhada por anticorpos de imunoglobulina G contra LDL, LDL oxidado e apoB, e como uma população de células T com fenótipos ainda distintos reconhece apoB-100 em partículas de LDL oxidadas, a apoB como uma proteína central do colesterol LDL parece ser o antígeno conhecido mais proeminente na aterosclerose[82,84].

Outros antígenos, como proteínas de choque térmico, vírus distintos e antígenos ainda não identificados, foram propostos para desempenhar um papel na aterogênese[85,86]. O aumento das interações entre células T e células apresentadoras de antígeno dentro da placa, da maturação de células T em células T experientes em antígeno e a expansão clonal de células T lesionais também indicam a presença de vários antígenos no interior da placa[87,88]. Com base na descoberta de um componente autoimune na aterosclerose, o conceito evoluiu de que a imunização com LDL ou com peptídeos de apoB pode prevenir a aterosclerose, induzindo ou mantendo as características da imunidade protetora contra ApoB[89].

Parte da resposta autoimune transmite efeitos ateroprotetores, incluindo células T reguladoras (Tregs) que secretam IL-10 anti-inflamatória, TGF-β estabilizador de placa e que suprimem a proliferação de células T efetoras pró-inflamatórias[90-92]. Foi relatado que um efeito protetor da vacinação com LDL exerce efeitos ateroprotetores em uma variedade de espécies, além de usar várias preparações, vias e adjuvantes distintos de LDL8[6,93].

As respostas imunes consideradas responsáveis por esses efeitos protetores incluem Tregs e secreção de IL-10. Dados sugerem que o sistema imunológico humano reconhece fragmentos de apoB100 já na ausência de aterosclerose manifesta, evidenciado por uma resposta imune que inclui Tregs protetores. Embora esses Tregs sejam mantidos de forma semelhante, mesmo após o início da aterosclerose, uma proliferação de células T TH1 patogênicas pode alimentar o desenvolvimento de placas ateroscleróticas. Por isso, uma estratégia válida pode residir na tentativa de manter o sistema imunológico tolerogênico em relação a esses epítopos aterogênicos[82].

Atualmente, a tradução da vacinação em humanos é complicada pela definição de uma forma e dose apropriadas de aplicação da vacina, falta de dados sobre segurança e respostas imunes desejáveis em humanos e identificação de indivíduos que podem se beneficiar mais da vacinação antiaterosclerótica. No entanto, essa abordagem pode representar uma estratégia terapêutica futura com potenciais efeitos de longo prazo para reduzir a carga da aterosclerose[89].

7. GESTÃO DE FATORES DE RISCO CARDIOVASCULAR

Aumento da inflamação e imunidade alterada são mecanismos fundamentais que contribuem para a aterogênese. Intervenções anti-inflamatórias ou imunomoduladoras representam estratégias terapêuticas clinicamente aplicáveis e eficazes para reduzir a progressão e complicações da aterosclerose. Dado que os fatores de risco tradicionais impulsionam a inflamação – entre outros mecanismos patogênicos –, a gestão intensiva de fatores de risco é fundamental para atenuar a inflamação e o risco de complicações ateroscleróticas[94].

Considerando que os fatores de risco individuais são distribuídos de forma desigual entre as pessoas, a estratificação de risco individual é uma etapa inicial integral para decisões terapêuticas, seguida por terapia personalizada de fatores de risco individuais. As estratégias recomendadas pelas diretrizes gerais incluem mudanças no estilo de vida, terapia antitrombótica e terapia de redução de lipídios de alta intensidade, preferencialmente usando estatinas[94].

No caso de diabetes mellitus tipo 2, que é uma doença inflamatória de baixo grau e pode, portanto, representar uma classe própria de risco cardiovascular, novos medicamentos antidiabéticos, como inibidores do transportador ligado a glicose-sódio 2 (SGLT2i) ou agonistas do receptor do peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1RA), para os quais resultados cardiovasculares benéficos foram demonstrados, devem ser administrados[94].

De fato, o GLP-1RA, e também o SGLT2i, demonstrou mitigar diretamente a inflamação vascular e a aterosclerose, incluindo mecanismos como interferência no inflamossomo NLRP3, diminuição da sinalização do TNF, aumento da biodisponibilidade do NO, diminuição da infiltração de leucócitos vasculares, promoção da polarização de macrófagos em direção a um fenótipo anti-inflamatório, atenuação do estresse oxidativo vascular e diminuição da expressão de moléculas de adesão vascular, entre outros mecanismos[95,96].

No caso de DRC, a administração de SGLT2i é capaz de reduzir desfechos renais rígidos em indivíduos com ou sem diabetes, e o tratamento de indivíduos com hipertensão deve ser iniciado com o uso de um bloqueador do sistema renina-angiotensina, em combinação com um bloqueador do canal de cálcio ou diurético. 7475 O início dessas terapias padrão deve ser seguido pela avaliação do risco residual individual, usando biomarcadores ou medições de metabólitos para permitir uma terapia de redução de risco personalizada e ótima. Se os níveis de LDL alvo não foram alcançados, ou seja, o risco lipídico residual permanece, a adição de inibidores de PCSK9 reduzirá ainda mais os níveis de LDL, demonstrando reduzir eventos cardiovasculares quando administrados em adição à terapia com estatina[97,98].

Além disso, os níveis aumentados restantes de triglicerídeos devem ser reduzidos abaixo de 150 mg/dL. A terapia específica de níveis aumentados de Lp(a) representa outra meta razoável, uma vez que essas intervenções tenham se mostrado eficazes em ensaios clínicos de fase III. Terapia antiplaquetária dupla prolongada, usando aspirina e ticagrelor, e terapia de baixa dose, usando novos anticoagulantes orais – a exemplo de rivaroxabana 2,5 mg, duas vezes ao dia – podem ser consideradas para gerenciar o risco trombótico residual, embora nenhum biomarcador ou pontuação simples esteja atualmente disponível para indicar tal risco residual[97,98].

Um risco inflamatório residual está presente se os níveis de hs-CRP permanecerem maiores que 2 mg/L, apesar do tratamento de outros fatores de risco. Com base nas evidências disponíveis, isso pode justificar uma intervenção anti-inflamatória específica, com o uso de colchicina ou imunomodulação com agentes inibidores de IL, como canaquinumabe[99]. A vacinação contra a aterosclerose é uma abordagem atraente para o futuro gerenciamento de risco cardiovascular[100].

REFERÊNCIAS

1. Frostegård J. Immunity, atherosclerosis and cardiovascular disease. BMC Med. 2013;11:1–13.

2. Pothineni NVK, Subramany S, Kuriakose K, Shirazi LF, Romeo F, Shah PK, et al. Infections, atherosclerosis, and coronary heart disease. Eur Heart J. 2017;38:3195–201.

3. Yarchoan M, Xie SX, Kling MA, Toledo JB, Wolk DA, Lee EB, et al. Cerebrovascular atherosclerosis correlates with Alzheimer pathology in neurodegenerative dementias. Brain. 2012;135:3749–56.

4. Holmstedt CA, Turan TN, Chimowitz MI. Atherosclerotic intracranial arterial stenosis: risk factors, diagnosis, and treatment. Lancet Neurol. 2013;12:1106–14.

5. Falk E. Pathogenesis of atherosclerosis. J Am Coll Cardiol. 2006;47:C7–C12.

6. Sima AV, Stancu CS, Simionescu M. Vascular endothelium in atherosclerosis. Cell Tissue Res. 2009;335:191–203.

7. Bentzon JF, Otsuka F, Virmani R, Falk E. Mechanisms of plaque formation and rupture. Circ Res. 2014;114:1852–66.

8. van der Wal AC. Becker AE. Atherosclerotic plaque rupture–pathologic basis of plaque stability and instability. Cardiovasc Res. 1999;41:334–44.

9. Wolberg AS, Rosendaal FR, Weitz JI, Jaffer IH, Agnelli G, Baglin T, et al. Venous thrombosis. Nat Rev Dis Prim. 2015;1:1–17.

10. Holvoet P, Collen D. Thrombosis and atherosclerosis. Curr Opin Lipidol. 1997;8:320–8.

11. Dutta P, Courties G, Wei Y, Leuschner F, Gorbatov R, Robbins CS, et al. Myocardial infarction accelerates atherosclerosis. Nature. 2012;487:325–9.

12. Mattila K, Valtonen V, Nieminen MS, Asikainen S. Role of infection as a risk factor for atherosclerosis, myocardial infarction, and stroke. Clin Infect Dis. 1998;26:719–34.

13. Koltsova EK, Hedrick CC, Ley K. Myeloid cells in atherosclerosis: a delicate balance of anti-inflammatory and proinflammatory mechanisms. Curr Opin Lipidol. 2013;24:371–80.

14. Libby P, Tabas I, Fredman G, Fisher EA. Inflammation and its resolution as determinants of acute coronary syndromes. Circ Res. 2014;114:1867–79.
15. Sun J, Singh P, Shami A, Kluza E, Pan M, Djordjevic D, et al. Spatial transcriptional mapping reveals site-specific pathways underlying human atherosclerotic plaque rupture. J Am Coll Cardiol. 2023;81:2213–27.

16. Lu Y, Cui X, Zhang L, Wang X, Xu Y, Qin Z, et al. The functional role of lipoproteins in atherosclerosis: novel directions for diagnosis and targeting therapy. Aging Dis. 2022;13:491.

17. Chen Z, Ichetovkin M, Kurtz M, Zycband E, Kawka D, Woods J, et al. Cholesterol in human atherosclerotic plaque is a marker for underlying disease state and plaque vulnerability. Lipids Health Dis. 2010;9:1–8.

18. Nordestgaard BG. Triglyceride-rich lipoproteins and atherosclerotic cardiovascular disease: new insights from epidemiology, genetics, and biology. Circ Res. 2016;118:547–63.

19. Pentikäinen M, Öörni K, Ala-Korpela M, Kovanen P. Modified LDL–trigger of atherosclerosis and inflammation in the arterial intima. J Intern Med. 2000;247:359–70.

20. de Winther MP, van Dijk KW, Havekes LM, Hofker MH. Macrophage scavenger receptor class A: A multifunctional receptor in atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2000;20:290–7.

21. de Villiers WJ, Smart EJ. Macrophage scavenger receptors and foam cell formation. J Leukoc Biol. 1999;66:740–6.

22. Fernández-Friera L, Fuster V, López-Melgar B, Oliva B, García-Ruiz JM, Mendiguren J, et al. Normal LDL-cholesterol levels are associated with subclinical atherosclerosis in the absence of risk factors. J Am Coll Cardiol. 2017;70:2979–91.

23. Drexel H, Amann FW, Beran J, Rentsch K, Candinas R, Muntwyler J, et al. Plasma triglycerides and three lipoprotein cholesterol fractions are independent predictors of the extent of coronary atherosclerosis. Circulation. 1994;90:2230–5.

24. Pirahanchi Y, Sinawe H, Dimri M. Biochemistry, LDL Cholesterol. StatPearls; 2018.

25. Zhang SH, Reddick RL, Piedrahita JA, Maeda N. Spontaneous hypercholesterolemia and arterial lesions in mice lacking apolipoprotein E. Science. 1992;258:468–71.

26. Young IS, McEneny J. Lipoprotein oxidation and atherosclerosis. Biochem Soc Trans. 2001;29:358–62.

27. Yoshida H, Kisugi R. Mechanisms of LDL oxidation. Clin Chim Acta. 2010;411:1875–82.
28. Boullier A, Bird DA, Chang MK, Dennis EA, Friedman P, Gillotte-Taylor K, et al. Scavenger receptors, oxidized LDL, and atherosclerosis. Ann N Y Acad Sci. 2001;947:214–23.

29. Nahrendorf M. Myeloid cell contributions to cardiovascular health and disease. Nat Med. 2018;24:711–20.

30. Hirata Y, Tabata M, Kurobe H, Motoki T, Akaike M, Nishio C, et al. Coronary atherosclerosis is associated with macrophage polarization in epicardial adipose tissue. J Am Coll Cardiol. 2011;58:248–55.

31. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. N Engl J Med. 2005;352:1685–95.

32. Arbab-Zadeh A, Nakano M, Virmani R, Fuster V. Acute coronary events. Circulation. 2012;125:1147–56.

33. Ruparelia N, Choudhury R. Inflammation and atherosclerosis: What is on the horizon? Heart. 2020;106:80–5.

34. Falk E, Nakano M, Bentzon JF, Finn AV, Virmani R. Update on acute coronary syndromes: The pathologists' view. Eur Heart J. 2013;34:719–28.

35. Lawler PR, Bhatt DL, Godoy LC, Lüscher TF, Bonow RO, Verma S, et al. Targeting cardiovascular inflammation: Next steps in clinical translation. Eur Heart J. 2021;42:113–31.

36. Spagnoli LG, Bonanno E, Sangiorgi G, Mauriello A. Role of inflammation in atherosclerosis. J Nucl Med. 2007;48:1800–15.

37. Engelen SE, Robinson AJB, Zurke YX, Monaco C. Therapeutic strategies targeting inflammation and immunity in atherosclerosis: How to proceed? Nat Rev Cardiol. 2022;19:522–42.

38. Tucker B, Ephraums J, King TW, Abburi K, Rye KA, Cochran BJ. Impact of impaired cholesterol homeostasis on neutrophils in atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2023;43:618–27.

39. Soehnlein O, Libby P. Targeting inflammation in atherosclerosis—From experimental insights to the clinic. Nat Rev Drug Discov. 2021;20:589–610.

40. Koenig W. Persistent inflammatory residual risk despite aggressive cholesterol-lowering therapy: Further evidence fueling the dual target concept. Eur Heart J. 2020;41:2962–4.

41. 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;336:973–9.

42. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Inflammation in atherosclerosis. From pathophysiology to practice. J Am Coll Cardiol. 2009;54:2129–38.

43. Ridker PM, Bhatt DL, Pradhan AD, Glynn RJ, MacFadyen JG, Nissen SE. Inflammation and cholesterol as predictors of cardiovascular events among patients receiving statin therapy: A collaborative analysis of three randomised trials. Lancet. 2023;401:1293–301.

44. Kriszbacher I, Koppán M, Bódis J. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. N Engl J Med. 2005;353(4):429-30.

45. Tumurkhuu G, Dagvadorj J, Porritt RA, Crother TR, Shimada K, Tarling EJ, Erbay E, Arditi M, Chen S. Chlamydia pneumoniae Hijacks a Host Autoregulatory IL-1β Loop to Drive Foam Cell Formation and Accelerate Atherosclerosis. Cell Metab. 2018;28(3):432-448.e4.

46. Weber C, von Hundelshausen P. CANTOS Trial Validates the Inflammatory Pathogenesis of Atherosclerosis: Setting the Stage for a New Chapter in Therapeutic Targeting. Circ Res. 2017;121(10):1119-1121.

47. Ridker PM, Devalaraja M, Baeres FMM, Engelmann MDM, Hovingh GK, Ivkovic M, Lo L, Kling D, Pergola P, Raj D, Libby P, Davidson M; RESCUE Investigators. 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):2060-2069.

48. Momtazi-Borojeni AA, Jaafari MR, Banach M, Gorabi AM, Sahraei H, Sahebkar A. Pre-Clinical Evaluation of the Nanoliposomal antiPCSK9 Vaccine in Healthy Non-Human Primates. Vaccines (Basel). 2021;9(7):749.

49.Ridker PM, Revkin J, Amarenco P, Brunell R, Curto M, Civeira F, Flather M, et al. SPIRE Cardiovascular Outcome Investigators. Cardiovascular Efficacy and Safety of Bococizumab in High-Risk Patients. N Engl J Med. 2017;376(16):1527-1539.

50. Lamb YN. Inclisiran: First Approval. Drugs. 2021;81(9):1129.

51. Ballantyne CM, Banka P, Mendez G, Garcia R, Rosenstock J, Rodgers A, Mendizabal G, Mitchel Y, Catapano AL. Phase 2b Randomized Trial of the Oral PCSK9 Inhibitor MK-0616. J Am Coll Cardiol. 2023;81(16):1553-1564.

52. Borissoff JI, Spronk HM, ten Cate H. The hemostatic system as a modulator of atherosclerosis. N Engl J Med. 2011;364(18):1746-60.

53. Howe KL, Cybulsky M, Fish JE. The Endothelium as a Hub for Cellular Communication in Atherogenesis: Is There Directionality to the Message? Front Cardiovasc Med. 2022;9:888390.

54. Georgakis MK, Malik R, Björkbacka H, Pana TA, Demissie S, Ayers C, Elhadad MA, Fornage M, Beiser AS, Benjamin EJ, Boekholdt SM, Engström G, Herder C, Hoogeveen RC, Koenig W, Melander O, Orho-Melander M, Schiopu A, Söderholm M, Wareham N, Ballantyne CM, Peters A, Seshadri S, Myint PK, Nilsson J, de Lemos JA, Dichgans M. Circulating Monocyte Chemoattractant Protein-1 and Risk of Stroke: Meta-Analysis of Population-Based Studies Involving 17 180 Individuals. Circ Res. 2019;125(8):773-782.

55. Yin L, Peng C, Tang Y, Yuan Y, Liu J, Xiang T, Liu F, Zhou X, Li X, Biomimetic oral targeted delivery of bindarit for immunotherapy of atherosclerosis. Biomaterials Science. 2020; 8(13):3640–3648.

56. Leuschner F, Dutta P, Gorbatov R, Novobrantseva TI, Donahoe JS, Courties G, Lee KM, Kim JI, Markmann JF, Marinelli B, Panizzi P, Lee WW, Iwamoto Y, Milstein S, Epstein-Barash H, Cantley W, Wong J, Cortez-Retamozo V, Newton A, Love K, Libby P, Pittet MJ, Swirski FK, Koteliansky V, Langer R, Weissleder R, Anderson DG, Nahrendorf M. Therapeutic siRNA silencing in inflammatory monocytes in mice. Nature biotechnology. 2011;29:1005-1010.

57. Rhee I. Diverse macrophages polarization in tumor microenvironment. Arch Pharm Res. 2016;39(11):1588-1596.

58. Morioka S, Maueröder C, Ravichandran KS. Living on the Edge: Efferocytosis at the Interface of Homeostasis and Pathology. Immunity. 2019;50(5):1149-1162.

59. Doddapattar P, Dev R, Ghatge M, Patel RB, Jain M, Dhanesha N, Lentz SR, Chauhan AK. Myeloid Cell PKM2 Deletion Enhances Efferocytosis and Reduces Atherosclerosis. Circ Res. 2022;130(9):1289-1305.

60. Rayner KJ, Suárez Y, Dávalos A, Parathath S, Fitzgerald ML, Tamehiro N, Fisher EA, Moore KJ, Fernández-Hernando C. MiR-33 contributes to the regulation of cholesterol homeostasis. Science. 2010;328(5985):1570-3.

61. Ridker PM, MacFadyen JG, Thuren T, Everett BM, Libby P, Glynn RJCANTOS Trial Group. Effect of interleukin-1β inhibition with canakinumab on incident lung cancer in patients with atherosclerosis: exploratory results from a randomised, doubleblind, placebo-controlled trial. Lancet 2017;390(10105): 1833–1842.

62. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al; JUPITER Trial Study Group. Reduction in C-reactive protein and LDL cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: a prospective study of the JUPITER trial. Lancet 2009;373 (9670):1175–1182.

63.Nidorf SM, Eikelboom JW, Budgeon CA, Thompson PL. Low-dose colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease. J Am Coll Cardiol 2013;61(04):404–410.

64. ImazioM, NidorfM. Colchicine and the heart. Eur Heart J 2021;42 (28):2745–2760.

65. Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, et al; LoDoCo2 Trial Investigators. Colchicine in patients with chronic coronary disease. N Engl J Med 2020;383(19):1838–1847.

66. Tardif JC, Kouz S,Waters DD, et al. Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction. N Engl J Med 2019;381 (26):2497–2505.

67. Westlake SL, Colebatch AN, Baird J, et al. The effect of methotrexate on cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. Rheumatology (Oxford) 2010; 49(02):295–307.

68. Ridker PM, Everett BM, Pradhan A, et al; CIRT Investigators. Lowdose methotrexate for the prevention of atherosclerotic events. N Engl J Med 2019;380(08):752–762.
69. Giugliano GR, Giugliano RP, Gibson CM, Kuntz RE. Meta-analysis of corticosteroid treatment in acute myocardial infarction. Am J Cardiol 2003;91(09):1055–1059.

70. Hafström I, Rohani M, Deneberg S, Wörnert M, Jogestrand T, Frostegård J. Effects of low-dose prednisolone on endothelial function, atherosclerosis, and traditional risk factors for atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis–a randomized study. J Rheumatol 2007;34(09):1810–1816.

71. Ribichini F, Tomai F, De Luca G, et al; CEREA-DES investigators. Immunosuppressive therapy with oral prednisone to prevent restenosis after PCI. A multicenter randomized trial. Am J Med 2011;124(05):434–443.

72. Olsen AM, Fosbøl EL, Lindhardsen J, et al. Long-term cardiovascular risk of nonsteroidal anti-inflammatory drug use according to time passed after first-time myocardial infarction: a nationwide cohort study. Circulation 2012;126(16):1955–1963.

73. Brånén L, Hovgaard L, NitulescuM, Bengtsson E, Nilsson J, Jovinge S. Inhibition of tumor necrosis factor-alpha reduces atherosclerosis in apolipoprotein E knockout mice. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2004;24(11):2137–2142.

74. Tuleta I, França CN, Wenzel D, et al. Hypoxia-induced endothelial dysfunction in apolipoprotein E-deficient mice; effects of infliximab and L-glutathione. Atherosclerosis 2014;236(02):400–410.

75. Oberoi R, Vlacil AK, Schuett J, et al. Anti-tumor necrosis factor-α therapy increases plaque burden in amousemodel of experimental atherosclerosis. Atherosclerosis 2018;277:80–89.

76. Mann DL. Innate immunity and the failing heart: the cytokine hypothesis revisited. Circ Res 2015;116(07):1254–1268.

77. Broch K, Anstensrud AK, Woxholt S, et al. Randomized trial of interleukin-6 receptor inhibition in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2021;77 (15):1845–1855.

78. Coll RC, Robertson AA, Chae JJ, et al. A small-molecule inhibitor of the NLRP3 inflammasome for the treatment of inflammatory diseases. Nat Med 2015;21(03):248–255.

79. van Hout GP, Bosch L, Ellenbroek GH, 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(11):828–836.

80. Zahid A, Li B, Kombe AJK, Jin T, Tao J. Pharmacological inhibitors of the NLRP3 inflammasome. Front Immunol 2019;10:2538.
81.Jonasson L, Holm J, Skalli O, Bondjers G, Hansson GK. Regional accumulations of T cells, macrophages, and smooth muscle cells in the human atherosclerotic plaque. Arteriosclerosis 1986;6(02): 131–138.

82. Wolf D, Gerhardt T,Winkels H, et al. Pathogenic autoimmunity in atherosclerosis evolves from initially protective apolipoprotein B100-reactive CD4þ T-regulatory cells. Circulation 2020;142(13): 1279–1293.

83. Kimura T, Kobiyama K, Winkels H, et al. Regulatory CD4þ T cells recognize major histocompatibility complex class II moleculerestricted peptide epitopes of apolipoprotein B. Circulation 2018; 138(11):1130–1143.

84. Kimura T, Tse K, Sette A, Ley K. Vaccination to modulate atherosclerosis. Autoimmunity 2015;48(03):152–160.

85. Campbell LA, Rosenfeld ME. Infection and atherosclerosis development. Arch Med Res 2015;46(05):339–350.

86. Wolf D, Ley K. Immunity and inflammation in atherosclerosis. Circ Res 2019;124(02):315–327.

87. Paulsson G, Zhou X, Törnquist E, Hansson GK. Oligoclonal T cell expansions in atherosclerotic lesions of apolipoprotein E-deficient mice. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000;20(01):10–17.
88. Koltsova EK, Garcia Z, Chodaczek G, et al. Dynamic T cell-APC interactions sustain chronic inflammation in atherosclerosis. J Clin Invest 2012;122(09):3114–3126.

89. Kobiyama K, Saigusa R, Ley K. Vaccination against atherosclerosis. Curr Opin Immunol 2019;59:15–24.

90. Pinderski Oslund LJ, Hedrick CC, Olvera T, et al. Interleukin-10 blocks atherosclerotic events in vitro and in vivo. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1999;19(12):2847–2853.

91. Robertson AK, Rudling M, Zhou X, Gorelik L, Flavell RA, Hansson GK. Disruption of TGF-beta signaling in T cells accelerates atherosclerosis. J Clin Invest 2003;112(09):1342–1350.

92. Foks AC, Lichtman AH, Kuiper J. Treating atherosclerosis with regulatory T cells. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2015;35(02): 280–287.

93. Gisterå A, Hermansson A, Strodthoff D, et al. Vaccination against T-cell epitopes of native ApoB100 reduces vascular inflammation and disease in a humanized mouse model of atherosclerosis. J Intern Med 2017;281(04):383–397.

94. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al; LEADER Steering Committee LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2016;375(04): 311–322.

95. Liu L, Ni YQ, Zhan JK, Liu YS. The role of SGLT2 inhibitors in vascular aging. Aging Dis 2021;12(05):1323–1336 73 Ma X, Liu Z, Ilyas I, et al. GLP-1 receptor agonists (GLP-1RAs): cardiovascular actions and therapeutic potential. Int J Biol Sci 2021;17(08):2050–2068.

96. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. N Engl J Med 2020;383(15):1436–1446.

97. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J 2018;39(33):3021–3104.

98. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. N Engl J Med 2017;376 (18):1713–1722.

99. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, et al; ODYSSEY LONG TERM Investigators. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. N Engl J Med 2015;372(16): 1489–1499.

99. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al; CANTOS Trial Group. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. N Engl J Med 2017;377(12):1119–1131.

100. Ference BA, Bhatt DL, Catapano AL, et al. Association of genetic variants related to combined exposure to lower low-density lipoproteins and lower systolic blood pressure with lifetime risk of cardiovascular disease. JAMA 2019;322(14):1381–1391.

POTENCIAIS TERAPÊUTICOS DO RNA EM CARDIOLOGIA: UMA NOVA FRONTEIRA NO MANEJO DAS DOENÇAS CARDIOVASCULARES

Gabriel Mendes Horevicht Laporte Mascarenhas;
André de Caires Milet;
Diego Viana Sepulveda;
João Victor Scardini Moreira;
Lilian Cavalheiro de Almeida;
Natália Raissa Dias de Oliveira;
Rosecleide Meneses dos Santos Vitorini;
Wesley de Farias Silva;
Angela Cristina Ramos Guimarães de Faria;
Murilo Mallon

Resumo As doenças cardiovasculares (DCVs) continuam sendo a principal causa de morbidade e mortalidade no mundo, motivando a busca por terapias mais eficazes e personalizadas. Nos últimos anos, as terapias baseadas em RNA têm emergido como uma estratégia promissora para o tratamento de diversas condições cardiovasculares. Essas abordagens envolvem o uso de diferentes tipos de RNA, como RNA mensageiro (mRNA), RNA de interferência (RNAi), microRNA (miRNA) e oligonucleotídeos antisense, para modular a expressão gênica de maneira precisa. O avanço da biotecnologia e o desenvolvimento de sistemas de entrega mais seguros e eficientes permitiram a aplicação clínica de algumas dessas terapias, com resultados iniciais encorajadores. Entre os alvos terapêuticos estudados estão genes relacionados à dislipidemia, hipertensão arterial, insuficiência cardíaca e aterosclerose. Um exemplo notável é o uso de RNAi para inibir a expressão da proteína PCSK9, envolvida na regulação dos níveis de colesterol LDL, demonstrando eficácia na redução de eventos cardiovasculares. Além disso, terapias com miRNA têm mostrado potencial para regular processos inflamatórios, remodelamento cardíaco e angiogênese, fundamentais na fisiopatologia das DCVs. Apesar do progresso, desafios como a imunogenicidade, a estabilidade das moléculas de RNA e a especificidade da entrega ainda limitam a aplicação generalizada dessas terapias. Ensaios clínicos em andamento buscam validar a segurança e a eficácia dessas abordagens em populações maiores e em diferentes contextos clínicos. A perspectiva futura inclui o desenvolvimento de terapias combinadas, uso de RNA em edição gênica e estratégias personalizadas com base no perfil genético dos pacientes. Em resumo, as terapias com RNA representam uma fronteira inovadora na cardiologia, com o potencial de transformar a abordagem terapêutica das DCVs. A compreensão aprofundada dos mecanismos moleculares envolvidos e a superação dos desafios técnicos são fundamentais para a consolidação dessas terapias como parte do arsenal clínico na prática médica cardiovascular.

Palavras-chave: Terapia com RNA. Doenças cardiovasculares. Interferência por RNA. RNA mensageiro. Terapia genética.

1. TERAPIA GENÉTICA

A terapia genética corresponde a entrega de material genético em células ou tecidos para tratar doenças. Os genes introduzidos podem conferir novas funções, melhorar as existentes ou substituir variantes defeituosas por funcionais. Esse processo pode resultar em mudanças permanentes pela integração do DNA no genoma da célula ou alterações temporárias pela manutenção do DNA, em um estado episomal ou expressão de mRNA. Os estágios iniciais do desenvolvimento da terapia genética enfrentaram desafios, devido a uma compreensão limitada das doenças, dificultando o progresso no campo. Os avanços no conhecimento sobre as doenças são, portanto, essenciais cruciais para a melhoria contínua e o sucesso das abordagens da terapia genética[1].

Nos últimos anos, por exemplo, o RNA surgiu como uma via terapêutica promissora para várias doenças humanas, incluindo as doenças cardiovasculares (DCV)[2,3]. Os papéis funcionais dos RNAs não codificantes, abrangendo RNAs não codificantes longos (lncRNAs), microRNAs (miRNAs) e RNAs circulares (circRNAs), vieram à tona, contribuindo para a compreensão de suas implicações nos processos de doenças[3]. Um espectro de moléculas de RNA sintetizadas sinteticamente, variando de RNA interferente pequeno (siRNA), RNA de

grampo curto (shRNA), oligonucleotídeos antisense (ASOs), RNA ativador curto (saRNA) e aptâmeros de RNA a RNA de guia único (sgRNA) para sistemas CRISPR/Cas9, foi utilizado em estudos clínicos[4].

Os resultados potenciais das vacinas baseadas em RNA mensageiro (mRNA) contra a COVID-19 registraram o pioneirismo da terapêutica de RNA[5,6]. As vantagens distintas das terapias baseadas em RNA, incluindo a facilidade de controle da dosagem, a baixa imunogenicidade e a ausência de riscos de integração genômica, causaram um grande interesse, posicionando os produtos baseados em ácido nucleico como uma abordagem terapêutica promissora[7].

2. O RNA

Segundo Crick[8], o conceito central da biologia molecular considera que o DNA é transcrito em RNA mensageiro (mRNA), sendo então traduzido em proteínas. A fidelidade molecular é mantida entre DNA e RNA e entre adaptadores de RNA e tRNA por meio do pareamento de bases complementares de Watson-Crick. Até a conclusão do Projeto Genoma Humano, em 2003, acreditava-se que essa era a única função do genoma – ser transcrito em RNA mensageiro e codificado para proteínas. No entanto, o relato final de apenas cerca de 21.000 genes codificadores de proteínas, representando apenas 1% do genoma humano, trouxe à tona a questão de por que a esmagadora maioria do genoma, então chamado de DNA lixo, havia sido conservada por meio da evolução a um custo biologicamente energético alto[9].

A revolução no sequenciamento genômico profundo e de RNA de última geração revelou que a porção do genoma humano usada para codificar proteínas é superada pela proporção que é transcrita em RNAs não codificantes (ncRNAs). Os ncRNAs não têm capacidade de codificação de proteínas, mas permanecem como moléculas de RNA funcionais de várias subclasses. Eles representam uma família extensa e heterogênea de moléculas de RNA biologicamente funcionais, que desempenham papéis essenciais na diferenciação, desenvolvimento, homeostase e doença[9].

Importante notar que vários lncRNAs foram encontrados para codificar peptídeos "micro" crípticos, curtos e funcionalmente relevantes. Um exemplo no campo cardiovascular, foi a descrição de uma série de micropeptídeos que agem de forma semelhante ou contrária ao fosfolambam (PLB), em sua capacidade de modular o fluxo de cálcio medicamentoso SERCA2[10,11]. Assim, os ncRNAs considerados como tal são apenas não codificantes[12]. A revelação do ncRNA levou a uma reavaliação do conceito da biologia molecular. A categorização do ncRNA tem sido despadronizada, em parte por causa da taxa explosiva de descoberta de ncRNAs, com diferentes estruturas, funções e contextos genômicos por diferentes laboratórios, instituições e campos[13].

2.1 RNAs mensageiros

Os mRNAs são os RNAs fita simples, codificadores de proteínas clássicos, transcritos de genes codificadores de proteínas de forma complementar, por meio de pares de bases pela RNA polimerase II. Ele passa por uma série de modificações pós-transcricionais antes da tradução, incluindo 5' capping, 3' poliadenilação e splicing de íntrons não codificadores para formar um mRNA maduro. Diferentes isoformas de uma proteína podem ser formadas a partir do mesmo gene e pelo processo regulado de splicing alternativo. A estabilidade, a localização e a função dos mRNAs podem ser alteradas ainda mais por modificações pós-transcricionais, como a N6-metilação da adenosina ou pela edição de RNA (A para I) com a adenosina sendo substituída por inosina[14].

2.2 MicroRNAs

MicroRNAs (miRNAs) são moléculas de fita simples, de 21-23 nt, que regulam a expressão gênica pós-transcricionalmente por pareamento de bases complementares a mRNAs ou outros alvos de ncRNA, prevenindo a tradução, atividade e/ou preparando-os para degradação. Os maduros são processados a partir de pri-miRNAs e pré-miRNAs, por meio de mecanismos dependentes de Drosha/DICER[15,16].

Além disso, eles são conhecidos por serem reguladores-chave do desenvolvimento cardiovascular, homeostase e doenças, com estudos funcionais in vitro, ex vivo e in vivo demonstrando que a modulação de sua atividade afeta a bioquímica celular e a função cardiovascular, se apresentando como alvos terapêuticos para prevenir ou tratar o declínio da DCV[17,18]. Em comparação com os RNAs ASO e antisense, as terapêuticas baseadas em miRNAs continuam sendo um desafio, devido, pelo menos em parte, à falta de compreensão de seus

mecanismos de ação. Sua eficácia terapêutica inclui especificidade/afinidade de ligação, efeitos fora do alvo, o número de sítios de ligação do miRNA por mRNA alvo e capacidade de se ligar ao complexo AGO/GW182[19].

2.3 ncRNAs longos

Os ncRNAs com mais de 200 pares de bases de comprimento são descritos como lncRNAs. Porém, os lncRNAs continuam a ser divididos em categorias, de acordo com seu contexto ou função genômica, como, por exemplo[20]:

- lncRNAs intergênicos ou intervenientes estão localizados entre genes anotados;
- lncRNAs intragênicos podem ser encontrados dentro de genes descritos, como dentro de íntrons;
- lncRNAs antisense são codificados na fita de DNA genômico oposta aos genes codificadores de proteínas (RNAs antisense); e
- lncRNAs codificados por intensificadores ou promotores são conhecidos como lncRNAs intensificadores.

Não diferente das proteínas, os lncRNAs podem formar estruturas de ordem superior e motivos estruturais definidos que regulam e determinam sua função. A cristalografia de raios X pode ser usada para determinar a estrutura do lncRNA, isoladamente ou em complexo com parceiros de proteína ligados. Programas in silico também estão sendo desenvolvidos para prever estruturas complexas de lncRNA e potenciais parceiros de interação[20].

As previsões do número de lncRNAs codificados pelo genoma humano correspondem a dezenas de milhares, mas apenas centenas foram funcionalmente validados e caracterizados, representando menos de 1% de todos os lncRNAs. Além disso, há uma falta de documentação de anotados e funcionalmente validados em um banco de dados centralizado. Vários projetos de larga escala se concentram em anotar lncRNAs, incluindo FANTOM, NONCODE, GENCODE e Refseq[21]. Existem outros bancos de dados menores que documentam, por exemplo, a função do lncRNA ou lncRNAs com papéis na doença[22,23].

Em estrutura e contexto genômicos, os lncRNAs se assemelham aos mRNAs. Eles são transcritos pela RNA polimerase II, têm regiões promotoras e intensificadoras, têm sequências que se assemelham a 5' e 3' UTRs, têm íntrons e exons, e muitos são poliadenilados. Vários têm sítios de ligação de microRNA e podem sofrer modificações de RNA, como N 6-metiladenosina. Por meio dessas propriedades, os lncRNAs são passíveis de modulação por diferentes tecnologias e modalidades de RNA, assim como os mRNAs[33].

2.4 RNAs circulares

Avanços em tecnologias de sequenciamento de próxima geração permitiram a detecção de RNAs circularizados, com back-splice de 5' de regiões exônicas, e intrônicas, de até 20% de genes codificadores de proteínas e lncRNAs semelhantes, conhecidos como RNAs circulares (circRNA)[24]. Os circRNAs foram descritos como pelo menos 2,5x mais estáveis do que os ncRNA lineares e também são encontrados na circulação[25]. A funcionalidade conhecida dos circRNAs inclui atuar como esponjas de microRNAs e proteínas, andaimes para proteínas de ligação de RNA (RBPs) e regulação da tradução. Sua estabilidade e propriedades funcionais tornam os circRNAs não apenas um alvo, mas também potenciais agentes terapêuticos[26].

O primeiro panorama completo de circRNAs expressos no coração de mamíferos foi descrito em 2017, por Tan et al[27], onde mais de 15.000 circRNAs foram detectados no coração humano. Vários foram descritos como funcionalmente importantes ou como biomarcadores circulantes promissores de DCV. O potencial terapêutico do RNA como medicamentos e alvos de doenças é agora destaque na pesquisa básica e translacional, com pesquisa de descoberta básica, identificando novos genes e RNAs, potencialmente condutores de patologias ou protetores, e a pesquisa translacional, avaliando e otimizando sua capacidade de entrega e contenção de doenças[28].

3. TERAPIA GENÉTICA E VETORES VIRAIS

Os vírus, frequentemente associados à patogenicidade, possuem uma capacidade de se infiltrar eficientemente nas células hospedeiras, explorando a maquinaria de expressão genética do hospedeiro para replicação[29]. Essa capacidade forma a base para o design de vetores virais, alavancando seu potencial para entregar e expressar genes terapêuticos em células-alvo – uma vantagem que os distingue de vetores não virais, conhecidos por sua menor eficiência de transferência genética. Por meio da substituição de todo ou de uma parte importante

do genoma viral pelo cassete de expressão escolhido, os vetores virais podem ser projetados para serem não patogênicos. Eles são categorizados em tipos integradores e não integradores[30].

No campo da terapia genética para DCV, três vetores virais devem ser conhecidos: vetores lentivirais, adenovirais e vírus adeno-associados (AAV). Enquanto os vetores lentivirais e AAV têm o potencial de integração no genoma do hospedeiro, o DNA do vetor adenoviral permanece episssomal[31,32]. O uso inicial de vetores lentivirais e adenovirais abriu caminho, mas os AAVs conquistaram interesse nos últimos anos, principalmente devido às suas vantagens de segurança, marcando uma evolução no cenário de vetores virais para terapia genética cardiovascular[32].

3.1 Vírus Adeno-Associado (AAV)

O AAV, descoberto há mais de 40 anos como um contaminante em uma preparação de adenovírus símio, surgiu como um vírus não patogênico, incapaz de replicação autônoma. Com um diâmetro de aproximadamente 25 nm, os AAVs carregam um genoma de DNA fita simples e pertencem à família Parvoviridae e ao gênero Dependovirus, abrangendo pelo menos 13 sorotipos naturais e mais de 100 variantes. Os vetores AAV recombinantes (rAAV), integrais à terapia genética, substituem o genoma viral por um cassete de expressão selecionado, ladeado por repetições terminais invertidas virais (ITRs). Nas últimas três décadas, os rAAVs ganharam destaque em ensaios clínicos em humanos, principalmente por sua segurança e propriedades não imunogênicas. Eles infectam células em divisão e não em divisão, garantindo a expressão gênica de longo prazo. A manutenção episssomal dos genomas rAAV elimina o risco de mutagênese insercional, e a expressão transgênica sustentada tem sido observada por vários meses a anos[31].

O tropismo distinto do AAV, particularmente AAV1, AAV6, AAV8 e AAV9, que exibem cardiotropismo, os posiciona como vetores favoráveis para aplicações cardiovasculares. No entanto, as limitações incluem seu pequeno tamanho de inserção, cinética lenta e níveis modestos de expressão gênica. Preocupações sobre respostas imunes, tanto preexistentes quanto adquiridas, surgiram, com estudos destacando discrepâncias de soroprevalência entre sorotipos de AAV[33].

As respostas imunes podem impactar células que expressam transgenes, levando a investigações sobre estratégias para mitigar essas reações. As estratégias abrangem expressão específica de tecido, imunossupressão temporária, modificação de capsídeo e troca de sorotipo. Apesar desses desafios, pesquisas buscam soluções inovadoras para aumentar a viabilidade clínica da terapia genética de AAV, oferecendo caminhos promissores para superar respostas imunes e avançar aplicações terapêuticas[33].

3.2 Agentes terapêuticos e transportadores

Os agentes terapêuticos entregam seus materiais terapêuticos ao local alvo e podem ser administrados por conta própria. Os transportadores facilitam a entrega e o direcionamento de um agente efetor. Vários agentes efetores podem ser categorizados em nucleotídeos, moléculas, vesículas extracelulares (EVs), células e tecidos para intervenções terapêuticas. O RNA mensageiro modificado por nucleosídeo (modRNA), caracterizado por uma estrutura de fita simples com nucleotídeos modificados, permite a expressão imediata e de curto prazo, com duração de quase duas semanas, exibindo uma baixa resposta imunológica[34].

O miRNA é um RNA curto e não codificador, que regula a expressão gênica e varia em estabilidade. O anti-microRNA (anti-miR) serve como um inibidor antisense visando miRNAs específicos. Os plasmídeos de DNA oferecem expressão de curto prazo com uma resposta imunológica moderada, enquanto os vírus adeno-associados fornecem expressão de longo prazo com baixa reatividade imunológica. Os lentivírus, contendo RNA de fita simples, também garantem a expressão de longo prazo com uma resposta imunológica moderada. Os adenovírus, com DNA de fita dupla, produzem expressão de curto prazo (1 a 4 semanas), acompanhada por uma resposta imunológica robusta. Pequenos compostos – o sistema tetraciclina ou doxiciclina – apresentam uso comum em estudos experimentais[34].

Peptídeos ou proteínas, a exemplo de citocinas como fator de crescimento de fibroblastos e eritropoietina, passam por testes para tratamento de DCV. EVs, incluindo exossomos, servem como vesículas contendo ácidos nucleicos terapêuticos e/ou proteínas, fornecendo expressão de curto prazo com baixa resposta imune. Células ou tecidos, administrados intracoronariamente, carregam riscos potenciais de obstrução microvascular, com a maioria das células eliminadas em horas, mas as células restantes potencialmente enxertadas

para efeitos de longo prazo. Tecidos, derivados de diversos tipos de células-tronco, precisam de acesso cirúrgico epicárdico para implantação[34].

Esta classificação ressalta as diversas modalidades disponíveis para intervenções terapêuticas direcionadas às DCVs. Portadores desempenham um papel relevante no aprimoramento da entrega de agentes efetores. EVs, particularmente exossomos, podem servir como portadores eficazes, encapsulando vírus como vírus adeno-associados[35]. Também contam com propriedades não imunogênicas, e suas modificações de superfície ou integração com células doadoras bioengenheiradas aumentam sua versatilidade[36].

Os lipossomas, caracterizados por cápsulas de bicamada fosfolipídica, exibem heterogeneidade em tamanho, eficácia de transdução limitada e baixa especificidade de alvo. Polímeros biodegradáveis, como ácido polilático e poli(ácido láctico-co-ácido glicólico), têm amplo uso como transportadores[34]. Os hidrogéis, representando géis coloidais hidrofílicos, demonstram a capacidade de reter vetores virais, proteínas e até mesmo células, facilitando a liberação controlada e localizada. Essa gama diversificada de transportadores reforça sua importância na otimização da administração de agentes terapêuticos, oferecendo várias opções com vantagens e aplicações distintas[37].

3.3 Terapêutica de RNA (vetores não virais)

Os RNAs, incluindo variantes codificadoras e não codificadoras de proteínas, como lncRNAs, miRNAs e circRNAs, surgiram como terapêuticas promissoras para várias doenças, incluindo DCV. Desafios como estabilidade e imunogenicidade do RNA foram abordados ao longo do tempo, levando a aprovações da FDA para medicamentos baseados em siRNA (patisiran, givosiran) e vacinas COVID-19 baseadas em mRNA[38,39]. O foco no mRNA, uma molécula de fita simples que traduz sequências genéticas em proteínas, ganhou força após superar os desafios de estabilidade[40].

A substituição de pseudouridina no mRNA, iniciada em 2008, por Karikó et al[40], melhorou a tradução e a evasão imunológica. O modRNA, sintetizado com substituição de 100% da uridina por N1-metilpseudouridina-5'-trifosfato, demonstra expressão rápida, altamente eficaz, controlada por dose, transitória, segura e resistente à RNase[40]. Em células cardíacas, o modRNA exibe tradução rápida, pico de expressão entre 12 e 48 h e cinética transitória. Sua expressão controlada e incapacidade de integração ao genoma tornam o modRNA uma plataforma promissora de terapia genética para várias doenças, incluindo condições cardíacas[41,42].

Avanços recentes em biologia de RNA, estabilidade e sistemas de entrega impulsionaram plataformas de entrega de genes baseadas em mRNA totalmente sintéticas. A potência, segurança e não imunogenicidade do ModRNA em modelos animais, incluindo animais de grande porte, o tornam uma opção atraente para terapia regenerativa[43]. O resultado promissor das vacinas COVID-19 baseadas em mRNA em testes em humanos reforça ainda mais o potencial do mRNA como uma ferramenta de terapia genética segura e eficaz. A natureza sintética e os processos de fabricação padronizados abrem caminho para a produção em larga escala para testes em humanos extensivos e aplicações clínicas, reduzindo tempo e custos[30].

4. TERAPÊUTICA ESPECÍFICA DE CÉLULAS E DOENÇAS CARDIOVASCULARES

A terapia genética específica para células é desejável para DCV para aumentar a precisão e eficácia do tratamento, minimizando potenciais efeitos fora do alvo. O sistema cardiovascular é composto por diversos tipos de células, incluindo cardiomiócitos, células endoteliais, células imunes, fibroblastos e células musculares lisas, cada uma com funções únicas. Atingir a especificidade celular, nesse caso, é essencial para evitar consequências não intencionais e melhorar a segurança e eficácia geral da terapia. Algumas razões pelas quais a terapia genética específica para células é indicada para DCV correspondem a[41,43]:

Alvo preciso – diferentes tipos de células do sistema cardiovascular desempenham papéis distintos, e atingir um tipo específico de célula, como cardiomiócitos, pode maximizar o impacto terapêutico. Ao usar plataformas específicas de células, a terapia genética pode ser desenvolvida para expressar seletivamente genes na população de células desejada, garantindo que o gene terapêutico seja expresso onde é mais necessário.

Minimização de efeitos fora do alvo – a transdução não específica de células fora do alvo pretendido pode levar a efeitos e potenciais reações adversas. A terapia genética específica para células ajuda a minimizar esses efeitos ao restringir a expressão do transgene ao tipo de célula específico relevante para a patologia da doença, reduzindo o risco de consequências não intencionais.

Perfil de segurança aprimorado – atingir especificidade celular contribui para o perfil de segurança da terapia genética. Ao minimizar interações com células não-alvo, a terapia tem menos probabilidade de desencadear respostas imunes ou causar efeitos fisiológicos não intencionais em tecidos não relacionados, contribuindo para a segurança geral e tolerabilidade do tratamento.

Resultados terapêuticos otimizados – as DCVs geralmente envolvem populações celulares específicas, que contribuem para a progressão da doença ou complicações. A terapia genética específica para células permite a modulação precisa desses alvos celulares, potencialmente levando a resultados terapêuticos mais eficazes ao abordar as causas raiz da doença.

Portanto, a terapia genética específica para células para DCV contribui para direcionamento de precisão, minimizando efeitos fora do alvo, melhorando o perfil de segurança e otimizando resultados terapêuticos. Essa abordagem tem grande potencial para desenvolver tratamentos personalizados e eficazes para várias condições cardiovasculares[41,43].

O AAV9, por sua vez, é uma promessa no campo da terapia genética devido a sua capacidade de transduzir efetivamente vários tecidos, incluindo o coração. Alavancando promotores específicos de células, o AAV9 permite a expressão exclusiva de transgenes em células específicas, aumentando a precisão em intervenções terapêuticas. Apesar dessas vantagens, a terapia genética AAV apresenta certas limitações. Uma restrição é sua tendência a se integrar ao cromossomo, o que levanta preocupações sobre potenciais efeitos de longo prazo. Além disso, o AAV tem uma capacidade de inserção de genes restrita, tornando-o inadequado para expressar genes grandes que excedem 4,5 quilobases[44].

A duração da expressão do transgene no coração é prolongada, geralmente ultrapassando um ano. No entanto, essa expressão prolongada está associada a desvantagens conhecidas, incluindo a indução de hipertrofia cardíaca e arritmias. Uma parcela significativa da população, excedendo 60%, também abriga anticorpos neutralizantes contra AAVs, impondo uma restrição ao seu uso generalizado em aplicações de terapia genética[45].

5. PAPÉIS DA MODIFICAÇÃO DO RNA NAS DOENÇAS CARDIOVASCULARES

A DCV corresponde a uma série de doenças que afetam o coração e os vasos sanguíneos, contribuindo para uma grande carga global de doenças. A prevalência e a mortalidade de DCV tem aumentado em pacientes com mais de 40 anos, sendo hipertensão e a aterosclerose importantes fatores de risco para outras DCVs[46,47]. As causas mais comuns de mortes relacionadas a DCV atualmente incluem doença cardíaca isquêmica (DIC), fibrilação atrial (FA), cardiomiopatia, cardiopatia hipertensiva, endocardite, miocardite e outras. A doença cardíaca isquêmica (DIC), e o acidente vascular cerebral (AVC) são os principais responsáveis. Vários estudos revelaram que as modificações de RNA e seus reguladores desempenham papéis essenciais na DCV[48].

5.1 Hipertensão

A hipertensão é o principal fator de risco mundial para DCV, mas é evitável[47]. Sua ocorrência está ligada a fatores genéticos e ambientais. Os reguladores da pressão arterial (PA) são diversos e muito complexos, envolvendo o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), o sistema nervoso simpático (SNS), o sistema imunológico e o estresse oxidativo, além da regulação a função das células musculares lisas vasculares (VSCMs)[49]. O ADAR2 – que tem atividade enzimática para edição de RNA A-to-I – é relatado como o principal responsável pela edição de FLNA no sistema cardiovascular, onde regula a contração do músculo liso. Camundongos com edição pré-mRNA de FLNA prejudicada mostraram hipertensão diastólica[50].

Variantes genéticas comuns da proteína associada à massa gorda e à obesidade (FTO) estão associadas à regulação da PA em pacientes com hipertensão[51]. No entanto, ainda não está claro se ele atua em N6-metiladenosina (m6A). Estudos demonstraram indiretamente que a modificação do RNA pode estar envolvida no desenvolvimento da hipertensão. Por exemplo, HuR é um executor chave para funções biológicas de m6A, uridilação e edição de RNA A-to-I, interagindo com locais de modificação. O HuR é reduzido na aorta de pacientes com hipertensão, e camundongos HuR-cKO específicos desenvolvem hipertensão e hipertrofia cardíaca. O HuR supostamente se liga a AREs no mRNA da caveolina-1 e no mRNA solúvel da guanilil ciclase (sGC) e regula a PA[52,53].

5.2 Aterosclerose e doença arterial coronariana

A aterosclerose é uma doença inflamatória caracterizada pelo acúmulo de gordura e fibras nas artérias da parede, conhecida como placa aterosclerótica. Fibrose e calcificação ocorrem na coronária, levando ao sangramento da placa, ruptura e trombose, o que impede o fluxo sanguíneo e, por fim, resulta em DAC. A DAC inclui principalmente infarto agudo do miocárdio (IAM), angina pectoris crônica estável, DAC crônica e insuficiência cardíaca (IC)[46]. A modificação da m6A envolve cascatas inflamatórias em sítios extravasculares e células endoteliais vasculares (CEs), iniciando e progredindo a aterosclerose. A m6A METTL3 e METTL14 são reguladas positivamente em modelos de aterosclerose e pacientes com DAC. Além disso, a m6A promove a adesão de monócitos a CEs[54,55].

Mecanicamente, Chien et al[54] descobriram que, em um modelo EC induzido por tensão de cisalhamento oscilatório (OS), o aumento da expressão de METTL3 promove a estabilidade de m6A-NLRP1 mRNA por YTHDF1, enquanto aumenta a degradação de m6A-KLF4 mRNA por YTHDF2. Além disso, METTL14 medeia modificação a m6A do fator de transcrição FOXO1 mRNA em CEs, induzidas por TNF-α e promove a tradução de mRNA FOXO1 por YTHDF1, ativando assim a transcrição VCAM-1 e ICAM-1[55]. A expressão de VCAM-1 e ICAM-1 também pode ser regulada por lncRNA NEAT1, que é estabilizado pelo AUF1 (um RBP) de uma maneira dependente da edição de RNA A-to-I mediada por ADAR1[56].

No entanto, o mecanismo subjacente não é claro. A inflamação dos macrófagos também é regulada por m6A. METTL14-KD reduz significativamente a estabilidade do mRNA MyD88 em macrófagos, o que promove a polarização do macrófago M2 e inibe a migração e adesão de macrófagos, inibindo a sinalização NF-κB/IL-6[57]. METTL3-m6A-YTHDF2 regula positivamente a inflamação induzida por lipoproteína de baixa densidade oxidada (oxLDL) de macrófagos e monócitos[58]. ADAR1 e METTL3/14 também afetam a angiogênese e a calcificação vascular ou valvar[59].

Além da resposta inflamatória e da função vascular, a modificação do RNA regula a função cardíaca na DAC. Por exemplo, a diminuição da expressão de CUGBP1 em modelos de IAM é atribuída à relocalização citoplasmática de HuR e interação com AREs em CUGBP1 3′UTR[60]. A superexpressão de CUGBP1 melhora a função cardíaca em camundongos com IM modulando o VEGF-A. O RNA interativo com piwi (piRNA) interage diretamente com o NAT10 e promove a apoptose do cardiomiócito (CM), aumentando o ac4C acetilação do fator de transcrição CE (TFEC), que resulta em deterioração da função cardíaca no IM[61].

Os níveis de m6A aumentam com a expressão de FTO regulada negativamente em IC e CMs de mamíferos que sofrem de hipóxia, em vez de fibroblastos cardíacos (FCs) ou CEs. A superexpressão de FTO melhora a contração do sarcômero, regulando o Ca2+ intracelular e a função cardíaca após infarto do miocárdio, devido à desmetilação mediada por FTO do mRNA de ATP2A2 (que codifica a proteína SERCA2a) em resposta ao aumento dos níveis de mRNA de ATP2A2. Da mesma forma, a superexpressão de ALKBH5 alivia a função cardíaca pós-infarto do miocárdio e promove a proliferação de CM, por meio do eixo m6A-YTHDF1-YAP[62,63].

O METTL3-m6O A-HNRNPA2B1 também promove a biogênese do miR-503 encapsulado em vesícula extracelular (EV) derivado de CEs no IAM, o que causa apoptose do CM e a disfunção cardíaca. A lesão de isquemia-reperfusão (I/R) é uma complicação grave da isquemia cardíaca, que resulta em deterioração da DAC. O METTL3 regulado positivamente no modelo de lesão cardíaca I/R facilita a ligação do HNRNPD a m6A e mRNA de A-TFEB com estabilidade aprimorada, prejudicando a autofagia e promovendo a apoptose em CMs.315 Além disso, o TFEB ativa a transcrição de ALKBH5 e inibe a estabilidade do METTL3, formando assim um ciclo de feedback negativo. O METTL14-cKO específico para o coração, por sua vez, alivia a lesão de I/R e a disfunção cardíaca em corações de camundongos, com diminuição da expressão de marcadores de IC, como ANP, BNP e β-MHC[64-66].

5.3 CARDIOMIOPATIA

A cardiomiopatia pode ser classificada em dois tipos: primária e secundária. A cardiomiopatia primária inclui a cardiomiopatia hipertrófica (CMH), cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito (CAVD), cardiomiopatia dilatada (CMD), cardiomiopatia restritiva (MCR) e miocardite. Múltiplas alterações genéticas que causam cardiomiopatia primária são identificadas e validadas. Quase 70% dos pacientes com CMH apresentam mutações na cadeia pesada de β-miosina (MYH7) e na proteína C de ligação à miosina (MYBPC3)[67,68].

Troponina T (TNNT2), cadeia pesada de α-miosina (MYH6), titina (TTN), proteína LIM muscular (CSRP3), teletonina (TCAP), vinculina (VCL) e junctofilina 2 (JPH2), foram outros genes relacionados descobertos. As mutações TTN, MYH7 e TNNT2 também levam à CMD e

MCR[69,70]. Genes também relacionados ao CMD correspondem a LMNA, RBM20 e BAG3. Tm prejudicado, mediado por mutação GTPBP3 ou MTO15A formação de U em tRNAs mitocondriais e disfunção mitocondrial, resulta em CMH. O PTCD1-cKO específico do coração causa CMD, pois o PTCD1 é essencial para a pseudouridina (Ψ) no rRNA 16S, na posição 2509, e a estabilidade do rRNA 16S, que afeta a montagem da LSU, a função mitocondrial e a sinalização mTOR seguinte[71,72].

Gao et al[73] observaram que YTHDC1-cKO específico cardíaco leva à CMD. Além disso, a deleção YTHDC1 resulta em um splicing aberrante do m6ATTN, com uma proporção aumentada de isoformas N2BA:N2B. Gonzalez et al[74] relataram que o ADAR1-cKO específico do coração causa miocardite autoinflamatória, levando eventualmente à CMD em camundongos. Além disso, a deficiência de IFIH1 (codificando MDA5) protege contra CMD e IC, inibindo os processos autoinflamatórios causados pela ausência de edição de RNA mediada por ADAR1.

A etiologia da cardiomiopatia secundária geralmente é adquirida e inclui diabetes, sepse e cardiotoxicidade. Na cardiomiopatia diabética, a METTL14 é regulada negativamente e medeia a piroptose do CM por meio da via NLRP3-caspase-1. Funcionalmente, a hipermetilação mediada por METTL14 do lncRNA TINCR promove o decaimento do TINCR pelo YTHDF2, o que enfraquece a inibição do TINCR no alvo NLRP3. O lncRNA Airn alivia a fibrose cardíaca na cardiomiopatia diabética, inibindo a degradação da ubiquitinação do IMP2 (codificado por IGF2BP2) e estabilizando o mRNA do p53 em um m6A. METTL14 parece ser um fator de risco na doxorrubicina[75-77].

5.4 HIPERTROFIA CARDÍACA E INSUFICIÊNCIA TÉRMICA

A hipertrofia cardíaca, tanto fisiológica quanto patológica, é o aumento do coração e dos CMs, devido à adaptação ao estresse cardíaco. É relatado que na hipertrofia cardíaca fisiológica induzida pelo exercício, o mRNA total e os níveis de m6A no coração são reduzidos, possivelmente devido à regulação negativa METTL14. A hipertrofia cardíaca patológica é um dos principais contribuintes para a IC com fração de ejeção preservada (ICFEp) ou fração de ejeção reduzida (ICFEr)[78,79]. O FTO-cKO específico do coração deteriora a ICFEp induzida por cirurgia de constrição aórtica transversa (TAC) em camundongos. A superexpressão de FTO, por sua vez, atenua a hipertrofia cardíaca induzida por constrição aórtica transversa (CAT) e IC[80].

Dorn et al[81] descobriram que a superexpressão de METTL3 induz um fenótipo de hipertrofia cardíaca compensatória sem alterações patológicas, mesmo sob estímulos de estresse, como sobrecarga de pressão. O METTL3-cKO específico para o coração resulta em IC ou agrava a IC induzida por estresse em camundongos. O piRNA CHAPIR é identificado como o estimulante de METTL. O CHAPIR regula a hipertrofia cardíaca interagindo com o METTL3 e inibindo sua atividade da metilase, levando à hipometilação do mRNA da ADP-ribosiltransferase Parp10 e à inibição da degradação mediada por YTHDF23[82].

Além disso, o MYH7, um marcador de hipertrofia cardíaca, também é alvo de YTHDF2. YTHDF2 é regulado positivamente na IC e promove a estabilidade de MYH7 em um m6A[83]. Com base na técnica de sequenciamento, Kokot et al[84] explorou a regulação de circRNAs por edição de RNA A-to-I em corações humanos com falha. Seus resultados mostraram que a IC leva à diminuição da edição de RNA, com redução da proteína ADAR2 e aumento da formação de circRNA.

5.5 Outras condições cardiovasculares

A hipertensão pulmonar (HP) pode ser dividida em cinco grupos. A HP do grupo 2 é causada por doença cardíaca esquerda, que geralmente é complicada em mais de 50% dos pacientes com ICFEp ou ICFEr[85]. A HP é caracterizada pela proliferação e resistência à apoptose das células musculares lisas da artéria pulmonar. Essa mudança fenotípica leva à remodelação vascular pulmonar (RVP)[86]. Na HP, o aumento do RNA total e dos níveis de m6A são acompanhados por expressão elevada de METTL3/14 e YTHDF1/2[87,88].

Nesses casos, o METTL3/14 catalisa a metilação de genes a jusante associados à proliferação, enquanto o YTHDF1/2 promove sua tradução e degradação. Por exemplo, a translação de MAGED1 é regulada positivamente pelo eixo METTL3-m6A-YTHDF1.335 Funcionalmente, o MAGED1-KO inibe a proliferação de PASMC induzida por hipóxia e melhora a RVP e a função cardíaca em camundongos expostos a SU5416/hipóxia (Su/Hx). A inflamação crônica também contribui para a RVP. YTHDF2 supostamente regula positivamente em macrófagos pulmonares de HP e promove a proliferação das células musculares lisas da artéria pulmonar, elevando a degradação de m6A-HMOX1, que ativa macrófagos, a resposta

inflamatória e o estresse oxidativo. O YTHDF2-cKO, específico para mieloides, inibe a ativação de macrófagos, RVP e disfunção cardíaca em camundongos com HP induzida por Su/Hx[89].

Arritmias graves, como taquicardia ventricular (TV), fibrilação ventricular (FV) e FA, podem levar à morte. Entre elas, as arritmias ventriculares (AVs), incluindo TV e FV, são as principais causas de morte súbita cardíaca (MSC), enquanto a FA geralmente está relacionada ao AVC e à IC. Pacientes com IM ou IC são observados com aumento da atividade nervosa simpática, o que pode levar a arritmias frequentes[90]. Em modelos animais de IM, os níveis de expressão de METTL3 são regulados positivamente no coração e no núcleo paraventricular (PVN), a região reguladora cardiovascular no cérebro, e são responsáveis por receber informações do reflexo cardíaco e regular a atividade nervosa simpática para feedback[91,92].

Está associada à ativação da via NF-κB, mediada por TRAF6 e TLR4, respectivamente. Por outro lado, o silenciamento do METTL3 inibe a remodelação simpática e a hiperatividade, o que é benéfico para atenuar o IM e melhorar a função cardíaca. Da mesma forma, a expressão elevada de METTL3 também regula a fibrose cardíaca e a FA de maneira dependente de um m6A[93].

A dissecção da aorta (DA) é uma doença perigosa e fatal. Hipertensão e aterosclerose são os principais fatores de risco para DA, enquanto a perda de células do músculo liso aórtico é uma de suas características. Foi relatado que a expressão de METTL3/14 é significativamente aumentada com a redução da expressão de FTO nas aortas de pacientes com DA tipo A de Stanford em comparação com aortas sem DA. O METTL3 pode promover a ferroptose em células do músculo liso aórtico humanos, facilitando a degradação de m6A modificado em SLC7A11 e mRNA FSP1. No entanto, mais estudos são necessários para confirmar as funções e mecanismos moleculares específicos da modificação m6A na DA[94,95].

6. TERAPÊUTICA BASEADA EM MODIFICAÇÃO DE RNA PARA DOENÇAS CARDIOVASCULARES

Os reguladores da modificação do RNA estão envolvidos na iniciação e desenvolvimento da DCV, afetando vários fenótipos de diferentes células no sistema cardiovascular e vias de sinalização associadas. Os princípios das estratégias terapêuticas baseadas em modificação de RNA para DCV incluem principalmente: inibir a resposta inflamatória, reduzir a perda celular, atenuar o dano e promover a regeneração ou aliviar a remodelação. Além disso, as estratégias terapêuticas baseadas em modificação de RNA podem atuar por meio de múltiplos mecanismos e levar a melhores resultados[94,95].

7. DESENVOLVIMENTO E REGENERAÇÃO CARDÍACA

A capacidade regenerativa do coração de mamíferos adultos é muito limitada. A perda de CMs pode ser permanente e difícil de reparar. Assim, estimular a desdiferenciação e proliferação de CM fornece uma perspectiva promissora para estratégias de regeneração cardíaca[96]. A modificação RNA mediado por NSUN5 e de m5AC é necessária para a tradução de TPM1, um gene relacionado ao desenvolvimento cardíaco[97]. A mutação NSUN5 pode causar diminuição da proliferação celular no trato de saída cardíaca (OFT) e malformações OFT em camundongos. Chen et al[98] explorou o papel da edição de RNA A-to-I na diferenciação de CMs humanos. Seus resultados mostraram que a proporção de locais de edição em 3′UTRs diminui gradualmente e vice-versa, e a proporção de locais de edição em íntrons aumenta durante o processo de células indiferenciadas para CMs diferenciados.

ADAR1 é essencial para o crescimento e desenvolvimento cardíaco embrionário. Moore et al[99] observaram que ADAR1-cKO resulta em apoptose, proliferação reduzida de CM e morte embrionária. Han et al[100] constataram que o total dos níveis de m6A aumentam com a redução da expressão de ALKBH5, durante a diferenciação de células do mesoderma (MESs) em CMs. Yang et al[101], por sua vez, verificaram que o pico de metilação no coração de camundongos aumenta após o nascimento e pode se estabilizar após 7 dias. Além disso, YTHDF1 e YTHDF3 são regulados negativamente durante a diferenciação de células-tronco embrionárias (ESCs) em CMs[102].

No entanto, YTHDF1 e YTHDF3 regulam a expressão de genes cardíacos em CMs de maneiras opostas. Comparado aos corações embrionários, uma modificação de m6A aumenta a expressão de miR-133a e miR-499 em corações de camundongos pós-natais, estimulando assim a inibição de genes-alvo envolvidos no desenvolvimento cardíaco[103]. Os reguladores do ciclo celular, como ciclinas, quinases independentes do ciclo celular (CDKs) e proto-oncoproteínas, promovem a proliferação de CM. ALKBH5 causa a proliferação de CM, regulando positivamente

a expressão de YAP, enquanto METTL3 inibe a expressão de YAP por meio de uma regulação negativa[96].

Especificamente, ALKBH5 é uma desmetilase de YAP e realiza sua tradução de maneira dependente de YTHDF1. Além disso, a metilação mediada por METTL3 de pri-miR-143 facilita sua maturação e inibe a expressão de YAP[104]. A injeção in vivo do vírus adeno-associado 9 (AAV9)-shMETTL3 causa a proliferação de CM e a regeneração cardíaca no coração lesionado, mas não tem efeito significativo no coração sem lesão[105]. Além disso, acredita-se que METTL14 também seja benéfica para a apoptose e prejudicial à proliferação do CM, estimulando a interação de YTHDF1 com m6MRNA A-PHLPP2 com tradução melhorada[106]. No entanto, o ALKBH5 regula negativamente a angiogênese nas células endoteliais microvasculares cardíacas, prejudicando a recuperação do fluxo sanguíneo em doenças isquêmicas[107].

8. PREVENÇÃO DA PERDA E REMODELAÇÃO CELULAR

A perda celular é uma das bases patológicas críticas em várias DCV. Por exemplo, a perda de CMs leva à fibrose, diminuição da contração cardíaca e dilatação cardíaca patológica, conhecida como remodelação cardíaca patológica, que posteriormente deteriora esses processos e, por fim, resulta em IC[108]. As principais causas de perda celular em DCVs incluem apoptose, necrose, ferroptose e piroptose[109]. Cheng et al[110] desenvolveram um nanomedicamento para melhorar a lesão de I/R do miocárdio com base no inibidor de ALKBH5 IOX1, chamado HSSS-I. Uma vantagem do HSSS-I é que ele pode atingir a área do infarto e inibir a apoptose. Além disso, o exercício pode melhorar significativamente a função cardíaca, atenuando a edição de RNA e a apoptose m6A[111].

O exercício também alivia a aterosclerose, inibindo a6Piroptose EC regulada por A[112]. O jejum intermitente também pode inibir a apoptose do MC na cardiomiopatia da obesidade induzida por dieta hiperlipídica, por meio de um mecanismo semelhante. Embora seja improvável que o exercício e o jejum intermitente sejam tratados clinicamente, eles podem beneficiar os pacientes como estratégias de gerenciamento de saúde. A injeção na veia da cauda de lentivírus (LV)-shMETTL3 inibe significativamente a piroptose em modelos de camundongos com lesão de I/ R do miocárdio[113].

A liproxstatina-1, um inibidor da ferroptose, inibe a degeneração medial induzida pela β-aminopropionitrila (BAPN) e a fragmentação da elastina na aorta, reduzindo significativamente a morbidade e a mortalidade[86]. Da mesma forma, o MCC950, um inibidor da piroptose, atenua parcialmente a lesão cardíaca na cardiomiopatia diabética. Não está claro se esses inibidores afetam diretamente a modificação do RNA ou podem atuar nos alvos modificados ou a jusante. Além disso, a superexpressão de AAV9-shMETTL3 ou AAV9-FTO por injeção intravenosa inibe a disfunção cardíaca e o remodelamento em modelos de camundongos de hipertrofia miocárdica[114].

9. OUTRAS CONDIÇÕES CARDIOVASCULARES

A proliferação celular nem sempre é benéfica para DCV em todos os casos. Por exemplo, a proliferação aberrante de m6A resulta em fibrose cardíaca. A injeção de LV-shMETTL3 ou LV-shYTHDF2, por sua vez, alivia significativamente a fibrose cardíaca induzida por isoproterenol (ISO) em camundongos[115]. A prevenção da proliferação da formação células musculares lisas da aorta e de neoíntima após colocação de stent ou cirurgia de revascularização do miocárdio melhora os resultados dos pacientes. Uma modificação mediada por METTL3 promove a formação de autofagossomos para suprimir a proliferação de células musculares lisas da aorta, sugerindo METTL3 como um potencial alvo terapêutico[116].

Um ensaio clínico mostrou que o trióxido de arsênio pode ser aplicado a stents farmacológicos com eficácia e segurança comparáveis aos tradicionais eluidores de sirolimus[117], enquanto Yu et al[118] demonstraram que o trióxido de arsênio promove seletivamente a apoptose em formação células musculares lisas da aorta, regulando a modificação de m6A.

A aplicação e o mecanismo de extratos de algumas plantas naturais ou medicamentos tradicionais chineses para DCV com base na modificação do RNA também conquistaram atenção. O ácido maslínico (MA), um triterpenoide pentacíclico rico em pericarpo verde-oliva, inibe a hipertrofia cardíaca diminuindo a expressão de METTL3. No entanto, esse mecanismo não foi esclarecido[119]. Tanshinone IIA (Tan IIA), um extrato da medicina tradicional chinesa Salvia miltiorrhiza Bunge, inibe a modificação da m6A mediada por LKBH5. A galectina-3 pode ter um efeito semelhante para DCV[120].

REFERÊNCIAS

1. Wolfram JA, Donahue JK. Gene therapy to treat cardiovascular disease. J Am Heart Assoc. 2013;2:e000119.

2. Lucas T, Bonauer A, Dimmeler S. RNA therapeutics in cardiovascular disease. Circ Res. 2018;123:205–20.

3. Huang CK, Kafert-Kasting S, Thum T. Preclinical and clinical development of noncoding RNA therapeutics for cardiovascular disease. Circ Res. 2020;126:663–78.

4. Adli M. The CRISPR tool kit for genome editing and beyond. Nat Commun. 2018;9:1911.

5. Zhang M, Bahal R, Rasmussen T, Manautou J, Zhong X. The growth of siRNA-based therapeutics: updated clinical studies. Biochem Pharmacol. 2021;189:114432.

6. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, Diemert D, Spector S, Rouphael N, Creech CB, et al. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. N Engl J Med. 2021;384:403–16.

7. Karikó K, Muramatsu H, Welsh FA, Ludwig J, Kato H, Akira S, Weissman D. Incorporation of pseudouridine into mRNA yields superior nonimmunogenic vector with increased translational capacity and biological stability. Mol Ther. 2008;16:1833–40.

8. Crick FH. On protein synthesis. Symp Soc Exp Biol. 1958;12:138–163.

9. Ohno S. So much “junk” DNA in our genome. Brookhaven Symp Biol. 1972;23:366–370.

10. Anderson DM, Makarewich CA, Anderson KM, et al. Widespread control of calcium signaling by a family of SERCA-inhibiting micropeptides. Sci Signal. 2016;9:ra119.

11. Nelson BR, Makarewich CA, Anderson DM, et al. A peptide encoded by a transcript annotated as long noncoding RNA enhances SERCA activity in muscle. Science. 2016;351:271–275.

12. Wu P, Mo Y, Peng M, et al. Emerging role of tumor-related functional peptides encoded by lncRNA and circRNA. Mol Cancer. 2020;19:22.

13. Azodi M, Kamps R, Heymans S, Robinson EL. The missing “lnc” between genetics and cardiac disease. Noncoding RNA. 2020;6(1):3.

14. Christofi T, Zaravinos A. RNA editing in the forefront of epitranscriptomics and human health. J Transl Med. 2019;17:319.

15. Da Costa Martins PA, De Windt LJ. MicroRNAs in control of cardiac hypertrophy. Cardiovasc Res. 2012;93:563–572.

16. Xun Y, Tang Y, Hu L, et al. Purification and identification of miRNA target sites in genome using DNA affinity precipitation. Front Genet. 2019;10:778.

17. Liu N, Bezprozvannaya S, Williams AH, et al. microRNA-133a regulates cardiomyocyte proliferation and suppresses smooth muscle gene expression in the heart. Genes Dev. 2008;22: 3242–3254.

18. Bonauer A, Carmona G, Iwasaki M, et al. MicroRNA-92a controls angiogenesis and functional recovery of ischemic tissues in mice. Science. 2009;324:1710–1713.

19. Kilikevicius A, Meister G, Corey DR. Reexamining assumptions about miRNA-guided gene silencing. Nucleic Acids Res. 2022;50(2):617–634.

20. Kim T-K, Hemberg M, Gray JM, et al. Widespread transcription at neuronal activity-regulated enhancers. Nature. 2010;465:182–187.

21. Uszczynska-Ratajczak B, Lagarde J, Frankish A, Guigo R, Johnson R. Towards a complete map of the human long non-coding RNA transcriptome. Nat Rev Genet. 2018;19:535–548.

22. Chen G, Wang Z, Wang D, et al. LncRNADisease: a database for long-non-coding RNA-associated diseases. Nucleic Acids Res. 2013;41:D983– D986.

23. Quek XC, Thomson DW, Maag JL, et al. lncRNAdb v2.0: expanding the reference database for functional long noncoding RNAs. Nucleic Acids Res. 2015;43:D168–D173.
24. Jeck WR, Sharpless NE. Detecting and characterizing circular RNAs. Nat Biotechnol. 2014;32: 453–461.

25. Carrara M, Fuschi P, Ivan C, Martelli F. Circular RNAs: methodological challenges and perspectives in cardiovascular diseases. J Cell Mol Med. 2018;22:5176–5187.

26. Bai Y, Zhang Y, Han B, et al. Circular RNA DLGAP4 ameliorates ischemic stroke outcomes by targeting miR-143 to regulate endothelialmesenchymal transition associated with bloodbrain barrier integrity. J Neurosci. 2018;38:32–50.

27. Tan WL, Lim BT, Anene-Nzelu CG, et al. A landscape of circular RNA expression in the human heart. Cardiovasc Res. 2017;113:298–309.

28. Vausort M, Salgado-Somoza A, Zhang L, et al. Myocardial infarction-associated circular RNA predicting left ventricular dysfunction. J Am Coll Cardiol. 2016;68:1247–1248.

29. Rapti K, Chaanine AH, Hajjar RJ. Targeted gene therapy for the treatment of heart failure. Can J Cardiol. 2011;27:265–83.

30. Flotte T. Gene therapy: The first two decades and the current state-of-the-art. J Cell Physiol. 2007;213:301–5.

31. Lyon AR, Sato M, Hajjar RJ, Samulski RJ, Harding SE. Gene therapy: Targeting the myocardium. Heart. 2008;94:89–99.

32. Davis J, Westfall MV, Townsend D, Blankinship M, Herron TJ, Guerrero-Serna G, Wang W, Devaney E, Metzger JM. Designing heart performance by gene transfer. Physiol Rev. 2008;88:1567–651.

33. Zincarelli C, Soltys S, Rengo G, Rabinowitz JE. Analysis of AAV serotypes 1–9 mediated gene expression and tropism in mice after systemic injection. Mol Ther. 2008;16:1073–80.

34. Adamiak M, Sahoo S. Exosomes in Myocardial Repair: Advances and Challenges in the Development of Next-Generation Therapeutics. Mol Ther. 2018;26:1635–43.

35. Li X, La Salvia S, Liang Y, Adamiak M, Kohlbrenner E, Jeong D, Chepurko E, Ceholski D, Lopez-Gordo E, Yoon S, et al. Extracellular Vesicle–Encapsulated Adeno-Associated Viruses for Therapeutic Gene Delivery to the Heart. Circulation. 2023;148:405–25.

36. Cecchin R, Troyer Z, Witwer K, Morris KV. Extracellular vesicles: The next generation in gene therapy delivery. Mol Ther. 2023;31:1225–30.

37. Zhong R, Talebian S, Mendes BB, Wallace G, Langer R, Conde J, Shi J. Hydrogels for RNA delivery. Nat Mater. 2023;22:818–31.

38. Zhang M, Bahal R, Rasmussen T, Manautou J, Zhong X. The growth of siRNA-based therapeutics: Updated clinical studies. Biochem Pharmacol. 2021;189:114432.

39. Baden L, El Sahly H, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, Diemert D, Spector S, Rouphael N, Creech C, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. N Engl J Med. 2021;384:403–16.

40. Karikó K, Buckstein M, Ni H, Weissman D. Suppression of RNA recognition by Toll-like receptors: The impact of nucleoside modification and the evolutionary origin of RNA. Immunity. 2005;23:165–75.

41. Magadum A, Kurian AA, Chepurko E, Sassi Y, Hajjar RJ, Zangi L. Specific Modified mRNA Translation System. Circulation. 2020;142:2485–8.

42. Magadum A, Kaur K, Zangi L. mRNA-Based Protein Replacement Therapy for the Heart. Mol Ther. 2019;27:785–93.

43. Magadum A. Modified mRNA Therapeutics for Heart Diseases. Int J Mol Sci. 2022;23:15514.

44. Colella P, Ronzitti G, Mingozzi F. Emerging Issues in AAV-Mediated In Vivo Gene Therapy. Mol Ther Methods Clin Dev. 2018;8:87–104.

45. Mingozzi F, High KA. Immune responses to AAV vectors: Overcoming barriers to successful gene therapy. Blood. 2013;122:23–36.

46. Roth GA, et al. Global, Regional, and National Burden of Cardiovascular Diseases for 10 Causes, 1990 to 2015. J Am Coll Cardiol. 2017;70:1–25.

47. Zhou B, Perel P, Mensah GA, Ezzati M. Global epidemiology, health burden and effective interventions for elevated blood pressure and hypertension. Nat Rev Cardiol. 2021;18:785–802.

48. Libby P, et al. Atherosclerosis. Nat Rev Dis Primers. 2019;5:56.

49. Touyz RM, et al. Vascular smooth muscle contraction in hypertension. Cardiovasc Res. 2018;114:529–39.

50. Jain M, et al. RNA editing of Filamin A pre-mRNA regulates vascular contraction and diastolic blood pressure. EMBO J. 2018;37:e94813.

51. Marcadenti A, et al. Effects of FTO RS9939906 and MC4R RS17782313 on obesity, type 2 diabetes mellitus and blood pressure in patients with hypertension. Cardiovasc Diabetol. 2013;12:103.

52. Liu S, et al. HuR (Human Antigen R) regulates the contraction of vascular smooth muscle and maintains blood pressure. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2020;40:943–57.

53. Klöss S, Rodenbach D, Bordel R, Mülsch A. Human-antigen R (HuR) expression in hypertension: downregulation of the mRNA stabilizing protein HuR in genetic hypertension. Hypertension. 2005;45:1200–6.

54. Chien CS, et al. METTL3-dependent N(6)-methyladenosine RNA modification mediates the atherogenic inflammatory cascades in vascular endothelium. Proc Natl Acad Sci USA. 2021;118:e2025070118.

55. Jian D, et al. METTL14 aggravates endothelial inflammation and atherosclerosis by increasing FOXO1 N6-methyladeosine modifications. Theranostics. 2020;10:8939–56.

56. Vlachogiannis NI, et al. Adenosine-to-inosine Alu RNA editing controls the stability of the pro-inflammatory long noncoding RNA NEAT1 in atherosclerotic cardiovascular disease. J Mol Cell Cardiol. 2021;160:111–20.

57. Zheng Y, et al. Mettl14 mediates the inflammatory response of macrophages in atherosclerosis through the NF-κB/IL-6 signaling pathway. Cell Mol Life Sci. 2022;79:311.

58. Sun Z, et al. Matr3 reshapes m6A modification complex to alleviate macrophage inflammation during atherosclerosis. Clin Immunol. 2022;245:109176.

59. Zhou T, et al. Factors influencing osteogenic differentiation of human aortic valve interstitial cells. J Thorac Cardiovasc Surg. 2021;161:e163–e185.

60. Gu L, et al. Reconstitution of HuR-Inhibited CUGBP1 expression protects cardiomyocytes from acute myocardial infarction-induced injury. Antioxid Redox Signal. 2017;27:1013–26.

61. Wang K, et al. PIWI-interacting RNA HAAPIR regulates cardiomyocyte death after myocardial infarction by promoting NAT10-mediated ac(4)C acetylation of Tfec mRNA. Adv Sci. 2022;9:e2106058.

62. Mathiyalagan P, et al. FTO-dependent N(6)-methyladenosine regulates cardiac function during remodeling and repair. Circulation. 2019;139:518–32.

63. Han Z, et al. ALKBH5 regulates cardiomyocyte proliferation and heart regeneration by demethylating the mRNA of YTHDF1. Theranostics. 2021;11:3000–16.

64. Sun P, et al. Extracellular vesicle-packaged mitochondrial disturbing miRNA exacerbates cardiac injury during acute myocardial infarction. Clin Transl Med. 2022;12:e779.

65. Song H, et al. METTL3 and ALKBH5 oppositely regulate m(6)A modification of TFEB mRNA, which dictates the fate of hypoxia/reoxygenation-treated cardiomyocytes. Autophagy. 2019;15:1419–37.

66. Wang L, et al. METTL14 is required for exercise-induced cardiac hypertrophy and protects against myocardial ischemia-reperfusion injury. Nat Commun. 2022;13:6762.

67. McKenna WJ, Maron BJ, Thiene G. Classification, epidemiology, and global burden of cardiomyopathies. Circ Res. 2017;121:722–30.
68. Maron BJ, Maron MS. Hypertrophic cardiomyopathy. Lancet. 2013;381:242–55.

69. Schultheiss HP, et al. Dilated cardiomyopathy. Nat Rev Dis Primers. 2019;5:32.

70. Muchtar E, Blauwet LA, Gertz MA. Restrictive cardiomyopathy: genetics, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and therapy. Circ Res. 2017;121:819–37.

71. Ghezzi D, et al. Mutations of the mitochondrial-tRNA modifier MTO1 cause hypertrophic cardiomyopathy and lactic acidosis. Am J Hum Genet. 2012;90:1079–87.

72. Perks KL, et al. PTCD1 is required for 16S rRNA maturation complex stability and mitochondrial ribosome assembly. Cell Rep. 2018;23:127–42.

73. Gao S, et al. Depletion of m(6)A reader protein YTHDC1 induces dilated cardiomyopathy by abnormal splicing of Titin. J Cell Mol Med. 2021;25:10879–91.

74. Garcia-Gonzalez C, et al. ADAR1 prevents autoinflammatory processes in the heart mediated by IRF7. Circ Res. 2022;131:580–97.

75. Meng L, et al. METTL14 suppresses pyroptosis and diabetic cardiomyopathy by downregulating TINCR lncRNA. Cell Death Dis. 2022;13:38.

76. Peng T, et al. LncRNA Airn alleviates diabetic cardiac fibrosis by inhibiting activation of cardiac fibroblasts via a m6A-IMP2-p53 axis. Biol Direct. 2022;17:32.

77. Zhuang S, et al. METTL14 promotes doxorubicin-induced cardiomyocyte ferroptosis by regulating the KCNQ1OT1-miR-7-5p-TFRC axis. Cell Biol Toxicol. 2021.

78. Nakamura M, Sadoshima J. Mechanisms of physiological and pathological cardiac hypertrophy. Nat Rev Cardiol. 2018;15:387–407.

79. Berulava T, et al. Changes in m6A RNA methylation contribute to heart failure progression by modulating translation. Eur J Heart Fail. 2020;22:54–66.

80. Zhang B, et al. m6A demethylase FTO attenuates cardiac dysfunction by regulating glucose uptake and glycolysis in mice with pressure overload-induced heart failure. Signal Transduct Target Ther. 2021;6:377.

81. Dorn LE, et al. The N(6)-methyladenosine mRNA methylase METTL3 controls cardiac homeostasis and hypertrophy. Circulation. 2019;139:533–45.

82. Gao XQ, et al. The piRNA CHAPIR regulates cardiac hypertrophy by controlling METTL3-dependent N(6)-methyladenosine methylation of Parp10 mRNA. Nat Cell Biol. 2020;22:1319–31.

83. Xu H, et al. YTHDF2 alleviates cardiac hypertrophy via regulating Myh7 mRNA decoy. Cell Biosci. 2021;11:132.

84. Kokot KE, et al. Reduction of A-to-I RNA editing in the failing human heart regulates formation of circular RNAs. Basic Res Cardiol. 2022;117:32.

85. Hoeper MM, et al. A global view of pulmonary hypertension. Lancet Respir Med. 2016;4:306–22.

86. Schermuly RT, Ghofrani HA, Wilkins MR, Grimminger F. Mechanisms of disease: pulmonary arterial hypertension. Nat Rev Cardiol. 2011;8:443–55.

87. Hu L, et al. YTHDF1 regulates pulmonary hypertension through translational control of MAGED1. Am J Respir Crit Care Med. 2021;203:1158–72.

88. Liu P, et al. m(6)A modification-mediated GRAP regulates vascular remodeling in hypoxic pulmonary hypertension. Am J Respir Cell Mol Biol. 2022;67:574–88.

89. Hu L, et al. Ythdf2 promotes pulmonary hypertension by suppressing Hmox1-dependent anti-inflammatory and antioxidant function in alveolar macrophages. Redox Biol. 2023;61:102638.

90. Herring N, Kalla M, Paterson DJ. The autonomic nervous system and cardiac arrhythmias: current concepts and emerging therapies. Nat Rev Cardiol. 2019;16:707–26.

91. Qi L, et al. m(6)A methyltransferase METTL3 participated in sympathetic neural remodeling post-MI via the TRAF6/NF-κB pathway and ROS production. J Mol Cell Cardiol. 2022;170:87–99.

92. Qi L, et al. New insights into the central sympathetic hyperactivity postmyocardial infarction: Roles of METTL3-mediated m(6)A methylation. J Cell Mol Med. 2022;26:1264–80.

93. Zhou Y, et al. METTL3 boosts glycolysis and cardiac fibroblast proliferation by increasing AR methylation. Int J Biol Macromol. 2022;223:899–915.

94. Nienaber CA, et al. Aortic dissection. Nat Rev Dis Primers. 2016;2:16053.

95. Li N, et al. Targeting ferroptosis as a novel approach to alleviate aortic dissection. Int J Biol Sci. 2022;18:4118–34.

96. Xin M, Olson EN, Bassel-Duby R. Mending broken hearts: cardiac development as a basis for adult heart regeneration and repair. Nat Rev Mol Cell Biol. 2013;14:529–41.

97. Wang Y, et al. Mutations in RNA methyltransferase gene NSUN5 confer high risk of outflow tract malformation. Front Cell Dev Biol. 2021;9:623394.

98. Chen J, et al. Global RNA editing identification and characterization during human pluripotent-to-cardiomyocyte differentiation. Mol Ther Nucleic Acids. 2021;26:879–91.

99. Moore JBT, et al. The A-to-I RNA editing enzyme Adar1 is essential for normal embryonic cardiac growth and development. Circ Res. 2020;127:550–2.

100. Han Z, et al. ALKBH5-mediated m(6)A mRNA methylation governs human embryonic stem cell cardiac commitment. Mol Ther Nucleic Acids. 2021;26:22–33.

101. Yang Y, et al. Dynamic patterns of N6-methyladenosine profiles of messenger RNA correlated with the cardiomyocyte regenerability during the early heart development in mice. Oxid Med Cell Longev. 2021;2021:5537804.

102. Wang S, et al. Differential roles of YTHDF1 and YTHDF3 in embryonic stem cell-derived cardiomyocyte differentiation. RNA Biol. 2021;18:1354–63.

103. Qian B, et al. m6A modification promotes miR-133a repression during cardiac development and hypertrophy via IGF2BP2. Cell Death Discov. 2021;7:157.

104. Gong R, et al. Loss of m(6)A methyltransferase METTL3 promotes heart regeneration and repair after myocardial injury. Pharmacol Res. 2021;174:105845.

105. Jiang FQ, et al. Mettl3-mediated m(6)A modification of Fgf16 restricts cardiomyocyte proliferation during heart regeneration. Elife. 2022;11:e77014.

106. Wang L, et al. METTL14 is required for exercise-induced cardiac hypertrophy and protects against myocardial ischemia-reperfusion injury. Nat Commun. 2022;13:6762.

107. Zhao Y, et al. Loss of m6A demethylase ALKBH5 promotes post-ischemic angiogenesis via post-transcriptional stabilization of WNT5A. Clin Transl Med. 2021;11:e402.

108. Del Re DP, et al. Fundamental mechanisms of regulated cell death and implications for heart disease. Physiol Rev. 2019;99:1765–817.

109. Cheng P, et al. Amelioration of acute myocardial infarction injury through targeted ferritin nanocages loaded with an ALKBH5 inhibitor. Acta Biomater. 2022;140:481–91.
110. Liu K, et al. Exercise training ameliorates myocardial phenotypes in heart failure with preserved ejection fraction by changing N6-methyladenosine modification in mice model. Front Cell Dev Biol. 2022;10:954769.

111. Yang Q, et al. Exercise mitigates endothelial pyroptosis and atherosclerosis by downregulating NEAT1 through N6-methyladenosine modifications. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2023;43:910–26.

112. Xu Z, et al. Intermittent fasting improves high-fat diet-induced obesity cardiomyopathy via alleviating lipid deposition and apoptosis and decreasing m6A methylation in the heart. Nutrients. 2022;14:251.

113. Wang X, et al. Mechanism of METTL3-mediated m(6)A modification in cardiomyocyte pyroptosis and myocardial ischemia-reperfusion injury. Cardiovasc Drugs Ther. 2023;37:435–48.

114. Zhang R, et al. METTL3 mediates Ang-II-induced cardiac hypertrophy through accelerating pri-miR-221/222 maturation in an m6A-dependent manner. Cell Mol Biol Lett. 2022;27:55.

115. Li T, et al. Silencing of METTL3 attenuates cardiac fibrosis induced by myocardial infarction via inhibiting the activation of cardiac fibroblasts. FASEB J. 2021;35:e21162.

116. Fang ZM, et al. Methyltransferase-like 3 suppresses phenotypic switching of vascular smooth muscle cells by activating autophagosome formation. Cell Prolif. 2023;56:e13386.

117. Shen L, et al. Nine-month angiographic and two-year clinical follow-up of novel biodegradable-polymer arsenic trioxide-eluting stent versus durable-polymer sirolimus-eluting stent for coronary artery disease. Chin Med J (Engl). 2015;128:768–73.

118. Yu H, et al. Arsenic trioxide activates yes-associated protein by lysophosphatidic acid metabolism to selectively induce apoptosis of vascular smooth muscle cells. Biochim Biophys Acta Mol Cell Res. 2022;1869:119211.

119. Fang M, et al. Maslinic acid protects against pressure-overload-induced cardiac hypertrophy by blocking METTL3-mediated m(6)A methylation. Aging (Albany NY). 2022;14:2548–57.

120. Zhang M, et al. Tanshinone IIA alleviates cardiac hypertrophy through m6A modification of galectin-3. Bioengineered. 2022;13:4260–70.

INIBIDORES DE PCSK9: IMPACTOS NO CONTROLE DO LDL E POTENCIAIS APLICAÇÕES CLÍNICAS EMERGENTES

Andreia Alves Lopes de Farias;
Dinorah Barbosa Rodrigues Abdemun;
Gabriel Chehab de Carvalho Melo;
Jorge Alexandre de Araujo Peres;
Lorena Andrade Matheus;
Nayara Pravato Maziero;
Sandra Coelho Madeira Santos;
Williankley Araújo dos Santos;
Robert Fernando Paladines Jiménez;
Murilo Mallon

Resumo A proproteína convertase subtilisina/quexina tipo 9 (PCSK9) é uma enzima hepática essencial na regulação dos níveis plasmáticos de colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C). Ao promover a degradação dos receptores de LDL (LDL-R) nos hepatócitos, a PCSK9 reduz a depuração do LDL-C circulante. Os inibidores de PCSK9, como os anticorpos monoclonais evolocumabe e alirocumabe, bloqueiam essa interação, preservando os LDL-R e promovendo a redução acentuada do LDL-C, com benefícios clínicos comprovados na prevenção de eventos cardiovasculares. Além das dislipidemias, novas evidências sugerem que a PCSK9 está envolvida em outros processos fisiopatológicos, ampliando seu potencial terapêutico. Na oncologia, estudos indicam que a PCSK9 pode modular o microambiente tumoral, afetando a apresentação de antígenos e a resposta imune antitumoral. Sua inibição pode favorecer a eficácia de terapias imunológicas, representando uma nova estratégia adjuvante no tratamento de alguns tipos de câncer. Em doenças infecciosas, como sepse e infecções virais, a PCSK9 também tem papel relevante. Ela influencia a expressão de receptores envolvidos na depuração de lipopolissacarídeos (LPS) e outras moléculas pró-inflamatórias, podendo impactar a resposta inflamatória sistêmica e a gravidade do quadro séptico. Em infecções virais, há indícios de que a PCSK9 modula a expressão de receptores de entrada viral, como o LDL-R, que alguns vírus utilizam para invadir células hospedeiras. Tais achados abrem perspectivas para o uso de inibidores de PCSK9 além da cardiologia, especialmente em contextos inflamatórios, infecciosos e oncológicos. A via subcutânea de administração e o perfil de segurança favorável contribuem para sua aplicabilidade clínica. Embora o custo ainda represente um desafio, o contínuo avanço nas pesquisas pode consolidar o papel da PCSK9 como alvo terapêutico multifuncional.

Palavras-chave: Proproteína Convertase Subtilisina/quexina Tipo 9. Inibidores de PCSK9. Hipercolesterolemia. Neoplasias. Sepse

1. INTRODUÇÃO

A primeira conexão entre colesterol e doença cardíaca foi relatada em 1913, em São Petersburgo, por Nikolai Nikolajewitsch Anitschkow com base em sua observação seminal do desenvolvimento acelerado da aterosclerose na íntima arterial de coelhos alimentados com uma dieta rica em colesterol[1]. Estudos epidemiológicos importantes – e a similaridade da aterosclerose com a patologia humana da doença cardíaca – impulsionaram uma busca de 60 anos por agentes redutores de colesterol[2]. Em 1973, Endo et al[3] examinaram 3.800 cepas fúngicas para descobrir um potente inibidor reversível da β-hidroxi β-metilglutaril-CoA (HMG-CoA) redutase, a mevastatina – também chamada de compactina[3].

Em 1987, foi desenvolvido um composto quimicamente relacionado, a lovastatina (Mevacor), que se tornou a primeira estatina a chegar aos pacientes[4]. Isso foi seguido por uma melhoria sucessiva na potência e especificidade das estatinas: Zocor (sinvastatina), Lipitor (atorvastatina) e Crestor (rosuvastatina), que causou uma redução de 25% a 50% do colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDLc)[5].

Até 2003, a principal função relatada das estatinas era diminuir os níveis de LDLc, modulando a homeostase do colesterol no fígado. Mecanicamente, ao reduzir a síntese de colesterol, o tratamento com estatinas resulta na ativação da proteína de ligação ao elemento

regulador de esterol SREBP-2, no retículo endoplasmático (RE), assim que seu domínio N-terminal atinge o núcleo e aumenta a síntese do receptor de LDL (LDLR), após sua associação com elementos reguladores de esterol (SREs) no promotor de LDLR[6,7]. Isso, por sua vez, ativa os genes biossintéticos do colesterol, levando a uma maior captação de LDLc da circulação. Esse mecanismo de feedback equilibra os níveis de colesterol celular e diminui a quantidade de LDLc circulante[8,9].

O nível de colesterol plasmático é influenciado não apenas por sua biossíntese de novo, mas também pela absorção do colesterol alimentar e pela remoção do colesterol do sangue. O bloqueio da absorção do colesterol alimentar pelo intestino, por meio da inibição da proteína Niemann-Pick C1-Like 1 nas células epiteliais do intestino delgado e hepatócitos, é a base do mecanismo de ação da ezetimiba, um medicamento descrito pela primeira vez por Schering–Plough[10]. Quando combinado com uma estatina, a ezetimiba reduz ainda mais o LDLc em 15% a 20% e melhora os resultados cardiovasculares[11,12.]

2. FAMÍLIA DAS CONVERTASES DE PROPROTEÍNA

As proteínas secretoras sofrem várias modificações pós-traducionais (PTMs) antes de atingirem seus destinos intra/extracelulares, expandindo e diversificando assim suas funções[13]. A N- e O-glicosilação são modificações irreversíveis, que resultam em rearranjos estruturais que afetam muitas funções e destinos das proteínas secretoras[14,15]. A fosforilação reversível em resíduos específicos de Ser, Thr e Tyr em proteínas secretoras é realizada por um número limitado de cinases secretoras, sendo a FAM20C a mais bem estudada para fosforilação de Ser/Thr[16,17]. Uma das principais PTMs irreversíveis é a proteólise limitada de ligações peptídicas selecionadas, que depende da especificidade da(s) enzima(s) de processamento e da acessibilidade de ligações peptídicas cindíveis à protease de ataque[18,19].

O processamento inativo de proteínas precursoras, que ocorre frequentemente em resposta a um estímulo, resulta em uma resposta fisiológica rápida, incluindo, mas não se limitando a coagulação sanguínea, fibrinólise, produção hormonal ativa, fertilização, metamorfose e digestão. Enquanto algumas PTMs ocorrem após a proteína ser secretada, o processamento precursor dentro da via secretora desempenha um papel importante na ativação de várias proteínas secretoras, como hormônios polipeptídicos, fatores de crescimento, receptores, enzimas e glicoproteínas de superfície[19,10].

Desde a década de 1960, percebeu-se que hormônios polipeptídicos como insulina, melanotropinas (hormônio estimulante de α e β-melanotropina [MSH]) e β-endorfina são produzidos a partir de proteínas precursoras mais longas, principalmente inativas, por meio de clivagens sucessivas em aminoácidos básicos pareados (aa)[21-26]. Esse conceito de proteólise limitada de pró-hormônios por proteases celulares foi posteriormente estendido a muitas proteínas secretoras e até mesmo a patógenos infecciosos, e demonstrou ocorrer em resíduos básicos simples e pareados dentro do motivo: (K/R)-Xn-(K/R)↓, ou mais comumente (K/R)-Xn-(R)↓, onde Xn são resíduos espaçadores compreendendo 0, 2, 4 ou 6 aa[27].

Passaram-se mais de 15 anos para identificar as enzimas de processamento cognatas que reconhecem esses motivos. Elas constituem uma família de 7 serina proteases básicas específicas de aa, as PCs, relacionadas à subtilisina/kexina (SK), e seus genes receberam principalmente o nome de PCSKs[27,28]. Essencialmente, PC1 (gene PCSK1) e PC2 (gene PCSK2)/7B2 (7B2: chaperona de PC2) são as principais convertases responsáveis pela geração de hormônios bioativos regulados, armazenados em grânulos secretores de núcleo denso, como insulina; ACTH/α-MSH/β-endorfina, glucagon/GLP1,2; gastrina; encefalinas; TRH, entre outros[29].

Os outros membros são expressos ubiquamente – Furina ligada à membrana tipo I (gene Fur) e PC7 (gene PCSK7); amplamente expressos – PC5 (gene PCSK5); e PACE4 – gene PCSK6); ou sintetizados apenas em tecidos gonadais – PC4 (gene PCSK4). Todos os PCs são ativados após 1 ou 2 clivagens autocatalíticas, que removem seu prodomínio semelhante a uma chaperona N-terminal intramolecular, começando no ER (exceto PC2) e continuando na rede trans-Golgi (Furina), grânulos secretores imaturos (PC1 e PC2), na superfície celular (PC5, PACE4 e possivelmente PC4) ou em endossomos iniciais (PC7)[29].

Assim, nenhum PC básico específico de aa é ativo nos compartimentos ER ou Golgi inicial, pois permanecem associados de forma não covalente com seus respectivos prodomínios inibitórios, até que atinjam seus destinos, quando então as condições celulares (pH, cálcio, etc.) são adequadas para a remoção do prodomínio por clivagem autocatalítica adicional (PC1, PC2, Furin, PC5, PACE4) ou separação física (PC4, PC7). Embora a maioria das clivagens de PC resulte na ativação de proteínas precursoras ou na geração de novas funções, algumas clivagens

levam à inativação do substrato[29]. Por exemplo, a N-caderina é ativada pela Furin, mas inativada pelo PC5, e a PCSK9 é inativada pela Furin[29,30].

Também foi considerado que o processamento de proteínas precursoras pode ocorrer por clivagem em resíduos não básicos, dentro da via secretora inicial. Exemplos típicos são as proteínas de ligação ao elemento regulador de esterol 1 e 2 (SREBP-1, 2) e as glicoproteínas de superfície dos vírus da febre hemorrágica do vírus Lassa ou do vírus da febre hemorrágica do Congo da Crimeia, que são ativados no Golgi cis/medial[31-33].

Usando oligonucleotídeos degenerados, hibridizando o sítio ativo que codifica o mRNA de convertases, e amplificação por reação em cadeia da polimerase, foi identificado, em 1999, o oitavo membro da família PCSK e nomeado isoenzima 1 de subtilisina-kexina (SKI-1). Esta enzima cliva o fator neurotrófico derivado do cérebro em **R** -G- **L** T↓SL, onde os resíduos em destaque são importantes para a clivagem por SKI-1[34]. Este último revelou-se ser a mesma protease (protease do sítio 1; S1P) identificada em 1998 que ativa SREBP-1, -2 e, posteriormente, o fator de estresse do ER ATF6[35,36]. Em todos os substratos subsequentes de SKI-1/S1P (gene MBPTS1), o motivo de clivagem de consenso geral foi encontrado como sendo **R** -X- **Alifático** -Z↓, onde X é qualquer resíduo exceto Pro e Cys, e Z é qualquer aa (melhor Leu) exceto Val, Pro, Cys ou Glu[34,37-49].

3. DESCOBERTA DO PCSK9

A PCSK9 pertence à família de proteinase K de subtilases, e seu domínio catalítico exibe 25% de identidade de sequência de proteína com a de seu membro mais próximo da família, SKI-1/S1P. O mRNA humano de PCSK9 abrange 3710 pb em 12 exons que codificam uma proteína 692-aa. A hibridização in situ e as análises de linhagens de tecido/células por Northern blots revelaram que o fígado e o intestino delgado são as principais fontes de síntese de PCSK9 no camundongo adulto, rato e humano. O mapeamento de PCSK9 no braço curto do cromossomo 1p32, por sua vez, revelou que ele estava próximo ao locus 1p34.1p32, identificado em grandes famílias francesas potencialmente codificando um terceiro gene para hipercolesterolemia familiar autossômica dominante (FH3), onde os genes LDLR e apolipoproteína B (APOB) foram excluídos[51]. Este locus foi associado ao aumento da secreção hepática de colesterol associado à lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL), que após sua secreção é convertida em LDLc[52-54].

A análise da biossíntese de PCSK9 em células que expressam ortólogos humanos, de rato ou de camundongo revelou que, como outras PCSKs, esta enzima também sofre processamento autocatalítico de seu prodomínio N-terminal no ER no sítio ***V*** FA ***Q*** $_{152}$↓, onde os resíduos em negrito itálico são críticos para o processamento[55-57]. Porém, a PCSK9 é a única PCSK que sempre permanece não covalentemente associada ao seu prodomínio, mesmo quando secretada[58]. Isso foi confirmado em uma análise 3D da PCSK9 circulante secretada pelo fígado. Assim, a PCSK9 atua como protease apenas uma vez, durante seu processamento autocatalítico no RE, sugerindo que a PCSK9 secretada regula os níveis de LDLc por um mecanismo não enzimático e racionalizando a existência de variantes de ganho de função, incomuns para uma enzima[59-61].

4. PCSK9 E DEGRADAÇÃO DO LDLR

As primeiras pistas sobre o mecanismo de ação da PCSK9 surgiram em dois relatórios, publicados por Maxwell & Breslow[62,63], que demonstraram que a superexpressão da PCSK9 reduziu drasticamente os níveis de proteína, mas não de mRNA, do LDLR ao induzir sua degradação dentro da via endosomal/lisossomal ácida[62,64]. Os mesmos autores haviam mostrado meses antes, por análise de microarray, que a PCSK9 era regulada negativamente pelo colesterol alimentar e positivamente por SREBP-1a e SREBP-2, fornecendo evidências de que *a* PCSK9 é um gene regulado pelo colesterol[65]. Esta conclusão foi confirmada em um estudo semelhantee pela capacidade das estatinas de aumentar a transcrição da PCSK9[66,67]. Embora os níveis de mRNA de PCSK9 e LDLR tenham sido regulados positivamente pela ausência de tratamento com colesterol e estatina, a PCSK9 induziu a degradação da proteína LDLR[68]. Isso esclarece o mecanismo por trás das mutações humanas que levam à hipercolesterolemia. Assim, o PCSK9 GOF resulta na degradação exacerbada do LDLR induzida por PCSK9[52,69].

Um suporte definitivo adicional para a função da PCSK9 veio com dois estudos de Cohen et al[70,71], que sequenciaram a PCSK9 em indivíduos com níveis muito baixos de colesterol, associando assim de forma inequívoca 2 variantes prevalentes de perda de função (LOF) heterozigotas Y142X e C679X em afro-americanos com reduções de cerca de 40% no

LDLc[70] e com uma incidência 88% menor de doença arterial coronariana (DAC) durante um período de acompanhamento de 15 anos[71].

Esta foi a primeira evidência de que a PCSK9 pode estar agindo estequiometricamente no LDLR, em vez de como uma protease, pois as enzimas geralmente requerem mais de 90% de atividade de perda para ter um efeito perceptível em sua função[72]. A inativação de PCSK9 em camundongos confirmou que a perda da expressão de PCSK9 estava associada a níveis de LDLR quase três vezes maiores no fígado e a uma redução drástica do LDLc plasmático[73]. A viabilidade desses camundongos knockout (KO), além da descoberta dos primeiros indivíduos desprovidos de PCSK9 funcional, estabeleceu essa proteína como um alvo terapêutico atraente para a redução do LDLc[74,75].

5. Mecanismo molecular do PCSK9

Conforme mencionado, a PCSK9 é um membro da subfamília da protease K subtilis, que codifica a proteína pré-proteína invertase Bacillus subtilis, liberada na circulação periférica após a maturação autocatalítica no retículo endoplasmático. Ela se liga a diferentes receptores ou moléculas para produzir diferentes efeitos biológicos. Os mecanismos de ação da PCSK9 podem ser divididos nas seguintes categorias[76]:

- ligação ao LDL-R, para degradar o LDL;
- ligação aos TLRs, para mediar a resposta inflamatória;
- ligação ao receptor CD36; para promover PA e trombose; e
- ligação ao LRP1, ApoER2 e VLDL-R para promover a concentração de lipoproteína.

5.1 PCSK9, LDL-C circulante e degradação do LDL-R

O PCSK9 tem como alvo a degradação do LDL-R, que é um alvo importante para reduzir o LDL-C na circulação sanguínea. O LDL-R é essencial para o metabolismo das partículas de LDL. O LDL-C combina-se com o LDL-R na superfície da membrana da célula hepática e entra nas células hepáticas humanas por endocitose. Uma diminuição no valor do pH intracelular separará o LDLC do LDL-R. Após a separação, o LDL-C é degradado no lisossomo, e o LDL-R retorna à superfície da membrana hepática para continuar a se ligar ao LDL-C restante.

Após o PCSK9 se ligar ao LDL-R, o complexo PCSK9-LDL-R-LDL é formado, o que faz com que o PCSK9, o LDL-C e o LDL-R entrem no lisossomo juntos para serem degradados, o LDL-R na superfície celular diminui e a degradação do LDL-C diminui de acordo. Com base nesse processo, estudos demonstraram que o aumento do LDL circulante mediado pela PCSK9 está relacionado à progressão de DCVs, como a doença arterial coronariana (DAC)[77,78].

Uma meta-análise que avaliou uma amostra de 28.319 pacientes encontrou uma associação positiva significativa entre a concentração circulante de PCSK9 e o risco de eventos cardiovasculares adversos importantes[79], sugerindo que a inibição da expressão de PCSK9 reduz os níveis séricos de LDL e o risco de DCV[80]. Além disso, o nível de proteína PCSK9 circulante é independente de fatores de risco conhecidos, incluindo LDL, e pode ser usado para prever eventos cardiovasculares futuros[81].

A imagem de histologia virtual por ultrassom intravascular mostrou uma correlação linear entre os níveis séricos de PCSK9 e a proporção e quantidade de tecido central necrótico nas coronárias, mas não com os níveis séricos de LDL-C e o uso de estatina[82]. Da mesma forma, em camundongos ApoE −/−, a superexpressão de PCSK9 aumentou o tamanho da placa no seio aórtico e na raiz aórtica sem alterar os níveis de colesterol plasmático. Isso sugere que a PCSK9 também pode influenciar a biologia vascular e a progressão da doença cardiovascular por meio de outros mecanismos[83].

5.2. PCSK9, TLR-4 e resposta inflamatória

TLRs são proteínas transmembrana definidas por domínios citoplasmáticos para reconhecimento de ligantes de domínios extracelulares e interações com proteínas de transdução de sinal TLR, que ativam vias NF-KB a jusante de sinais biológicos. A PCSK9 pode se ligar a TLRs, aumentar os níveis de P-IκBα, degradação de IkBα e translocação nuclear de NF-κB em macrófagos, regular o microambiente da inflamação miocárdica e influenciar o curso da DCV[84].

A PCSK9 aumenta a secreção de fatores inflamatórios, principalmente promovendo a ativação da via TLR-4/NF-KB, e o mecanismo exato pode estar relacionado à similaridade da resistina e do C-terminal do domínio rico em cisteína da proteína PCSK9. A resistina se liga ao

TLR-4 pelo C-terminal e regula positivamente sua expressão para ativar a via de sinalização TLR-4, sugerindo que PCSK9 e resistina têm efeitos semelhantes no TLR-4[84].

O fator tecidual, uma glicoproteína que desempenha papéis importantes na coagulação e inflamação, é rapidamente induzido por agentes pró-inflamatórios por mecanismos dependentes de NF-KB, que estimulam monócitos circulantes. Scalise et al[85] descobriram que PCSK9 ativou a via de sinalização TLR4/NF-KB em células TLR4-HEK293, na mesma extensão que o lipopolissacarídeo (LPS), e a colocalização de PCSK9 e TLR4 foi confirmada por agonistas específicos de TLR4 e microscopia confocal quantitativa.

Isso sugere que PCSK9 pode ativar a via de sinalização TLR4/NF-KB para induzir a expressão do fator tecidual, que foi independente do efeito pró-inflamatório do LDL-C circulante. A lesão e ativação de células endoteliais podem ser o elo central com a ocorrência e desenvolvimento de sepse. O conteúdo de micropartículas de células endoteliais pode ser aumentado após sepse e afetar a função endotelial, regulando o óxido nítrico, a oxigenase do óxido nítrico, espécies reativas de oxigênio (ROS) e outras moléculas de sinalização, e promovendo inflamação e lesão microvascular[85].

Yang et al[86] descobriram que, em camundongos sépticos, os níveis de expressão de eNOS e VE-caderina foram diminuídos, e a expressão de PCSK9 foi aumentada. A ativação das vias TLR4/MyD88/NF-κB e NLRP3 foi responsável pela disfunção endotelial induzida por PCSK9. A inibição de PCSK9 pode prevenir o declínio da vasodilatação dependente do endotélio e melhorar a taxa de sobrevivência de camundongos sépticos. Esses resultados sugerem que o aumento de PCSK9 na sepse ativa as vias TLR4/MyD88/NF-κB e NLRP3 para induzir inflamação, resultando em disfunção endotelial vascular e uma taxa de sobrevivência reduzida. A PCSK9, portanto, pode se combinar com TLR4 para regular a expressão de fatores inflamatórios e afetar o processo de doenças inflamatórias[86].

5.3 PCSK9, CD36, ativação plaquetária e trombose

O CD36 existe em plaquetas, fagócitos mononucleares e adipócitos, e atua como um regulador negativo da angiogênese. Como receptores scavenger em membranas fagocíticas, o CD36 participa da internalização de células apoptóticas, patógenos bacterianos e fúngicos e LDL, reconhecendo fosfolipídios e lipoproteínas oxidados específicos, mediando respostas inflamatórias que afetam a progressão da aterosclerose[87].

Além disso, o PCSK9 também pode se ligar ao CD36 plaquetário, aumentar a PA e reduzir a captação de ácidos graxos e o acúmulo de triglicerídeos nos tecidos. Sabe-se que o PCSK9 circulante aumenta a ativação plaquetária (PA) e o PCSK9i diminui, mas o mecanismo subjacente é desconhecido. Cammisotto et al[87] conduziram um estudo multicêntrico de controle, antes e depois, em 80 heterozigotos. Pacientes com hipercolesterolemia familiar (HeFH) recebendo a dose máxima tolerada de estatina ± ezetimiba, PA, peptídeo derivado de Nox2 solúvel (SNOX2-DP) e lipoproteína de baixa densidade oxidada (ox-LDL) foram medidos antes e depois de seis meses de tratamento com PCSK9i. Comparado com a linha de base, o PCSK9i diminuiu os níveis séricos de LDL-c, ox LDL, trombose, alcano (Tx) B2, sNOX2-dp e PCSK9. Esses resultados sugerem que o tratamento com PCSK9i pode reduzir sequencialmente a formação de ox-LDL em pacientes HeFH ativos de NOX2 regulados por PA.

O envolvimento da PCSK9 na PA foi demonstrado em modelos animais de camundongos PCSK9 −/−, mas ainda falta uma associação clara entre os níveis de PCSK9 e a reatividade plaquetária[88]. Estudos mostraram que a proteína PCSK9 no plasma se liga ao receptor CD36 e ativa a cinase Src e a cinase 5 regulada por sinal extracelular da proteína cinase ativada por mitógeno (MAPK) e a cinase amino-terminal C-Jun, aumentando os níveis de ROS[89].

Além disso, a via de sinalização p38MAPK/fosfolipase A2 citoplasmática/cisina-1/tromboxano A2 a jusante do CD36 é ativada para promover AP e trombose in vivo[89]. A formação de trombose na circulação arterial é a principal causa patológica de doenças trombóticas arteriais, como síndrome coronariana aguda e acidente vascular cerebral isquêmico. A agregação de locais de lesão vascular e trombose subsequente são as principais etapas dessas doenças trombóticas arteriais[90].

Além disso, o PA também agrava a obstrução microvascular e promove a dilatação pós-IM[89]. O PCSK9 está envolvido no metabolismo dos triglicerídeos, independentemente do seu efeito nos receptores de LDL, e foi sugerido que seja mediado pelo CD36. Demers et al[91] induziram a degradação do CD36 em linhagens celulares e adipócitos primários, por meio da superexpressão do PCSK9, e reduziram a captação do análogo de palmitato BODIPY FL C16 e OX-LDL em adipócitos 3T3-L1 e hepatócitos HepG2, respectivamente.

Outros estudos descobriram que o nível da proteína CD36 aumentou a expressão de pequeno RNA interferente (siRNA) combinado com PCSK9 endógeno em células do fígado e tecidos adiposos hepáticos e viscerais de camundongos PCSK9 −/−, sugerindo que a PCSK9 desempenha um papel importante na regulação do CD36 e do metabolismo dos triglicerídeos[91].

5.4 PCSK9, receptores associados a lipídios e metabolismo

Mutações em PCSK9, um terceiro locus associado à hipercolesterolemia familiar, levam a uma maior depuração de LDL-C plasmático, devido à degradação reduzida de LDL-R hepático. Além disso, estudos mostraram que os dois membros da família mais próximos de LDL-R, VLDL-R e ApoER2, também são alvos de PCSK9 e estão envolvidos, principalmente, no desenvolvimento neuronal e no metabolismo lipídico[92].

O LDL-R é o regulador primário dos níveis circulantes de LDL, e o VLDL-R e o ApoER2 no cérebro mediam a sinalização de Reelin, uma via essencial para o desenvolvimento normal do sistema nervoso. Poirier et al[92] descobriram que a PCSK9 do tipo selvagem e sua mutação funcional, naturalmente adquirida, D374Y podem degradar o LDL-R, o VLDL-R e o ApoER2 após a coexpressão celular ou a reinternalização da PCSK9 humana secretada, sem exigir atividade catalítica para a degradação induzida.

A quimera PCSK9 ligada à membrana aumenta o direcionamento intracelular de endossomos/lisossomos tardios. Este estudo também demonstrou que a atividade do PCSK9 e sua afinidade de ligação para o VLDL-R e o ApoER2 eram independentes da presença do LDL-R, enquanto a expressão do mRNA do PCSK9 estava relacionada à expressão do VLDL-R no cerebelo de camundongos lactentes. Isso demonstra um efeito mais geral do PCSK9 na degradação da família LDL-R, destacando seus principais papéis na homeostase do colesterol e dos lipídios e no desenvolvimento do cérebro. O nível de expressão de PCSK9 no cérebro foi mais alto no cerebelo perinatal, mas também aumentou no tecido cerebral adulto após isquemia. A função de PCSK9 e o mecanismo de seu envolvimento na apoptose neuronal permanecem obscuros[92].

Kysenius et al[93] descobriram que a PCSK9 KO reduziu a morte de neurônios granulares cerebelares deficientes em potássio, conforme demonstrado por níveis diminuídos de C-Jun nuclear fosforilado, caspase-3 ativada e concentrações de núcleo apoptótico. A redução de ApoER2 é insuficiente para reverter o efeito protetor fornecido pelo RNAi de PCSK9, sugerindo que a via de sinalização pré-apoptótica de PCSK9 é mediada por mudanças na função de ApoER2.

Estudos mostraram que PCSK9 regula a apoptose neuronal independentemente da função do receptor NMDA, mas sinergicamente com as vias de sinalização ERK e JNK. Esses resultados sugerem que a PCSK9 aumenta a apoptose neuronal regulando os níveis de ApoER2 e as vias de sinalização antiapoptóticas relacionadas. Além disso, descobriu-se que a PCSK9 no cérebro pode promover a apoptose neuronal ativando a via de sinalização Bcl-2/Bax/Caspase3[93].

Um estudo também verificou que o nível de PCSK9 no fluido cerebrospinal de pacientes com DAC era maior do que o de pacientes sem DAC, indicando que há uma ligação fisiopatológica entre a PCSK9 e a doença. A PCSK9 pode desempenhar um papel na DAC, ativando o acúmulo de lipídios, a apoptose e a produção de amiloide no cérebro. Essas descobertas sugerem que a PCSK9 tem um efeito mais geral na degradação celular e que a família LDL-R enfatiza seus papéis na homeostase do colesterol e dos lipídios e no desenvolvimento do cérebro[94].

Outro dado relevante mostra que a PCSK9 não carrega nenhuma atividade de protease em trans. As primeiras estruturas cristalinas relatadas da PCSK9 indicaram que o C-terminal do prodomínio autocatalítico excisado estava solidamente embutido no sulco de ligação ao substrato, provavelmente bloqueando o acesso a qualquer substrato[95]. Em concordância, a coexpressão do prodomínio da PCSK9 com um mutante cataliticamente morto da PCSK9 madura, em que o sítio ativo Ser386 foi mutado para Ala (S386A). levou a uma PCSK9 reconstituída totalmente funcional e secretada, capaz de mediar a degradação do LDLR, semelhante à PCSK9 do tipo selvagem[96].

Esta conclusão foi posteriormente confirmada em outro estudo, usando uma abordagem semelhante com um mutante PCSK9 do sítio ativo His226 (H226A), que também resultou em uma via de degradação semelhante de outros membros da família VLDLR e ApoER2. Assim, a PCSK9 atua como uma protease apenas uma vez durante seu processamento de zimogênio autocatalítico no ER[97].

6. IMPACTO CLÍNICO DOS INIBIDORES DE PCSK9

Os ensaios cardiovasculares desempenharam um papel crucial no avanço da nossa compreensão dos inibidores de PCSK9, uma nova classe de medicamentos, ao fornecer insights valiosos sobre sua eficácia e segurança. Três ensaios principais – FOURIER, SPIRE-1 e SPIRE-2, e o ensaio ODYSSEY Outcomes – forneceram evidências para o uso de inibidores de PCSK9 no tratamento de DCVs, conforme resumo abaixo.

6.1 Estudo FOURIER

O estudo FOURIER foi um estudo de desfecho cardiovascular fundamental, que teve como objetivo avaliar a eficácia e a segurança do evolocumabe, um inibidor da PCSK9. Este estudo incluiu uma coorte substancial de 27.564 pacientes que apresentaram doença aterosclerótica clinicamente evidente e tinham histórico de infarto do miocárdio (IM), acidente vascular cerebral (AVC) não hemorrágico ou doença arterial periférica (DAP) sintomática. Os participantes do estudo já estavam passando por terapia otimizada de redução de lipídios, principalmente estatinas de alta intensidade, e apresentavam níveis basais de LDL-C de 70 mg/dL ou mais, ou níveis de colesterol não HDL de 100 mg/dL ou mais[98].

Todos foram randomizados para receber injeções subcutâneas de evolocumabe (140 mg a cada 2 semanas ou 420 mg mensais) ou injeções de placebo correspondentes. O desfecho primário de eficácia foi o composto de eventos cardiovasculares maiores, abrangendo morte cardiovascular, IM, AVC, revascularização coronária ou hospitalização por angina instável. O desfecho secundário primário foi o composto de morte cardiovascular, IM ou AVC[98].

Os resultados do ensaio demonstraram que o evolocumabe reduziu os níveis de LDL-C em 59%, em 48 semanas, em comparação com o placebo, resultando em uma redução média absoluta substancial de 56 mg/dL para um nível mediano de 30 mg/dL. Importante ressaltar que o ensaio demonstrou uma redução de 15% no risco do desfecho primário e de 20% no desfecho secundário principal com o tratamento com evolocumabe. As descobertas do ensaio também indicaram que a redução em eventos cardiovasculares se tornou mais pronunciada após o ano inicial de tratamento, sugerindo um benefício clínico sustentado ao longo do tempo[98].

Porém, uma reanálise baseada em dados regulatórios revelou algumas inconsistências entre as informações no relatório do estudo clínico (CSR) e aquelas na publicação dos resultados do ensaio primário de 2017. Para 360 de 870 mortes (41,4%), a causa da morte julgada pelo comitê de eventos clínicos FOURIER diferiu daquela declarada pelo investigador clínico local. Após a readjudicação, observou-se que as mortes cardíacas foram numericamente, mas não significativamente, maiores no grupo evolocumabe (113) do que no grupo placebo, enquanto as mortes vasculares não cardíacas foram semelhantes entre os grupos. O HR relatado para mortalidade cardiovascular na análise do estudo original foi de 1,05. Após a readjudicação, foi encontrado um aumento relativo maior (embora ainda não significativo) na mortalidade cardiovascular no grupo de tratamento com evolocumabe[99].

6.2 Ensaios SPIRE-1 e SPIRE-2

Os ensaios SPIRE-1 e SPIRE-2 investigaram o inibidor de PCSK9 bococizumab em uma grande coorte de 27.438 pacientes com histórico de DVC ou diabetes. Os ensaios foram projetados para avaliar os efeitos do bococizumab nos níveis de LDL-C e nos resultados cardiovasculares. Porém, ambos os ensaios foram encerrados prematuramente, devido ao desenvolvimento de anticorpos neutralizantes contra o bococizumab. Esses anticorpos diminuíram a capacidade do medicamento de reduzir os níveis de LDL-C ao longo do tempo, levando a uma diminuição de seu efeito terapêutico[100,101].

Apesar do término precoce, o ensaio SPIRE-2 demonstrou uma redução de risco de 21% no desfecho composto primário no grupo bococizumab em comparação ao grupo placebo. O desfecho composto primário incluiu morte cardiovascular, IM não fatal ou AVC não fatal. Isso sugere que o bococizumab pode ter fornecido um benefício clínico. Isso destaca a importância do monitoramento de anticorpos neutralizantes em pacientes que recebem inibidores de PCSK9 e ressalta a necessidade de pesquisa contínua sobre estratégias para mitigar esse desafio[101].

6.3 Resultados do teste ODYSSEY

O estudo de resultados ODYSSEY centrou-se na investigação dos efeitos do alirocumabe, outro inibidor da PCSK9, em pacientes que tiveram uma síndrome coronária aguda (SCA) recente, como IM ou angina instável, dentro de 1–12 meses antes da inscrição. O estudo inscreveu 18.924 pacientes que já estavam em terapia de estatina de alta intensidade. O tratamento com alirocumabe resultou em uma redução significativa de 57% nos níveis de LDL-

C, em comparação com o placebo. O desfecho composto primário, que incluiu morte por doença cardíaca coronária (DCC), IM, AVC isquêmico ou hospitalização por angina instável, exibiu uma redução de 15% com alirocumabe em comparação com o placebo. Além disso, uma análise exploratória sugeriu uma redução nominal de 15% na mortalidade por todas as causas com alirocumabe, embora a significância estatística não tenha sido alcançada[102].

7. APLICAÇÃO CLÍNICA DOS INIBIDORES DE PCSK9

Os inibidores de PCSK9 têm eficácia significativa em hiperlipidemia, aterosclerose e outras doenças, com muitos relatórios destacando seus potenciais efeitos terapêuticos no tratamento de sepse, tumores e algumas infecções virais, entre outras doenças, conforme detalhado abaixo.

7.1 Hiperlipidemia

Os lipídios do sangue incluem colesterol, triglicerídeos (TGs) e lipídios no soro. A hiperlipidemia, por sua vez, inclui níveis elevados de colesterol total (CT), LDL-C e TG no soro. O tratamento da hiperlipidemia requer ajuste da dieta e mudanças no estilo de vida, independentemente da terapia medicamentosa. Os medicamentos usados correspondem a estatinas, inibidores da absorção de colesterol, ácido bempedoico, preparações de óleo de peixe de alta pureza e inibidores de PCSK9[103].

A inibição de PCSK9 é uma nova estratégia terapêutica para o controle da hiperlipidemia, que pode melhorar a circulação de LDL-R, aumentar a utilização de LDL-R na superfície das células do fígado e reduzir o nível de LDL-C no sangue. Um estudo de longo prazo de pacientes com hipercolesterolemia usando um anticorpo monoclonal descobriu que o evolocumabe reduziu as concentrações de LDL-C em 55 a 57% em comparação com o placebo. O estudo também comparou a monoterapia com evolocumabe com ezetimiba e encontrou uma redução de 38 a 39% no LDL-C no grupo evolocumabe, sugerindo uma redução significativa no LDL-C com um único inibidor de PCSK9[104].

O mecanismo pelo qual as estatinas reduzem os níveis de LDL-C é aumentar a expressão de LDL-R na superfície das células do fígado, reduzindo assim os níveis circulantes de LDL-C. No entanto, a regulação de feedback negativo das estatinas induz a expressão e secreção de PCSK9, o que enfraquece sua eficácia na redução do LDL[105]. Portanto, a combinação de inibidores de PCSK9 pode fornecer uma maneira eficaz de reduzir o LDL-C em pacientes com resistência a medicamentos tratados apenas com estatinas. Os inibidores de PCSK9 reduziram o LDL-C circulante em pacientes com HeFH, e o efeito da ezetimiba combinada com evolocumabe foi semelhante ao do evolocumabe sozinho[106].

Outro estudo descobriu que a adição de evolocumabe à hiperlipidemia resultou em uma redução média de 48% no LDL-C em comparação com o placebo[107]. Esses resultados indicam que a ezetimiba não afeta significativamente a eficácia de redução de lipídios dos inibidores de PSCK9, e uma redução adicional de lipídios pode ser alcançada com base na eficácia da ezetimiba. Além disso, o estudo controlado por placebo de 52 semanas de evolocumabe para hiperlipidemia descobriu que os pacientes no grupo evolocumabe tiveram uma redução de 58% no LDL-C na semana 12 e uma redução de 57% na semana 52, em comparação com o grupo placebo[107]. A segurança e tolerabilidade a longo prazo do alirocumabe foram avaliadas, e a redução média no LDL-C na semana 78 foi de 58%, indicando que o efeito de redução do LDL-C dos inibidores de PCSK9 é durável e bem tolerado[108].

7.2 Aterosclerose

A aterosclerose é uma doença vascular inflamatória crônica, causada por lesão endotelial vascular, e caracterizada pelo acúmulo gradual de placa nas paredes de artérias de grande e médio porte. Medicamentos comumente usados, como antiplaquetários, anticoagulantes e vasodilatadores, são indicados para retardar o acúmulo de placa, diminuindo os lipídios sanguíneos para induzir trombólise e prevenir o bloqueio vascular, respectivamente. Vários estudos mostraram que os inibidores de PCSK9 têm certos efeitos na inibição da lesão das células endoteliais vasculares, reduzindo os lipídios sanguíneos e protegendo as células cardíacas durante a isquemia/reperfusão miocárdica (I/R)[109].

Como uma classe de medicamentos hipolipemiantes, os inibidores de PCSK9 podem efetivamente retardar o acúmulo de placa intravascular e até mesmo causar regressão da placa. Zeng et al[109] constataram que os inibidores de PCSK9 em células endoteliais da veia umbilical humana induzem piroapoptose, mediando a expressão de LDL oxidado pela via mitocondrial ubiquinona-citocromo C redutase proteína central 1/espécies reativas de oxigênio (ROS). Esses

resultados sugerem que os inibidores de PCSK9 podem inibir a escortose de células endoteliais até certo ponto e retardar o desenvolvimento de aterosclerose.

Além disso, Safaeian et al[110] mostraram que o evolocumabe teve efeitos antioxidantes e protetores celulares no dano oxidativo induzido por H2O2 em células endoteliais. Nicholls et al[111], por sua vez, conduziram um ensaio clínico randomizado, multicêntrico, duplo-cego e controlado por placebo, no qual evolocumabe ou placebo foi injetado uma vez por mês (420 mg) e mediu a porcentagem do volume da placa aterosclerótica (VPA) por ultrassom intravascular como foco primário, durante 84 semanas de tratamento.

Dados de angiograma de 968 pacientes com doença cardíaca coronária foram coletados e mostraram níveis mais baixos de LDL-C no grupo evolocumabe do que no grupo placebo. Aqueles tratados com estatinas tiveram um aumento de 0,05% no VPA enquanto tomavam o placebo e uma diminuição de 0,95% enquanto tomavam evolocumabe. Entre aqueles que não tomavam estatinas, 64,3% dos pacientes no grupo evolocumabe tiveram regressão da placa, em comparação com 47,3% no grupo placebo[111].

Toscano et al[112] inscreveram pacientes com HeFH e realizaram análise bioquímica e avaliação da VOP na linha de base por seis meses de estatina mais ezetimiba e seis meses de PCSK9-I. Os níveis de PCSK9 aumentaram durante o tratamento com estatina/EZE e começaram a diminuir após o tratamento. Considera-se que os níveis de PCSK9 estão relacionados aos valores de VOP da linha de base na HeFH. Esses resultados sugerem que os inibidores de PCSK9 podem desacelerar, estabilizar e até mesmo diminuir significativamente as placas e ter um efeito sinérgico com as estatinas.

A isquemia miocárdica aguda é uma das principais causas de desprendimento de placas ateroscleróticas. No processo de isquemia miocárdica aguda, o nível de PCSK9 aumenta, levando à deterioração do microambiente inflamatório miocárdico e à insuficiência cardíaca. Portanto, os inibidores de PCSK9 podem ter um efeito protetor na lesão miocárdica. Por meio de experimentos com animais, Palee et al[113] descobriram que a administração do inibidor de PCSK9 antes da isquemia teve um efeito cardioprotetor e melhorou a função ventricular esquerda ao aliviar o dano mitocondrial, o que foi demonstrado pela redução do tamanho do infarto do miocárdio e da arritmia em I/R.

8. POTENCIAIS APLICAÇÕES TERAPÊUTICAS DO PCSK9

8.1 PCSK9 e sepse

A PCSK9 reduz o colesterol circulante reduzindo a densidade de LDL-Rs nas células do fígado. Durante a infecção, esses receptores estão envolvidos na limpeza de lipídios bacterianos circulantes, como LPS. Acredita-se que esses lipídios desempenham um papel fundamental no início de respostas inflamatórias sistêmicas descontroladas durante a sepse. A limpeza de lipídios pela inibição de PCSK9 pode ser um novo método para o tratamento da sepse[114].

Foi relatado que camundongos PCSK9 KO têm um efeito protetor no choque séptico induzido por LPS e a variante do tipo de disfunção (LOF) PCSK9 mostrou baixas frequências de choque séptico e falência de órgãos, enquanto o inverso foi observado em camundongos transgênicos superexpressando PCSK9[115,116]. Em modelos de sepse de ligadura e perfuração cecal, foi relatado que camundongos PCSK9 −/− apresentam concentrações bacterianas mais baixas no sangue, pulmões e fluido peritoneal do que animais selvagens, sugerindo que a exclusão de PCSK9 é benéfica para a inibição ou eliminação bacteriana116. Como a proteção séptica de PCSK9 −/− não foi demonstrada em camundongos LDL-R KO, KO de PCSK9 ou o uso de inibidores de PCSK9 podem aumentar a eliminação de lipídios através de LDL-R[116,117].

A complexidade da sepse é específica da espécie, lançando dúvidas sobre o uso de modelos de sepse em roedores[118]. Na realidade, camundongos e ratos são significativamente mais resistentes à sepse do que humanos. O modelo de camundongo humanizado gerado por Laudanski et al[119] reduziu essa limitação até certo ponto. Além disso, os inibidores de PCSK9 podem não beneficiar hospedeiros jovens com sepse. Atreya et al[120] encontraram uma associação aumentada entre mutações PCSK9 LOF e prognóstico ruim de choque séptico em crianças. A justificativa por trás dessa observação não é clara, e eles sugerem que as crianças devem ser excluídas de ensaios clínicos de sepse envolvendo inibidores de PCSK9, até que o efeito desconhecido da disfunção de PCSK9 em crianças pequenas seja esclarecido.

Vecchié et al[121] identificaram, em seu estudo sobre a correlação entre PCSK9 e mortalidade por choque séptico, que pacientes com choque séptico e baixo nível de PCSK9 no primeiro dia apresentaram mortalidade maior em 28 e 90 dias, do que outros pacientes com um

alto nível de PCSK9 no primeiro dia. Na subanálise deste experimento, os pesquisadores descobriram que baixos níveis circulantes de PCSK9 um dia após o início da sepse não estavam associados a um bom prognóstico[122,123]. Pacientes com baixa lipoproteína de alta densidade (HDL) durante a sepse têm um risco muito maior de morte por falência de órgãos, enquanto a PCSK9 não tem efeito significativo nos níveis críticos conhecidos de HDL. Portanto, o uso de inibidores de PCSK9 durante a sepse é desconhecido, e o efeito preventivo dos inibidores de PCSK9 na sepse não pode ser descartado[124,125].

8.2 PCSK9 no diagnóstico e tratamento de tumores

O colesterol desempenha um papel fundamental no metabolismo celular, especialmente em processos que demandam energia, como crescimento e divisão celular. As células tumorais têm maiores necessidades de colesterol. O LDL fornece colesterol para células periféricas, e sua regulação positiva em tumores está relacionada à progressão do câncer[126]. Foi relatado que em diferentes coortes de pacientes, indivíduos com alta expressão de mRNA PCSK9 tumoral têm uma taxa de sobrevida global mais baixa do que indivíduos com baixa expressão de mRNA PCSK9. Portanto, a expressão PCSK9 pode ser um biomarcador valioso para o prognóstico clínico de alguns tumores malignos, incluindo câncer de fígado, estômago, rim, pâncreas e mama[127].

Foi demonstrado que em células T CD8+, o LDL-R forma um complexo com o receptor de células T (TCR), que é ativado pela ligação a peptídeos antigênicos, apresentados às células tumorais pelo complexo principal de histocompatibilidade (MHC). A ligação do LDL-R ao TCR promove a reciclagem da superfície celular e aumenta a atividade antitumoral das células T CD8 +. Portanto, a combinação de medicamentos redutores de colesterol (PCSK9i, estatinas e ezetimiba) pode aumentar o nível de LDL-R de superfície e reduzir significativamente o LDL-C[128].

Reduzir o crescimento tumoral e/ou metástase por meio da depleção do colesterol e aumentar a atividade do TCR e do MHC-I é uma estratégia importante para o tratamento do câncer. Liu et al[129] descobriram que a tumorigenicidade das células tumorais pcSK9-KO foi reduzida em camundongos, e o mAb do receptor de morte programada 1 (PD-1) foi injetado para inibir o crescimento do tumor em conjunto com inibidores de PCSK9, sugerindo que a inibição do PCSK9 derivado do tumor pode superar a resistência aos medicamentos para a terapia PD-1.

8.3 PCSK9 e infecção viral

A PCSK9 pode estar associada a doenças infecciosas virais, incluindo o vírus da hepatite C (HCV), o vírus da dengue (DENV) e o SARS-CoV-2, o agente etiológico da COVID-19. O LDL-R foi identificado como um dos receptores de ligação para a entrada do HCV nas células do fígado[124]. Caron et al[130] isolaram iPSCs de um paciente com deleção de LDL-R, permitindo que induzissem a diferenciação em células do fígado. Células sem LDL-R funcional ainda podem ser infectadas com HCV, mas a produção do vírus aumenta significativamente após a reexpressão de LDL-R, sugerindo que o LDL-R não está relacionado à entrada do HCV, mas está relacionado ao metabolismo lipídico das células hospedeiras durante o empacotamento do HCV. Como os inibidores de PCSK9 podem aumentar o empacotamento e a infectividade do HCV, os pacientes infectados devem usar inibidores de PCSK9 com cautela.

Além disso, estudos descobriram que a infecção por DENV promove a síntese de colesterol pela via SREBP-2, induz a expressão de PCSK9 em hepatócitos e reduz o LDL-C circulante[131]. Níveis elevados de PCSK9 no plasma foram detectados em pacientes infectados com DENV, e níveis elevados de colesterol no retículo endoplasmático levam a uma resposta significativamente reduzida do interferon tipo I (IFN) antiviral nos hepatócitos do hospedeiro, altos níveis de viremia e vazamento de plasma mais grave[130].

Portanto, os inibidores de PCSK9 podem beneficiar os pacientes com DENV aumentando os níveis de genes de resposta ao interferon antiviral. A terapia combinada com estatinas e inibidores de PCSK9 tem o potencial de reduzir dois fatores que contribuem para um risco aumentado de complicações da trombose da COVID-19. Portanto, o uso de inibidores de PCSK9 no tratamento da COVID-19 pode ser outra estratégia potencial[130].

REFERÊNCIAS

1. Buja LM. Nikolai N. Anitschkow and the lipid hypothesis of atherosclerosis. Cardiovasc Pathol. 2014;23(3):183-184.

2. Frantz ID Jr, Moore RB. The sterol hypothesis in atherogenesis. Am J Med. 1969;46(5):684-690.

3. Endo A. A historical perspective on the discovery of statins. Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci 2010; 86(5):484-493.

4. Li JJ. Triumph of the Heart: The Story of Statins. Oxford: University Press.

5. Jones P, Kafonek S, Laurora I, Hunninghake D. Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin, and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (the CURVES study). Am J Cardiol. 1998;81(5):582-587.

6. Shimano H. Sterol regulatory element-binding proteins (SREBPs): transcriptional regulators of lipid synthetic genes. Prog Lipid Res. 2001;40(6):439-452.

7. Amemiya-Kudo M, Shimano H, Hasty AH, et al. Transcriptional activities of nuclear SREBP-1a, -1c, and -2 to different target promoters of lipogenic and cholesterogenic genes. J Lipid Res. 2002;43(8):1220-1235.

8. Goldstein JL, Brown MS. The LDL receptor. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2009;29(4):431-438.

9. Davignon J. The cardioprotective effects of statins. Curr Atheroscler Rep. 2004;6(1):27-35.

10. Rosenblum SB, Huynh T, Afonso A, et al. Discovery of 1-(4-fluorophenyl)-(3R)-[3-(4-fluorophenyl)-(3S)- hydroxypropyl]-(4S)-(4 -hydroxyphenyl)-2-azetidinone (SCH 58235): a designed, potent, orally active inhibitor of cholesterol absorption. J Med Chem. 1998;41(6):973-980.

11. Smith BA, Wright C, Davidson M. Role of ezetimibe in lipid-lowering and cardiovascular disease prevention. Curr Atheroscler Rep. 2015;17(12):72.

12. Giugliano RP, Cannon CP, Blazing MA, et al.; IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) Investigators. Benefit of adding ezetimibe to statin therapy on cardiovascular outcomes and safety in patients with versus without diabetes mellitus: results from IMPROVE-IT (improved reduction of outcomes: vytorin efficacy international trial). Circulation. 2018;137(15):1571-1582.

13. Schjoldager KT, Clausen H. Site-specific protein O-glycosylation modulates proprotein processing—deciphering specific functions of the large polypeptide GalNAc-transferase gene family. Biochim Biophys Acta 2012; 1820(12):2079-2094.

14. Schjoldager KT, Narimatsu Y, Joshi HJ, Clausen H. Global view of human protein glycosylation pathways and functions. Nat Rev Mol Cell Biol. 2020;21(12):729-749.

15. Aebersold R, Agar JN, Amster IJ, et al. How many human proteoforms are there? Nat Chem Biol. 2018;14(3):206-214.

16. Tagliabracci VS, Wiley SE, Guo X, et al. A single kinase generates the majority of the secreted phosphoproteome. Cell. 2015;161(7):1619-1632.

17. Cui J, Xiao J, Tagliabracci VS, Wen J, Rahdar M, Dixon JE. A secretory kinase complex regulates extracellular protein phosphorylation. Elife. 2015;4:e06120.

18. Neurath H. Proteolytic processing and physiological regulation. Trends Biochem Sci. 1989;14(7):268-271.

19. Neurath H, Walsh KA. Role of proteolytic enzymes in biological regulation (a review). Proc Natl Acad Sci U S A. 1976;73(11):3825-3832.

20. Lazure C, Seidah NG, Pélaprat D, Chrétien M. Proteases and posttranslational processing of prohormones: a review. Can J Biochem Cell Biol. 1983;61(7):501-515.

21. Steiner DF, Cunningham D, Spigelman L, Aten B. Insulin biosynthesis: evidence for a precursor. Science. 1967;157(3789):697-700.
22. Steiner DF. On the discovery of precursor processing. Methods Mol Biol. 2011;768:3-11.

23. Chrétien M, Li CH. Isolation, purification, and characterization of gamma-lipotropic hormone from sheep pituitary glands. Can J Biochem. 1967;45(7):1163-1174.

24. Chrétien M, Benjannet S, Dragon N, Seidah NG, Lis M. Isolation of peptides with opiate activity from sheep and human pituitaries: relationship to beta-lipotropin. Biochem Biophys Res Commun. 1976;72(2):472-478.

25. Chrétien M. How the prohormone theory solved two important controversies in hormonal and neural Peptide biosynthesis. Front Endocrinol (Lausanne). 2013;4:148.

26. Seidah NG, Lis M, Gianoulakis C, Schller P, Chrétien M. Letter: fragment of sheep beta-lipotropin with morphine-like activity. Lancet. 1976;1(7967):1017.

27. Seidah NG, Chrétien M. Proprotein and prohormone convertases: a family of subtilases generating diverse bioactive polypeptides. Brain Res. 1999;848(1-2):45-62.

28. Seidah NG, Prat A. The biology and therapeutic targeting of the proprotein convertases. Nat Rev Drug Discov. 2012;11(5):367-383.

29. Seidah NG, Sadr MS, Chrétien M, Mbikay M. The multifaceted proprotein convertases: their unique, redundant, complementary, and opposite functions. J Biol Chem. 2013;288(30):21473-21481.

30. Benjannet S, Rhainds D, Hamelin J, Nassoury N, Seidah NG. The proprotein convertase (PC) PCSK9 is inactivated by furin and/or PC5/6A: functional consequences of natural mutations and post-translational modifications. J Biol Chem. 2006;281(41):30561-30572.

31. Rawson RB, Cheng D, Brown MS, Goldstein JL. Isolation of cholesterol-requiring mutant Chinese hamster ovary cells with defects in cleavage of sterol regulatory element-binding proteins at site 1. J Biol Chem. 1998;273(43):28261-28269.

32. Lenz O, ter Meulen J, Klenk HD, Seidah NG, Garten W. The Lassa virus glycoprotein precursor GP-C is proteolytically processed by subtilase SKI-1/S1P. Proc Natl Acad Sci U S A. 2001;98(22):12701-12705.

33. Vincent MJ, Sanchez AJ, Erickson BR, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever virus glycoprotein proteolytic processing by subtilase SKI-1. J Virol. 2003;77(16):8640-8649.

34. Seidah NG, Mowla SJ, Hamelin J, et al. Mammalian subtilisin/ kexin isozyme SKI-1: A widely expressed proprotein convertase with a unique cleavage specificity and cellular localization. Proc Natl Acad Sci U S A. 1999;96(4):1321-1326.
35. Sakai J, Rawson RB, Espenshade PJ, et al. Molecular identification of the sterol-regulated luminal protease that cleaves SREBPs and controls lipid composition of animal cells. Mol Cell. 1998;2(4):505-514.

36. Ye J, Rawson RB, Komuro R, et al. ER stress induces cleavage of membrane-bound ATF6 by the same proteases that process SREBPs. Mol Cell. 2000;6(6):1355-1364.

37. Seidah NG. Proprotein convertases SKI-1/S1P and PCSK9. In: Minamino N, Kastin A, eds. Handbook of the Biologically Active Peptides. Academic Press; 2012:1-8.

38. Espenshade PJ, Cheng D, Goldstein JL, Brown MS. Autocatalytic processing of site-1 protease removes propeptide and permits cleavage of sterol regulatory element-binding proteins. J Biol Chem. 1999;274(32):22795-22804.

39. Pullikotil P, Vincent M, Nichol ST, Seidah NG. Development of protein-based inhibitors of the proprotein of convertase SKI-1/ S1P: processing of SREBP-2, ATF6, and a viral glycoprotein. J Biol Chem. 2004;279(17):17338-17347.

40. Pasquato A, Pullikotil P, Asselin MC, et al. The proprotein convertase SKI-1/S1P. In vitro analysis of Lassa virus glycoprotein-derived substrates and ex vivo validation of irreversible peptide inhibitors. J Biol Chem. 2006;281(33):23471-23481.

41. Seidah NG, Prat A. Precursor convertases in the secretory pathway, cytosol and extracellular milieu. Essays Biochem. 2002;38:79-94.

42. Seidah NG, Prat A. The proprotein convertases are potential targets in the treatment of dyslipidemia. J Mol Med (Berl). 2007;85(7):685-696.

43. Pasquato A, Cendron L, Kunz S. Cleavage of the glycoprotein of arenaviruses. Activat Viruses Host Proteases 2018:47-70.

44. Velho RV, De Pace R, Klünder S, et al. Site-1 protease and lysosomal homeostasis. Biochim Biophys Acta Mol Cell Res. 2017;1864(11 Pt B):2162-2168.

45. Tassew NG, Charish J, Seidah NG, Monnier PP. SKI-1 and Furin generate multiple RGMa fragments that regulate axonal growth. Dev Cell. 2012;22(2):391-402.

46. Nakagawa T, Suzuki-Nakagawa C, Watanabe A, et al. Site-1 protease is required for the generation of soluble (pro)renin receptor. J Biochem. 2017;161(4):369-379.

47. Seidah NG, Pasquato A, Andreo U. How do enveloped viruses exploit the secretory proprotein convertases to regulate infectivity and spread? Viruses 2021;13(7):1229.
48. Kondo Y, Fu J, Wang H, et al. Site-1 protease deficiency causes human skeletal dysplasia due to defective inter-organelle protein trafficking. JCI Insight 2018;3(14):e121596.

49. Ye J. Transcription factors activated through RIP (regulated intramembrane proteolysis) and RAT (regulated alternative translocation). J Biol Chem. 2020;295(30):10271-10280.

50. Marschner K, Kollmann K, Schweizer M, Braulke T, Pohl S. A key enzyme in the biogenesis of lysosomes is a protease that regulates cholesterol metabolism. Science. 2011;333(6038):87-90.

51. Seidah NG, Benjannet S, Wickham L, et al. The secretory proprotein convertase neural apoptosis-regulated convertase 1 (NARC-1): liver regeneration and neuronal differentiation. Proc Natl Acad Sci U S A. 2003;100(3):928-933.

52. Abifadel M, Varret M, Rabès JP, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. Nat Genet. 2003;34(2):154-156.

53. Varret M, Rabès JP, Saint-Jore B, et al. A third major locus for autosomal dominant hypercholesterolemia maps to 1p34.1-p32. Am J Hum Genet. 1999;64(5):1378-1387.

54. Hunt SC, Hopkins PN, Bulka K, et al. Genetic localization to chromosome 1p32 of the third locus for familial hypercholesterolemia in a Utah kindred. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2000;20(4):1089-1093.

55. Naureckiene S, Ma L, Sreekumar K, et al. Functional characterization of Narc 1, a novel proteinase related to proteinase K. Arch Biochem Biophys. 2003;420(1):55-67.

56. Benjannet S, Rhainds D, Essalmani R, et al. NARC-1/PCSK9 and its natural mutants: zymogen cleavage and effects on the low density lipoprotein (LDL) receptor and LDL cholesterol. J Biol Chem. 2004;279(47):48865-48875.

57. Benjannet S, Hamelin J, Chrétien M, Seidah NG. Loss- and gain-of-function PCSK9 variants: cleavage specificity, dominant negative effects, and low density lipoprotein receptor (LDLR) degradation. J Biol Chem. 2012;287(40):33745-33755.

58. Saavedra YG, Zhang J, Seidah NG. PCSK9 prosegment chimera as novel inhibitors of LDLR degradation. PLoS One. 2013;8(8):e72113.

59. Cunningham D, Danley DE, Geoghegan KF, et al. Structural and biophysical studies of PCSK9 and its mutants linked to familial hypercholesterolemia. Nat Struct Mol Biol. 2007;14(5):413-419.

60. Piper DE, Jackson S, Liu Q, et al. The crystal structure of PCSK9: a regulator of plasma LDL-cholesterol. Structure. 2007;15(5):545-552.

61. Roubtsova A, Munkonda MN, Awan Z, et al. Circulating proprotein convertase subtilisin/kexin 9 (PCSK9) regulates VLDLR protein and triglyceride accumulation in visceral adipose tissue. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2011;31(4):785-791.

62. Maxwell KN, Fisher EA, Breslow JL. Overexpression of PCSK9 accelerates the degradation of the LDLR in a post-endoplasmic reticulum compartment. Proc Natl Acad Sci U S A 2005; 102(6):2069-2074.

63. Maxwell KN, Breslow JL. Adenoviral-mediated expression of Pcsk9 in mice results in a low-density lipoprotein receptor knockout phenotype. Proc Natl Acad Sci U S A. 2004;101(18):7100-7105.

64. Park SW, Moon YA, Horton JD. Post-transcriptional regulation of low density lipoprotein receptor protein by proprotein convertase subtilisin/kexin type 9a in mouse liver. J Biol Chem. 2004;279(48):50630-50638.

65. Maxwell KN, Soccio RE, Duncan EM, Sehayek E, Breslow JL. Novel putative SREBP and LXR target genes identified by microarray analysis in liver of cholesterol-fed mice. J Lipid Res. 2003;44(11):2109-2119.

66. Horton JD, Shah NA, Warrington JA, et al. Combined analysis of oligonucleotide microarray data from transgenic and knockout mice identifies direct SREBP target genes. Proc Natl Acad Sci U S A. 2003;100(21):12027-12032.

67. Dubuc G, Chamberland A, Wassef H, et al. Statins upregulate PCSK9, the gene encoding the proprotein convertase neural apoptosis-regulated convertase-1 implicated in familial hypercholesterolemia. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2004;24(8):1454-1459.

68. Attie AD, Seidah NG. Dual regulation of the LDL receptor–some clarity and new questions. Cell Metab. 2005;1(5):290-292.

69. Timms KM, Wagner S, Samuels ME, et al. A mutation in PCSK9 causing autosomal-dominant hypercholesterolemia in a Utah pedigree. Hum Genet. 2004;114(4):349-353.

70. Cohen J, Pertsemlidis A, Kotowski IK, Graham R, Garcia CK, Hobbs HH. Low LDL cholesterol in individuals of African descent resulting from frequent nonsense mutations in PCSK9. Nat Genet. 2005;37(2):161-165.

71. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH Jr, Hobbs HH. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. N Engl J Med. 2006;354(12):1264-1272.

72. Yang J, Goldstein JL, Hammer RE, Moon YA, Brown MS, Horton JD. Decreased lipid synthesis in livers of mice with disrupted Site-1 protease gene. Proc Natl Acad Sci U S A. 2001;98(24):13607-13612.

73. Rashid S, Curtis DE, Garuti R, et al. Decreased plasma cholesterol and hypersensitivity to statins in mice lacking Pcsk9. Proc Natl Acad Sci U S A. 2005;102(15):5374-5379.

74. Zhao Z, Tuakli-Wosornu Y, Lagace TA, et al. Molecular characterization of loss-of-function mutations in PCSK9 and identification of a compound heterozygote. Am J Hum Genet. 2006;79(3):514-523.

75. Hooper AJ, Marais AD, Tanyanyiwa DM, Burnett JR. The C679X mutation in PCSK9 is present and lowers blood cholesterol in a Southern African population. Atherosclerosis. 2007;193(2):445-448.

76. Yurtseven E, Ural D, Baysal K, Tokgözoglu L. An update on the role of PCSK9 in atherosclerosis. J Atheroscler Thromb. 2020;27:909–18.

77. Brown M, Ahmed S. Emerging role of proprotein convertase subtilisin/kexin type-9 (PCSK-9) in inflammation and diseases. Toxicol Appl Pharmacol. 2019;370:170–7.

78. Gitt AK, Lautsch D, Ferrières J, Ferrari GD, Vyas A, Baxter C, et al. Cholesterol target value attainment and lipid-lowering therapy in patients with stable or acute coronary heart disease: results from the Dyslipidemia International Study II. Atherosclerosis. 2017;266:158–66.

79. Zhou Y, Chen W, Lu M, Wang Y. Association between circulating proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 and major adverse cardiovascular events, stroke, and all-cause mortality: systemic review and meta-analysis. Front Cardiovasc Med. 2021;8:617249.

80. 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;354:1264–72.

81. Leander K, Mälarstig A, Van't Hooft F, Hyde C, Hellénius M, Troutt J, et al. Circulating proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) predicts future risk of cardiovascular events independently of established risk factors. Circulation. 2016;133:1230–9.

82. Cheng J, Oemrawsingh R, Garcia-Garcia H, Boersma E, van Geuns R, Serruys P, et al. PCSK9 in relation to coronary plaque inflammation: results of the ATHEROREMO-IVUS study. Atherosclerosis. 2016;248:117–22.

83. Tavori H, Giunzioni I, Predazzi I, Plubell D, Shivinsky A, Miles J, et al. Human PCSK9 promotes hepatic lipogenesis and atherosclerosis development via apoE- and LDLR-mediated mechanisms. Cardiovasc Res. 2016;110:268–78.

84. Tang Z, Peng J, Ren Z, Yang J, Li T, Wang Z, et al. New role of PCSK9 in atherosclerotic inflammation promotion involving the TLR4/NF-κB pathway. Atherosclerosis. 2017;262:113–22.

85. Scalise V, Sanguinetti C, Neri T, Cianchetti S, Lai M, Carnicelli V, et al. PCSK9 induces tissue factor expression by activation of TLR4/NF-κB signaling. Int J Mol Sci. 2021;22:12640.

86. Yang C, Zeng Y, Hu Z, Liang H. PCSK9 promotes the secretion of pro-inflammatory cytokines by macrophages to aggravate H/R-induced cardiomyocyte injury via activating NF-κB signalling. Gen Physiol Biophys. 2020;39:123–34.

87. Cammisotto V, Baratta F, Castellani V, Bartimoccia S, Nocella C, D'Erasmo L, et al. Proprotein convertase subtilisin kexin type 9 inhibitors reduce platelet activation modulating ox-LDL pathways. Int J Mol Sci. 2021;22:7193.

88. Kassassir H, Siewiera K, Sychowski R, Watała C. Can the antiplatelet effects of cangrelor be reliably studied in mice under in vivo and in vitro conditions using flow cytometry? Pharmacol Rep. 2013;65:870–83.

89. Qi Z, Hu L, Zhang J, Yang W, Liu X, Jia D, et al. PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin 9) enhances platelet activation, thrombosis, and myocardial infarct expansion by binding to platelet CD36. Circulation. 2021;143:45–61.

90. Gurbel P, Jeong Y, Navarese E, Tantry U. Platelet-mediated thrombosis: from bench to bedside. Circ Res. 2016;118:1380–91.

91. Demers A, Samami S, Lauzier B, Des Rosiers C, Ngo Sock E, Ong H, et al. PCSK9 induces CD36 degradation and affects long-chain fatty acid uptake and triglyceride metabolism in adipocytes and in mouse liver. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2015;35:2517–25.

92. Poirier S, Mayer G, Benjannet S, Bergeron E, Marcinkiewicz J, Nassoury N, et al. The proprotein convertase PCSK9 induces the degradation of low density lipoprotein receptor (LDLR) and its closest family members VLDLR and ApoER2. J Biol Chem. 2008;283:2363–72.

93. Kysenius K, Muggalla P, Mätlik K, Arumäe U, Huttunen H. PCSK9 regulates neuronal apoptosis by adjusting ApoER2 levels and signaling. Cell Mol Life Sci. 2012;69:1903–16.

94. Benn M, Nordestgaard BG, Frikke-Schmidt R, Tybjaerg-Hansen A. Low LDL cholesterol, PCSK9 and HMGCR genetic variation, and risk of Alzheimer's disease and Parkinson's disease: Mendelian randomisation study. BMJ. 2017;357:j1648.

95. Momtazi-Borojeni AA, Jaafari MR, Afshar M, Banach M, Sahebkar A. PCSK9 immunization using nanoliposomes: preventive efficacy against hypercholesterolemia and atherosclerosis. Arch Med Sci. 2021;17:1365–77.

96. Li Q, Su J, Liu Y, Jin X, Zhong X, Mo L, et al. In vivo PCSK9 gene editing using an all-in-one self-cleavage AAV-CRISPR system. Mol Ther Methods Clin Dev. 2021;20:652–9.

97. Ding Q, Strong A, Patel KM, Ng SL, Gosis BS, Regan SN, et al. Permanent alteration of PCSK9 with in vivo CRISPR-Cas9 genome editing. Circ Res. 2014;115:488–92.

98. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. N Engl J Med. 2017;376:1713–22.

99. Erviti J, Wright J, Bassett K, et al. Restoring mortality data in the Fourier cardiovascular outcomes trial of evolocumab in patients with cardiovascular disease: a reanalysis based on regulatory data. BMJ Open. 2022;12:e060172.
100. Ridker PM, Revkin J, Amarenco P, et al. Cardiovascular efficacy and safety of bococizumab in high-risk patients. N Engl J Med. 2017;376:1527–39.

101. Ridker PM, Amarenco P, Brunell R, et al. Studies of PCSK9 Inhibition and the Reduction of Vascular Events (SPIRE) Investigators. Evaluating bococizumab, a monoclonal antibody to PCSK9, on lipid levels and clinical events in broad patient groups with and without prior cardiovascular events: rationale and design of the Studies of PCSK9 Inhibition and the Reduction of Vascular Events (SPIRE) lipid lowering and SPIRE cardiovascular outcomes trials. Am Heart J. 2016;178:135–44.

102. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. N Engl J Med. 2018;379:2097–107.

103. Association CM. Guidelines for primary diagnosis and treatment of dyslipidemia. Chin J Gen Pract. 2019;018:417–21.

104. Koren MJ, Giugliano RP, Raal FJ, Sullivan D, Bolognese M, Langslet G, et al. Efficacy and safety of longer-term administration of evolocumab (AMG 145) in patients with

hypercholesterolemia: 52-week results from the Open-Label Study of Long-Term Evaluation Against LDL-C (OSLER) randomized trial. Circulation. 2014;129:234–43.

105. Cao G, Qian YW, Kowala MC, Konrad RJ. Further LDL cholesterol lowering through targeting PCSK9 for coronary artery disease. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets. 2008;8:238–43.
106. Raal FJ, Stein EA, Dufour R, Turner T, Civeira F, Burgess L, et al. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2015;385:331–40.

107. Blom DJ, Hala T, Bolognese M, Lillestol MJ, Toth PD, Burgess L, et al. A 52-week placebo-controlled trial of evolocumab in hyperlipidemia. N Engl J Med. 2014;370:1809–19.

108. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Averna M, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. N Engl J Med. 2015;372:1489–99.

109. Zeng J, Tao J, Xi L, Wang Z, Liu L. PCSK9 mediates the oxidative low-density lipoprotein-induced pyroptosis of vascular endothelial cells via the UQCRC1/ROS pathway. Int J Mol Med. 2021;47:53.

110. Safaeian L, Mirian M, Bahrizadeh S. Evolocumab, a PCSK9 inhibitor, protects human endothelial cells against H2O2-induced oxidative stress. Arch Physiol Biochem. 2020;1–6.

111. Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, Ballantyne CM, Cho L, Kastelein JJ, et al. Effect of evolocumab on progression of coronary disease in statin-treated patients: The GLAGOV randomized clinical trial. JAMA. 2016;316:2373–84.

112. Toscano A, Cinquegrani M, Scuruchi M, Di Pino A, Piro S, Ferrara V, et al. PCSK9 plasma levels are associated with mechanical vascular impairment in familial hypercholesterolemia subjects without a history of atherosclerotic cardiovascular disease: Results of six-month add-on PCSK9 inhibitor therapy. Biomolecules. 2022;12:562.

113. Palee S, McSweeney CM, Maneechote C, Moisescu DM, Jaiwongkam T, Kerdphoo S, et al. PCSK9 inhibitor improves cardiac function and reduces infarct size in rats with ischaemia/reperfusion injury: Benefits beyond lipid-lowering effects. J Cell Mol Med. 2019;23:7310–9.

114. Grin PM, Dwivedi DJ, Chathely KM, Trigatti BL, Prat A, Seidah NG, et al. Low-density lipoprotein (LDL)-dependent uptake of Gram-positive lipoteichoic acid and Gram-negative lipopolysaccharide occurs through LDL receptor. Sci Rep. 2018;8:10496.

115. Walley KR. Role of lipoproteins and proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 in endotoxin clearance in sepsis. Curr Opin Crit Care. 2016;22:464–9.

116. Dwivedi DJ, Grin PM, Khan M, Prat A, Zhou J, Fox-Robichaud AE, et al. Differential expression of PCSK9 modulates infection, inflammation, and coagulation in a murine model of sepsis. Shock. 2016;46:672–80.
117. Leung AKK, Genga KR, Topchiy E, Cirstea M, Shimada T, Fjell C, et al. Reduced proprotein convertase subtilisin/kexin 9 (PCSK9) function increases lipoteichoic acid clearance and improves outcomes in Gram-positive septic shock patients. Sci Rep. 2019;9:10588.

118. Shaler CR, Joshua C, Rudak PT, Arash M, Szabo PA, Tun-Abraham ME, et al. MAIT cells launch a rapid, robust and distinct hyperinflammatory response to bacterial superantigens and quickly acquire an anergic phenotype that impedes their cognate antimicrobial function: Defining a novel mechanism of superantigen-induced immunopathology. PLoS Biol. 2017;15:e2001930.

119. Laudanski K. Humanized mice as a tool to study sepsis—more than meets the eye. Int J Mol Sci. 2021;22:2403.

120. Atreya MR, Whitacre BE, Cvijanovich NZ, Bigham MT, Thomas NJ, Schwarz AJ, et al. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 loss-of-function is detrimental to the juvenile host with septic shock. Crit Care Med. 2020;48:1513–20.

121. Vecchié A, Bonaventura A, Meessen J, Novelli D, Minetti S, Elia E, et al. PCSK9 is associated with mortality in patients with septic shock: Data from the ALBIOS study. J Intern Med. 2021;289:179–92.

122. Innocenti F, Gori AM, Giusti B, Tozzi C, Donnini C, Meo F, et al. Plasma PCSK9 levels and sepsis severity: An early assessment in the emergency department. Clin Exp Med. 2021;21:101–7.

123. Rannikko J, Jacome Sanz D, Ortutay Z, Seiskari T, Aittoniemi J, Huttunen R, et al. Reduced plasma PCSK9 response in patients with bacteraemia is associated with mortality. J Intern Med. 2019;286:553–61.

124. Molina S, Castet V, Fournier-Wirth C, Pichard-Garcia L, Avner R, Harats D, et al. The low-density lipoprotein receptor plays a role in the infection of primary human hepatocytes by hepatitis C virus. J Hepatol. 2007;46:411–9.

125. Abifadel M, Varret M, Rabès JP, Allard D, Ouguerram K, Devillers M, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. Nat Genet. 2003;34:154–6.

126. Cruz P, Mo H, Mcconathy WJ, Nirupama S, Lacko AG. The role of cholesterol metabolism and cholesterol transport in carcinogenesis: A review of scientific findings, relevant to future cancer therapeutics. Front Pharmacol. 2013;4:119.

127. Bhattacharya A, Chowdhury A, Chaudhury K, Shukla PC. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9): A potential multifaceted player in cancer. Biochim Biophys Acta Rev Cancer. 2021;1876:188581.

128. Yuan J, Cai T, Zheng X, Ren Y, Qi J, Lu X, et al. Potentiating CD8+ T cell antitumor activity by inhibiting PCSK9 to promote LDLR-mediated TCR recycling and signaling. Protein Cell. 2021;12:240–60.

129. Liu X, Bao X, Hu M, Chang H, Jiao M, Cheng J, et al. Inhibition of PCSK9 potentiates immune checkpoint therapy for cancer. Nature. 2020;588:693–8.

130. Caron J, Pène V, Tolosa L, Villaret M, Luce E, Fourrier A, et al. Low-density lipoprotein receptor-deficient hepatocytes differentiated from induced pluripotent stem cells allow familial hypercholesterolemia modeling, CRISPR/Cas-mediated genetic correction, and productive hepatitis C virus infection. Stem Cell Res Ther. 2019;10:221.

131. Brown MS, Goldstein JL. The SREBP pathway: Regulation of cholesterol metabolism by proteolysis of a membrane-bound transcription factor. Cell. 1997;89:331–40.

QUANDO OPTAR PELA ABORDAGEM HÍBRIDA NA DOENÇA CORONARIANA MULTIVASCULAR?

Andreia Alves Lopes de Farias;
Dinorah Barbosa Rodrigues Abdemun;
Gabriel Chehab de Carvalho Melo;
Jorge Alexandre de Araujo Peres;
Lorena Andrade Matheus;
Nayara Pravato Maziero;
Sandra Coelho Madeira Santos;
Williankley Araujo dos Santos;
Robert Fernando Paladines Jiménez;
José Neuton Benevides de Lima

Resumo: A revascularização coronária híbrida (RCH) é uma abordagem terapêutica que combina técnicas da cirurgia cardíaca minimamente invasiva, como a revascularização da artéria descendente anterior esquerda (DAE) com enxerto de artéria torácica interna, com a intervenção coronária percutânea (ICP) com implante de stents em outras artérias coronárias comprometidas. Essa estratégia busca unir os benefícios de ambas as modalidades – a durabilidade do enxerto arterial cirúrgico e a menor invasividade da angioplastia – proporcionando melhores desfechos clínicos e menor tempo de recuperação. A RCH é especialmente indicada em pacientes com doença arterial coronária multivascular, nos quais a DAE está criticamente obstruída, e as outras lesões coronarianas são tratáveis com ICP. É preferida quando a anatomia coronária é complexa, mas não excessivamente difusa, e em situações nas quais o risco de uma cirurgia convencional com esternotomia completa é elevado, como em pacientes com comorbidades significativas, idade avançada ou alto risco cirúrgico. Outras indicações incluem pacientes com contraindicações específicas à circulação extracorpórea, pacientes que já foram submetidos a cirurgias torácicas prévias, ou ainda aqueles que expressam preferência por um procedimento menos invasivo. A escolha pela RCH também deve considerar a experiência da equipe multidisciplinar, a disponibilidade de infraestrutura adequada e uma avaliação cuidadosa. Estudos clínicos têm demonstrado que a RCH pode oferecer taxas semelhantes de mortalidade e eventos cardiovasculares maiores em comparação com a cirurgia convencional, com menor tempo de internação, menos sangramentos e recuperação mais rápida. No entanto, a seleção adequada dos pacientes e o planejamento individualizado do procedimento são fundamentais para o sucesso da intervenção.

Palavras-chave: Revascularização miocárdica. intervenção coronária percutânea. Doença arterial coronariana. Cirurgia cardíaca minimamente invasiva. Procedimentos combinados cirúrgicos e intervencionistas.

1. INTRODUÇÃO

Apesar do uso crescente da intervenção coronária percutânea (ICP) como um método confiável de tratamento para doença arterial coronariana (DAC) durante as últimas décadas, a cirurgia de bypass da artéria coronária (CABG) é considerado o padrão-ouro para DAC multiarterial e ainda é o tratamento de escolha para DAC de três vasos ou principal esquerda[1,2]. Os estudos SYNTAX[3], ASCERT[4] e FREEDOM[5] relatam resultados superiores de longo prazo da CABG em comparação com a ICP em termos de taxas de sobrevivência. A estratificação do escore SYNTAX divide os pacientes em três grupos, relacionados à gravidade da DAC: pacientes de baixo risco (escore SYNTAX 0 a 22), pacientes de risco intermediário (23 a 32) e pacientes de alto risco (33)[3].

O benefício da CABG em comparação à ICP é demonstrado em três anos no grupo de ‘alto risco, em termos de eventos cardíacos ou cerebrovasculares adversos maiores (MACE) e taxas de mortalidade (19,5% vs. 34,1%, respectivamente). Mesmo pacientes com escores SYNTAX intermediários podem obter uma vantagem precoce da CABG em comparação à ICP, relatando taxas de MACCE mais baixas (18,9% vs. 27,4%, respectivamente) e taxas de revascularização mais baixas em três anos de acompanhamento[5].

Diretrizes do American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) indicam a CABG como a única recomendação de classe I para revascularização da doença do tronco da coronária esquerda (TCE). Pacientes com TCE e pontuação SYNTAX superiores a 22

são uma indicação de classe I para CABG, enquanto uma pontuação SYNTAX inferior a 32 é uma contraindicação para ICP, segundo as diretrizes da European Society of Cardiology/European Association for Cardio-Thoracic Surgery (ESC/EACTS) sobre revascularização miocárdica[6,7].

O ponto chave da superioridade do CABG sobre ICP é a anastomose padrão-ouro da artéria mamária interna esquerda (LIMA) para a artéria descendente anterior esquerda (DAE), desde que 75% do suprimento sanguíneo para o ventrículo esquerdo e 100% no caso de o tipo dominante esquerdo vir da artéria coronária principal esquerda[8,9]. Sem dúvida, as taxas de permeabilidade a longo prazo dos enxertos de LIMA-to-DAE são promissoras (mais de 95%, em 10 anos)[10-12], sendo a sobrevida livre de eventos e o alívio da angina são melhores e mais longos[13]. As vantagens de outros condutos usados para desviar vasos coronários não artéria descendente anterior esquerda (LAD) são muito menos claras[14].

Os enxertos de veia safena (SVG), os mais usados, estão relacionados a baixas taxas de permeabilidade (71 a 87%, em 1 ano) e até 50% em 10 anos de pós-operatório, enquanto os enxertos de artéria radial não foram comprovados como superiores aos SVGs, com taxas de permeabilidade semelhantes em um ano[15-18]. O uso de artérias mamárias internas bilaterais (BIMA) é limitado, devido à deiscência esternal, mais acentuada em pacientes diabéticos[19,20]. A ICP é um procedimento de revascularização muito menos invasivo, com menos desconforto para o paciente, recuperação mais curta e menor risco de acidente vascular cerebral (AVC)[21].

Os stents liberadores de fármacos (DES) de nova geração são associados a menos reestenoses e procedimentos de revascularização repetidos, em comparação aos stents metálicos não revestidos (BMS) mais antigos, e correspondem a taxas de permeabilidade de longo prazo semelhantes ou até melhores em comparação aos SVGs[22-25]. Uma taxa de falha de um ano tão baixa quanto 4 a 5% é relatada[26]. O estudo RAVEL mostrou uma taxa livre de 89,7% de revascularização da lesão alvo (TLR) em cinco anos, o registro j-Cipher, que avaliou quase 20.000 lesões, relatou uma taxa livre de 84,1% de TLR em cinco anos, e as taxas de revascularização do vaso alvo de 10 anos no registro DESIRE de 4.000 pacientes foram de apenas 5,3%[27-29].

Os stents de nova geração estão relacionados a resultados ainda melhores, mostrando uma taxa de reestenose de 3,9% em dois anos no estudo SCAAR[30] e uma taxa de trombose de stent de 0,9% e uma taxa de TLR de 5,9% em quatro anos no estudo SPIRIT II[31]. Consequentemente, os DES estão relacionados a taxas mais baixas de reestenose e trombose de stent em alvos não-LAD do que SVGs[32].

No geral, as vantagens da CABG são atenuadas pelo uso de SVGs para vasos alvos não-LAD, enquanto a colocação de stents LAD com DES é inferior ao enxerto de bypass LIMA-LAD. A combinação do enxerto de bypass LIMA-LAD com ICP e DES para vasos coronários não-LAD é a justificativa da revascularização coronária híbrida (RCH), combinando assim o benefício de mortalidade e maiores taxas de permeabilidade de LIMA com menores taxas de reestenose de DES para alvos não-LAD em comparação com SVGs[32,33].

2. REVASCULARIZAÇÃO CORONÁRIA HÍBRIDA

Segundo as diretrizes do ACC/AHA sobre ICP e CABG, a RCH é definida como procedimentos planejados envolvendo enxerto de LIMA-DAE e ICP de pelo menos uma artéria coronária não DAE[6]. As diretrizes do ACC/AHA, de 2011, para CABG consideram que o objetivo principal da realização de RCH é diminuir a taxa de morbidade da CABG tradicional em pacientes de alto risco[34], enquanto as diretrizes da ESC/EACTS, a RCH recebe uma recomendação de classe IIb para subconjuntos específicos de pacientes, mas apenas em centros experientes[7].

A primeira RCH relatado foi realizado em 1996[35]. Embora a RCH tenha sido realizada com pouca frequência, durante muitos anos, recentemente um número crescente de procedimentos é feito por cirurgiões cardíacos e cardiologistas intervencionistas, que atuam em equipes cardíacas colaborativas e dominam técnicas avançadas em cirurgia minimamente invasiva e ICP, permitindo-lhes atuar com segurança[32,33].

Atualmente os procedimentos de RCH se apoiam em três premissas[36-40]:

1. O enxerto LIMA-to-LAD é provavelmente o melhor método de revascularização para esta artéria, considerando a permeabilidade a longo prazo e a influência resultante no prognóstico do paciente;
2. A ICP com implante de stent em outras artérias tem resultados comparáveis à revascularização cirúrgica com enxertos venosos ou de outras artérias. Ela sozinha não leva a um prognóstico prejudicado quando comparada ao tratamento cirúrgico;

3. Técnicas cirúrgicas minimamente invasivas permitem o enxerto LIMA-to-LAD com trauma operacional limitado e com exclusão da circulação extracorpórea.

3. TAXA DE PERMEABILIDADE

A artéria LAD é a artéria coronária mais importante, pois supre aproximadamente 60% do miocárdio do ventrículo esquerdo[41]. A revascularização bem-sucedida desta artéria é, portanto, um requisito lógico para melhorar o prognóstico a longo prazo dos pacientes[42,43]. Um conduto único, a LIMA resiste à trombose e à aterosclerose[44]. Consequentemente, o enxerto LIMA-to-LAD está associado a taxas de permeabilidade a longo prazo que chegam a 98%, em 10 anos[45-46]. Além disso, um enxerto LIMA protege a árvore coronária nativa dos efeitos deletérios da progressão da doença[44].

No estudo Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI)[47], a superioridade da CABG em relação à ICP em pacientes com diabetes foi encontrada apenas em pacientes nos quais a LAD foi revascularizada com LIMA. Pacientes com enxertos venosos de LAD tiveram o mesmo prognóstico que os pacientes tratados com ICP. O estudo Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with Taxus and Cardiac Surgery (SYNTAX)[40] e o Future Revascularization Evaluation in Patients with Diabetes Mellitus: Optimal Management of Multivessel Disease (FREEDOM)[48] concordam com esses resultados e a presença de uma lesão proximal da LDA em pacientes com doença multiarterial indica uma revascularização cirúrgica com LIMA.

4. REVASCULARIZAÇÃO CIRÚRGICA FORA DO TERRITÓRIO DA LDA

Ao contrário dos condutos arteriais, as veias não foram projetadas para suportar a carga de pressão sistêmica. Portanto, os enxertos de veia safena (SVG) são mais propensos à degeneração aterosclerótica e estreitamento progressivo com altas taxas de falha precoce e de longo prazo. Após 1 ano, a incidência de fechamento do bypass é dada na faixa de 12 a 30%[49,50].

Em um grande estudo com mais de 3.000 pacientes, 26% de todos os enxertos venosos foram ocluídos em 12 meses e pelo menos um bypass foi ocluído ou não funcional em 42% dos pacientes[51]. O resultado representa dados semelhantes à vida real. No acompanhamento de 5 anos, ocorre degradação adicional dos enxertos venosos, e apenas 60% dos enxertos permanecem patentes. Após 10 anos, apenas cerca de metade dos enxertos são patentes[52].

Os usos de outros enxertos arteriais têm resultados contraditórios. Em alguns ensaios, a permeabilidade a longo prazo dos enxertos da artéria radial foi semelhante à permeabilidade dos enxertos venosos[53,54]. A permeabilidade a longo prazo do enxerto da artéria mamária interna direita (RIMA) fica em algum lugar no meio dos enxertos venosos e LIMA[40]. No entanto, a revascularização usando RIMA não é amplamente utilizada, devido a preocupações com maior incidência de complicações infecciosas no local da esternotomia[55,56].

Plataformas mais recentes de DES com, por exemplo, stents liberadores de everolimus (EES) ou stents liberadores de zotarolimus (ZES), ou sem, como stents baseados em polímeros bioabsorvíveis ou polímeros duráveis, mostram resultados favoráveis, com taxas de revascularização da lesão alvo (TLR) de 1 ano tão baixas quanto 3 a 3,25%, taxas de reestenose binária (≥ 50%) de médio prazo de 2,3% para EES (8 meses) e 3,1% para o stent liberador de anfilimo, sem polímero (6 meses)[39,57,58]. Mesmo em pacientes de alto risco e lesões complexas, ZES e EES mantêm taxas de TLR de 1 ano muito baixas de 4,4 e 4%, respectivamente[59].

Considerando esses dados, a revascularização de artérias diferentes da LDA com stents liberadores de fármacos é uma alternativa aceitável aos enxertos venosos ou outros tipos de enxertos arteriais, mesmo com a reestenose clinicamente significativa prevista. Além disso, a estenose angiográfica significativa do SVG ocorre pelo menos com duas vezes mais frequência do que a reestenose binária intra-stent, usando as plataformas tecnológicas mais recentes. Porém, as taxas de revascularização induzida por isquemia são consideravelmente mais altas em pacientes com stents e DAC multiarterial tratada[60]. Além disso, embora a oclusão do SVG ocorra em uma taxa mais alta em comparação com a trombose do stent, as consequências clínicas desta última são mais severas, pois está mais associada a eventos clínicos adversos maiores (MACE)[45,61].

5. VANTAGENS DA REVASCULARIZAÇÃO CORONÁRIA HÍBRIDA

A RCH oferece várias vantagens sobre a CABG convencional, especialmente em pacientes de alto risco com TEC, disfunção sistólica do ventrículo esquerdo, idade avançada, CABG anterior e comorbidades, que são candidatos cirúrgicos ruins para CABG com CEC e que provavelmente não toleram bem a circulação extracorpórea (CEC)[62]. Outra possível vantagem

da RCH sobre a CABG convencional é a prevenção de acidentes cerebrovasculares associados à CEC e ateromas aórticos liberados durante pinçamento cruzado ou canulação[63].

6. INDICAÇÕES E CONTRAINDICAÇÕES DO PROCEDIMENTO

A RCH pode ser considerada em pacientes com DAC múltipla, incluindo a LDA proximal, que são indicados para cirurgia, e a cirurgia padrão é, por algum motivo, considerada arriscada[64,65]. Os fatores de risco cardíaco incluem função ventricular esquerda deficiente; infarto do miocárdio recente; dificuldade para realizar cirurgia em artérias coronárias diferentes da LDA, por exemplo, estenose proximal elegível para ICP e qualidade das artérias distais inadequada para uma anastomose de bypass confiável ou ausência de condutos adequados, respectivamente (ou seja, indisponibilidade de enxertos venosos)[66].

Isso diz respeito igualmente aos pacientes que tiveram ICP emergencial realizada em artérias coronárias diferentes da LDA, devido à síndrome coronariana aguda (SCA) e têm estenose da LDA, que não é idealmente adequada para intervenção posterior, como, por exemplo, oclusão crônica ou lesões complexas. Outros fatores de risco incluem vasta calcificação da aorta ou do anel mitral, que aumenta o risco de acidente vascular cerebral perioperatório durante a manipulação. A preferência de um paciente que exige o procedimento menos invasivo, mesmo após ser informado sobre a cirurgia de bypass como um procedimento padrão no caso particular, também deve ser levada em consideração. Lesões distais complexas do tronco principal esquerdo também são ideais para RCH se o território da artéria circunflexa for passível de ICP[66].

Tabela 1 – Resumo dos casos indicados para procedimento de RCH.

Condições clínicas	1. Instabilidade hemodinâmica
	2. Arritmias ventriculares malignas
	3. Insuficiência cardíaca congestiva descompensada ou fração de ejeção gravemente deprimida
	4. História de doença pulmonar crônica (VEF1 < 50%) prevista ou dependência de oxigênio domiciliar, impedindo intubação
	5. Coagulopatia (aumento do risco de sangramento)
	6. História de pericardite
	7. Toracotomia esquerda prévia
Condições que excluem o enxerto de LIMA-to-LAD	1. LIMA inutilizável ou usado anteriormente
	2. Cirurgia torácica prévia envolvendo o espaço pleural esquerdo
	3. LAD de baixa qualidade ou difusamente doente
	4. Irradiação da parede torácica
	5. Estenose da artéria subclávia esquerda
Condições que excluem ICP	1. Intolerância a medicamentos antiplaquetários duplos (alergia ou intolerância)
	2. Doença vascular periférica grave que impeça o acesso femoral, radial ou braquial
	3. Características da lesão indicativas de alto risco previsto de reestenose
	4. Risco de nefropatia induzida por contraste

Limitações para RCH	1. Maior tempo de operação
	2. Tecnicamente exigente para o cirurgião
	3. Menor permeabilidade da anastomose dependendo da curva de aprendizado
	4. Necessidade de imagem intraoperatória que exija suíte híbrida
	5. Colaboração entre cirurgiões e cardiologistas

Tabela 2 – Contraindicações para RCH.

Pacientes com alta incidência prevista de morbidade e mortalidade com CABG convencional	1. Idade avançada
	2. Fragilidade acentuada
	3. Múltiplas comorbidades
	4. Comprometimento cerebrovascular importante com história de acidente vascular cerebral ou paraplegia
	5. Doença grave das artérias carótidas
	6. Doença pulmonar se permitir ventilação pulmonar única
Condições que aumentam as taxas de complicações da esternotomia	1. Esternotomia prévia (reoperação)
	2. Histórico de infecção esternal
	3. Mediastinite prévia
	4. Tumores que afetam o esterno (por exemplo, mieloma) e tratamento prévio de radiação no tórax
	5. Terapia com corticoides
	6. Obesidade grave com diabetes
	7. Comprometimento importante da mobilidade que restringe a reabilitação subsequente (muletas, cadeira de rodas)
Fatores de risco cardíaco específicos	1. Função ventricular esquerda prejudicada
	2. Infarto do miocárdio recente
	3. Dificuldade para realizar cirurgia em artérias coronárias diferentes da DA (por exemplo, alvos não DA desfavoráveis ou lesões distais na artéria circunflexa ou coronária direita)
Outros	1. Ausência de condutos venosos ou arteriais adequados
	2. Pacientes que não desejam se submeter à esternotomia mediana
	3. Lesão da DA com calibre adequado para CABG minimamente invasivo ou endoscópico

4. Vasta calcificação da aorta ou do anel mitral

A revascularização híbrida eletiva é contraindicada em pacientes hemodinamicamente instáveis, incluindo infarto agudo do miocárdio (IMA) e choque cardiogênico, nos casos de cardiomiopatia isquêmica descompensada grave e em pacientes com doença pulmonar grave, que impede a ventilação de um pulmão, ou com disfunção ventricular direita grave[66].

As condições que impedem o desempenho confiável da anastomose LIMA-to-LAD se referem a históricos de pericardite, toracotomia esquerda prévia ou cirurgia da área pleural esquerda, aderências pleurais extensas no espaço pleural esquerdo, uso ou dano à LAD em cirurgia cardíaca prévia, qualidade insatisfatória da LAD e estenose ou oclusão importante da artéria subclávia esquerda, quando não tratada previamente. Também não se deve considerar a terapia combinada caso a ICP, em artérias coronárias diferentes da LAD, não seja tecnicamente viável ou altamente arriscada. A disfunção renal com risco de nefropatia, induzida por contraste e intolerância ao tratamento prolongado com clopidogrel, é outra condição que tem um papel importante no processo de tomada de decisão[66].

7. ESTRATÉGIA PARA REVASCULARIZAÇÃO CORONÁRIA HÍBRIDA

Em relação ao momento do procedimento específico, três estratégias básicas são possíveis:

- ICP primeiro, seguido por cirurgia de by-pass;
- Cirurgia de bypass seguida por ICP; ou
- Ambos realizados simultaneamente ao longo de um procedimento integrado.

No caso de procedimentos separados, eles podem ser executados com horas ou semanas de intervalo. Cada uma dessas técnicas tem vantagens e desvantagens que devem ser levadas em consideração ao planejar as táticas de tratamento. ICP antes da cirurgia permite a revascularização cirúrgica completa em caso de intervenção malsucedida. Este é um método primário em SCA, exceto aquelas causadas por LDA[67-69].

Em alguns casos, permite a melhoria do fluxo colateral para LDA e, portanto, diminui o risco de vasta isquemia durante a cirurgia subsequente nesta artéria. Em contraste, a realização tardia do bypass mamário não permite verificar sua permeabilidade imediatamente após a cirurgia. Porém, a principal desvantagem é o conflito do uso da terapia antiplaquetária dupla, incluindo clopidogrel após a ICP e a necessidade de hemostasia satisfatória após a cirurgia. Além disso, existe o risco de sangramento pós-operatório e perdas de sangue é aumentado[67-69].

No entanto, a maioria das evidências sobre o aumento do sangramento pós-operatório após clopidogrel decorre de ensaios que usam técnicas cirúrgicas clássicas, sem o uso de cirurgia minimamente invasiva. Ensaios de tamanho moderado com tratamento perioperatório com clopidogrel, comparando o acesso híbrido à cirurgia clássica, mostraram baixa taxa de complicações hemorrágicas e perdas sanguíneas no grupo híbrido[70-72]. Em um grupo de 17 pacientes tomando clopidogrel antes da cirurgia, houve apenas 1 evento hemorrágico importante[73].

Outro problema potencial pode ser o término do efeito da heparina após a cirurgia, o que pode levar a uma possível trombose do stent. Não há registros de trombose aguda do stent imediatamente após a cirurgia. Uma das possibilidades eficazes e ao mesmo tempo mais brandas de anticoagulação durante a ICP, bem como a cirurgia, é o uso de bivalirudina em vez de heparina. Houve três eventos de sangramento que exigiram revisão cirúrgica em um grupo de 58 pacientes[74].

O maior grupo, onde a ICP é realizada antes da cirurgia, é representado por pacientes com SCA causada por artérias diferentes da LDA, que precisa ser tratada com urgência. No caso de lesões complexas importantes fora da LDA, onde o risco de intervenção malsucedida é maior (lesões tipo C, oclusões crônicas), é melhor manter a possibilidade de revascularização cirúrgica completa como um plano de backup. Este método deve ser considerado quando complicações decorrentes de possível oclusão de outra artéria durante a revascularização da LDA são iminentes, como, por exemplo, oclusão iminente de um grande vaso na presença de estenose crítica por possível queda da pressão arterial[75].

Em relação às preocupações sobre complicações hemorrágicas, o bypass para LAD antes da ICP é preferido na maioria dos casos. Ele oferece a vantagem de intervenção em ambiente protegido de LAD revascularizada, o que é importante quando há doença grave da artéria coronária principal esquerda. Pode então ser intervencionado com segurança, com o objetivo de revascularizar a área dos ramos circunflexos – a chamada artéria coronária principal esquerda protegida[76-78].

A permeabilidade do enxerto mamário pode ser verificada durante o procedimento e possíveis problemas corrigidos. Em caso de falha do procedimento intervencionista ou complicação grave, o paciente fica exposto a maior risco de reoperação. Ainda não está claro qual é o intervalo de tempo ideal entre a cirurgia e a ICP. Normalmente, leva vários dias, oferecendo tempo suficiente para corrigir as alterações pró-inflamatórias e pró-coagulantes induzidas pela cirurgia[76-78].

A cirurgia de bypass simultânea em LAD e ICP por meio de um procedimento integrado tem múltiplas vantagens potenciais. O paciente deixa o hospital completamente revascularizado, o que elimina os riscos e a carga psicológica representada pela espera pelo próximo procedimento. A angiografia perioperatória do bypass permite a avaliação da qualidade da anastomose e a correção imediata de um possível problema de permeabilidade. Ao contrário, a presença da equipe cirúrgica permite uma intervenção coronária agressiva, pois em caso de sua falha a resolução cirúrgica imediata é possível[79].

A vantagem de uma intervenção em condições seguras de anestesia total, com monitoramento completo do paciente, também não é descartada. No entanto, o procedimento simultâneo com a necessidade de terapia antiplaquetária dupla subsequente abre novamente a questão de possíveis complicações hemorrágicas. Em relação ao fato de que o clopidogrel é administrado após a cirurgia, esse risco é provavelmente menor. Uma das desvantagens é a necessidade de um equipamento adequado da sala de cirurgia, com sistema angiográfico de alta qualidade[80].

A revascularização híbrida simultânea requer cooperação e coordenação de duas equipes diferentes – a cirúrgica e a cardiológica. Isso pode representar um problema logístico, desconsiderando as barreiras mentais que também podem impedir a implementação desses métodos[81]. O desenvolvimento de procedimentos híbridos em áreas diferentes da terapia da doença cardíaca isquêmica indica que o pessoal apropriado e as condições instrumentais para procedimentos cirúrgicos e intervencionistas simultâneos serão cada vez mais acessíveis[82].

8. ALGUNS RESULTADOS OBTIDOS

Apesar do interesse pelo conceito de RCH, a quantidade de locais dedicados a essa questão continua muito pequena e os dados permanecem escassos. A maioria dos estudos são observacionais de centro único, correspondendo a um número limitado de pacientes. Além disso, eles são heterogêneos com relação aos critérios de seleção, estratégia de procedimento híbrido, técnica cirúrgica, modo de intervenção, avaliação de resultados e duração do acompanhamento.

A partir dos dados apresentados, é possível dizer que a RCH é segura. A mortalidade perioperatória variou entre 0 a 2%, e a mortalidade média de todos os estudos é de 0 a 3%. A permeabilidade do enxerto a médio prazo para LAD é alta – 92 a 100% e totalmente comparável aos dados de métodos padrão[83,84]. A sobrevida a médio prazo sem eventos adversos é de 90% em média. Esses resultados podem ser comparados, por exemplo, ao braço cirúrgico do estudo SYNTAX, onde pacientes com DAC múltipla foram revascularizados, principalmente, com enxertos arteriais, a mortalidade geral após 12 meses foi de 3,5%, a necessidade de revascularização subsequente de 5,9%, e a sobrevida livre de eventos adversos de 87,6%[3].

O primeiro ensaio clínico randomizado (RCT), comparando RCH (CABG primeiro) e a CABG padrão, foi o Prospective Randomized PilOt Study EvaLuating the Safety and Efficacy of Hybrid Revascularization in Multivessel Coronary Artery DisEaSe (POL-MIDES)[85]. Nele, um total de 200 pacientes consecutivos com DAC multiarterial – confirmada angiograficamente, envolvendo a LDA proximal e uma lesão significativa (> 70%), em pelo menos um vaso epicárdico não LAD importante, passível de ICP e CABG – foi randomizado para RCH ou CABG convencional. Ambos os grupos tinham características demográficas basais, perfis de fatores de risco e pontuações SYNTAX semelhantes. A RCH foi viável para 93,9% dos pacientes, enquanto a conversão para CABG padrão foi necessária para 6,1%. Em 1 ano, ambos os grupos apresentaram mortalidade por todas as causas (CABG 2,9% vs. RCH 2%) e taxas de sobrevida livre de MACE semelhantes (CABG 92,2% vs. RCH 89,8%).

O Hybrid REvascularization Versus Standards (HREVS)[86] é um estudo prospectivo, unicêntrico, randomizado, aberto, de grupo paralelo, de segurança e eficácia, conduzido entre 2013 e 2017. Nele, 155 pacientes com DAC multiarterial foram randomizados em três grupos: CABG, ICP e HMR. Aos 12 meses, a isquemia miocárdica residual e o MACE foram semelhantes nos três braços do estudo, sem fornecer evidências de benefícios de RCH em pacientes nos quais ICP, CABG e RCH são igualmente viáveis.

Outro estudo observacional multicêntrico, Hybrid Coronary Revascularization for the Treatment of Multivessel Coronary Artery Disease[87], foi conduzido entre 2012 e 2015. Ao longo

de 18 meses, 200 pacientes com RCH e 98 pacientes com ICP multiarterial foram inscritos em 11 locais. O desfecho primário foi eventos cardíacos e cerebrovasculares adversos maiores (MACE) – ou seja, morte, acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio, revascularização repetida – dentro de 12 meses após a intervenção. A idade média foi de 64,2 ± 11,5 anos; sendo 25,5% dos pacientes mulheres, 38,6% diabéticos e 4,7% com histórico de AVC anterior. 38% tinham DAC de três vasos, e a pontuação média SYNTAX foi de 19,7 ± 9,6. Ajustadas para o risco basal, as taxas de MACE foram semelhantes entre os grupos dentro de 12 meses após a intervenção e durante uma mediana de 17,6 meses de acompanhamento. Esses dados observacionais sugerem que não há diferença significativa nas taxas de MACE ao longo de 12 meses entre pacientes tratados com ICP multiarterial ou RCH.

Os resultados de uma meta-análise sobre RCH vs. CABG para DAC multiarterial mostraram que a RCH não foi inferior à CABG em termos de MACE durante a hospitalização, e nenhuma diferença significativa foi encontrada entre os grupos RCH e CABG, em desfechos hospitalares e de acompanhamento de 1 ano de morte, IM, AVC e prevalência de FA e insuficiência renal. A RCH foi associada a uma menor necessidade de transfusão de hemácias e menor tempo de internação na UTI e no hospital do que a CABG. Eles concluíram que a RCH é viável, segura e eficaz para o tratamento da DAC multiarterial, com desfecho hospitalar e de acompanhamento de 1 ano semelhantes, além de necessidade significativamente menor de transfusão de hemácias e recuperação mais rápida em comparação com a CABG[88].

Dados de uma revisão sistemática indicaram que a RCH é viável e segura para um grupo-alvo específico – com pouco mais de 60 anos de idade; principalmente estável, anatomia favorável à DAC; risco intermediário e escores SYNTAX; e fração de ejeção do ventrículo esquerdo preservada ou levemente prejudicada – com resultados aceitáveis em médio prazo, que não são inferiores à CABG convencional. Porém, os dados para grupos de maior risco, que teoricamente se beneficiariam mais da RCH, são fracos ou inexistentes e, por isso, nenhuma inferência ou generalização pode ser feita a respeito do papel da RCH nesses pacientes[89].

Kon et al[90], por sua vez, compararam um procedimento de RCH de abordagem simultânea, incluindo bypass de artéria coronária direta minimamente invasivo (MIDCAB), em 15 pacientes, e bypass da artéria coronária sem bomba (OPCAB), em 30 controles. Os resultados foram favoráveis ao procedimento RCH. Assim, os pacientes RCH tiveram melhor hemodinâmica pré-operatória, precisaram de menos transfusões de células sanguíneas, tiveram tempos de intubação mais curtos e menos aumento pós-operatório dos valores de creatinina sérica e custos pós-operatórios reduzidos.

Os escores máximos de dor foram maiores após MIDCAB, mas a duração do tempo necessário para a dor resolver completamente foi menor para RCH. Os escores gerais de satisfação foram significativamente maiores após o procedimento híbrido. Em 1 ano, não houve mortalidade em nenhum dos grupos. Eventos adversos cardíacos importantes foram observados em 7 de RCH e em 23% dos pacientes OPCAB. Os pacientes retornaram ao trabalho ou às atividades normais mais rapidamente após a RCH. A permeabilidade do enxerto a longo prazo foi avaliada com o uso de angiografia por tomografia computadorizada e demonstrou uma falha de stent no grupo híbrido, em comparação com sete falhas de SVG no grupo OPCAB[90].

Em outra meta-análise que incluiu 1190 pacientes – 1 caso-controle e 5 estudos de propensão pareada –, não foram encontradas diferenças significativas para o composto de morte, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral ou revascularização repetida em 1 ano[91].

No estudo de Hu et al[92], RCH simultâneas foram realizadas em 104 pacientes e comparadas aos resultados clínicos de 18 meses com um grupo OPCAB pareado 1:1. O procedimento RCH implicou um procedimento OPCAB em pacientes pré-tratados com aspirina em baixa dosagem. Heparina não fracionada foi administrada no início da operação e foi revertida após o procedimento de enxerto, enquanto clopidogrel foi administrado por meio de uma sonda nasogástrica, antes da colocação do stent, e o paciente foi re-heparinizado. O procedimento RCH total exigiu um tempo de operação mais longo em comparação com OPCAB, mas a necessidade de transfusão de sangue foi reduzida. Após 18 meses, a sobrevida livre de MACE em pacientes tratados com RCH foi comparada favoravelmente com OPCAB.

Um dos maiores estudos de RCH assistida por robótica (RECAB) foi publicado por Kiaii et al[74]. A ICP foi realizada de forma híbrida imediatamente após a anastomose de bypass em 58 pacientes, A conversão para esternotomia com revascularização cirúrgica completa foi realizada em dois pacientes, devido a arritmias durante a sutura do bypass. A maioria dos 65 stents usados eram liberadores de fármacos. A angiografia imediatamente após a cirurgia provou a patência da LIMA em 93% dos enxertos. A taxa de patência da LIMA foi de 91% na angiografia coronária em

um total de 54 pacientes. Houve reestenose em nove stents e oclusão do stent em dois pacientes. A reintervenção foi realizada em apenas dois pacientes.

Resultados semelhantes foram alcançados pelo RECAB em um estudo com 54 pacientes, no qual 35% deles foram submetidos a ICP antes e o restante após a cirurgia. A mortalidade perioperatória foi insignificante. A reangiografia coronária foi realizada em 18,5% dos pacientes durante o acompanhamento de, em média,11 meses. O enxerto mamário estava patente em todos os casos e dois pacientes apresentaram reestenose intra-stent, enquanto um paciente apresentou oclusão do stent. A reintervenção foi realizada em um paciente. A sobrevida global livre de eventos foi de 87 e 97% dos pacientes não apresentaram angina de peito[93].

Davidavicius et al[94] publicaram em seu estudo um conceito de racionalização para revascularizações híbridas. Em 20 pacientes, potencialmente elegíveis para revascularização híbrida (RECAB), a avaliação funcional da estenose nas artérias, excluindo a LDA, foi feita usando a reserva de fluxo fracionada (FFR). Em 14 pacientes, foi realizada antes do procedimento assistido por robótica, em seis deles depois. A ICP ocorreu apenas em caso de estenose hemodinamicamente significativa (valor de FFR menor que 0,80) – em 14 pacientes, todos os quais tinham um stent padrão implantado (95%).

A intervenção foi adiada em seis pacientes que não tinham estenose hemodinamicamente significativa. O procedimento robótico para a LDA foi livre de complicações e todos os enxertos arteriais estavam patentes na angiografia pós-operatória. No check-up de médio prazo após 19 meses, em média, nenhum dos pacientes teve evento adverso cardiovascular e seu teste de estresse foi negativo. Apenas um paciente foi submetido a reangiografia coronária, devido à dor torácica com reestenose intra-stent angiograficamente e funcionalmente não significativa (FFR maior que 0,80). A medição do FFR permite a restrição do uso de ICP apenas a lesões que causam isquemia e, portanto, reduz o risco do procedimento em si, bem como o risco de reestenose significativa[94].

9. EQUIPE CARDÍACA HÍBRIDA

O desempenho do RCH depende do desenvolvimento e manutenção de uma equipe cardíaca cooperativa. Enquanto a equipe cardíaca se dedica a casos cardíacos estruturais em muitas instituições, o conceito original de uma equipe cardíaca se desenvolveu durante o início da ICP. Os elementos necessários de uma equipe cardíaca coronária dependem de múltiplos fatores que devem ser comuns entre todos os centros que buscam fornecer cuidados ideais para pacientes com DAC, sendo ele[6,7]:

1. Um reconhecimento compartilhado por cardiologistas intervencionistas e especialistas em cirurgia coronária de que o tratamento médico, a ICP e a RCH devem desempenhar papéis importantes no tratamento de pacientes coronários com DAC multiarterial, e que uma equipe cardíaca coronária colaborativa é a condição primordial de um tratamento coronário abrangente e centrado no paciente;
2. A viabilidade evidente de ICP multiarterial ou RCH em um paciente individual não é uma indicação para realizar esse procedimento. Em vez disso, apenas a discussão colaborativa dos benefícios relativos de curto e longo prazo de terapia médica direcionada por diretrizes, ICP, CABG tradicional e RCH pode otimizar a designação de pacientes para cada uma delas;
3. Um conjunto de habilidades coletivas que permite à equipe cardíaca oferecer atendimento de última geração em terapia médica orientada por diretrizes, ICP multiarterial (com novos DESs, excelência técnica e uso rotineiro de reserva de fluxo fracionada), CABG (com múltiplos ou todos os condutos arteriais, minimizando ou evitando a manipulação aórtica) e RCH (com técnicas minimamente invasivas de preservação do esterno, aplicadas com alto nível de sucesso e morbidade e mortalidade mínimas).
4. Quando os itens de 1 a 3 forem alcançados, a equipe cardíaca decidirá qual terapia recomendar a cada paciente, com a garantia de que todos os membros da equipe se beneficiarão ao fornecer o melhor atendimento a cada paciente.

REFERÊNCIAS

1. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, Sta˚ hle E, Feldman TE, van den Brand M, Bass EJ, Van Dyck N, Leadley K, Dawkins KD, Mohr FW, SYNTAX Investigators. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. N Engl J Med 2009;360:961–72.

2. Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, Feldman TE, Stahle E, Colombo A, Mack MJ, Holmes Jr DR, Morel MA, Van Dyck N, Houle VM, Dawkins KD, Serruys PW. Coronary artery bypass graft surgery vs. percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. Lancet 2013;381:629–38.

3. Weintraub WS, Grau-Sepulveda MV, Weiss JM, O'Brien SM, Peterson ED, Kolm P, Zhang Z, Klein LW, Shaw RE, McKay C, Ritzenthaler LL, Popma JJ, Messenger JC, Shahian DM, Grover FL, et al. Comparative effectiveness of revascularization strategies. N Engl J Med 2012;366:1467–76.

4. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, Siami FS, Dangas G, Mack M, Yang M, Cohen DJ, Rosenberg Y, Solomon SD, Desai AS, Gersh BJ, Magnuson EA, Lansky A, Boineau R, et al. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. N Engl J Med 2012;367:2375–84.

5. Wrigley BJ, Dubey G, Spyt T, Gershlick AH. Hybrid revascularisation in multivessel coronary artery disease: could a combination of CABG and PCI be the best option in selected patients. EuroIntervention 2013;8:1335–41.

6. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, Berra K, Blankenship JC, Dallas AP, Douglas PS, Foody JM, Gerber TC, Hinderliter AL, King 3rd SB, Kligfield PD, Krumholz HM, Kwong RY, Lim MJ, et al. ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease. Circulation 2012;126:e354–471.

7. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, Filippatos G, Hamm C, Head SJ, Juni P, Kappetein AP, Kastrati A, Knuuti J, Landmesser U, Laufer G, et al. 2014 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. EuroIntervention 2015;10:1024–94.

8. Harskamp RE, Zheng Z, Alexander JH, Williams JB, Xian Y, Halkos ME, Brennan JM, de Winter RJ, Smith PK, Lopes RD. Status quo of hybrid coronary revascularization for multi-vessel coronary artery disease. Ann Thorac Surg 2013;96:2268–77.

9. Kappetein AP, Head SJ. CABG, stents, or hybrid procedures for left main disease. EuroIntervention 2015;11:V111–4.

10. Shah PJ, Durairaj M, Gordon I, Fuller J, Rosalion A, Seevanayagam S, Tatoulis J, Buxton BF. Factors affecting patency of internal thoracic artery graft: clinical and angiographic study in 1434 symptomatic patients operated between 1982 and 2002. Eur J Cardiothorac Surg 2004;26:118–24.

11. Cameron A, Davis KB, Green G, Schaff HV. Coronary bypass surgery with internal-thoracic-artery grafts – effects on survival over a 15-year period. N Engl J Med 1996;334:216–9.

12. Loop FD, Lytle BW, Cosgrove DM, Stewart RW, Goormastic M, Williams GW, Golding LA, Gill CC, Taylor PC, Sheldon WC. Influence of the internal-mammary- artery graft on 10-year survival and other cardiac events. N Engl J Med 1986;314:1–6.

13. Tatoulis J, Buxton BF, Fuller JA. Patencies of 2127 arterial to coronary conduits over 15 years. Ann Thorac Surg 2004;77:93–101.

14. Mehta RH, Honeycutt E, Shaw LK, Milano CA, Smith PK, Harrington RA, Sketch Jr MH. Clinical and angiographic correlates of short- and long-term mortality in patients undergoing coronary artery bypass grafting. Am J Cardiol 2007;100:1538–42.

15. Alexander JH, Hafley G, Harrington RA, Peterson ED, Ferguson Jr TB, Lorenz TJ, Goyal A, Gibson M, Mack MJ, Gennevois D, Califf RM, Kouchoukos NT, PREVENT IV Investigators. Efficacy and safety of edifoligide, an E2F transcription factor decoy, for prevention of vein graft

failure following coronary artery bypass graft surgery: PREVENT IV: a randomized controlled trial. JAMA 2005;294:2446–54.

16. Harskamp RE, Lopes RD, Baisden CE, de Winter RJ, Alexander JH. Saphenous vein graft failure after coronary artery bypass surgery: pathophysiology, management, and future directions. Ann Surg 2013;257:824–33.

17. Puskas JD, Williams WH, Mahoney EM, Huber PR, Block PC, Duke PG, Staples JR, Glas KE, Marshall JJ, Leimbach ME, McCall SA, Petersen RJ, Bailey DE, Weintraub WS, Guyton RA. Off-pump vs conventional coronary artery bypass grafting: early and 1-year graft patency, cost, and quality-of-life outcomes: a randomized trial. JAMA 2004;291:1841–9.

18. Goldman S, Zadina K, Moritz T, Ovitt T, Sethi G, Copeland JG, Thottapurathu L, Krasnicka B, Ellis N, Anderson RJ, Henderson W. Long-term patency of saphenous vein and left internal mammary artery grafts after coronary artery bypass surgery: results from a Department of Veterans Affairs Cooperative Study. J Am Coll Cardiol 2004;44:2149–56.

19. Ioannidis JP, Galanos O, Katritsis D, Connery CP, Drossos GE, Swistel DG, Anagnostopoulos CE. Early mortality and morbidity of bilateral versus single internal thoracic artery revascularization: propensity and risk modeling. J Am Coll Cardiol 2001;37:521–8.

20. Taggart DP, Altman DG, Gray AM, Lees B, Nugara F, Yu LM, Campbell H, Flather M. Randomized trial to compare bilateral vs. single internal mammary coronary artery bypass grafting: 1-year results of the Arterial Revascularisation Trial (ART). Eur Heart J 2010;31:2470–81.

21. Palmerini T, Biondi-Zoccai G, Reggiani LB, Sangiorgi D, Alessi L, De Servi S, Branzi A, Stone GW. Risk of stroke with coronary artery bypass graft surgery compared with percutaneous coronary intervention. J Am Coll Cardiol 2012;60:798–805.

22. Stettler C, Wandel S, Allemann S, Kastrati A, Morice MC, Schomig A, Pfisterer ME, Stone GW, Leon MB, de Lezo JS, Goy JJ, Park SJ, Sabate M, Suttorp MJ, Kelbaek H, et al. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. Lancet 2007;370:937–48.

23. Yeung AC, Leon MB, Jain A, Tolleson TR, Spriggs DJ, Mc Laurin BT, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Cutlip DE, Massaro JM, Mauri L, RESOLUTE US Investigators. Clinical evaluation of the resolute zotarolimus-eluting coronary stent system in the treatment of de novo lesions in native coronary arteries. J Am Coll Cardiol 2011;57:1778–83.

24. Weisz G, Leon MB, Holmes Jr DR, Kereiakes DJ, Popma JJ, Teirstein PS, Cohen SA, Wang H, Cutlip DE, Moses JW. Five-year follow-up after sirolimus-eluting stent implantation. J Am Coll Cardiol 2009;53:1488–97.

25. Alfonso F, Perez-Vizcayno M-J, Hernandez R, Fernandez C, Escaned J, Banuelos C, Bethencourt A, Lopez-Mınguez JR, Angel J, Cequier A, Sabate M, Morıs C, Zueco J, Seabra-Gomes R, Restenosis Intra-Stent: Balloon Angioplasty Versus Elective Stent Implantation (RIBS-I) and Restenosis Intra-Stent: Balloon Angioplasty Versus Elective Sirolimus-Eluting Stenting (RIBS-II) Investigators. Sirolimus eluting stents versus bare-metal stents in patients with in-stent restenosis: results of a pooled analysis of two randomized studies. Catheter Cardiovasc Interv 2008;72:459–67.

26. Stone GW, Rizvi A, Newman W, Mastali K, Wang JC, Caputo R, Doostzadeh J, Cao S, Simonton CA, Sudhir K, Lansky AJ, Cutlip DE, Kereiakes DJ. Everolimuseluting versus paclitaxel-eluting stents in coronary artery disease. N Engl J Med 2010;362:1663–74.

27. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban HE, Perin M, Colombo A, Schuler G, Barragan P, Guagliumi G, Molnar F, Falotico R. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. N Engl J Med 2002;346:1773–80.

28. Kimura T, Morimoto T, Nakagawa Y, Kawai K, Miyazaki S, Muramatsu T, Shiode N, Namura M, Sone T, Oshima S, Nishikawa H, Hiasa Y, Hayashi Y, Nobuyoshi M, Mitudo K. Very late stent thrombosis and late target lesion revascularization after sirolimus-eluting stent implantation: five-year outcome of the j- Cypher Registry. Circulation 2012;125:584–91.

29. Costa JR, Sousa A, Moreira A, Costa R, Cano M, Maldonado G, Palmieri B, Sousa JE. Ten-year follow-up of the DESIRE registry: a single-center perspective on drug-eluting stents a decade later. J Am Coll Cardiol 2012;59:E324.

30. Sarno G, Lagerqvist B, Frobert O, Nilsson J, Olivecrona G, Omerovic E, Saleh N, Venetzanos D, James S. Lower risk of stent thrombosis and restenosis with unrestricted use of 'new-generation' drug-eluting stents: a report from the nationwide Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry (SCAAR). Eur Heart J 2012;33:606–13.

31. Garg S, Serruys PW, Miquel-Hebert K. Four-year clinical follow-up of the XIENCE V everolimus-eluting coronary stent system in the treatment of patients with de novo coronary artery lesions: the SPIRIT II trial. Catheter Cardiovasc Interv 2011;77:1012–7.

32. Mauri L, Orav EJ, Kuntz RE. Late loss in lumen diameter and binary restenosis for drug-eluting stent comparison. Circulation 2005;111:3435–42.

33. Leacche M, Byrne JG, Solenkova NS, Reagan B, Mohamed TI, Fredi JL, Zhao DX. Comparison of 30-day outcomes of coronary artery bypass grafting surgery versus hybrid coronary revascularization stratified by SYNTAX and euro- SCORE. J Thorac Cardiovasc Surg 2013;145:1004–12.

34. Hillis LD, Smith PK, Anderson JL, et al. 2011 ACCF/AHA guideline for coronary artery bypass graft surgery: a report of the American College of Cardiology. Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2011;58:123–210.

35. Angelini GD, Wilde P, Salerno TA, Bosco G, Calafiore AM. Integrated left small thoracotomy and angioplasty for multivessel coronary artery revascularisation. Lancet. 1996;347:757–8.

36. Coronary artery surgery study (CASS): a randomized trial of coronary artery bypass surgery. Survival data. Circulation. 1983;68:939–50.

37. Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease. N Engl J Med. 1996;335:217–25.

38. The final 10-year follow-up results from the BARI randomized trial. J Am Coll Cardiol. 2007;49:1600–6.

39. Navarese EP, Tandjung K, Claessen B, et al. Safety and efficacy outcomes of first and second generation durable polymer drug eluting stents and biodegradable polymer biolimus eluting stents in clinical practice: comprehensive network meta-analysis. BMJ. 2013;347:f6530.

40. 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;360:961–72.

41. Mahmarian JJ, Pratt CM, Boyce TM, Verani MS. The variable extent of jeopardized myocardium in patients with single vessel coronary artery disease: quantification by thalium-201 single proton emission computed tomography. J Am Coll Cardiol. 1991;17: 355–62.

42. Klein LW, Weintraub WS, Argawal JB, et al. Prognostic significance of severe narrowing of the proximal portion of the left anterior descending coronary artery. Am J Cardiol. 1986;58:42–6.

43. Brener SJ, Lytle BW, Casserly IP, Schneider JP, Topol EJ, LauerMS. Propensity analysis of long-term survival after surgical or percutaneous revascularisation in patients with multivessel coronary artery disease and high-risk features. Circulation. 2004;109:2290–5.

44. Otsuka F, Yahagi K, Sakakura K, Virmani R. Why is the mammary artery so special and what protects it from atherosclerosis? Ann Cardiothorac Surg. 2013;2:519–26.

45. Tatoulis J, Buxton BF, Fuller JA. Patencies of 2127 arterial to coronary conduits over 15 years. Ann Thorac Surg. 2004;77:93–101.

46. Hayward PA, Buxton BF. Contemporary coronary graft patency: 5- year observational data from a randomized trial of conduits. Ann Thorac Surg. 2007;84:795–9.

47. Investigators BARI. The final 10-year follow-up results from the BARI randomized trial. J Am Coll Cardiol. 2007;49:1600–6.

48. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, et al. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. N. Engl J Med. 2012;367:2375–84.

49. Puskas JD, Williams WH, Mahoney EM, et al. Off-pump vs conventional coronary artery bypass grafting: early and 1-year graft patency, cost, and quality-of-life outcomes: a randomized trial. JAMA. 2004;291:1841–9.

50. Barner HB. Operative treatment of coronary atherosclerosis. Ann Thorac Surg. 2008;85:1473–82.

51. Alexander JH, Hafley G, Harrington RA, et al. Efficacy and safety of Edifoligide, an E2F transcription factor decoy for prevention of vein graft failure following coronary artery bypass graft surgery. PREVENT IV: a randomised controlled trial. JAMA. 2005;294: 2446–54.

52. Sabik JF 3rd, LytleBW, Blackstone EH, Houghtaling PL, Cosgrove DM. Comparison of saphenous vein and internal thoracic artery graft patency by coronary system. Ann Thorac Surg. 2005;79: 544–51.

53. Khot UN, Friedman DT, Patterson G, Smedira NG, Li J, Ellis SG. Radial artery bypass grafts have an increased occurrence of angiographically severe stenosis and occlusion compared with left internal mammary arteries and saphenous vein grafts. Circulation. 2004;109:2086–91.

54. Hayward PA, Gordon IR, Hare DL, et al. Comparable patencies of the radial artery and right internal thoracic artery or saphenous vein beyond 5 years: results from the radial artery patency and clinical outcomes trial. J Thorac Cardiovasc Surg. 2010;139:60–7.

55. Kouchoukos NT,Wareing TH,Murphy SF, Pelate C,Marshall WG Jr. Risks of bilateral mammary artery bypass grafting. Ann Thorac Surg. 1990;49:210–9.

56. Grossi EA, Esposito R, Harris LJ, et al. Sternal wound infections and use of internal mammary artery grafts. J Thorac Cardiovasc Surg. 1991;102:342–7.

57. Stone GW, Midei M, Newman W, et al. Comparison of an everolimus-eluting stent and a paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease: a randomized trial. JAMA. 2008;299:1903–13.

58. Carrie D, Berland J,Verheye S, et al.Amulticenter randomized trial comparing amphilimus- with paclitaxel-eluting stents in de novo native coronary artery lesions. J Am Coll Cardiol. 2012;59:1371–6.

59. Stefanini GG, Serruys PW, Silber S, et al. The impact of patient and lesion complexity on clinical and angiographic outcomes after revascularization with zotarolimus- and everolimus-eluting stents: a substudy of the RESOLUTE All Comers Trial (a randomized comparison of a zotarolimus-eluting stent with an everolimus-eluting stent for percutaneous coronary intervention). J Am Coll Cardiol. 2011;57:2221–32.

60. Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, A, et al. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5- year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. Lancet. 2013;381:629–38.

61. Farooq V, Serruys PW, Zhang Y, et al. Short-term and long-term clinical impact of stent thrombosis and graft occlusion in the SYNTAX Trial at 5 years: Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention with Taxus and Cardiac Surgery Trial. J Am Coll Cardiol. 2013;62:2360–9.
62. Cohen HA, Zenati M, Smith AJ, et al. Feasibility of combined percutaneously transluminal angioplasty and minimally invasive direct coronary artery bypass in patients with multivessel coronary artery disease. Circulation. 1998;98:1048–50.
63. Elefteriades JA. Mini-CABG: a step forward or backward: the Bpropoint of view. J Cardiothorac Vasc Anesth. 1997;11:661–8.

64. Us MH, Basaran M, Yilmaz M, et al. Hybrid coronary revascularisation in high risk patients. Tex Heart Inst J. 2006;33: 458–62.

65. Hozhey DM, Jacobs S, Mochalski M, et al. Minimally invasive hybrid coronary artery revascularisation. Ann Thorac Surg. 2008;86:1856–60.

66. Kiaii B, McClure S, Stewart P, et al. Simultaneous integrated coronary artery revascularisation with long-term angiographic followup. J Thorac Cardiovasc Surg. 2008;136:702–8.

67. Maltas S, Perrault LP, Do QB. Effect of clopidogrel on bleeding and transfusions after off-pump coronary artery bypass graft surgery: impact of discontinuation prior to surgery. Eur J Cardiothorac Surg. 2008;34:127–31.

68. Filsoufi F, Rahmanian PB, Castillo JG, et al. Clopidogrel treatment before coronary artery bypass graft surgery increases postoperative morbidity and blood product requirement. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2008;22:60–6.

69. Ascione R, Gosh A, Rogers CA, et al. In-hospital patients exposed to Clopidogrel before coronary artery bypass graft surgery: a word of caution. Ann Thorac Surg. 2006;79:1210–6.

70. de Canniere D, Jansens JL, Goldschmidt-Clermont P, et al. Combination of minimally invasive coronary bypass and percutaneous transluminal coronary angioplasty in the treatment of double-vessel coronary disease: two year follow-up of a new hybrid procedure compared with "on-pump" double bypass grafting. Am Heart J. 2001;142:563–70.

71. Reicher B, Poston RS, Mehra MR, et al. Simultaneous hybrid percutaneous coronary intervention and minimally invasive surgical bypass grafting: feasibility, safety and clinical outcomes. Am Heart J. 2008;155:661–7.

72. Kon ZN, Brown EN, Tran R, et al. Simultaneous coronary revascularisation reduces morbidity compared with results from conventional off-pump coronary artery bypass. J Thorac Cardiovasc Surg. 2008;135:367–75.

73. DePaulis R, Notaris D, Scaffa R, et al. The effect of bilateral internal thoracic artery harvesting on superficial and deep sternal infection: the role of skeletonisation. J Thorac Cardiovasc Surg. 2005;129:536–43.

74. Kiaii B, McClure S, Stewart P, et al. Simultaneous integrated coronary artery revascularisation with long-term angiographic follow-up. J Thorac Cardiovasc Surg. 2008;136:702–8.

75. Vassiliades TA, Kilgo PD, Souhlas JS, et al. Clinical outcomes after hybrid coronary revascularisation versus off-pump coronary artery bypass: a prospective evaluation. Innovations. 2009;4:299–306.

76. Mack MJ, Brown DL, Sankaran A. Minimally invasive coronary bypass for protected left main coronary stenosis angioplasty. Ann Thorac Surg. 1997;64:545–6.

77. Zimrin D, Reyes PA, Reicher B, et al. A hybrid alternative for high risk left main disease. Catheter Cardiovasc Interv. 2007;69:123–7.

78. Riess F-C, Bader R, Kremer P, et al. Coronary hybrid revascularisation from January 1997 to January 2001: a clinical follow-up. Ann Thorac Surg. 2002;73:1849–55.

79. DeRose JJ. Integrated hybrid coronary revascularisation. Thorac Cardiovasc Surg. 2009;21:229–36.

80. Halkos ME, Cooper MA, Petersen R, et al. Early administration of Clopidogrel is safe after off-pump coronary artery bypass surgery. Ann Thorac Surg. 2006;81:815–9.

81. King SB 3rd. Who are interventionalists? What about surgeons? J Am Coll Cardiol. 2008;1:109–10.

82. Byrne JG, Leacce M, Vaughan DE, Zhao DX. Hybrid cardiovascular procedures. J Am Coll Cardiol. 2008;1:459–68.

83. Kettering K, Dapunt O, Baer FM. Minimally invasive direct coronary artery bypass grafting: a systematic review. J Cardiovasc Surg. 2004;45:255–64.

84. Holzhey DM, Jacobs MD, Mochalski M, et al. Seven-year follow up after minimally invasive direct coronary artery bypass: experience with more than 1300 patients. Ann Thorac Surg. 2007;83:108–14.

85. Gasior M, Zembala MO, Tajstra M, et al. Hybrid revascularization for multivessel coronary artery disease. JACC Cardiovasc Interv. 2014;7:1277–83.

86. Ganyukov V, Kochergin N, Shilov A, Tarasov R, Skupien J, Szot W, Kokov A, Popov V, Kozyrin K, Barbarash O, Barbarash L, Musialek P. Randomized Clinical Trial of Surgical vs. Percutaneous vs. Hybrid Revascularization in Multivessel Coronary Artery Disease: Residual Myocardial Ischemia and Clinical Outcomes at One Year-Hybrid coronary REvascularization Versus Stenting or Surgery (HREVS). J Interv Cardiol. 2020 Jan 3;2020:5458064.

87. Puskas JD, Halkos ME, JJ DR, et al. Hybrid coronary revascularization for the treatment of multivessel coronary artery disease: a multicenter observational study. J Am Coll Cardiol. 2016;68:356–65.

88. Zhu P, Zhou P, Sun Y, Guo Y, Mai M, Zheng S. Hybrid coronary revascularization versus coronary artery bypass grafting for multivessel coronary artery disease: systematic review and metaanalysis. J Cardiothorac Surg. 2015;10:63.

89. Panoulas VF, Colombo A, Margonato A, Maisano F. Hybrid coronary revascularization: promising, but yet to take off. J Am Coll Cardiol. 2015;65:85–97.

90. Kon ZN, Kwon MH, Collins MJ, et al. Off-pump coronary artery bypass leads to a regional hypercoagulable state not detectable using systemic markers. Innovations (Phila). 2006;1:232–8.

91. Harskamp RE, Williams JB, Halkos ME, et al. Meta-analysis of minimally invasive coronary artery bypass versus drug-eluting stents for isolated left anterior descending coronary artery disease. J Thorac Cardiovasc Surg. 2014;148:1837–42.

92. Hu S, Li Q, Gao P, et al. Simultaneous hybrid revascularization versus off-pump coronary artery bypass for multivessel coronary artery disease. Ann Thorac Surg. 2011;91:432–8.

93. Stahl KD, BoydWD, Vassiliades TA, et al. Hybrid robotic coronary artery surgery and angioplasty in multi-vessel coronary artery disease. Ann Thorac Surg. 2002;74:S1358–62.

94. Davidavicius G, Van Praet F, Mansour S, et al. Hybrid revascularisation strategy: a pilot study on the association of robotically enhanced minimally invasive direct coronary artery bypass surgery and fractional-flow-reserve-guided percutaneous coronary intervention. Circulation. 2005;112:I317–22.

STENTS FARMACOLÓGICOS DE PRIMEIRA À TERCEIRA GERAÇÃO: O QUE MUDOU NA PRÁTICA CARDIOLÓGICA?

Halim Abdu Neme Makhluf;
Andrey Vega Matos;
Erick Eannes Moura Bringel;
Gabriel Borges Bessa Abdallah Khachab;
José Correia de Souza;
Luís Augusto Antônio de Rezende;
Pabllo Sammuell Furtado Cortez;
Sebastião Olacy de Souza Júnior;
Wilmer Reverte da Costa;
José Neuton Benevides de Lima

Resumo A evolução dos stents farmacológicos representa um marco significativo na cardiologia intervencionista, especialmente no tratamento da doença arterial coronariana. Inicialmente, os stents metálicos simples, foram desenvolvidos para reduzir a oclusão arterial após a angioplastia com balão. Apesar de sua eficácia inicial, apresentavam altas taxas de reestenose por hiperplasia neointimal. Como resposta a essa limitação, surgiram os stents farmacológicos de primeira geração, que consistiam em uma estrutura metálica revestida com fármacos antiproliferativos, como o sirolimus, os quais inibiam a proliferação celular responsável pela reestenose. Embora tenham reduzido significativamente as taxas de reestenose, os stents de primeira geração apresentaram desafios como a trombose tardia do stent, exigindo maior tempo de terapia antiplaquetária. A partir dessas observações, foram desenvolvidos os stents farmacológicos de segunda e terceira gerações, com melhorias tanto nos polímeros utilizados para liberar os medicamentos quanto nos próprios fármacos. Os novos dispositivos passaram a usar polímeros biodegradáveis ou até mesmo estruturas completamente reabsorvíveis, além de drogas mais eficazes e seguras. Essas inovações resultaram em maior biocompatibilidade, menor resposta inflamatória e redução significativa nos eventos adversos relacionados ao implante. Mais recentemente, surgiram tecnologias que visam personalizar a terapia de acordo com o perfil do paciente. Nesse contexto, a nanotecnologia tem se destacado como uma ferramenta promissora para a próxima geração de stents farmacológicos. Por meio dela, é possível desenvolver superfícies com propriedades otimizadas, capazes de controlar de forma precisa a liberação de medicamentos, melhorar a adesão endotelial e reduzir a resposta inflamatória. Estruturas em nanoescala permitem uma interação mais eficaz com as células e tecidos, favorecendo a cicatrização vascular e diminuindo os riscos de trombose e reestenose. Além disso, pesquisas avançam no uso de nanomateriais biodegradáveis e inteligentes, que respondem a estímulos específicos do microambiente vascular. Dessa forma, a nanotecnologia representa um novo paradigma para o design de stents mais seguros, eficientes e personalizados, ampliando as possibilidades terapêuticas e contribuindo para melhores desfechos clínicos na cardiologia intervencionista.
Palavras-chave: Stents farmacológicos. Doença arterial coronariana. Angioplastia coronária. Reestenose. Terapia antiplaquetária.

1. STENTS DE METAL DESCOBERTO

Em 1963, um grupo de cirurgiões realizou um aortograma abdominal de uma artéria ilíaca ocluída e, acidentalmente, a recanalizaram durante o procedimento. Essa descoberta os levou a realizar, em 1964, a primeira angioplastia periférica transluminal percutânea com a ajuda de um cateter. Cientistas e cardiologistas continuaram tentando, e em 1977, a primeira angioplastia coronária transluminal percutânea com balão foi realizada de forma bem-sucedida. O sucesso desses experimentos gerou oportunidade para novas descobertas, que levaram ao desenvolvimento do primeiro stent coronário (autoexpansível), em 1986. Um ano depois, foi desenvolvido o primeiro stent expansível com balão, que se tornou o primeiro produto a obter a aprovação da FDA no mercado de stents coronários[1].

A malha metálica com uma estrutura geométrica específica atua como um andaime na estrutura vascular e abre áreas estreitas, mantendo o fluxo sanguíneo no local especificado. O implante de stent se tornou uma solução de tratamento permanente, sendo mantido na região alvo. O stent foi desenvolvido por Palmaz & Schatz para atingir resultados superiores ao plain

old balloon angioplasty (POBA) – uma opção de tratamento temporária e com resultados de curto prazo – se tornando, com isso, uma solução permanente e de longo prazo.

Em 1994, dois ensaios clínicos, o Benestent[2] e o STRESS[3] foram realizados. Os resultados provaram a superioridade do stent de metal descoberto (BMS) sobre o POBA, pois no POBA o balão é inserido no corpo para comprimir a placa, o que abre o lúmen para o fluxo sanguíneo. Ainda assim, a lesão cresce novamente ou se expande após algum tempo, colocando o corpo na mesma situação antiga, resultando em uma segunda intervenção.

Por outro lado, o stent permanece nos locais alvo e mantém a artéria aberta, proporcionando uma solução melhor e mais duradoura. O estudo Benestent, nesse caso, foi um estudo multicêntrico que ocorreu em 28 centros médicos, incluindo 520 pacientes, e entre eles, 259 receberam stents[2]. Os resultados clínicos não demonstraram diferença significativa na taxa de mortalidade, infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral. No entanto, a taxa de revascularização diminuiu em 10% no grupo do stent em comparação ao grupo do balão[3].

Os resultados do estudo STRESS – com 407 pacientes em 20 centros médicos diferentes – foram publicados em 1995, o que demonstrou resultados semelhantes ao Benestent, sem diferença significativa em eventos cardíacos maiores entre os pacientes que receberam stent e foram submetidos à angioplastia com balão[4]. O acompanhamento de um ano do estudo STRESS I não demonstrou ocorrência de eventos coronários, mas a incidência de revascularização da lesão alvo (TLR) foi de 10% no grupo stent em comparação com 15% no grupo angioplastia com balão[5].

O estudo STRESS II foi conduzido em 598 pacientes. O acompanhamento de um ano demonstrou que no grupo stent, 78% dos pacientes não tiveram incidência de nenhum evento cardíaco importante em comparação com 67% do grupo angioplastia com balão. A taxa de revascularização da lesão alvo ou do vaso foi de 16% no grupo stent vs. 26% no grupo angioplastia com balão[6]. O estudo STRESS III foi conduzido para observar os efeitos do aumento da pressão na angioplastia com balão em comparação com o stent. Os resultados do acompanhamento de um ano demonstraram que o aumento da pressão não tem efeito nos resultados clínicos.

Embora nos estágios iniciais, o BMS apresentava um desempenho melhor do que qualquer outra estratégia minimamente invasiva. Ainda assim, a longo prazo, por meio de estudos clínicos, foi revelado que ele está associado a altas taxas de reestenose, que são inaceitáveis para tratamentos de DAC. Durante o implante do stent, a lesão vascular é causada durante a limpeza da placa, o que desencadeia a resposta inflamatória e promove o crescimento de fibroblastos, assim como a proliferação de células musculares lisas, resultando em hiperplasia neointimal[7].

Como o BMS é apenas a estrutura de malha metálica, sem nenhum agente farmacêutico ativo aditivo para atender à causa raiz da reestenose, depois de algum tempo, ele fica ocluído pelo crescimento interno da placa e hiperplasia neointimal. Além disso, os stents de metal puro não contêm nenhum agente anti-inflamatório, o que pode reduzir a resposta inflamatória e resultarem maiores taxas de reestenose[7].

O BMS é atualmente usado para tratar vasos maiores, onde as taxas de reestenose são menores[8]. Também é ainda utilizado em 20% dos procedimentos de angioplastia coronária[9]. Singh et al[10] conduziram um estudo sobre todos os procedimentos de angioplastia realizados, entre 1999 e 2007, na Cleveland Clinic. Um total de 706 procedimentos foram pré-selecionados, nos quais 362 pacientes foram implantados com stents liberadores de fármacos (DES) e 344 pacientes com BMS. A taxa de morte e TLR foi de 8% e 3% no grupo DES vs. 24% e 8% no grupo BMS[10]. Outro estudo foi conduzido para demonstrar os efeitos do DES na hiperplasia neointimal em comparação com o BMS. Os resultados demonstraram que o volume da hiperplasia foi de 5,4 mm3 no DES, em comparação com 35,9 mm3 no BMS[11]. Vários outros ensaios clínicos provaram taxas reduzidas de reestenose e hiperplasia neointimal no DES em comparação com o BMS[12].

2. STENTS LIBERADORES DE FÁRMACOS DE PRIMEIRA E SEGUNDA GERAÇÃO

O Cypher™ foi o primeiro DES a receber a marca CE, em 2002, e a aprovação da FDA em 2003. Ele era feito de uma plataforma de aço inoxidável (espessura do suporte de 132 μm), revestida com polietileno-co-acetato de vinila/poli n-butil metacrilato como um polímero para eluição de sirolimus. O Cypher™ demonstrou superioridade em relação ao BMS ao reduzir reestenose intra-stent (ISR) e revascularização da lesão alvo (TLR) em lesões de novo nos dois ensaios randomizados, RAVEL e SIRIUS. No RAVEL, os eventos adversos cardiovasculares

maiores (MACE) em 1 ano diminuíram de 28,8% para 5,8%, e no SIRIUS o MACE em 270 dias diminuiu de 18,9% para 7,1%, em grande parte devido a uma redução no TLR[13,14].

Obtendo a marca CE, em 2003, e aprovado pela FDA, em 2004, o Taxus™ era feito de aço inoxidável (espessura do suporte de 140 µm), mas o polímero poliestireno-bloco-isobutileno-bloco-estireno eluiu paclitaxel, um medicamento antineoplásico citostático. Ele também demonstrou sua superioridade em 9 meses contra BMS para lesão de novo, no estudo TAXUS I, em relação a ISR (redução de 39,6% para 15,4%) e TLR (redução de 19% para 9,9%)[15]. Quando os dois DESs de primeira geração foram comparados entre si, nenhuma diferença estatística foi encontrada em 8 meses na taxa de MACE ou reestenose para lesão de novo no estudo REALITY, embora a perda tardia intra-stent tenha sido mais importante para os stents Taxus™[16].

Para lesões ISR, o Cypher™ pareceu ter melhores resultados em relação à reestenose e TLR em 1 ano, na análise secundária do estudo ISAR DESIRE[17]. Além de problemas de entregabilidade e visibilidade angiográfica, dados de longo prazo começaram a alertar sobre uma alta taxa de ST tardio e muito tardio[18,19]. Posteriormente, resultados mostraram um aumento na morte total e IM de onda Q no DES, em comparação com o BMS, além de associações à inflamação crônica, endotelização strut-re tardia e cura arterial, resultando no desenvolvimento da segunda geração de DES[20].

A segunda geração de DES foi resultado de um trabalho de refinamento de vários componentes. Primeiro, como as plataformas DES precisavam de mais capacidade de entrega, flexibilidade e resistência à fratura, o aço inoxidável foi abandonado em favor de ligas de cobalto-cromo e platina-cromo. Essas ligas metálicas podem produzir suportes mais finos (80–90 µm), em comparação com os suportes grossos de aço inoxidável (120–130 µm). Essa espessura reduzida foi apoiada pelo estudo ISAR-STEREO[21], que encontrou uma redução significativa em um ano de reestenose angiográfica e de eventos clínicos induzidos por reestenose entre pacientes tratados com BMS de suportes finos (50 µ) ou de suportes grossos (100 µm).

Esses melhores resultados clínicos, também demonstrados no estudo ISAR-STEREO2[22], podem ser explicados por uma superfície de contato reduzida das células do corpo com o vaso, o que atenua a lesão vascular responsável pela inflamação e trombose, permitindo uma reendotelização mais rápida e diminuição da proliferação neointimal[23]. Dados de uma meta-análise confirmaram a associação entre a espessura do suporte e a ocorrência de ST e IM[24].

Em segundo lugar, alguns stents usaram derivados do sirolimus empregado anteriormente. Everolimus e zotarolimus são agentes semissintéticos que têm o mesmo mecanismo de ação do sirolimus, mas com propriedades lipofílicas aprimoradas, o que pode resultar em melhor biodisponibilidade[25,26]. Por fim, devido ao ST tardio que ocorre com a primeira geração de DES, novos polímeros mais biocompatíveis foram desenvolvidos, permitindo uma eluição mais rápida do fármaco e fornecendo melhor cobertura endotelial[27,28].

O primeiro DES de segunda geração no mercado em 2004 foi o Endeavor™, com hastes mais finas (91 µm) de liga de cobalto-cromo eluindo zotarolimus. Ele demonstrou melhores resultados clínicos em 5 anos em comparação com o stent eluidor de sirolimus (SES) Cypher™ com MACE reduzido, impulsionado por menos morte cardíaca/infarto do miocárdio (IM) no estudo ENDEAVOR III[29]. Em 2007, a Medtronic trocou seu polímero pelo polímero dedicado projetado pela empresa Biolynx™ e o renomeou como Resolute™. Disponível em 2008, o Xience™ V era feito de uma liga de cobalto-cromo com hastes finas (81 µm) eluindo everolimus de um polímero de dupla camada. Ele demonstrou melhores resultados clínicos em 5 anos em comparação com o stent eluidor de paclitaxel (PES) Taxus™, com redução de morte cardíaca e MACE induzido por isquemia[30]. O Promus Element™, lançado em 2012, tem uma plataforma de liga de platina-cromo com hastes finas (81 µm) e um polímero durável (DP) eluindo everolimus semelhante ao Xience™. O estudo PLATINUM demonstrou sua não inferioridade em comparação ao Xience™ para TLF em 5 anos[31].

Todos os dados acumulados sobre DES de segunda geração sugeriram que essas novas plataformas poderiam ser usadas com uma duração mais curta de terapia antiplaquetária dupla (DAPT), de 3 a 6 meses, no cenário de ICP eletiva em comparação aos 12 meses recomendados com DES de primeira geração, para evitar complicações hemorrágicas sem a despesa de aumento do risco isquêmico[32].

3. STENTS LIBERADORES DE FÁRMACOS DE TERCEIRA GERAÇÃO

Embora os resultados de eficácia e segurança a longo prazo tenham sido melhores do que os dos BMSs e DESs de primeira geração, as preocupações sobre ST tardio e muito tardio persistiram, devido à reação de hipersensibilidade, inflamação residual e cicatrização tardia, em

estágios posteriores associados aos DESs com polímeros permanentes. Com base nisso, os fabricantes desenvolveram uma nova geração de DES com polímeros biodegradáveis (BP) ou stents revestidos com fármacos sem polímero (DCS). Eles também continuaram a melhorar a entregabilidade e a conformabilidade para obter maior sucesso processual em lesões complexas (calcificações, bifurcações, tronco esquerdo). Por isso, a última geração de DESs difere não apenas pelo fármaco eluído, mas também pela presença/ausência de polímero, o tipo de polímero (permanente/degradável), a liga metálica, o design e o número de conectores e a espessura do suporte[33].

3.1. DESs de polímero duráveis

3.1.1. Xience Skypoint™

O Xience Skypoint™ é uma liga de cobalto-cromo, com uma espessura de suporte de 81 µm (para todos os tamanhos), coberta com uma matriz de polímero durável e não erodível baseada em poli(n-butil metacrilato) e um copolímero de fluoreto de vinilideno e hexafluoropropileno). A matriz elui everolimus a uma concentração de 100 µg/cm2, liberado gradualmente (80% em 30 dias e 100% em 120 dias). A liga do stent é construída na plataforma Multi-Link™, com três links por anel e melhor resistência longitudinal, o que evita compressão ou deformação. Existem dois marcadores médios radiopacos no balão em cada extremidade. Foi avaliado, pela primeira vez no SPIRIT II, um estudo randomizado simples-cego, que comparou o stent liberador de everolimus (EES) Xience V™ com o Taxus™ PES em 300 pacientes. A perda tardia foi menor no Xience™ EES em relação ao Taxus™ PES. A incidência de MACE foi baixa e comparável entre ambos os braços de tratamento[34].

Os resultados do acompanhamento clínico de cinco anos encontraram menor mortalidade cardíaca e MACE induzido por isquemia no grupo Xience™ EES. Além disso, o ST foi menor no grupo Xience™ EES. Nenhum evento ST definitivo foi observado após dois anos no braço Xience™ EES[34]. O estudo SORT OUT IV comparou o Cypher™ (Cordis) SES ao Xience V™ e ao Promus Element™ EES 2774 em pacientes. Aos 9 meses, o desfecho primário composto (morte cardíaca, IM, ST definitivo, revascularização do vaso alvo) ocorreu em 4,9% no grupo Xience™/Promus™ EES e 5,2% no grupo Cypher™ SES, estabelecendo a não inferioridade do EES. Os resultados foram mantidos aos 18 meses[35].

O estudo BIOFLOW IV randomizou 575 pacientes para receber Xience Prime™ EES ou Orsiro® SES. Aos 12 meses, o desfecho primário TVF (morte cardíaca, IM com onda Q ou sem onda Q do vaso alvo, CABG ou revascularização do vaso alvo clinicamente orientada) ocorreu em 5,5% do grupo Xience™ EES e 6,6% do grupo Orsiro® SES[36].

O programa XIENCE SHORT DAPT, por sua vez, consistiu em três estudos prospectivos de braço único, explorando duas durações diferentes de DAPT (1 mês ou 3 meses) em pacientes submetidos a ICP com Xience™ EES. O objetivo foi avaliar a segurança de uma curta duração de DAPT (3 meses no XIENCE 90 e 1 mês no XIENCE 28) em 3652 pacientes de alto risco de sangramento submetidos a ICP com Xience™ EES, com a exclusão de lesões coronárias principais esquerdas, lesões reestenóticas de um segmento previamente stentizado, oclusão total crônica ou lesões tratadas com stents sobrepostos[37].

O desfecho primário de mortalidade por todas as causas ou IM foi semelhante entre os dois grupos. O principal desfecho secundário do sangramento do tipo 2-5 do Bleeding Academic Research Consortium foi menor com DAPT de 1 mês em comparação com DAPT de 3 meses. No entanto, sangramentos maiores (BARC 3-5) não diferiram em 12 meses, mas foram menores com DAPT de 1 mês em 90 dias. Esses resultados apoiam a segurança de um DAPT curto em pacientes com alto risco de sangramento tratados com Xience™ EES[37].

3.1.2 Resolute Onyx™

O Resolute Onyx™ é um stent de liga de cobalto-cromo de suporte fino (81 µm), com um núcleo de platina-irídio para maior radiopacidade, estabilidade longitudinal do stent e alta resistência radial. É um stent eluidor de zotarolimus (ZES), que é um agente antiproliferativo derivado de sirolimus com propriedades mais lipofílicas, permitindo melhor e mais rápida penetração na parede arterial. O Resolute Onyx™ é baseado na geração anterior do Endeavor Resolute™ ZES, mas com um novo polímero BioLinx™ que facilita a liberação do medicamento (85% durante os primeiros 60 dias) e uma plataforma redesenhada (fio único formado sinusoidal com fusão a laser local)[38].

Os suportes são circunferencialmente cobertos por um revestimento de 5,6 µm de espessura. Ele é uma evolução do Resolute Integrity™ com suportes mais finos (90 µm para o

Integrity), melhor radiopacidade da plataforma e marcadores combinados com um sistema de entrega de cateter refinado. Foi avaliado pela primeira vez no DUTCH PEER, um estudo randomizado simples-cego que avaliou a não inferioridade do Resolute Integrity™ ZES em relação ao Promus Element™ EES, em uma população de todos os participantes de 1810 pacientes e 2371 lesões. Aos 12 meses, não houve diferença entre os grupos Resolute™ ZES e Promus™ EES para TLF. O ST definitivo permaneceu raro sem nenhuma diferença[38].

Estudo randomizado de não inferioridade, cego para o paciente, o estudo TWENTE avaliou o desempenho do Resolute Integrity™ ZES contra o Xience™ EES em 1391 pacientes não selecionados, com exceção do infarto do miocárdio com elevação do segmento ST (STEMI), com uma proporção significativa de lesões complexas. Aos 12 meses, não houve diferença entre os grupos Resolute™ ZES e Xience™ EES para TVF (composto de morte cardíaca, IM relacionado ao vaso-alvo ou revascularização do vaso-alvo clinicamente conduzida). ST provável ou definitivo foi pouco frequente em ambos os grupos[39].

Avaliar o Resolute Integrity™ ZES em comparação com o stent eluidor de Biolimus A9 (BES) com BP, o estudo SORTOUT VI – um estudo aberto, randomizado e de não inferioridade – analisou 2999 pacientes com DAC estável ou síndrome coronária aguda (SCA). Aos 12 meses, o desfecho primário (composto de morte cardíaca, IM não atribuível à revascularização não alvo e TLR) ocorreu em 5,3% no grupo Resolute™ ZES e 5,0% no grupo Biomatrix BES, atendendo aos critérios pré-especificados de não inferioridade[40].

Para superar a dificuldade de avaliar eventos cardiovasculares de baixa frequência e longo prazo de forma confiável, o GLOBAL RESOLUTE Trial Program reuniu os resultados de 10 ensaios clínicos prospectivos em todo o mundo, avaliando o Resolute™ ZES com definição e adjudicação de eventos adversos idênticas. A incidência cumulativa em 5 anos foi de 13,4% para TLF, 5% para morte cardíaca, 4,4% para IM do vaso-alvo e 6,3% para revascularização do vaso-alvo. A incidência de ST provável ou definitiva em 5 anos foi de 1,2%, compreendendo 0,5% de ST precoce (<30 dias). Esses resultados confirmaram a baixa taxa de eventos cardíacos após o tratamento com Resolute™ ZES[41].

O RESOLUTE ONYX CORE – um estudo aberto de não inferioridade comparando o Resolute Onyx™ ZES com o Resolute Integrity™ ZES – usou a coorte histórica do estudo RESOLUTE-US, pareada com um escore de propensão como um braço de controle em 75 pacientes. Aos 8 meses, a perda tardia do lúmen intra-stent foi de 0,24 ± 0,39 para o grupo Resolute Onyx™ ZES e 0,36 ± 0,52 para o grupo Resolute Integrity™ ZES, atendendo a não inferioridade e aos critérios pré-especificados para superioridade. Os desfechos secundários avaliaram os resultados clínicos em 8 meses, com 6,7% de TLF e 4% de TLR clinicamente direcionado no grupo Resolute Onyx™ ZES em comparação com 11,2% e 8,2%, respectivamente, no grupo Resolute Integrity™ ZES. Esses resultados podem ser explicados pelos suportes mais finos e design modificado com um formato de prensagem, que afeta a endotelização, hiperplasia neointimal e estresse de cisalhamento endotelial[42].

O estudo ONYX ONE investigou uma estratégia de DAPT curto (1 mês) em uma população de alto risco de sangramento, randomizada para ser tratada com DP Resolute Onyx™ ZES ou o Biofreedom™ BES sem polímero. Os pacientes tinham indicação clínica para ICP e eram considerados de alto risco de sangramento. Eles foram randomizados para receber 1 mês de profilaxia de trombose (DAPT ou antiplaquetário único mais um agente anticoagulante oral). Mais de 50% foram tratados para uma SCA. Em 1 ano, o desfecho primário composto de morte cardíaca, IM ou ST ocorreu em 17,1% do grupo Resolute™ ZES e 16,9% do grupo Biofreedom™ BES atendendo à não inferioridade. O desfecho secundário TLF ocorreu em 17,6% do grupo Resolute™ ZES e 17,4% do grupo Biofreedom™[43].

O BIORESORT, por sua vez, foi um estudo randomizado, avaliador-paciente cego, de três braços, que analisou a segurança e eficácia do DP Resolute™ ZES contra o BP Orsiro® SES e Synergy™ EES, em uma população de 3514 pacientes. 70% tinham SCA, entre os quais 30% tinham STEMI. Em 1 ano, o desfecho composto primário TVF (morte cardíaca, IM relacionado ao vaso e revascularização do vaso alvo clinicamente orientada) foi atendido por 5% do grupo Synergy™ EES, 5% do grupo Orsiro® SES e 5% do grupo Resolute™ ZES. O Resolute™ ZES atendeu aos critérios pré-especificados de não inferioridade contra Orsiro® SES e Synergy™ EES. A taxa de 1 ano de ST definitiva ou provável foi semelhante entre os grupos de tratamento. Importante notar que os benefícios potenciais dos stents BP sobre os stents DP podem ser percebidos somente após um ano[44].

3.2. DESs de polímero biodegradáveis

3.2.1. Synergy™ XD

Plataforma de liga metálica de platina-cromo de haste fina (74–81 µm), o Synergy™ elui everolimus (100 µg/cm2) de um revestimento ultrafino (4 µm) de polímero poli (D, L-lactídeo-coglicolídeo) bioabsorvível, aplicado somente à superfície abluminal. O everolimus é eluído em 3 meses e a absorção do polímero se completa em 4 meses, o que pode facilitar a endotelização do stent e permitir uma duração mais curta do DAPT. Sua última iteração é o Synergy™ XD, que difere do Synergy™ apenas nas características do cateter. Também foi criado o Synergy™ Megatron para vasos grandes – principalmente tronco principal esquerdo) –, com hastes marginalmente mais espessas (89 µm), projetado com um número maior de picos e conectores, o que permite que ele se expanda até 6,0 mm sem perder sua resistência radial[45].

Foi avaliado pela primeira vez no estudo randomizado EVOLVE, que comparou os stents Synergy™ com duas doses de everolimus contra o Promus Element™ DP EES em 291 pacientes. Uma fórmula tinha uma dosagem de everolimus semelhante ao Promus™, enquanto a outra tinha metade da dose. Não houve diferença em termos de TLF, um composto de morte cardíaca, IM relacionado ao vaso alvo ou revascularização induzida por isquemia, entre o Synergy™ EES (Synergy e Synergy meia dose) contra o grupo Promus™ EES em 30 dias e 6 meses[45]. Passados 5 anos, os resultados do EVOLVE não identificaram diferenças significativas nas taxas de TLF ou componentes individuais entre os grupos. Houve uma tendência para menor TLR no grupo Synergy™ EES contra o Promus Element™, e nenhum ST (definitivo ou provável) ocorreu no grupo avaliado[31].

O ensaio EVOLVE II, por sua vez, avaliou a eficácia clínica e a segurança do Synergy™ EES para aprovação regulatória em uma ampla população contra o Promus Element™ EES em 1684 pacientes. Pacientes com fluxo TIMI 0, lesão da artéria coronária principal esquerda, oclusão total crônica e STEMI recente foram excluídos do ensaio. Aos 12 meses, o Synergy™ EES não foi inferior ao Promus Element™ EES em relação ao desfecho primário de TLF. Também não houve diferença para ST aos 12 meses[46].

Após 4 anos, os resultados do EVOLVE II apoiaram a segurança e eficácia a longo prazo do Synergy™ EES, que se manteve equiparado ao Promus Element™ EES em relação ao TLF, com uma baixa taxa de ST[47]. Além disso, o estudo EVOLVE SHORT DAPT avaliou uma curta duração de DAPT (3 meses de aspirina + P2Y12) em pacientes tratados com Synergy™ EES contra uma coorte histórica de DAPT de 12 meses ajustada por propensão derivada de 3 estudos, incluindo vários stents liberadores de limus[48].

Os pacientes inscritos deveriam atender a pelo menos um critério para alto risco de sangramento. Pacientes com IM recente, ISR, oclusão total crônica e lesão do tronco principal esquerdo foram excluídos. A análise do período que varia de 3 a 15 meses pós-ICP em relação à incidência de morte/IM entre os dois grupos demonstrou sua não inferioridade. O DAPT de 3 meses também não foi inferior em relação ao ST. A taxa de eventos hemorrágicos não foi diferente entre os grupos, devido à metodologia analítica usando análise do pior cenário no grupo de controle quando o momento da ocorrência de um evento hemorrágico não era conhecido, o que poderia ter induzido um viés contra o grupo de teste[48].

No registro sueco Nationwide SCAAR, que descreveu os resultados clínicos do Synergy™ EES contra outros DES de nova geração, em uma grande população não selecionada da vida real pareada com uma pontuação de propensão, a incidência cumulativa de ISR, ST, morte e IM não foi diferente entre o Synergy™ EES e os outros grupos de DES. Esses resultados apoiam a segurança e eficácia do Synergy™ EES em uma população da vida real[49].

3.2.2 Orsiro® Mission

O stent Orsiro® corresponde a uma plataforma de stent de cobalto-cromo, projetada em uma estrutura de dupla hélice. A liga metálica permite suportes ultrafinos (60 a 80 µm), que fornecem maior flexibilidade para melhor entrega do stent. Ele tem um revestimento híbrido com componentes ativos e passivos para melhorar a biocompatibilidade. A camada externa contém um revestimento ativo BIOlute® feito de poli-L-lactídeo biodegradável, que se degrada lentamente ao longo de 12 a 15 meses e libera sirolimus em uma dose de 1,4 µg/mm2 ao longo de um período de 3 meses. O Orsiro® Mission é uma evolução do stent Orsiro®, incorporando apenas leves modificações no cateter. O revestimento ativo BIOlute® tem uma espessura abluminal de 7,5 µm e uma espessura luminal de 3,5 µm. Essa distribuição circunferencial assimétrica garante a aderência do polímero à plataforma do stent em regiões de maior estresse durante a expansão do stent. A camada interna contém revestimento passivo proBIO®, feito de

80 nm de carboneto de silício, que elimina a interação entre a liga metálica e o tecido circundante, o que pode reduzir a trombogenicidade e promover a endotelização[50].

Ele foi avaliado, pela primeira vez, no estudo BIOSCIENCE, que randomizou 3139 pacientes entre Orsiro® SES ou Xience™ EES. Aos 12 meses, o Orsiro® SES não foi inferior ao Xience™ EES em relação ao desfecho primário de TLF (morte cardíaca, IM do vaso-alvo e TLR clinicamente indicado). Não houve diferença na taxa de ST definitiva ou provável entre os dois grupos. Na análise de subgrupos de pacientes com STEMI, o Orsiro® SES foi associado a uma menor incidência de TLF (3,3% vs. 8,7%)[51].

Estudo randomizado de superioridade, o BIOFLOW V comparou o Orsiro® SES ao Xience™ EES, em 1334 pacientes. Aos 12 meses, a taxa do desfecho primário de TLF ocorreu mais no grupo Xience™ EES do que no grupo Orsiro® SES, um resultado impulsionado, principalmente, por uma maior taxa de IM do vaso-alvo. A taxa de ST definitiva ou provável foi baixa em ambos os grupos. No entanto, os resultados de 5 anos do estudo encontraram taxas semelhantes de TLF entre os dois grupos, embora uma menor incidência de IM do vaso-alvo e ST tardio/muito tardio tenha sido observada em pacientes tratados com Orsiro® SES[52].

O estudo BIOSTEMI, por sua vez, randomizou pacientes com STEMI submetidos a ICP primária para receber Orsiro® SES ou Xience™ EES. Aos 12 meses, o desfecho primário de TLF ocorreu em 4% dos pacientes tratados com Orsiro® SES e 6% dos pacientes tratados com Xience™ EES. O critério pré-especificado para superioridade do Orsiro® SES em comparação ao Xience™ EES foi atendido, sendo a diferença entre ambos motivada por menos TLRs estimulados por isquemia[53]. Após 2 anos do estudo BIOSTEMI, foram encontrados resultados consistentes, com uma superioridade persistente do Orsiro® SES em comparação ao Xience™ EES em relação ao TLF. Não houve diferenças significativas nas taxas de morte cardíaca, reinfarto do miocárdio do vaso-alvo ou ST definido[54].

Visando comparar o Orsiro® SES ao Resolute Onyx™ ZES, o estudo BIONYX avaliou em 2488 pacientes elegíveis para ICP, descobrindo que o desfecho composto primário de TVF (morte cardíaca, IM relacionado ao vaso-alvo ou revascularização do vaso-alvo clinicamente indicada) foi registrado em 4,5% do grupo Resolute Onyx™ ZES e 4,7% do grupo Orsiro® SES. Esse resultado estabeleceu a não inferioridade entre os dois stents. ST definitiva ou provável ocorreu em 0,1% dos pacientes tratados com Resolute Onyx™ ZES e em 0,7% dos pacientes tratados com Orsiro® SES[55].

3.2.3 Biomatrix Alpha

A família de stents Biomatrix são BESs. As primeiras iterações (Biomatrix, Biomatrix Flex, Biomatrix Neoflex) foram desenvolvidas em uma plataforma de aço inoxidável (espessura do suporte de 120 µm), evoluindo com o Biomatrix Alpha para a plataforma de suporte fino (83 µm), feita de cobalto-cromo e mantendo os outros elementos de design. O Biolimus é um análogo semissintético do sirolimus, com um perfil altamente lipofílico para melhor absorção associado a um metabolismo mais lento de sua estrutura. O biolimus é aplicado na superfície abluminal, em uma concentração de 15,6 µg/mm2 e em um polímero biodegradável de ácido polilático (absorvido ao longo de 6 a 9 meses)[56].

O Biomatrix BES foi avaliado pela primeira vez no estudo LEADERS contra o Cypher™ SES em 1707 pacientes no cenário de SCA crônica ou SCA. Aos 9 meses, o desfecho primário (morte cardíaca, IM ou revascularização do vaso alvo clinicamente induzida) ocorreu em 9% dos pacientes tratados com Biomatrix BES e 11% com Cypher™ SES, estabelecendo não inferioridade. O Biomatrix BES também não foi inferior para estenose de diâmetro percentual intra-stent e ST[56].

Os resultados de 5 anos encontraram uma não inferioridade persistente entre os grupos, exceto para os subgrupos de pacientes com STEMI e não diabéticos, onde os pacientes tratados com Biomatrix BES tiveram melhores resultados do que aqueles tratados com Cypher™ SES. ST definitivo muito tardio (ocorrendo após 1 ano) também foi mais frequente no grupo Cypher™ SES do que no grupo Biomatrix BES, com uma incidência geral de 4,2% vs. 2,6%, respectivamente[57].

O estudo SORTOUT VIII avaliou o Biomatrix Neoflex BES contra o Synergy™ EES em 1369 pacientes. Aos 12 meses, 4% dos indivíduos tratados com Synergy™ EES e 4,4% com Biomatrix BES atingiram o desfecho composto primário de morte cardíaca, IM não claramente atribuído a lesão não alvo ou TLR clinicamente motivado, que atendeu aos critérios de não inferioridade. Porém, o ST não diferiu entre os dois grupos, mas a falha na entrega do dispositivo foi maior com o Biomatrix BES em comparação com o Synergy™ EES[58]. Ao comparar o Biomatrix Flex BES contra o Orsiro® SES, em 2341 pacientes, o estudo BIODEGRADE identificou, após

18 meses, um desfecho primário de TVF (morte cardíaca, IM relacionado ao vaso alvo ou TLR induzida por isquemia) em 2,9% no grupo Biomatrix BES vs. 2,1% no grupo Orsiro® SES. Apenas 0,2% dos pacientes apresentaram ST definitivo tardio[59].

Devido à maior taxa de falha na entrega do stent com a plataforma espessa de aço inoxidável, o Biomatrix evoluiu para o Biomatrix Alpha, uma plataforma mais fina de cobalto-cromo (83 µm). Esta nova plataforma foi avaliada no BIOMATRIX ALPHA REGISTRY, um registro de vigilância pós-comercialização com 400 pacientes, para avaliar o Biomatrix Alpha em relação às suas iterações anteriores. Um escore de propensão com a coorte histórica LEADERS foi usado para comparação, descobrindo que a incidência de MACE (morte cardíaca, IM e TLR clinicamente indicado) em 9 meses foi semelhante[60].

3.2.4 Ultimaster Nagomi™

O Ultimaster Nagomi™ é um stent de células abertas feito de cobalto-cromo, com uma espessura de suporte de 80 µm. Ele incorpora um polímero biodegradável feito de poli (D,L-lactídeo-co-caprolactona), que libera gradualmente sirolimus (3,9 µg/mm de comprimento do stent) em 3 a 4 meses, sendo reabsorvido simultaneamente. O revestimento abluminal permite uma distribuição de gradiente para liberar uniformemente o medicamento, visando uma inibição eficaz da hiperplasia neointimal. Foi avaliado pela primeira vez no estudo CENTURY II, um estudo randomizado, controlado e de não inferioridade, comparando o Ultimaster™ SES ao Xience™ EES em 1101 pacientes. Desfecho composto primário, ausência de morte cardíaca, IM não claramente atribuível a um vaso não alvo e TLR clinicamente conduzido em 5 anos, foi de 90% no grupo Ultimaster™ SES e 91,1% no grupo Xience™ EES. A taxa de ST muito tardia entre 1 e 5 anos foi mais baixa em 0,2% em ambos os braços do estudo[61].

O desempenho do Ultimaster™ SES foi avaliado no registro E-ULTIMASTER, em uma população de todos participantes. O objetivo era verificar o TLF (morte cardíaca, IM do vaso alvo, TLR clinicamente conduzido) em 1 ano. Um total de 37.198 pacientes foram inscritos e, no acompanhamento de 1 ano, a ocorrência de TLF foi de 3,2%[62]. O estudo MASTER DAPT, por vez, analisou um DAPT de 1 mês contra um curso mais longo – 6 meses ou 3 meses para aqueles que receberam anticoagulação oral – de DAPT em 4579 pacientes, com alto risco de sangramentotratados com o Ultimaster™ (primeira iteração ou sua evolução, o Ultimaster Tansei™) SES. Três resultados primários foram relatados: eventos clínicos adversos líquidos (morte por qualquer causa, IM, AVC ou sangramento grave), MACE (morte por qualquer causa, IM ou AVC) e sangramento grave ou clinicamente relevante não grave[63].

Em 335 dias, eventos clínicos adversos líquidos ocorreram em 7,5% do grupo de terapia abreviada e 7,7% do grupo de terapia padrão. MACE ocorreu em 6,1% do grupo de terapia abreviada e 5,9% do grupo de terapia padrão. Porém, sangramentos maiores ou clinicamente relevantes foram menos frequentes com DAPT curto. Esses resultados estabeleceram a segurança do DAPT de 1 mês após a colocação de stent coronário com Ultimaster™ DES, em pacientes com alto risco de sangramento sem reduzir sua eficácia[63].

3.3 Stents revestidos com fármacos sem polímeros

3.3.1 Coroflex® Isar Neo

O Coroflex® Isar Neo é um SES sem polímero, projetado com um design de suporte ultrafino (55 a 65 µm), feito de cobalto-cromo. Comparado à sua última iteração (Coroflex® Isar), o Coroflex® Isar Neo era marginalmente mais espesso (+5 µm) e tinha um revestimento hidrofílico distal. A composição exclusiva do stent inclui um revestimento de matriz de sirolimus na superfície abluminal, com uma concentração de 1,2 µg/mm2. Este medicamento antiproliferativo à base de sirolimus é combinado com probucol, um excipiente que controla a liberação de sirolimus ao longo do tempo – 100% liberado ao longo de 90 dias após a implantação –, proporcionando administração eficaz do medicamento sem polímero[64].

O estudo ISAR-TEST 5 é um estudo randomizado, controlado e de não inferioridade, que avaliou o Isar SES – que compartilha as mesmas características do Coroflex® Isar SES, exceto por sua plataforma de aço inoxidável – contra o Endeavor ZES em 3002 pacientes. Em um ano, o desfecho primário composto (morte cardíaca, IM relacionado ao vaso alvo e TLR) ocorreu em 13,1% do grupo Isar SES e 13,5% do grupo Endeavor ZES. O acompanhamento angiográfico em 6 a 8 meses mostrou taxas de reestenose angiográfica semelhantes e as taxas de ST prováveis/definitivas não foram diferentes entre os grupos[64].

Os resultados de 10 anos do ISAR-TEST 5 registraram resultados persistentes sem diferença em relação ao desfecho primário. O ST provável/definitivo permaneceu baixo e não

diferente[65]. No registro ISAR 2000 – um projeto observacional multicêntrico, internacional, de braço único e em larga escala – foram avaliados 2.877 pacientes tratados com Coroflex® Isar SES, dos quais 1.084 tinham SCA. Em um período de 9 meses, a taxa geral de TLR foi de 2,3% para toda a população de pacientes. Não houve diferença significativa nas taxas de TLR entre pacientes com SCA e aqueles com DAC estável. Esses achados sugerem que o Coroflex® SES demonstrou segurança e eficácia na prática clínica de rotina, com baixas taxas de TLR e MACE em uma população de pacientes não selecionada[66].

3.3.2 Biofreedom Ultra™

O Biofreedom Ultra™ é um DCS sem polímero, feito de hastes finas de cobalto-cromo (84–88 µm), com uma superfície abluminal microestruturada, que fornece biolimus A9. A transferência do agente antiproliferativo é concluída em 28 dias. É uma evolução do Biofreedom™ (primeira iteração), feito de aço inoxidável com hastes mais espessas (112–120 µm). Foi desenvolvido inicialmente para responder a pacientes com alto risco de sangramento, que se beneficiariam de DAPT curto permitido pela ausência de polímero capaz de facilitar a rápida reendotelização e melhorar o processo de cicatrização[67].

Foi avaliado pela primeira vez no LEADERS FREE, um estudo randomizado duplo-cego que comparou o Biofreedom™ BES e o Gazelle BMS em 2432 pacientes, com alto risco de sangramento com um DAPT de 1 mês. Em 390 dias, o desfecho primário (composto de morte cardíaca, IM ou ST) ocorreu em 9,4% no grupo Biofreedom™ BES e 12,9% no grupo Gazelle BMS. TLRs clinicamente conduzidos foram mais frequentes no grupo BMS[67]. Posteriormente, foi comparado no estudo SORTOUT IX ao Orsiro® SES, em 3151 pacientes com uma alta taxa de SCA (52%) e lesões complexas (60%). Em 1 ano, o desfecho primário composto de MACE (morte cardíaca, IM relacionado ao vaso-alvo e TLR) ocorreu em 5% do grupo Biofreedom™ BES e 3,7% do grupo Orsiro® SES. A não inferioridade do Biofreedom™ BES, no entanto, não pode ser demonstrada. Houve uma tendência a uma maior incidência de TLR com o Biofreedom™ BES em comparação com o Orsiro® SES[68].

No ensaio BIOFREEDOM-QCA, a eficácia do Biofreedom Ultra™ BES foi comparada à sua iteração anterior, o Biofreedom™ BES, em 200 pacientes randomizados com alto risco de sangramento, tratados com DAPT1 por 1 mês. Aos 9 meses, o Biofreedom Ultra™ BES não foi inferior ao seu antecessor para perda tardia de lúmen e o TLF foi semelhante entre os grupos[69].

4. ANDAIMES VASCULARES BIOABSORVÍVEIS

Os andaimes vasculares bioabsorvíveis (BVSs) deveriam representar a quarta revolução na cardiologia intervencionista. O conceito de seu desenvolvimento, que começou há duas décadas, baseia-se na ideia de que os andaimes de stent são temporariamente necessários ao vaso, durante os primeiros 6 meses após sua implantação, para evitar o recuo agudo e manter a integridade do vaso. Após esse período, a remodelação negativa e a formação neointimal fornecem uma estrutura suficiente para a artéria. Além disso, a degradação dos andaimes de stent pode permitir a restauração das funções vasomotoras e endoteliais, reduzindo a neoaterosclerose e facilitando a remodelação positiva. A ausência de metal de longo prazo reduz o risco de trombose do stent e deixa opções adicionais para revascularização posterior, cirurgicamente ou percutaneamente[70-72].

Várias empresas desenvolveram um programa BVS, sendo os dois principais: o Absorb, feito de poli-L-lactídeo (espessura de 156 µm), eluindo everolimus com um tempo de reabsorção de 36 a 48 meses; e o Magmaris, feito de magnésio (espessura de 120 µm), eluindo primeiro paclitaxel e depois sirolimus para sua segunda iteração, com um tempo de reabsorção de 6 a 12 meses[73-75]. Embora o conceito de BVS fosse uma ideia interessante, que despertou entusiasmo global na comunidade científica, seu desenvolvimento encontrou uma série de preocupações. Sua retirada do mercado ocorreu após os resultados decepcionantes do estudo ABSORB III, que demonstrou maior TLF em comparação com a última geração de DES, gerado por um risco aumentado de IM relacionado ao alvo e maiores taxas de ST[76,77].

Várias explicações para entender esses resultados foram exploradas: a importância da preparação da lesão/dimensionamento do vaso/desempenho pós-dilatação (técnica PSP); seleção da lesão com tamanho de vaso de referência ≥2,50 mm; espessura do suporte; e composição da base do stent – foi constatado que o poli-L-lactídeo desencadeia trombogenicidade, adesão de células inflamatórias e endotelização tardia em modelos suínos. Apesar dessas desvantagens, as empresas ainda executam programas de desenvolvimento de BVS, com o refinamento dos dispositivos[78].

5. O FUTURO DOS STENTS LIBERADORES DE FÁRMACOS

A nanotecnologia é uma inovação que pode melhorar o desempenho de futuros DES. O design de uma superfície de stent pode promover a reendotelização e inibir a reestenose sem comprometer a hemocompatibilidade. Essa engenharia pode ser obtida modificando química e topograficamente a nanosuperfície do stent ou depositando uma película fina com várias propriedades. A texturização da superfície em nanoescala é conhecida por regular a aderência e proliferação de células vasculares, alterando a resposta biológica. Várias nanoarquiteturas são estudadas, como nanotubos, nanofolhas ou nanoporos. Titânio ou ligas de titânio parecem ser bem adequados para receber modificações em nanoescala. O nanorevestimento da superfície do stent, com uma película biocompatível, pode atuar como uma barreira entre o metal, o tecido e o sangue circundantes, melhorando a resposta das células vasculares[79].

Esses revestimentos são feitos de polímeros, materiais biocompatíveis ou inorgânicos. Além disso, as nanopartículas podem ser usadas para melhorar a administração de medicamentos direcionados, com maior captação intracelular, maior concentração na parede arterial e liberação sustentada do medicamento, ao mesmo tempo em que reduz a dosagem para menor toxicidade e limita os efeitos fora do eixo[79].

Nanosensores integrados em stents também podem fornecer monitoramento em tempo real do estado da lesão, oferecendo insights valiosos sobre a cura vascular. Sensores para detectar cobertura endotelial (relacionada à ocorrência de ST tardia) ou ISR estão em desenvolvimento[80]. Terapêuticas vasculares biomoleculares são estudadas para prevenir ISR. Com um design semelhante aos oligonucleotídeos naturais ou peptídeos de cadeia pequena, oferecem alta especificidade e ampla personalização. Eles podem ter um efeito na edição de genes vasculares, epigenética ou peptídeos biomiméticos. Os avanços na nanotecnologia prometem aumentar a precisão e a eficácia dos stents coronários, e essas iniciativas de pesquisa abrem novas perspectivas para melhorar os resultados de longo prazo das intervenções coronárias[81,82].

REFERÊNCIAS

1. Tomberli B, Mattesini A, Baldereschi GI, Di Mario C. A brief history of coronary artery stents. Revista Española de Cardiología (English Edition).

2. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, et al. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. New Engl J Med. 1994;331(8):489–95.

3. Macaya C, Serruys PW, Ruygrok P, Suryapranata H, Mast G, Klugmann S, et al. Continued benefit of coronary stenting versus balloon angioplasty: one-year clinical follow-up of Benestent trial. Benestent Study Group. J Am Coll Cardiol. 1996;27(2):255–61.

4. Schatz RA. Insights from the STRESS trial. STent REStenosis Study. J Interv Cardiol. 1994;7(6):575–80.

5. George CJ, Baim DS, Brinker JA, Fischman DL, Goldberg S, Holubkov R, et al. One-year follow-up of the stent restenosis (STRESS I) study 11. Am J Cardiol. 1998;81(7):860–5.
6. Savage MP, Fischman DL, Rake R, Leon MB, Schatz RA, Penn I, et al. Efficacy of coronary stenting versus balloon angioplasty in small coronary arteries. Stent Restenosis Study (STRESS) Investigators. J Am Coll Cardiol. 1998;31(2):307–11.

7. Byrne RA, Joner M, Kastrati A. Stent thrombosis and restenosis: what have we learned and where are we going? The Andreas Grüntzig Lecture ESC 2014. Eur Heart J. 2015;36(47):3320–31.

8. Kereiakes DJ. The myths of the bare-metal stent. JAMA Cardiol. 2018;3(11):1039–40.

9. Rymer JA, Harrison RW, Dai D, Roe MT, Messenger JC, Anderson HV, et al. Trends in bare-metal stent use in the United States in patients aged ≥ 65 years (from the CathPCI Registry). Am J Cardiol. 2016;118(7):959–66.

10. Singh IM, Filby SJ, El Sakr F, Gorodeski EZ, Lincoff AM, Ellis SG, et al. Drug-eluting stents versus bare-metal stents for treatment of bare-metal in-stent restenosis. Catheter Cardiovasc Interv. 2010;76(2):257–62.

11. Villa A, Arnold R, Sánchez PL, Gimeno F, Ramos B, Cantero T, et al. Comparison of neointimal hyperplasia with drug-eluting stents versus bare metal stents in patients undergoing intracoronary bone-marrow mononuclear cell transplantation following acute myocardial infarction. Am J Cardiol. 2009;103(12):1651–6.

12. Bønaa KH, Mannsverk J, Wiseth R, Aaberge L, Myreng Y, Nygård O, et al. Drug-eluting or bare-metal stents for coronary artery disease. New Engl J Med. 2016;375(13):1242–52.

13. Morice MC, Hayashi EB, Guagliumi G. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. N Engl J Med. 2002;346:1773–80.

14. Moses JW, Holmes DR, Williams DO. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. N Engl J Med. 2003;349:1315–23.

15. Stone GW, Ellis SG, Cannon L, Mann JT, Greenberg JD, Spriggs D, O'Shaughnessy CD, DeMaio S, Hall P, Popma J, et al. Comparison of a polymer-based paclitaxel-eluting stent with a bare metal stent in patients with complex coronary artery disease: a randomized controlled trial. JAMA. 2005;294:1215–23.

16. Morice MC, Colombo A, Meier B, Serruys P, Tamburino C, Guagliumi G, Sousa E, Stoll HP. Sirolimus- vs paclitaxel-eluting stents in de novo coronary artery lesions: the REALITY trial: a randomized controlled trial. JAMA. 2006;295:895–904.

17. Kastrati A, Mehilli J, Von Beckerath N, Dibra A, Hausleiter J, Pache J, Schühlen J, Schmitt C, Dirschinger J, Schömig A, et al. Sirolimus-eluting stent or paclitaxel-eluting stent vs balloon angioplasty for prevention of recurrences in patients com coronary in-stent restenosis: a randomized controlled trial. JAMA. 2005;293:165–71.

18. McFadden EP, Stabile E, Regar E, Cheneau E, Ong ATL, Kinnaird T, O Suddath W, Weissman NJ, Torguson R, Kent KM, et al. Late thrombosis in drug-eluting coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy. Cardiology. 2004;364:1519–21.

19. Stone GW, Ellis SG, Colombo A, Grube E, Popma JJ, Uchida T, Bleuit JS, Dawkins KD, Russell ME. Long-term safety and efficacy of paclitaxel-eluting stents. JACC Cardiovasc Interv. 2011;4:530–42.

20. Joner M, Finn AV, Farb A, Mont EK, Kolodgie FD, Ladich E, Kutys R, Skorija K, Gold HK, Virmani R. Pathology of drug-eluting stents in humans. J Am Coll Cardiol. 2006;48:193–202.

21. Kastrati A, Mehilli J, Dirschinger J, Dotzer F, Schühlen H, Neumann FJ, Fleckenstein M, Pfafferott C, Seyfarth M, Schömig A. Intracoronary stenting and angiographic results: strut thickness effect on restenosis outcome (ISAR-STEREO) trial. Circulation. 2001;103:2816–21.

22. Pache J, Kastrati A, Mehilli J, Schühlen H, Dotzer F, Hausleiter J, Fleckenstein M, Neumann FJ, Sattelberger U, Schmitt C, et al. Intracoronary stenting and angiographic results: strut thickness effect on restenosis outcome (ISAR-STEREO-2) trial. J Am Coll Cardiol. 2003;41:1283–8.

23. Iglesias JF, Heg D, Roffi M, Tüller D, Noble S, Muller O, Moarof I, Cook S, Weilenmann D, Kaiser C, et al. Long-term effect of ultrathin-strut versus thin-strut drug-eluting stents in patients with small vessel coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention: a subgroup analysis of the BIOSCIENCE randomized trial. Circ Cardiovasc Interv. 2019;12:e008024.

24. Iantorno M, Lipinski MJ, Garcia-Garcia HM, Forrestal BJ, Rogers T, Gajanana D, Buchanan KD, Torguson R, Weintraub WS, Waksman R. Meta-analysis of the impact of strut thickness on

outcomes in patients with drug-eluting stents in a coronary artery. Am J Cardiol. 2018;122:1652–60.

25. Joshi A, Allocco D, Joshi A. Everolimus-eluting stents: update on current clinical studies. Med Devices Evid Res. 2011;91:91–8.

26. Burke SE, Kuntz RE, Schwartz LB. Zotarolimus (ABT-578) eluting stents. Adv Drug Deliv Rev. 2006;58:437–46.

27. Nakazawa G, Finn AV, John MC, Kolodgie FD, Virmani R. The significance of preclinical evaluation of sirolimus-, paclitaxel-, and zotarolimus-eluting stents. Am J Cardiol. 2007;100:S36–S44.
28. Choi HH, Kim JS, Yoon DH, Hong KS, Kim TH, Kim BK, Ko YG, Choi D, Jang Y, Hong MK. Favorable neointimal coverage in everolimus-eluting stent at 9 months after stent implantation: comparison with sirolimus-eluting stent using optical coherence tomography. Int J Cardiovasc Imaging. 2012;28:491–7.

29. Kandzari DE, Mauri L, Popma JJ, Turco MA, Gurbel PA, Fitzgerald PJ, Leon MB. Late-term clinical outcomes with zotarolimus- and sirolimus-eluting stents. JACC Cardiovasc Interv. 2011;4:543–50.

30. Onuma Y, Miquel-Hebert K, Serruys PW. Five-year long-term clinical follow-up of the XIENCE V everolimus-eluting coronary stent system in the treatment of patients with de novo coronary artery disease: the SPIRIT II trial. EuroIntervention. 2013;8:1047–51.

31. Kelly CR, Teirstein PS, Meredith IT, Farah B, Dubois CL, Feldman RL, Dens J, Hagiwara N, Rabinowitz A, Carrié D, et al. Long-term safety and efficacy of platinum chromium everolimus-eluting stents in coronary artery disease. JACC Cardiovasc Interv. 2017;10:2392–400.

32. Palmerini T, Sangiorgi D, Valgimigli M, Biondi-Zoccai G, Feres F, Abizaid A, Costa RA, Hong MK, Kim BK, Jang Y, et al. Short- versus long-term dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation. J Am Coll Cardiol. 2015;65:1092–102.

33. Bravo Baptista S. The third generation of drug-eluting stents: reassuring data while we wait for the next one. Rev Port Cardiol. 2021;40:77–80.

34. Serruys PW, Ruygrok P, Neuzner J, Piek JJ, Seth A, Schofer JJ, Richardt G, Wiemer M, Carrié D, Thuesen L, et al. A randomised comparison of an everolimus-eluting coronary stent with a paclitaxel-eluting coronary stent: the SPIRIT II trial. EuroIntervention J Eur Collab Work Group Interv Cardiol Eur Soc Cardiol. 2006;2:286–94.

35. Okkels Jensen L, Thayssen P, Hansen HS, Christiansen EH, Tilsted HH, Krusell LR, Villadsen AB, Junker A, Hansen KN, Kaltoft A, et al. Randomized comparison of everolimus-eluting and sirolimus-eluting stents in patients treated with percutaneous coronary intervention: the Scandinavian Organization for Randomized Trials with Clinical Outcome IV (SORT OUT IV). Circulation. 2012;125:1246–55.

36. Saito S, Toelg R, Witzenbichler B, Haude M, Masotti M, Salmeron R, Witkowski A, Uematsu M, Takahashi A, Waksman R, et al. BIOFLOW-IV, a randomised, intercontinental, multicentre study to assess the safety and effectiveness of the Orsiro sirolimus-eluting stent in the treatment of subjects with de novo coronary artery lesions: primary outcome target vessel failure at 12 months. EuroIntervention. 2019;15:e1006–e1013.

37. Van der Sangen N, Kikkert WJ, Henriques JP, Claessen BE. XIENCE implantation followed by short dual antiplatelet therapy: 'the new normal'? Heart Int. 2021;15:65.

38. Von Birgelen C, Sen H, Lam MK, Danse PW, Jessurun GAJ, Hautvast RWM, van Houwelingen GK, Schramm AR, Tjon Joe Gin RM, Louwerenburg JW, et al. Third-generation zotarolimus-eluting and everolimus-eluting stents in all-comer patients requiring a percutaneous coronary

intervention (DUTCH PEERS): a randomised, single-blind, multicentre, non-inferiority trial. Lancet. 2014;383:413–23.

39. Von Birgelen C, Basalus MWZ, Tandjung K, Van Houwelingen KG, Stoel MG, Louwerenburg JW, Linssen GCM, Saïd SAM, Kleijne MAWJ, Sen H, et al. A randomized controlled trial in second-generation zotarolimus-eluting Resolute stents versus everolimus-eluting Xience V stents in real-world patients. J Am Coll Cardiol. 2012;59:1350–61.

40. Raungaard B, Jensen LO, Tilsted HH, Christiansen EH, Maeng M, Terkelsen CJ, Krusell LR, Kaltoft A, Kristensen SD, Bøtker HE, et al. Zotarolimus-eluting durable-polymer-coated stent versus a biolimus-eluting biodegradable-polymer-coated stent in unselected patients undergoing percutaneous coronary intervention (SORT OUT VI): a randomised non-inferiority trial. Lancet. 2015;385:1527–35.

41. Yeh RW, Silber S, Chen L, Chen S, Hiremath S, Neumann FJ, Qiao S, Saito S, Xu B, Yang Y, et al. 5-Year safety and efficacy of Resolute zotarolimus-eluting stent. JACC Cardiovasc Interv. 2017;10:247–54.

42. Price MJ, Shlofmitz RA, Spriggs DJ, Haldis TA, Myers P, Popma Almonacid A, Maehara A, Dauler M, Peng Y, Mehran R. Safety and efficacy of the next generation Resolute Onyx zotarolimus-eluting stent: primary outcome of the RESOLUTE ONYX core trial. Catheter Cardiovasc Interv. 2018;92:253–9.

43. Windecker S, Latib A, Kedhi E, Kirtane AJ, Kandzari DE, Mehran R, Price MJ, Abizaid A, Simon DI, Worthley SG, et al. Polymer-based or polymer-free stents in patients at high bleeding risk. N Engl J Med. 2020;382:1208–18.

44. Von Birgelen C, Kok MM, van der Heijden LC, Danse PW, Schotborgh CE, Scholte M, Tjon Joe Gin RM, Somi S, van Houwelingen KG, Stoel MG, et al. Very thin strut biodegradable polymer everolimus-eluting and sirolimus-eluting stents versus durable polymer zotarolimus-eluting stents in allcomers with coronary artery disease (BIO-RESORT): a three-arm, randomized, non-inferiority trial. Lancet. 2016;388:2607–17.

45. Meredith IT, Verheye S, Dubois CL, Dens J, Fajadet J, Carrié D, Walsh S, Oldroyd KG, Varenne O, El-Jack S, et al. Primary endpoint results of the EVOLVE trial. J Am Coll Cardiol. 2012;59:1362–70.

46. Kereiakes DJ, Meredith IT, Windecker S, Lee Jobe R, Mehta SR, Sarembock IJ, Feldman RL, Stein B, Dubois C, Grady T, et al. Efficacy and safety of a novel bioabsorbable polymer-coated, everolimus-eluting coronary stent: the EVOLVE II randomized trial. Circ Cardiovasc Interv. 2015;8:e002372.

47. Kereiakes DJ, Windecker S, Jobe R, Mehta SR, Sarembock IJ, Feldman R, Stein B, Dubois C, Grady T, Saito S, et al. Final 5-year outcomes of the EVOLVE II trial: a prospective randomized investigation of a novel bioabsorbable polymer-coated, everolimus-eluting Synergy stent. J Am Coll Cardiol. 2019;73:1029.

48. Kirtane AJ, Stoler R, Feldman R, Neumann FJ, Boutis L, Tahirkheli N, Toelg R, Othman I, Stein B, Choi JW, et al. Primary results of the EVOLVE short DAPT study: evaluation of 3-month dual antiplatelet therapy in high bleeding risk patients treated com a bioabsorbable polymer-coated everolimus-eluting stent. Circ Cardiovasc Interv. 2021;14:e010144.

49. Sarno G, Lagerqvist B, Olivecrona G, Varenhorst C, Danielewicz M, Hambraeus K, Lindholm D, Råmunddal T, Witt N, James S. Real-life clinical outcomes with everolimus eluting platinum chromium stent with an abluminal biodegradable polymer in patients from the Swedish Coronary Angiography Angioplasty Registry (SCAAR): Everolimus bioabsorbable polymer stent in SCAAR. Catheter Cardiovasc Interv. 2017;90:881–7.

50. Pilgrim T, Heg D, Roffi M, Tüller D, Muller O, Vuilliomenet A, Cook S, Weilenmann D, Kaiser C, Jamshidi P, et al. Ultrathin strut biodegradable polymer sirolimus-eluting stent versus durable

polymer everolimus-eluting stent for percutaneous coronary revascularisation (BIOSCIENCE): a randomized, single-blind, non-inferiority trial. Lancet. 2014;384:2111–22.

51. Kandzari DE, Mauri L, Koolen JJ, Massaro JM, Doros G, Garcia-Garcia HM, Bennett J, Roguin A, Gharib EG, Cutlip DE, et al. Ultrathin, bioresorbable polymer sirolimus-eluting stents versus thin, durable polymer everolimus-eluting stents in patients undergoing coronary revascularisation (BIOFLOW V): a randomized trial. Lancet. 2017;390:1843–52.

52. Kandzari DE, Koolen JJ, Doros G, Garcia-Garcia HM, Bennett J, Roguin A, Gharib EG, Cutlip DE, Waksman R; BIOFLOW V Investigators. Ultrathin bioresorbable polymer sirolimus-eluting stents versus durable polymer everolimus-eluting stents. JACC Cardiovasc Interv. 2022;15:1852–60.

53. Iglesias JF, Muller O, Heg D, Roffi M, Kurz DJ, Moarof I, Weilenmann D, Kaiser C, Tapponnier M, Stortecky S, et al. Biodegradable polymer sirolimus-eluting stents versus durable polymer everolimus-eluting stents in patients com ST-segment elevation myocardial infarction (BIOSTEMI): a single-blind, prospective, randomized superiority trial. Lancet. 2019;394:1243–53.

54. Pilgrim T, Muller O, Heg D, Roffi M, Kurz DJ, Moarof I, Weilenmann D, Kaiser C, Tapponnier M, Losdat S, et al. Biodegradable- versus durable-polymer drug-eluting stents for STEMI. JACC Cardiovasc Interv. 2021;14:639–48.

55. Von Birgelen C, Zocca P, Buiten RA, Jessurun GAJ, Schotborgh CE, Roguin A, Danse PW, Benit E, Aminian A, van Houwelingen KG, et al. Thin composite wire strut, durable polymer-coated (Resolute Onyx) versus ultrathin cobalt–chromium strut, bioresorbable polymer-coated (Orsiro) drug-eluting stents in allcomers com coronary artery disease (BIONYX): an international, single-blind, randomized non-inferiority trial. Lancet. 2018;392:1235–45.

56. Windecker S, Serruys PW, Wandel S, Buszman P, Trznadel S, Linke A, Lenk K, Ischinger T, Klauss V, Eberli F, et al. Biolimus-eluting stent com biodegradable polymer versus sirolimus-eluting stent com durable polymer for coronary revascularisation (LEADERS): a randomized non-inferiority trial. Lancet. 2008;372:1163–73.

57. Serruys PW, Farooq V, Kalesan B, de Vries T, Buszman P, Linke A, Ischinger T, Klauss V, Eberli F, Wijns W, et al. Improved safety and reduction in stent thrombosis associated com biodegradable polymer-based biolimus-eluting stents versus durable polymer-based sirolimus-eluting stents em patients com coronary artery disease. JACC Cardiovasc Interv. 2013;6:777–89.

58. Maeng M, Christiansen EH, Raungaard B, Kahlert J, Terkelsen CJ, Kristensen SD, Carstensen S, Aarøe J, Jensen SE, Villadsen AB, et al. Everolimus-eluting versus biolimus-eluting stents com biodegradable polymers em unselected patients undergoing percutaneous coronary intervention. JACC Cardiovasc Interv. 2019;12:624–33.

59. Yoon CH, Choi YJ, Park JJ, Kang SH, Kim SH, Suh JW, Cho YS, Youn TJ, Kim MK, Cha KS, et al. BioMatrix versus Orsiro biodegradable polymer stents em all-comer patients com coronary artery disease: the multicentre, randomized BIODEGRADE trial. EuroIntervention. 2021;16:1404–12.

60. Menown IBA, Mamas MA, Cotton JM, Hildick-Smith D, Eberli FR, Leibundgut G, Tresukosol D, Macaya C, Copt S, Slama SS, et al. First clinical evidence characterizing safety and efficacy of the new CoCr Biolimus-A9 eluting stent: the Biomatrix AlphaTM registry. Int J Cardiol Heart Vasc. 2020;26:100472.

61. Saito S, Valdes-Chavarri M, Richardt G, Moreno R, Iniguez Romo A, Barbato E, Carrie D, Ando K, Merkely B, Kornowski R, et al. A randomized, prospective, intercontinental evaluation of a bioresorbable polymer sirolimus-eluting coronary stent system: the CENTURY II (Clinical Evaluation of New Terumo Drug-Eluting Coronary Stent System in the Treatment of Patients with Coronary Artery Disease) trial. Eur Heart J. 2014;35:2021–31.

62. Williams T, Mittal A, Karageorgiev D, Iniguez Romo A, Aminian A, Fernandez Portalese J, Kharrat E, Gómez-Hospital JA, Firman D, Trillo Nouche R, et al. Complete revascularization optimizes patient outcomes in multivessel coronary artery disease: data from the e-Ultimaster registry. Catheter Cardiovasc Interv. 2022;99:961–7.

63. Valgimigli M, Frigoli E, Heg D, Tijssen J, Jüni P, Vranckx P, Ozaki Y, Morice MC, Chevalier B, Onuma Y, et al. Dual antiplatelet therapy after PCI in patients at high bleeding risk. N Engl J Med. 2021;385:1643–55.

64. Massberg S, Byrne RA, Kastrati A, Schulz S, Pache J, Hausleiter J, Ibrahim T, Fusaro M, Ott I, Schömig A, et al. Polymer-free sirolimus- and probucol-eluting versus new generation zotarolimus-eluting stents in coronary artery disease: the intracoronary stenting and angiographic results: test efficacy of sirolimus- and probucol-eluting versus zotarolimus-eluting stents (ISAR-TEST 5) trial. Circulation. 2011;124:624–32.

65. Kufner S, Ernst M, Cassese S, Joner M, Mayer K, Colleran R, Koppara T, Xhepa E, Koch T, Wiebe J, et al. 10-Year outcomes from a randomized trial of polymer-free versus durable polymer drug-eluting coronary stents. J Am Coll Cardiol. 2020;76:146–58.

66. Mahmood Zuhdi AS, Krackhardt F, Waliszewski MW, Ismail MD, Boxberger M, Wan Ahmad WA. Efficacy and safety of polymer-free ultrathin strut sirolimus-probucol coated drug-eluting stents for chronic total occlusions: insights from the Coroflex® ISAR 2000 worldwide registry. Cardiol Res Pract. 2018;2018:8053168.

67. Urban P, Meredith IT, Abizaid A, Pocock SJ, Carrié D, Naber C, Lipiecki J, Richardt G, Iñiguez A, Brunel P, et al. Polymer-free drug-coated coronary stents in patients at high bleeding risk. N Engl J Med. 2015;373:2038–47.

68. Jensen LO, Maeng M, Raungaard B, Kahlert J, Ellert J, Jakobsen L, Villadsen AB, Veien KT, Kristensen SD, Ahlehoff O, et al. Randomized comparison of the polymer-free biolimus-coated Biofreedom stent with the ultrathin strut biodegradable polymer sirolimus-eluting Orsiro stent in an all-comers population treated with percutaneous coronary intervention: the SORT OUT IX trial. Circulation. 2020;141:2052–63.

69. Sabaté M, Okkels Jensen L, Tilsted HH, Moreno R, García Del Blanco B, Macaya C, Pérez de Prado A, Cequier À, Pérez-Fuentes P, Schütte D, et al. Thin- versus thick-strut polymer-free biolimus-eluting stents: the Biofreedom QCA randomized trial. EuroIntervention. 2021;17:233–9.
70. Oberhauser JP, Hossainy S, Rapoza RJ. Design principles and performance of bioresorbable polymeric vascular scaffolds. EuroIntervention. 2009;5:F15–F22.

71. Waksman R. Biodegradable stents: they do their job and disappear. J Invasive Cardiol. 2006;18:70–4.
72. Gogas BD. Bioresorbable scaffolds for percutaneous coronary interventions. Glob Cardiol Sci Pract. 2014;2014:55.

73. Jezewski MP, Kubisa MJ, Eyileten C, De Rosa S, Christ G, Lesiak M, Indolfi C, Toma A, Siller-Matula JM, Postuła M. Bioresorbable vascular scaffolds—dead end or still a rough diamond? J Clin Med. 2019;8:2167.

74. Otsuka F, Pacheco E, Perkins LEL, Lane JP, Wang Q, Kamberi M, Frie M, Wang J, Sakakura K, Yahagi K, et al. Long-term safety of an everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold and the cobalt-chromium XIENCE V stent in a porcine coronary artery model. Circ Cardiovasc Interv. 2014;7:330–42.

75. Garcia-Garcia HM, Haude M, Kuku K, Hideo-Kajita A, Ince H, Abizaid A, Tölg R, Lemos PA, von Birgelen C, Christiansen EH, et al. In vivo serial invasive imaging of the second-generation drug-eluting absorbable metal scaffold (Magmaris—DREAMS 2G) in de novo coronary lesions: insights from the BIOSOLVE-II first-in-man trial. Int J Cardiol. 2018;255:22–8.

76. Wykrzykowska JJ, Kraak RP, Hofma SH, Van Der Schaaf RJ, Arkenbout EK, IJsselmuiden AJ, Elias J, van Dongen IM, Tijssen RYG, Koch KT, et al. Bioresorbable scaffolds versus metallic stents in routine PCI. N Engl J Med. 2017;376:2319–28.

77. Kereiakes DJ, Ellis SG, Metzger C, Caputo RP, Rizik DG, Teirstein PS, Litt MR, Kini A, Kabour A, Marx SO, et al. 3-Year clinical outcomes with everolimus-eluting bioresorbable coronary scaffolds. J Am Coll Cardiol. 2017;70:2852–62.

78. De Pommereau A, De Hemptinne Q, Varenne O, Picard F. Bioresorbable vascular scaffolds: time to absorb past lessons or fade away? Arch Cardiovasc Dis. 2018;111:229–32.

79. Cherian AM, Nair SV, Maniyal V, Menon D. Surface engineering at the nanoscale: a way forward to improve coronary stent efficacy. APL Bioeng. 2021;5:021508.

80. Vishnu J, Manivasagam G. Perspectives on smart stents with sensors: from conventional permanent to novel bioabsorbable smart stent technologies. Med Devices Sens. 2020;3:e10116.

81. Bassous N, Cooke JP, Webster TJ. Enhancing stent effectiveness with nanofeatures. Methodist DeBakey Cardiovasc J. 2016;12:163.

82. Lee DH, de la Torre Hernandez JM. Cardiology service, interventional cardiology unit, University Hospital Marques de Valdecilla, Santander, Spain. The newest generation of drug-eluting stents and beyond. Eur Cardiol Rev. 2018;13:54.

TERAPIA DE ABLAÇÃO PARA TAQUICARDIA VENTRICULAR: INDICAÇÕES, TÉCNICAS E RESULTADOS

Andrey Vega Matos;
Erick Eannes Moura Bringel;
Gabriel Borges Bessa Abdallah Khachab;
José Correia de Souza;
Luís Augusto Antônio de Rezende;
Pabllo Sammuell Furtado Cortez;
Sebastião Olacy de Souza Júnior;
Wilmer Reverte da Costa;
Gabriele Gianfelice; Vinícius Silva Viana

Resumo A ablação por cateter tem se consolidado como uma terapia eficaz no manejo de arritmias ventriculares, sobretudo em pacientes com taquicardia ventricular sustentada (TVS) associada à cardiopatia estrutural ou em casos refratários à farmacoterapia. Com o avanço das tecnologias de mapeamento eletroanatômico e a introdução de cateteres com melhor desempenho térmico, os resultados clínicos têm se tornado mais favoráveis, tanto em termos de controle da arritmia quanto na redução de hospitalizações e mortalidade. A abordagem da ablação varia conforme o substrato anatômico e eletrofisiológico da arritmia. Em pacientes com infarto prévio, por exemplo, a TVS frequentemente se origina de áreas de cicatriz miocárdica, sendo necessário o mapeamento detalhado dessas regiões para identificar e eliminar os canais de condução lenta. Já em miocardiopatias não isquêmicas, a distribuição heterogênea do substrato arritmogênico demanda estratégias mais complexas, frequentemente incluindo mapeamento epicárdico. A seleção adequada dos pacientes é essencial para o sucesso do procedimento. Fatores como classe funcional da insuficiência cardíaca, presença de dispositivo implantável (CDI), resposta à terapia medicamentosa e risco de recorrência devem ser considerados. Além disso, a ablação pode ser indicada como terapia adjuvante em pacientes com múltiplas intervenções do CDI por TVS ou em casos de TV incessante. Apesar dos avanços, o procedimento ainda envolve riscos, como lesão coronariana, tamponamento cardíaco e complicações vasculares. Por isso, a realização em centros especializados, com equipe experiente e suporte multidisciplinar, é imprescindível. Estudos recentes continuam a demonstrar o impacto positivo da ablação na qualidade de vida e na sobrevida de pacientes selecionados, reforçando seu papel como opção terapêutica de destaque no arsenal da eletrofisiologia cardíaca.

Palavras-chave: Taquicardia ventricular. Ablação por cateter. Eletrofisiologia cardíaca. Arritmias cardíacas. Mapeamento cardíaco.

1. INTRODUÇÃO

A população alvo das primeiras medidas invasivas destinadas a terminar os circuitos de taquicardia ventricular (TV) eram pacientes com doença cardíaca isquêmica (DCI), uma vez que os sobreviventes de infarto do miocárdio (IM) na era pré-reperfusão ficaram com grandes cicatrizes que, em última análise, mantiveram os circuitos de reentrada para TV[1]. Em 1955, Charles Bailey realizou, pela primeira vez, uma excisão cirúrgica de um aneurisma do miocárdio em um paciente isquêmico com TV refratária a medicamentos. Quatro anos depois, o paciente ainda estava livre de arritmias ventriculares (AV), apesar de interromper seu tratamento antiarrítmico. Esta realização marcou o início do tratamento cirúrgico da TV[2,3].

À medida que as intervenções de revascularização do miocárdio (CABG) ganharam força, resultados promissores foram observados em relação à redução da carga arrítmica em pacientes com IM prévio, revascularizados cirurgicamente, o que levou as equipes cardiovasculares a adotar aneurismectomia concomitante e revascularização coronária como o tratamento cirúrgico preferido para TV refratária. No entanto, o tratamento da TV foi inconsistente e não justificou os riscos e a alta mortalidade geral da cirurgia de coração aberto, quando a única razão para realizá-la foi o tratamento da TV[4-6].

Na década de 1970, Josephson et al suspeitaram que a área responsável por iniciar e perpetuar os circuitos de TV não se limitava à cicatriz, e se estendia até a excisão além do

aneurisma por vários centímetros para incluir o tecido saudável ao redor. A técnica era baseada no mapeamento de ativação endocárdico-epicárdico pré e intraprocedimental após a indução de TV. Quando a TV originada de estruturas próximas era registrada, como os músculos papilares ou o miocárdio abaixo do subendocárdio descamado, a crioablação adjuvante era realizada, com resultados relativamente bons a curto e longo prazo em termos de recorrência de arritmia. Porém, isso foi associado a uma alta mortalidade periprocedimental (variando entre 5% e 15%), especialmente em pacientes isquêmicos[7-11].

Uma vez que o endocárdio foi estabelecido como o substrato predominante, o desenvolvimento de uma técnica percutânea para o tratamento de TV isquêmica foi o próximo passo e a ablação por cateter surgiu como uma abordagem alternativa. Os primeiros procedimentos foram descritos por Hartzler que, em 1983, realizou as primeiras ablações de TV, administrando choques intracardíacos de corrente contínua de 300 J, em um paciente com TV originada do trato de saída do ventrículo direito (TSVD) e dois pacientes com IM prévio e TV septal[12].

Apesar de inovador, o fornecimento de choques intracardíacos de corrente contínua gerou preocupações quanto ao barotrauma com anestesia geral e logo foi substituído pela energia de radiofrequência, que usa corrente alternativa de 300 a 750 kHz para criar aquecimento resistivo do tecido alvo e permite um procedimento mais personalizado[13,14]. Outro marco foi alcançado quando os circuitos de reentrada de TV foram mapeados pela primeira vez, usando diferentes abordagens para avaliar o eletrocardiograma (ECG) de 12 derivações durante o mapeamento de arritmia e ritmo, a fim de agilizar o mapa de ativação e definir melhor o alvo de ablação[15-17].

Como as TVs relacionadas a cicatrizes são baseadas, principalmente, em um substrato endocárdico, desenvolvimentos posteriores no processo de aquisição e interpretação de gravações intracardíacas ajudaram a decifrar os mecanismos e a natureza dos circuitos de reentrada. Usar mapeamento de ativação para detectar ativação diastólica e mapeamento de arrastamento para validar gravações de componentes do circuito de TV se tornou essencial na identificação do local crítico do istmo adequado para ablação por radiofrequência direcionada[1].

Em 1993, Stevenson et al[18] identificaram os componentes do circuito de reentrada, enquanto tentavam sugerir uma série de critérios para identificar as regiões que dão origem à reentrada após IM, com base na resposta durante o arrastamento. Sua descrição do circuito, incluindo o local de saída, um istmo central, o local de entrada, um loop interno e externo, assim como espectadores, permanece válida e continua sendo um ponto de referência na ablação de TV guiada por mapeamento de circuito. Os circuitos de TV, no entanto, não se limitam ao subendocárdio e, em pacientes com substrato não isquêmico, têm maior probabilidade de envolver o miocárdio médio e/ou o epicárdio, razão pela qual, nesses casos, há uma alta probabilidade de falha da abordagem endocárdica tradicional, devido à sua incapacidade de tratar lesões transmurais.

Em 1996, Eduardo Sosa, diante da endemia de Chagas no Brasil e, subsequentemente, da alta prevalência de TV epicárdica associada à cardiomiopatia chagásica, foi pioneiro no acesso epicárdico percutâneo em pacientes sem derrame pericárdico para mapear e ablacionar com sucesso seus circuitos de TV[19]. Isso ampliou o escopo do mapeamento e ablação do cateter além do endocárdio para abranger a superfície epicárdica, o que continua sendo relevantes em situações em que o substrato arrítmico é inacessível usando a abordagem clássica. Ao longo do tempo, a evolução do mapeamento eletroanatômico (MEA), permitindo uma correlação visual direta entre estruturas anatômicas e propriedades eletrofisiológicas, representou um avanço fundamental no progresso contínuo da ablação por cateter de TV[20].

Marchlinski et al[21] descreveram pela primeira vez uma abordagem de ablação baseada em substrato para pacientes com TVs instáveis – não mapeáveis –, que não necessitavam de mapeamento preciso do circuito de reentrada de TV. Eles estabeleceram um corte de 1,5 mV para diferenciar entre voltagem bipolar normal e anormal e realizaram lesões lineares da cicatriz até os limites anatômicos ou endocárdio normal. O novo método permitiu o rastreamento adequado de cada lesão implantada, além de revelar o substrato. A colocação do conjunto de lesões lineares foi baseada no complexo QRS de TV e no mapeamento de ritmo usado para replicar o complexo QRS de TV. Combinado com uma lesão linear medindo 3 a 4 cm, isso interrompeu os circuitos de TV de escopo anatômico substancial, estabelecendo as bases das técnicas modernas de ablação de substrato[21].

2. FISIOPATOLOGIA VENTRICULAR

2.1 Taquicardia na ausência de doença cardíaca estrutural

Em um coração estruturalmente normal, a TV pode ser idiopática ou devido a síndromes de arritmia genética[22]. Taquicardias ventriculares idiopáticas, que são o tipo mais comum, são tipicamente monomórficas – tendo um único padrão QRS no ECG –, indicando que se originam de um único foco discreto. O foco é mais frequentemente localizado na região de saída de um dos ventrículos, supravalvar ou infravalvar, embora possa estar localizado em outra localização miocárdica ventricular. Taquicardias ventriculares idiopáticas podem ser ablacionadas com entrega limitada de energia de radiofrequência ao local de origem da arritmia. Taquicardias ventriculares devido a síndromes de arritmia genética – geralmente causadas por distúrbios da função do canal iônico – tendem a ser polimórficas no ECG (não se originando de um único foco discreto) e normalmente não são passíveis de ablação por cateter[23].

2.2 Taquicardia ventricular na presença de doença cardíaca estrutural

Na presença de doença cardíaca estrutural, a taquicardia ventricular é monomórfica e decorrente de um mecanismo de reentrada resultante da formação de um circuito elétrico anormal no miocárdio. Cicatrizes miocárdicas de IM anterior ou procedimentos cirúrgicos preparam o cenário para a propagação descontínua de impulsos elétricos miocárdicos, o que resulta em reentrada. A ablação por cateter tem sido usada para atingir regiões arritmogênicas dessas cicatrizes para o controle da taquicardia ventricular[24-26].

Cicatrizes miocárdicas também podem ser observadas em pacientes com cardiomiopatia não isquêmica. Nesses pacientes, as cicatrizes tendem a ser difusas ou irregulares e podem ser vistas em quase qualquer local. Outros distúrbios cardíacos estruturais, como sarcoidose e cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito, estão associados a anormalidades miocárdicas específicas, que conferem uma predisposição ao desenvolvimento de taquicardia ventricular baseada em cicatriz[27-29]. Embora o papel do tecido cicatricial seja de fundamental importância no desenvolvimento de taquicardia ventricular em pacientes com doença cardíaca estrutural, fatores fisiopatológicos adicionais, como ativação do sistema nervoso autônomo, alongamento das câmaras cardíacas, alterações moleculares associadas à hipertrofia e insuficiência cardíaca, também contribuem para a arritmogênese[22,30].

3. GESTÃO DA TAQUICARDIA VENTRICULAR

3.1 Avaliação inicial

O primeiro passo na gestão inicial da taquicardia ventricular é uma avaliação da hemodinâmica e, se a condição do paciente for instável, a cardioversão sincronizada – para taquicardia ventricular monomórfica – ou a desfibrilação – para taquicardia ventricular polimórfica ou fibrilação ventricular – devem ser realizadas imediatamente. Quando possível, um ECG de 12 derivações da taquicardia e registros do início e término da arritmia devem ser revisados. Causas reversíveis de taquicardia ventricular, como isquemia, anormalidades eletrolíticas e proarritmia induzida por medicamentos, precisam ser consideradas. A ecocardiografia deve ser realizada para determinar se há doença cardíaca estrutural. A ressonância magnética (RM), a angiografia por tomografia computadorizada (TC) cardíaca ou o cateterismo cardíaco com angiografia podem ser necessários para pacientes selecionados. Condições coexistentes, como isquemia cardíaca e insuficiência cardíaca, respiratória ou renal, precisam ser ativamente gerenciadas[31].

3.2 Indicações para ablação por cateter de taquicardia ventricular

Em pacientes com doença cardíaca estrutural, a ablação é indicada para taquicardia ventricular monomórfica sustentada, que recorre apesar do tratamento com medicamentos antiarrítmicos ou quando esses medicamentos têm efeitos colaterais inaceitáveis ou não são desejados. Na ausência de doença cardíaca estrutural, a ablação por cateter é indicada se a taquicardia ventricular monomórfica causar sintomas ou os medicamentos antiarrítmicos forem ineficazes. Um subconjunto de pacientes nos quais uma alta carga de complexos ventriculares prematuros (PVCs) monomórficos resulta em disfunção ventricular pode se beneficiar da ablação por cateter[31].

PVCs também podem ocorrer em pacientes com doença cardíaca estrutural e podem precisar ser direcionados para melhorar a eficácia dos dispositivos de ressincronização cardíaca[32,33]. Mortalidade muito alta está associada a pacientes que têm taquicardia ventricular recorrente e refratária, frequentemente denominada tempestade de taquicardia ventricular (três ou mais episódios em 24 horas), e a ablação por cateter de taquicardia ventricular nesses pacientes demonstrou ser eficaz, uma vez que sua condição tenha sido estabilizada – o que

pode exigir intubação, sedação profunda e outras técnicas. As contraindicações para ablação de taquicardia ventricular incluem um trombo ventricular esquerdo móvel e causas reversíveis de taquicardia ventricular, como, por exemplo, isquemia aguda e distúrbios eletrolíticos[34].

3.3 Imagem pré-procedimento

Pacientes com DAC podem necessitar de angiografia coronária e testes funcionais para determinar se há isquemia (uma causa reversível de taquicardia ventricular). Caso ela esteja presente, a revascularização coronária deve ser considerada antes da ablação por cateter. A ressonância magnética com realce de gadolínio auxilia na caracterização do tecido miocárdico (substrato) antes da ablação. A ressonância magnética é especialmente útil para identificar locais específicos de cicatrizes, como o septo interventricular[35,36]. Cicatrizes profundas dentro da parede miocárdica podem exigir técnicas de direcionamento especializadas[37,38]. Em alguns pacientes, a exemplo daqueles com sarcoidose, a inflamação miocárdica ativa pode desempenhar um papel na patogênese da taquicardia ventricular. A tomografia por emissão de pósitrons com 18F-fluorodeoxiglicose (FDG-PET) é útil para a avaliação da inflamação em andamento[39].

3.4 ASPECTOS PROCESSUAIS DA ABLAÇÃO POR CATETER

3.4.1 Sedação e anestesia

Atenção cuidadosa ao conforto do paciente e ao controle das vias aéreas é crucial para a ablação segura por cateter de taquicardia ventricular. A maioria dos procedimentos de ablação pode ser realizada com o paciente sob sedação consciente leve. Para um subconjunto de procedimentos, sedação profunda e anestesia geral podem ser necessárias. Pacientes com insuficiência cardíaca também podem necessitar de tratamento hemodinâmico intraprocedimental[40].

3.4.2 Tecnologia e acesso

Os cateteres de radiofrequência têm um eletrodo projetado para o fornecimento de corrente alternada na faixa de comprimento de onda de radiofrequência (350 a 500 kHz), o que resulta em aquecimento resistivo e ablação permanente do tecido (destruição). Os cateteres irrigados são projetados para resfriar o eletrodo com solução salina. Isso permite maior transferência de energia para o tecido, levando a formação de lesões maiores[41].

Outro avanço na tecnologia de cateter é a detecção de força na ponta do cateter, que garante contato adequado com o tecido para ablação por radiofrequência eficaz. Para procedimentos de ablação realizados no ventrículo direito, o acesso venoso femoral é a abordagem convencional. Para procedimentos realizados no ventrículo esquerdo, o acesso pode ser obtido por meio de uma abordagem retrógrada pela artéria femoral e válvula aórtica ou uma abordagem transeptal pelo septo interatrial. O uso de cateteres separados para registro, estimulação e ablação pode exigir múltiplos locais de acesso vascular[41].

3.4.3 Princípios de mapeamento e ablação

Um ECG de 12 derivações obtido durante um episódio de taquicardia ventricular monomórfica pode indicar o provável local de origem da arritmia e, portanto, é de enorme valor no planejamento do procedimento de ablação. O passo inicial em qualquer procedimento de ablação por cateter para taquicardia ventricular é um estudo eletrofisiológico completo, para identificar a localização e o mecanismo da arritmia. Também é importante confirmar que a arritmia é de fato taquicardia ventricular e não um dos ritmos que podem imitá-la, como taquicardias supraventriculares com aberrância (um complexo QRS largo com condução aberrante)[42].

Quando a taquicardia ventricular é confirmada, o mecanismo pode ser definido durante o estudo eletrofisiológico, e os resultados orientarão a estratégia de ablação. Dois tipos específicos de taquicardia ventricular, distintos da maioria dos outros tipos, são a taquicardia ventricular reentrante de ramo – devido a um circuito de reentrada, envolvendo os ramos do sistema de condução – e a taquicardia ventricular fascicular, que também se origina do sistema de condução. Ambas podem ser prontamente identificadas durante o estudo eletrofisiológico e tratadas com ablação focal. A abordagem primária para ablação de taquicardia ventricular focal envolve o mapeamento do local de origem da taquicardia ventricular. No mapeamento de ativação, o sinal elétrico – registrado durante a taquicardia ventricular de um cateter posicionado no coração – pode ser cronometrado em relação ao ponto mais antigo de início do complexo

QRS da superfície corporal. Quanto mais antigo o sinal registrado, mais próxima a ponta do cateter está do local de origem da taquicardia ventricular[43].

No mapeamento de marcapasso, o ECG de 12 derivações – registrado durante a estimulação em um local específico – pode ser comparado com o ECG de 12 derivações registrado durante a taquicardia ventricular. Quando os dois padrões QRS são semelhantes, o local de estimulação provavelmente está próximo do local de origem da taquicardia ventricular. Esta também é a abordagem usada no mapeamento de PVCs. Uma vez que o foco de origem da taquicardia ventricular tenha sido identificado, a corrente de radiofrequência pode ser administrada pelo cateter, resultando na ablação desse foco. Esta abordagem é muito eficaz para PVCs e taquicardias ventriculares idiopáticas[40]. Ocasionalmente, este tipo de taquicardia ventricular focal também pode ser observado em pacientes com doença cardíaca estrutural[44].

A taquicardia ventricular sustentada, devido a um circuito de reentrada envolvendo uma cicatriz miocárdica, tende a atingir uma grande área do miocárdio e a ter um local de saída definido da cicatriz para o resto do miocárdio, que pode ser mapeado – caso o paciente esteja hemodinamicamente estável – para identificar um local de ablação adequado. Uma cicatriz pode ter vários locais de saída, resultando em taquicardias ventriculares com diferentes padrões de ECG e tornando necessária a ablação de vários locais[45].

Uma abordagem para ablação de taquicardia ventricular reentrante é chamada de mapeamento de arrastamento, que envolve o uso de um cateter de estimulação para identificar áreas de um circuito de taquicardia ventricular reentrante. A taxa de estimulação é definida um pouco mais rápido do que a taxa da taquicardia e o cateter de estimulação é movido de um ponto a outro, até que a estimulação capture o circuito de taquicardia ventricular, estabelecendo que o local estimulado é parte desse circuito[45].

O término da taquicardia ventricular é então obtido pela ablação por radiofrequência de partes críticas do circuito de taquicardia ventricular – como um canal estreito de tecido condutor – que podem ser caracterizadas por essa abordagem[45,46]. Alguns pacientes tendem a ter comprometimento hemodinâmico clinicamente significativo durante a taquicardia ventricular, impedindo a realização de ativação ou mapeamento de arrastamento durante a arritmia. O uso de imagens eletroanatômicas para exibir a localização de cicatrizes – mapeamento de voltagem ou mapeamento de cicatriz – permite a ablação de locais potenciais de circuitos de taquicardia ventricular e torna possível realizar a ablação por cateter em pacientes com taquicardia ventricular hemodinamicamente instável[47-50].

O mapeamento eletroanatômico usa sistemas computadorizados, que fornecem exibição tridimensional de dados eletrofisiológicos espaciais em uma exibição geométrica do coração, que é definida pela movimentação do cateter para várias regiões nos ventrículos. O sinal do cateter é usado para medir a voltagem local da onda de despolarização (eletrograma) durante o ritmo sinusal. As cicatrizes são identificadas pela presença de eletrogramas locais de voltagem muito baixa ou pela ausência de eletrogramas. Esses mapas também podem ser mesclados com imagens de ressonância magnética e tomografia computadorizada adquiridas antes do procedimento para melhorar a precisão do mapeamento[50].

3.4.4 Mapeamento e ablação epicárdica

Com o uso de uma abordagem subxifoide percutânea, o espaço pericárdico pode ser acessado em um procedimento de tórax fechado realizado no laboratório de eletrofisiologia cardíaca[51]. As reflexões pericárdicas permitem o movimento livre do cateter nas superfícies epicárdicas anterior, apical, posterior e lateral dos ventrículos para mapeamento e ablação. Inicialmente, essa abordagem foi usada para o tratamento de taquicardia ventricular em pacientes com doença de Chagas, sendo agora é usada rotineiramente para condições como cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito e cardiomiopatia não isquêmica, que tendem a ter circuitos epicárdicos[52-54].

Em pacientes com aderências pericárdicas, mais comumente após serem submetidos a procedimentos cirúrgicos cardíacos, o espaço pericárdico pode ser acessado por meio de uma janela cirúrgica subxifoide ou uma toracotomia anterolateral. Precauções especiais são importantes para garantir a ablação segura em um procedimento de tórax aberto. Por exemplo, a ventilação pulmonar independente permite que o pulmão esquerdo seja desinflado e afastado do campo operatório[55].

3.4.5 Terapia anticoagulante

A manipulação de cateteres dentro do coração e as lesões criadas durante a ablação são potencialmente trombogênicas, e a terapia anticoagulante é, portanto, usada para ablação

por cateter de taquicardia ventricular[56]. Durante o procedimento, a heparina é administrada pela veia – correspondendo a um bolus de 50 a 100 U por quilograma de peso corporal, seguido de infusão, para manter um tempo de coagulação ativado acima de 300 segundos. Após o procedimento, a heparina é reiniciada assim que a hemostasia for alcançada nos locais de acesso. A terapia anticoagulante oral é administrada por pelo menos 4 semanas em pacientes com doença cardíaca estrutural – e se uma ablação extensa tiver sido realizada[40].

O uso de terapia anticoagulante de longo prazo deve ser guiado por indicações preexistentes (por exemplo, fibrilação atrial ou um derrame anterior). Na ausência de doença cardíaca estrutural e com uma ablação apenas do lado direito, a maioria dos centros usa terapia de aspirina de curto prazo sem anticoagulação[56].

3.4.6 Dispositivos de assistência ventricular

Alguns pacientes com taquicardia ventricular que têm instabilidade hemodinâmica extrema requerem o uso de dispositivos de assistência ventricular percutânea durante a ablação por cateter, o que pode fornecer suporte hemodinâmico e facilitar o mapeamento de taquicardias ventriculares instáveis. Esses dispositivos também podem ser úteis para estabilização e tratamento pré-procedimento em casos de disfunção ventricular esquerda grave[57,58].

3.4.7 Ablação por cateter de fibrilação ventricular

Um pequeno subconjunto de pacientes com fibrilação ventricular idiopática tem PVCs que desencadeiam a arritmia. Esses PVCs podem ser alvos para ablação por cateter. A ablação por cateter também pode atingir com sucesso PVCs que desencadeiam fibrilação ventricular ou tempestade de fibrilação ventricular em pacientes com doença cardíaca estrutural[59,60].

4. ENSAIOS DE EFICÁCIA PARA ABLAÇÃO POR CATETER

Vários ensaios que avaliam o impacto da ablação de TV na sobrevida livre de arritmia e mortalidade geral enfrentaram desafios no recrutamento de pacientes, levando à descontinuação prematura. Apesar desses problemas, ensaios clínicos randomizados prospectivos foram publicados, contribuindo para a compreensão atual das indicações de ablação de TV. O ensaio SMASH-VT explorou a ablação profilática baseada em substrato. Após a colocação de CDI de prevenção secundária em pacientes pós-IM, o estudo demonstrou melhorias significativas no ponto final de sobrevivência livre de qualquer terapia de CDI apropriada no grupo de ablação em comparação ao grupo de controle[61].

Da mesma forma, o estudo VTACH avaliou a ablação profilática de TV antes do implante de CDI em pacientes com cardiomiopatia isquêmica. O grupo de intervenção exibiu uma maior probabilidade de estar livre de AVs recorrentes e um tempo prolongado antes da primeira recorrência em comparação ao grupo de controle[62]. O ensaio piloto CALYPSO teve como objetivo determinar se a ablação é superior aos medicamentos antiarrítmicos na redução da mortalidade. No entanto, o ensaio enfrentou desafios na inscrição e foi encerrado prematuramente[63].

O estudo VANISH, por sua vez, comparou a ablação por cateter à escalada de medicamentos antiarrítmicos em pacientes com cardiomiopatia isquêmica e CDIs com TV, apesar dos medicamentos antiarrítmicos atuais. Embora a mortalidade não tenha diferido, o desfecho primário composto favoreceu a ablação por cateter[64]. Com foco na ablação baseada em substrato, o estudo SMS randomizou pacientes com cardiomiopatia isquêmica para ablação de TV baseada em substrato com implante de CDI ou implante de CDI apenas. O estudo encontrou sobrevida livre de eventos semelhante, mas uma redução em episódios espontâneos de VA no grupo de ablação[65].

A avaliação prospectiva dos resultados da ablação de TV direcionada à zona de desaceleração (DZ) durante o ritmo sinusal (SR) – realizada pelo estudo FACILE-VT – mostrou resultados promissores. Considerando que o circuito de reentrada de TV pode ser previsto com precisão com base nas anormalidades de condução observadas no SR, os pesquisadores usaram mapas de ativação tardia isócrona, de alta densidade, para identificar as regiões arritmogênicas e definir os alvos de ablação. Além de confirmar o alto potencial arritmogênico das DZs identificadas no SR, essa abordagem também oferece o benefício de redução da entrega de RF[66].

Projetado para comparar ablações de TV auxiliadas/guiadas por ressonância magnética cardíaca (RMC) com as guiadas por EAM padrão, em termos de eficácia, eficiência e segurança, o ensaio clínico VOYAGE, com um período de acompanhamento definido de 12 meses após uma fase de blanking de um mês se propôs a avaliar se um procedimento estritamente baseado em imagens poderia aliviar a variabilidade entre operadores e, finalmente,

levar a uma abordagem mais padronizada[67]. O PREVENT-VT introduziu o conceito de ablação profilática de TV em pacientes com cicatrizes pós-IM, avaliando se um procedimento de ablação pré-evento arrítmico poderia diminuir a taxa de ocorrência de morte súbita cardíaca (MSC) e TV em pacientes com isquemia miocárdica prévia[68].

Após os resultados do estudo SURVIVE-VT[69], nos últimos anos, vários estudos, como o PARTITA e o PAUSE-SCD, ampliaram os critérios de inclusão para abranger pacientes isquêmicos e não isquêmicos, a fim de avaliar o momento ideal para a ablação por cateter de TV, provando mais uma vez que a ablação precoce por cateter de TV reduz a recorrência de TV, a hospitalização cardiovascular e a morte, assim como as terapias com CDI[70].

5. INDICAÇÕES PARA ABLAÇÃO DE TV

Vários estudos demonstraram o papel prognóstico dos medicamentos antiarrítmicos, e especialmente da amiodarona, em pacientes submetidos à ablação de TV, provando que o uso somente de amiodarona é um preditor independente de recorrência de TV pós-procedimento, independentemente da etiologia do substrato. Embora a amiodarona ajude a atingir a não induzibilidade intraprocedimento mais rapidamente e seja considerada um dos melhores agentes antiarrítmicos para a supressão de TV, ela também está associada a uma pior mortalidade pós-ablação, além de uma maior recorrência – atribuível a um mascaramento temporário de potenciais tardios e atividades ventriculares anormais tardias. Isso resulta em menos ablação, um pior resultado geral e um maior risco de mortalidade. No entanto, há limitações significativas para esses estudos, pois os pacientes em amiodarona geralmente têm uma SHD mais grave, uma progressão mais rápida da doença e um substrato mais complexo[72-74].

As diretrizes internacionais mais recentes sobre o tratamento de AVs (as últimas diretrizes da European Society of Cardiology (ESC) (2022), da American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/Heart Rhythm Society (HRS) (2017), e da Canadian Cardiovascular Society (CCS)/Canadian Heart Rhythm Society (CHRS) (2020) oferecem informações relevantes baseados em evidências para orientar a prática clínica diária[75,76].

Enquanto a diretriz da ESC enfatiza a ablação por cateter de contrações ventriculares prematuras (CVPs) se desencadeadas por CVPs refratárias a medicamentos, as recomendações específicas variam, com a diretriz AHA/ACC/HRS recomendando a terapia com medicamentos antiarrítmicos (classe I vs. IIb para ablação por cateter) e a da ESC orientando a ablação em pacientes com DAC e TVs sintomáticas recorrentes em uso de amiodarona (classe I), devido à sua superioridade comprovada em relação à intensificação da terapia antiarrítmica. Outras diferenças incluem as abordagens alternativas para o tratamento de pacientes com TV, com a AHA/ACC/HRS dando uma recomendação IIb para ablação cirúrgica em TV monomórfica refratária e a ESC mencionado isso como uma opção de tratamento de resgate[75,76].

A relevância da ablação por cateter está aumentando, com recomendações de classe IIa para vários cenários nas diretrizes da ESC. Existem diferenças nas recomendações para cardiomiopatia isquêmica e não isquêmica, com recomendações mais fortes para a primeira. Lacunas anteriores em evidências sobre o momento ideal para a ablação por cateter de TV foram reduzidas por ensaios clínicos mais recentes (PARTITA e PAUSE-SCD)[70].

As diretrizes concordam com a ablação por cateter para condições específicas, como substrato arritmogênico do trato de saída do ventrículo direito (RVOT) epicárdico, cardiomiopatia induzida por PVC e FV idiopática. Para pacientes com CMH, por exemplo, a diretriz da ESC é a única que destaca os benefícios potenciais da ablação por cateter e, enquanto a ESC recomenda a ablação por cateter como a primeira opção para RVOT e PVCs/TV fasciculares, a diretriz da AHA/ACC/HRS dá uma recomendação de classe I para o uso de betabloqueadores e bloqueadores de canais de cálcio não di-hidropiridínicos e considera a ablação como uma terapia de segunda linha após tratamento medicamentoso malsucedido[75,76].

Apesar de algumas diferenças discutíveis, todos os artigos publicados destacam o papel crescente da ablação por cateter no tratamento de episódios de TV, e isso é apoiado por vários ensaios clínicos randomizados, que provaram os benefícios desse procedimento tanto na carga arrítmica quanto na taxa de sobrevivência. Por enquanto, a avaliação criteriosa do risco e benefício individual, juntamente com uma análise das diretrizes disponíveis, deve orientar as decisões diagnósticas e terapêuticas relativas aos AV[77].

6. ABLAÇÃO DE TV EM POPULAÇÕES ESPECIAIS

6.1 Pacientes hemodinamicamente instáveis

Os circuitos de TV podem às vezes ser difíceis de expor durante o procedimento em pacientes hemodinamicamente instáveis se não for possível realizar o EAM 3D[78]. Em casos selecionados, o suporte circulatório mecânico temporário pode ser considerado[79,80]. Para TVs não mapeáveis, existem outras técnicas que podem ser usadas, como ablação linear, ablação de potenciais tardios, ablação de atividades ventriculares anormais locais, homogeneização de cicatrizes, descanalização de cicatrizes, ablação de possíveis locais de istmo definidos com mapeamento de ritmo durante a SR e isolamento central de elementos críticos do substrato[81].

Lesões de ablação linear –envolve a criação de lesões contíguas dentro das áreas cicatrizadas do coração para atingir a TV. É baseado na replicação de experiências cirúrgicas com ressecção subendocárdica. Várias técnicas e variantes foram desenvolvidas, com foco no mapeamento de ritmo para identificar os locais de saída da TV e as regiões anormais do substrato, onde as lesões lineares devem ser aplicadas. Os resultados clínicos mostram taxas de sucesso variáveis, com 75% de liberdade de TV recorrente em um estudo e menores taxas de recorrência de TV em outros[81-83].

- **Ablação de potenciais tardios –** este método tem como alvo áreas com potenciais tardios, que são sinais elétricos anormais no coração. A definição de potenciais tardios pode variar entre estudos, levando à heterogeneidade nos alvos de ablação. Os resultados clínicos mostram que a eliminação de potenciais tardios pode reduzir as taxas de recorrência de TV, mas as limitações incluem definições variadas e a necessidade de mapeamento abrangente para garantir que todas as áreas sejam adequadamente amostradas[84,85].
- **Ablação de atividades ventriculares anormais locais (LAVAs) –** LAVAs são sinais elétricos anormais dentro das regiões cicatrizadas do coração. Este método envolve o mapeamento e a ablação de LAVAs. Os resultados clínicos mostraram que modificar ou eliminar LAVAs pode reduzir as taxas de recorrência de TV, mas os desafios incluem a necessidade de técnicas de mapeamento precisas na identificação de LAVAs[86,87].
- **Homogeneização da cicatriz –** nessa abordagem, a ablação tem como alvo todos os eletrogramas anormais dentro da cicatriz, conforme definido por critérios específicos. Os resultados clínicos indicam que este método pode ser eficaz na redução das taxas de recorrência de TV, especialmente quando comparado às técnicas de ablação de substrato padrão. No entanto, ela requer mais estudos para refinar o ponto final para ablação[73].
- **Ablação de canais (descanalização da cicatriz) –** se concentra na identificação e ablação de canais de ativação interconectados dentro da cicatriz. Estudos demonstraram que este método pode levar à não induzibilidade de TV e baixas taxas de recorrência de TV. No entanto, os desafios incluem definir os canais com precisão e abordar casos com múltiplos locais de entrada ou padrões de ativação tridimensionais complexos[88,89].
- **Ablação de locais de istmo putativos definidos com mapeamento de ritmo –** corresponde à identificação de istmos de TV pela análise de transições abruptas em morfologias de QRS estimuladas. Pode ser importante para direcionar áreas críticas para ablação. As limitações incluem incertezas no número ideal de pontos de mapeamento de ritmo e na resolução espacial da análise de ECG de 12 derivações[78].
- **Isolamento do núcleo de elementos críticos do substrato –** nesse caso, uma área crítica específica dentro da cicatriz densa, relevante para a TV do paciente, é alvo de ablação. Ela se concentra em atingir o isolamento elétrico dentro do núcleo da área identificada. Os resultados clínicos se mostram promissores na redução das taxas de recorrência de TV e tem um ponto final de ablação claro. No entanto, ela depende da presença de barreiras anatômicas preexistentes para ancorar lesões de ablação, o que pode ser uma limitação[90].

Cada método tem suas vantagens e limitações, e a escolha da técnica apropriada pode depender da condição individual do paciente e das características específicas de sua TV. Mais pesquisas e estudos clínicos são necessários para refinar essas abordagens e melhorar os resultados para pacientes com TV[73,78,81-90].

Pacientes com insuficiência cardíaca (IC) avançada que passam por ablação por cateter de TV geralmente apresentam maior risco de desenvolver descompensação hemodinâmica aguda (DHA). O escore de risco PAINESD foi validado para essa população específica, a fim de identificar aqueles que podem se beneficiar de uma abordagem hemodinâmica otimizada e um suporte hemodinâmico mecânico periprocedimental. Um indivíduo de alto risco é definido como tendo uma pontuação de pelo menos 15 pontos, com um risco geral de 24% de desenvolver DHA[91].

Uma bomba de balão intra-aórtico (IABP), dispositivos de suporte hemodinâmico mecânico (MHS) e oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) foram usados anteriormente, embora não haja dados sobre a melhor estratégia. Mesmo com os dispositivos MHS mostrando melhores resultados em cenários agudos em comparação com IABP, alguns deles podem ser afetados por interferências eletromagnéticas (Impella 2.5), enquanto outros levam a uma abordagem transeptal mais difícil (Tandem Heart). Porém, nenhum deles fornece suporte ventricular direito, nem assistência respiratória[91]. Embora complexa, a ECMO é uma estratégia segura, pois oferece um suporte circulatório periprocedimental prolongado, permitindo que ablações longas sejam realizadas com maior segurança[92].

6.2. Cardiomiopatias não isquêmicas

Pacientes sem DAC apresentam uma grande variedade de circuitos geradores de TV, que podem envolver miocárdio intramural ou epicárdio. O resultado clínico final é diferente do que em pacientes com TVs relacionadas a cicatrizes, pois uma melhor evolução geral pós-procedimento foi observada em pacientes com DAC em comparação com aqueles com doença cardíaca não isquêmica[93]. Em alguns casos, com etiologia de TV intramural, o substrato arritmogênico pode ser extremamente difícil de abordar usando a técnica tradicional, razão pela qual novos métodos estão sendo estudados atualmente como alternativas para essa população (ablação por agulha, ablação transcoronária com etanol, etc.)[94].

O substrato fisiopatológico em cardiomiopatias não isquêmicas (NICMs) é mais heterogêneo do que em pacientes com DAC e TVs relacionadas a cicatrizes, pois apresenta várias particularidades dependendo da condição médica subjacente. Na cardiomiopatia arritmogênica (CMA), depósitos fibro-gordurosos são visíveis dentro do miocárdio saudável e são deslocados ao redor dos anéis das valvas tricúspide e pulmonar e da parede livre do ventrículo direito (VD), enquanto em outras etiologias, a cicatriz não isquêmica está localizada ao redor do anel mitral[95,96]. Pacientes com cardiomiopatia hipertrófica (CMH) geralmente apresentam uma forma única de cicatriz apical, enquanto aqueles com síndrome de Brugada tipo I podem ter substrato direcionável dentro da RVOT epicárdica. Outras doenças com particularidades do substrato epicárdico incluem sarcoidose cardíaca, miocardiopatia dilatada não isquêmica, pacientes com sequelas de miocardite e aqueles com doença de Chagas[97,98].

Apesar das diferentes características basais e padrões de progressão, a ablação por cateter com mapeamento baseado em substrato, juntamente com o mapeamento de ritmo e a identificação de potenciais tardios, é necessária, embora com uma taxa geral de sucesso menor do que em pacientes isquêmicos. Uma meta-análise comparou os resultados pós-ablação em pacientes com TV de ICM e NICM, concluindo que aqueles com NICM tiveram uma taxa maior de falha do procedimento e recorrência de TV, apesar de serem mais jovens do que a coorte isquêmica. No entanto, a mortalidade periprocedimental e de longo prazo, bem como a taxa de complicações, foram semelhantes entre as duas populações do estudo[99].

6.3. TV decorrente do sistema de Purkinjĕ

Jan Evangelista Purkyně foi um fisiologista tcheco pioneiro que, em 1845, descreveu fibras viscosas dentro do endocárdio ventricular. Por fim, o termo fibras de Purkinjĕ foi atribuído para descrever essas estruturas[100]. As TVs idiopáticas se originam de mecanismos de reentrada desencadeados em um sistema de Purkinjĕ patológico, mas também podem envolver os tratos de saída esquerdo ou direito, vias perianulares e músculos papilares. Muitas vezes, elas se apresentam como uma taquicardia de complexo QRS largo, com um padrão de bloqueio de ramo, são sensíveis ao verapamil e geralmente ocorrem na ausência de doença cardíaca estrutural, conforme relatado na avaliação de imagem multimodal – embora também tenham sido observadas em pacientes com doença cardíaca estrutural[101,102].

Durante a arritmia, dois potenciais diferentes foram registrados em um nível medioseptal – um potencial diastólico P1 e um P2 pré-sistólico, que foi confirmado como o potencial do fascículo posterior esquerdo. A maioria das TVs idiopáticas são curadas pela ablação por cateter, com uma taxa muito baixa de complicações periprocedimentais. O registro dos potenciais P1 durante a arritmia é essencial durante a ablação por cateter, mas às vezes pode ser difícil de ser alcançado. Uma limitação pode ser o registro reduzido do sinal do método, potencialmente mitigado pelo uso de um cateter linear multipolar com pequenos eletrodos, ao mesmo tempo em que se certifica de que o cateter esteja paralelo e em contato com o septo do VE[103].

Em casos com fontes focais e isoladas, o alvo da ablação é o ponto de ativação mais precoce após a indutibilidade da TV, enquanto nas TVs fasciculares esquerdas o objetivo é focar

nas fibras de Purkinjĕ afetadas com atividade diastólica durante a TV. Independentemente do mecanismo real envolvido, é essencial reconhecer o papel do endocárdio ventricular e, especificamente, do sistema de Purkinje, na iniciação e perpetuação das AVs[104,105].

REFERÊNCIAS

1. Guandalini GS, Liang JJ, Marchlinski FE. Ventricular tachycardia ablation: past, present, and future perspectives. JACC Clin Electrophysiol. 2019;5:1363–83.

2. Likoff W, Bailey CP. Ventriculoplasty: excision of myocardial aneurysm: report of a successful case. JAMA. 1955;158:915–20.

3. Couch OA Jr. Cardiac aneurysm with ventricular tachycardia and subsequent excision of aneurysm; case report. Circulation. 1959;20:251–3.

4. Ecker RR, Mullins CB, Grammer JC, Rea WJ, Atkins JM. Control of intractable ventricular tachycardia by coronary revascularization. Circulation. 1971;44:666–70.

5. Graham AF, Miller DC, Stinson EB, Daily PO, Fogarty TJ, Harrison DC. Surgical treatment of refractory life-threatening ventricular tachycardia. Am J Cardiol. 1973;32:909–12.

6. Sami M, Chaitman BR, Bourassa MG, Charpin D, Chabot M. Long term follow-up of aneurysmectomy for recurrent ventricular tachycardia or fibrillation. Am Heart J. 1978;96:303–8.

7. Josephson ME, Harken AH, Horowitz LN. Endocardial excision: a new surgical technique for the treatment of recurrent ventricular tachycardia. Circulation. 1979;60:1430–9.

8. Josephson ME, Horowitz LN, Farshidi A, Kastor JA. Recurrent sustained ventricular tachycardia. I. Mechanisms. Circulation. 1978;57:431–40.

9. Josephson ME, Horowitz LN, Farshidi A, Spear JF, Kastor JA, Moore EN. Recurrent sustained ventricular tachycardia. II. Endocardial mapping. Circulation. 1978;57:440–7.

10. Josephson ME, Horowitz LN, Farshidi A. Continuous local electrical activity. A mechanism of recurrent ventricular tachycardia. Circulation. 1978;57:659–65.

11. Miller JM, Marchlinski FE, Harken AH, Hargrove WC, Josephson ME. Subendocardial resection for sustained ventricular tachycardia in the early period after acute myocardial infarction. Am J Cardiol. 1985;55:980–4.

12. Hartzler GO. Electrode catheter ablation of refractory focal ventricular tachycardia. J Am Coll Cardiol. 1983;2:1107–13.

13. Klein LS, Shih HT, Hackett FK, Zipes DP, Miles WM. Radiofrequency catheter ablation of ventricular tachycardia in patients without structural heart disease. Circulation. 1992;85:1666–74.

14. Morady F, Harvey M, Kalbfleisch SJ, El-Atassi R, Calkins H, Langberg JJ. Radiofrequency catheter ablation of ventricular tachycardia in patients with coronary artery disease. Circulation. 1993;87:363–72.

15. Josephson ME, Horowitz LN, Waxman HL, Cain ME, Spielman SR, Greenspan AM, Marchlinski FE, Ezri MD. Sustained ventricular tachycardia: role of the 12-lead electrocardiogram in localizing site of origin. Circulation. 1981;64:257–72.]

16. Josephson ME, Waxman HL, Cain ME, Gardner MJ, Buxton AE. Ventricular activation during ventricular endocardial pacing. II. Role of pace-mapping to localize origin of ventricular tachycardia. Am J Cardiol. 1982;50:11–22.

17. Miller JM, Marchlinski FE, Buxton AE, Josephson ME. Relationship between the 12-lead electrocardiogram during ventricular tachycardia and endocardial site of origin in patients with coronary artery disease. Circulation. 1988;77:759–66.

18. Stevenson WG, Khan H, Sager P, Saxon LA, Middlekauff HR, Natterson PD, Wiener I. Identification of reentry circuit sites during catheter mapping and radiofrequency ablation of ventricular tachycardia late after myocardial infarction. Circulation. 1993;88(1):1647–70.

19. Sosa E, Scanavacca M, d'Avila A, Pilleggi F. A new technique to perform epicardial mapping in the electrophysiology laboratory. J Cardiovasc Electrophysiol. 1996;7:531–6.

20. Gepstein L, Hayam G, Ben-Haim SA. A novel method for nonfluoroscopic catheter-based electroanatomical mapping of the heart. In vitro and in vivo accuracy results. Circulation. 1997;95:1611–22.

21. Marchlinski FE, Callans DJ, Gottlieb CD, Zado E. Linear ablation lesions for control of unmappable ventricular tachycardia in patients with ischemic and nonischemic cardiomyopathy. Circulation. 2000;101:1288–96.

22. Stevenson WG. Current treatment of ventricular arrhythmias: state of the art. Heart Rhythm. 2013;10:1919-26.

23. Roberts-Thomson KC, Lau DH, Sanders P. The diagnosis and management of ventricular arrhythmias. Nat Rev Cardiol. 2011;8:311-21.

24. Rutherford SL, Trew ML, Sands GB, LeGrice IJ, Smaill BH. High-resolution 3-dimensional reconstruction of the infarct border zone: impact of structural remodeling on electrical activation. Circ Res. 2012;111:301-11.

25. de Bakker JM, van Capelle FJ, Janse MJ, et al. Slow conduction in the infarcted human heart: 'zigzag' course of activation. Circulation. 1993;88:915-26.

26. de Bakker JM, van Capelle FJ, Janse MJ, et al. Macroreentry in the infarcted human heart: the mechanism of ventricular tachycardias with a "focal" activation pattern. J Am Coll Cardiol. 1991;18:1005-14.

27. Nakahara S, Tung R, Ramirez RJ, et al. Characterization of the arrhythmogenic substrate in ischemic and nonischemic cardiomyopathy: implications for catheter ablation of hemodynamically unstable ventricular tachycardia. J Am Coll Cardiol. 2010;55:2355-65.

28. Koplan BA, Soejima K, Baughman K, Epstein LM, Stevenson WG. Refractory ventricular tachycardia secondary to cardiac sarcoid: electrophysiologic characteristics, mapping, and ablation. Heart Rhythm. 2006;3:924-9.

29. Santangeli P, Zado ES, Supple GE, et al. Long-term outcome with catheter ablation of ventricular tachycardia in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2015;8:1413-21.

30. Vaseghi M, Shivkumar K. The role of the autonomic nervous system in sudden cardiac death. Prog Cardiovasc Dis. 2008;50:404-19.

31. Bogun F, Crawford T, Reich S, et al. Radiofrequency ablation of frequent, idiopathic premature ventricular complexes: comparison with a control group without intervention. Heart Rhythm. 2007;4:863-7.

32. Latchamsetty R, Bogun F. Premature ventricular complex ablation in structural heart disease. Card Electrophysiol Clin. 2017;9:133-40.

33. Lakkireddy D, Di Biase L, Ryschon K, et al. Radiofrequency ablation of premature ventricular ectopy improves the efficacy of cardiac resynchronization therapy in nonresponders. J Am Coll Cardiol. 2012;60:1531-9.

34. Carbucicchio C, Santamaria M, Trevisi N, et al. Catheter ablation for the treatment of electrical storm in patients with implantable cardioverter-defibrillators: short- and long-term outcomes in a prospective single-center study. Circulation. 2008;117:462-9.

35. Bogun FM, Desjardins B, Good E, et al. Delayed-enhanced magnetic resonance imaging in nonischemic cardiomyopathy: utility for identifying the ventricular arrhythmia substrate. J Am Coll Cardiol. 2009;53:1138-45.

36. Haqqani HM, Tschabrunn CM, Tzou WS, et al. Isolated septal substrate for ventricular tachycardia in nonischemic dilated cardiomyopathy: incidence, characterization, and implications. Heart Rhythm. 2011;8:1169-76.

37. Sapp JL, Beeckler C, Pike R, et al. Initial human feasibility of infusion needle catheter ablation for refractory ventricular tachycardia. Circulation. 2013;128:2289-95.

38. Tholakanahalli VN, Bertog S, Roukoz H, Shivkumar K. Catheter ablation of ventricular tachycardia using intracoronary wire mapping and coil embolization: description of a new technique. Heart Rhythm. 2013;10:292-6.

39. Tung R, Bauer B, Schelbert H, et al. Incidence of abnormal positron emission tomography in patients with unexplained cardiomyopathy and ventricular arrhythmias: the potential role of occult inflammation in arrhythmogenesis. Heart Rhythm. 2015;12:2488-98.

40. Aliot EM, Stevenson WG, Almendral-Garrote JM, et al. EHRA/HRS expert consensus on catheter ablation of ventricular arrhythmias: developed in a partnership with the European Heart Rhythm Association (EHRA), a registered branch of the European Society of Cardiology (ESC), and the Heart Rhythm Society (HRS): in collaboration with the American College of Cardiology (ACC) and the American Heart Association (AHA). Heart Rhythm. 2009;6:886-933.

41. Stevenson WG, Wilber DJ, Natale A, et al. Irrigated radiofrequency catheter ablation guided by electroanatomic mapping for recurrent ventricular tachycardia after myocardial infarction: the Multicenter Thermocool Ventricular Tachycardia Ablation Trial. Circulation. 2008;118:2773-82.

42. Miller JM, Jain R, Dandamudi G, Kambur TR. Electrocardiographic localization of ventricular tachycardia in patients with structural heart disease. Card Electrophysiol Clin. 2017;9:1-10.

43. Lopera G, Stevenson WG, Soejima K, et al. Identification and ablation of three types of ventricular tachycardia involving the His-Purkinje system in patients with heart disease. J Cardiovasc Electrophysiol. 2004;15:52-8.

44. Das MK, Scott LR, Miller JM. Focal mechanism of ventricular tachycardia in coronary artery disease. Heart Rhythm. 2010;7:305-11.

45. Stevenson WG, Soejima K. Catheter ablation for ventricular tachycardia. Circulation. 2007;115:2750-60.

46. Tung R, Mathuria N, Michowitz Y, et al. Functional pace-mapping responses for identification of targets for catheter ablation of scar-mediated ventricular tachycardia. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2012;5:264-72.

47. Cesario DA, Vaseghi M, Boyle NG, et al. Value of high-density endocardial and epicardial mapping for catheter ablation of hemodynamically unstable ventricular tachycardia. Heart Rhythm. 2006;3:1-10.

48. Hsia HH, Callans DJ, Marchlinski FE. Characterization of endocardial electrophysiological substrate in patients with nonischemic cardiomyopathy and monomorphic ventricular tachycardia. Circulation. 2003;108:704-10.

49. Jaïs P, Maury P, Khairy P, et al. Elimination of local abnormal ventricular activities: a new end point for substrate modification in patients with scar-related ventricular tachycardia. Circulation. 2012;125:2184-96.

50. Nakahara S, Tung R, Ramirez RJ, et al. Distribution of late potentials within infarct scars assessed by ultra high-density mapping. Heart Rhythm. 2010;7:1817-24.

51. Boyle NG, Shivkumar K. Epicardial interventions in electrophysiology. Circulation. 2012;126:1752-69.

52. Sosa E, Scanavacca M, D'Avila A, Bellotti G, Pilleggi F. Radiofrequency catheter ablation of ventricular tachycardia guided by nonsurgical epicardial mapping in chronic Chagasic heart disease. Pacing Clin Electrophysiol. 1999;22:128-30.

53. Sacher F, Roberts-Thomson K, Maury P, et al. Epicardial ventricular tachycardia ablation: a multicenter safety study. J Am Coll Cardiol. 2010;55:2366-72.

54. Tung R, Michowitz Y, Yu R, et al. Epicardial ablation of ventricular tachycardia: an institutional experience of safety and efficacy. Heart Rhythm. 2013;10:490-8.

55. Michowitz Y, Mathuria N, Tung R, et al. Hybrid procedures for epicardial catheter ablation of ventricular tachycardia: value of surgical access. Heart Rhythm. 2010;7:1635-43.

56. Blanc JJ, Almendral J, Brignole M, et al. Consensus document on antithrombotic therapy in the setting of electrophysiological procedures. Europace. 2008;10:513-27.

57. Reddy YM, Chinitz L, Mansour M, et al. Percutaneous left ventricular assist devices in ventricular tachycardia ablation: multicenter experience. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2014;7:244-50.

58. Mathuria N, Wu G, Rojas-Delgado F, et al. Outcomes of pre-emptive and rescue use of percutaneous left ventricular assist device in patients with structural heart disease undergoing catheter ablation of ventricular tachycardia. J Interv Card Electrophysiol. 2017;48:27-34.

59. Knecht S, Sacher F, Wright M, et al. Long-term follow-up of idiopathic ventricular fibrillation ablation: a multicenter study. J Am Coll Cardiol. 2009;54:522-8.

60. Marrouche NF, Verma A, Wazni O, et al. Mode of initiation and ablation of ventricular fibrillation storms in patients with ischemic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 2004;43:1715-20.

61. Reddy VY, Reynolds MR, Neuzil P, Richardson AW, Taborsky M, Jongnarangsin K, et al. Prophylactic catheter ablation for the prevention of defibrillator therapy. N Engl J Med. 2007;357:2657–65.

62. Kuck KH, Schaumann A, Eckardt L, Willems S, Ventura R, Delacrétaz E, et al. Catheter ablation of stable ventricular tachycardia before defibrillator implantation in patients with coronary heart disease (VTACH): A multicentre randomised controlled trial. Lancet. 2010;375:31–40.

63. Al-Khatib SM, Daubert JP, Anstrom KJ, Daoud EG, Gonzalez M, Saba S, Jackson KP, et al. Catheter ablation for ventricular tachycardia in patients with an implantable cardioverter defibrillator (CALYPSO) pilot trial. J. Cardiovasc. Electrophysiol. 2015;26:151–157

64. Sapp JL, Wells GA, Parkash R, Stevenson WG, Blier L, Sarrazin JF, et al. Ventricular Tachycardia Ablation versus Escalation of Antiarrhythmic Drugs. N Engl J Med. 2016;375:111–21.

65. Kuck KH, Tilz RR, Deneke T, Hoffmann BA, Ventura R, Hansen PS, et al. Impact of Substrate Modification by Catheter Ablation on Implantable Cardioverter-Defibrillator Interventions in Patients With Unstable Ventricular Arrhythmias and Coronary Artery Disease: Results From the Multicenter Randomized Controlled SMS. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2017;10:e004422.

66. Aziz Z, Shatz D, Raiman M, Upadhyay GA, Beaser AD, Besser SA, et al. Targeted Ablation of Ventricular Tachycardia Guided by Wavefront Discontinuities During Sinus Rhythm: A New Functional Substrate Mapping Strategy. Circulation. 2019;140:1383–97.

67. Lilli A, Parollo M, Mazzocchetti L, De Sensi F, Rossi A, Notarstefano P, et al. Ventricular tachycardia ablation guided or aided by scar characterization with cardiac magnetic resonance: Rationale and design of VOYAGE study. BMC Cardiovasc Disord. 2022;22:169.

68. Falasconi G, Penela D, Soto-Iglesias D, Francia P, Teres C, Viveros D, et al. Preventive substrate ablation in chronic post-myocardial infarction patients with high-risk scar characteristics for ventricular arrhythmias: Rationale and design of PREVENT-VT study. J Interv Card Electrophysiol. 2023;66:39–47.

69. Arenal A, Avila P, Jimenez-Candil J, Tercedor L, Calvo D, Arribas F, et al. Substrate Ablation vs Antiarrhythmic Drug Therapy for Symptomatic Ventricular Tachycardia. J Am Coll Cardiol. 2022;79:1441–53.

70. Della Bella P, Baratto F, Vergara P, Bertocchi P, Santamaria M, Notarstefano P, et al. Does Timing of Ventricular Tachycardia Ablation Affect Prognosis in Patients With an Implantable Cardioverter Defibrillator? Results From the Multicenter Randomized PARTITA Trial. Circulation. 2022;145:1829–38.

71. Tung R, Xue Y, Chen M, Jiang C, Shatz DY, Besser SA, et al. First-Line Catheter Ablation of Monomorphic Ventricular Tachycardia in Cardiomyopathy Concurrent With Defibrillator Implantation: The PAUSE-SCD Randomized Trial. Circulation. 2022;145:1839–49.

72. Sanchez JM, Tzou WS. Amiodarone during ventricular tachycardia ablation: A total eclipse of the heart? Heart Rhythm. 2021;18:894–95.

73. Di Biase L, Romero J, Du X, Mohanty S, Trivedi C, Della Rocca DG, et al. Catheter ablation of ventricular tachycardia in ischemic cardiomyopathy: Impact of concomitant amiodarone therapy on short- and long-term clinical outcomes. Heart Rhythm. 2021;18:885–93.

74. Santangeli P, Muser D, Maeda S, Filtz A, Zado ES, Frankel DS, et al. Comparative effectiveness of antiarrhythmic drugs and catheter ablation for the prevention of recurrent ventricular tachycardia in patients with implantable cardioverter-defibrillators: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Heart Rhythm. 2016;13:1552–59.

75. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, Bryant WJ, Callans DJ, Curtis AB, et al. AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. J Am Coll Cardiol. 2017;72:1677–749.

76. Deyell MW, AbdelWahab A, Angaran P, Essebag V, Glover B, Gula LJ, et al. Canadian Cardiovascular Society/Canadian Heart Rhythm Society Position Statement on the Management of Ventricular Tachycardia and Fibrillation in Patients With Structural Heart Disease. Can J Cardiol. 2020;36:822–36.

77. Könemann H, Ellermann C, Zeppenfeld K, Eckardt L. Management of Ventricular Arrhythmias Worldwide: Comparison of the Latest ESC, AHA/ACC/HRS, and CCS/CHRS Guidelines. JACC Clin Electrophysiol. 2023;9:715–28.

78. de Chillou C, Groben L, Magnin-Poull I, Andronache M, MagdiAbbas M, Zhang N, et al. Localizing the critical isthmus of postinfarct ventricular tachycardia: The value of pace-mapping during sinus rhythm. Heart Rhythm. 2014;11:175–81.

79. Mariani S, Napp LC, Lo Coco V, Delnoij TSR, Luermans JGLM, Ter Bekke RMA, et al. Mechanical circulatory support for life-threatening arrhythmia: A systematic review. Int J Cardiol. 2020;308:42–49.

80. Baudry G, Sonneville R, Waintraub X, Lebreton G, Deguillard C, Mertens E, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation to Support Life-Threatening Drug-Refractory Electrical Storm. Crit Care Med. 2020;48:e856–63.
81. Santangeli P, Marchlinski MF. Substrate mapping for unstable ventricular tachycardia. Heart Rhythm. 2016;13:569–83.

82. Verma A, Kilicaslan F, Schweikert RA, Tomassoni G, Rossillo A, Marrouche NF, et al. Short and long-term success of substrate-based mapping and ablation of ventricular tachycardia in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. Circulation. 2005;111:3209–16.

83. Soejima K, Suzuki M, Maisel WH, Brunckhorst CB, Delacretaz E, Blier L, et al. Catheter ablation in patients with multiple and unstable ventricular tachycardias after myocardial infarction: Short ablation lines guided by reentry circuit isthmuses and sinus rhythm mapping. Circulation. 2001;104:664–69.

84. Arenal Á, Hernández J, Calvo D, Ceballos C, Atéa L, Datino T, et al. Safety, long-term results, and predictors of recurrence after complete endocardial ventricular tachycardia substrate ablation in patients with previous myocardial infarction. Am J Cardiol. 2013;111:499–505.

85. Nogami A, Sugiyasu A, Tada H, Kurosaki K, Sakamaki M, Kowase S, et al. Changes in the isolated delayed component as an endpoint of catheter ablation in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: Predictor for long-term success. J Cardiovasc Electrophysiol. 2008;19:681–88.

86. Jais P, Maury P, Khairy P, Sacher F, Nault I, Komatsu Y, et al. Elimination of local abnormal ventricular activities: A new end point for substrate modification in patients with scar-related ventricular tachycardia. Circulation. 2012;125:2184–96.

87. Di Biase L, Santangeli P, Burkhardt DJ, Bai R, Mohanty P, Carbucicchio C, et al. Endo-epicardial homogenization of the scar versus limited substrate ablation for the treatment of electrical storms in patients with ischemic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 2012;60:132–41.

88. Tung R, Mathuria NS, Nagel R, Mandapati R, Buch EF, Bradfield JS, et al. Impact of local ablation on interconnected channels within ventricular scar: Mechanistic implications for substrate modification. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2013;6:1131–38.

89. Berruezo A, Fernández-Armenta J, Andreu D, Penela D, Herczku C, Evertz R, et al. Scar dechanneling: New method for scar-related left ventricular tachycardia substrate ablation. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2015;8:326–36.
90. Tzou WS, Frankel DS, Hegeman T, Supple GE, Garcia FC, Santangeli P, et al. Core isolation of critical arrhythmia elements for treatment of multiple scar-based ventricular tachycardias. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2015;8:353–61.

91. Pothineni NVK, Enriquez A, Kumareswaran R, Garcia F, Shah R, Wald J, et al. Outcomes of a PAINESD score–guided multidisciplinary management approach for patients with ventricular tachycardia storm and advanced heart failure: A pilot study. Heart Rhythm. 2022;20:134–39.

92. Muser D, Castro SA, Liang JJ, Santangeli P. Identifying Risk and Management of Acute Haemodynamic Decompensation During Catheter Ablation of Ventricular Tachycardia. Arrhythm Electrophysiol Rev. 2018;7:282–87.

93. Ebert M, Richter S, Dinov B, Zeppenfeld K, Hindricks G. Evaluation and management of ventricular tachycardia in patients with dilated cardiomyopathy. Heart Rhythm. 2019;16:624–31.

94. Proietti R, Lichelli L, Lellouche N, Dhanjal T. The challenge of optimising ablation lesions in catheter ablation of ventricular tachycardia. J Arrhythm. 2020;37:140–47.

95. Hsia HH, Callans DJ, Marchlinski FE. Characterization of endocardial electrophysiological substrate in patients with nonischemic cardiomyopathy and monomorphic ventricular tachycardia. Circulation. 2003;108:704–10.

96. Marchlinski FE, Zado E, Dixit S, Gerstenfeld E, Callans DJ, Hsia H, et al. Electroanatomic substrate and outcome of catheter ablative therapy for ventricular tachycardia in setting of right ventricular cardiomyopathy. Circulation. 2004;110:2293–98.

97. Dukkipati SR, d'Avila A, Soejima K, Bala R, Inada K, Singh S, et al. Long-term outcomes of combined epicardial and endocardial ablation of monomorphic ventricular tachycardia related to hypertrophic cardiomyopathy. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2011;4:185–94.

98. Lim PCY, Nademanee K, Lee ECY, Teo WS. Epicardial ablation utilizing remote magnetic navigation in a patient with Brugada syndrome and inferior early repolarization. Pacing Clin Electrophysiol. 2018;41:214–17.

99. Santangeli P, Zado ES, Supple GE, Haqqani HM, Garcia FC, Tschabrunn CM, et al. Long-Term Outcome With Catheter Ablation of Ventricular Tachycardia in Patients with Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2015;8:1413–21.

100. Purkinje JE. Mikroscopisch-neurologische Beobachtungen. Arch Anat Physiol Wiss Med. 1845;12:281–95.

101. Belhassen B, Rotmensch HH, Laniado S. Response of recurrent sustained ventricular tachycardia to verapamil. Br Heart J. 1981;46:679–82.

102. Nogami A, Komatsu Y, Talib AK, Phanthawimol W, Naeemah QJ, Haruna T, et al. Purkinje-Related Ventricular Tachycardia and Ventricular Fibrillation: Solved and Unsolved Questions. JACC Clin Electrophysiol. 2023;9:2172–96.

103. Nogami A, Naito S, Tada H, Oshima S, Taniguchi K, Aonuma K, et al. Verapamil-sensitive left anterior fascicular ventricular tachycardia: Results of radiofrequency ablation in six patients. J Cardiovasc Electrophysiol. 1998;9:1269–78.

104. Heeger CH, Hayashi K, Kuck KH, Ouyang F. Catheter Ablation of Idiopathic Ventricular Arrhythmias Arising From the Cardiac Outflow Tracts—Recent Insights and Techniques for the Successful Treatment of Common and Challenging Cases. Circ J. 2016;80:1073–86.

105. Pathak RK, Ariyarathna N, Garcia FC, Sanders P, Marchlinski FE. Catheter Ablation of Idiopathic Ventricular Arrhythmias. Heart Lung Circ. 2019;28:102–09.

CIRURGIA ROBÓTICA CARDÍACA: INOVAÇÃO E PRECISÃO NA ERA DA CARDIOLOGIA MINIMAMENTE INVASIVA

Angelo Alencar Mello Savoldi;
Elen Silveira Yaginuma;
Gabriela Bonilha Nogueira;
José Roberto Britto Lopes;
Luis Henrique Silveira Moreira;
Pablo Cezar Carvalho;
Steffany Carmo Royer;
Ana Catarina Nunes de Santana;
Andressa Braga Barros;
Vinícius Silva Viana

Resumo A cirurgia robótica cardíaca representa uma das maiores inovações tecnológicas no campo da cardiologia intervencionista e da cirurgia cardiovascular minimamente invasiva. Essa modalidade cirúrgica utiliza sistemas robóticos avançados, como o da Vinci Surgical System, que oferecem maior precisão, controle e visualização tridimensional ao cirurgião, superando limitações das técnicas convencionais por vídeo. Os procedimentos mais realizados atualmente incluem revascularização do miocárdio, correções valvares, fechamento de comunicações interatriais e excisão de tumores cardíacos benignos. Os benefícios clínicos já evidenciados incluem menor trauma cirúrgico, menor perda sanguínea, redução do tempo de internação e recuperação mais rápida, com menor dor pós-operatória. Além disso, a cirurgia robótica permite incisões menores, o que reduz o risco de infecção e melhora o resultado estético. Do ponto de vista da equipe cirúrgica, o sistema robótico amplia a ergonomia e a destreza, permitindo intervenções mais complexas com maior segurança. Entretanto, a difusão da cirurgia robótica cardíaca ainda enfrenta desafios significativos, como o alto custo dos equipamentos e a necessidade de treinamento especializado, além de infraestrutura hospitalar adequada. Apesar disso, centros de excelência têm demonstrado que, a longo prazo, os custos podem ser compensados pela redução de complicações e reinternações. O avanço tecnológico contínuo, associado ao desenvolvimento de plataformas robóticas mais acessíveis, tende a expandir significativamente o uso dessa abordagem. Nesse cenário, a formação de cirurgiões e cardiologistas intervencionistas em técnicas robóticas torna-se essencial, assim como a integração multiprofissional e a criação de protocolos clínicos específicos. A cirurgia robótica não apenas representa uma evolução técnica, mas redefine o paradigma da abordagem terapêutica das doenças cardiovasculares, colocando a cardiologia minimamente invasiva em um novo patamar de excelência.

Palavras-chave: Cirurgia robótica. Cirurgia cardíaca. Procedimentos cirúrgicos minimamente invasivos. Tecnologias de informação em saúde. Cardiopatias.

1. INTRODUÇÃO

Em maio de 1998, na cidade de Paris, Carpentier et al[1] realizaram a primeira cirurgia cardíaca aberta, com instrumentos assistidos por computador. Eles usaram os primeiros protótipos do sistema cirúrgico da Vinci®, contando com as 2 principais características do equipamento: uma visão estável, ampliada e com 3D do campo operatório, e o uso de instrumentos assistidos por computador com a mesma destreza e amplitude de movimento da mão. Na ocasião, o grupo pioneiro operou uma mulher de 52 anos com aneurisma e um grande defeito do septo atrial. O procedimento foi bem-sucedido e a paciente teve uma boa recuperação. Os resultados foram amplamente publicados na época.

Depois disso, o mesmo grupo realizou mais cinco procedimentos assistidos por computador – com reparos de válvula mitral – em 1998 e registrou resultados consistentemente excelentes. Esses procedimentos foram realizados por meio de incisões de 5 cm (quarto espaço intercostal). O tempo operatório foi em média 30 a 60% maior do que para técnicas abertas convencionais. Em média, entre 60% e 75% da cirurgia foi assistida roboticamente[2].

Nesse mesmo, Mohr et al[3] realizaram operações adicionais de válvula mitral assistidas por robô, como procedimentos endoscópicos quase totais. A equipe, posteriormente, foi responsável pela primeira anastomose coronária robótica, por meio de uma incisão aberta[4]. Na sequência, Carpentier et al[5] deram um passo além, com a realização do primeiro enxerto de bypass de artéria coronária (CABG) totalmente endoscópico assistido por robô. Dois pacientes foram submetidos com sucesso à colheita totalmente endoscópica da artéria torácica interna esquerda e anastomose para a artéria descendente anterior esquerda.

O uso clínico do sistema cirúrgico robótico ZEUS, controlado por voz e assistido por computador, ocorreu em Munique. Reichenspurner et al[6] concluíram com sucesso um CABG totalmente endoscópico assistido por robô e controlado por voz em dois pacientes. Falk et al[7], por sua vez, optaram pelo uso de um braço robótico, controlado por voz, em oito pacientes submetidos a reparo de válvula mitral demonstrando resultados promissores.

Após essas experiências iniciais, Nifong et al[8] conduziram um estudo da US Food and Drug Administration (FDA), que buscava investigar a segurança e eficácia do reparo robótico da válvula mitral. Um grupo de 38 pacientes, submetidos a reparo da válvula mitral, usando o sistema cirúrgico da Vinci, foi avaliado. Nenhuma mortalidade ou morbidade significativa foi relatada. Reduções nos tempos de bypass cardiopulmonar (CPB) e pinçamento cruzado aórtico na última metade do estudo demonstraram uma curva de aprendizado progressiva com a técnica[8].

A equipe também concluiu um estudo multicêntrico sobre a segurança do reparo da válvula mitral usando o sistema de telemanipulação computadorizado da Vinci[9]. Um total de 112 pacientes foram submetidos à cirurgia sem conversão para esternotomia mediana, sem mortalidade em 30 dias e uma taxa de 90% de livre reoperação em 5 anos. Um grupo do St Mary's Hospital, em Londres, relatou uma série com resultados de médio prazo dos primeiros 100 pacientes submetidos a CABG direto minimamente invasivo assistido por robô (MIDCAB) ou CABG totalmente endoscópico (TECAB) com o coração batendo, que continua sendo a única série clínica robótica da Vinci no Reino Unido. Atualmente, não há ensaios clínicos randomizados (ECRs) ou dados de longo prazo analisando os resultados da cirurgia cardíaca robótica[10].

2. EVOLUÇÃO DA CIRURGIA CARDÍACA MINIMAMENTE INVASIVA

A cirurgia cardíaca minimamente invasiva evoluiu por meio de níveis graduados de dificuldade, com acesso cada vez menor e dependência de assistência por vídeo. A Tabela 1 mostra os níveis de cirurgia cardíaca minimamente invasiva, conforma definição de Carpentier et al[1]:

Tabela 1 – Níveis de evolução da cirurgia cardíaca minimamente invasiva

Nível	Tipo
1	Mini incisão (10–12cm) visão direta
2	Microincisão (4–6 cm) assistida por vídeo
3	Microincisão (4–6 cm) ou incisão de porta vídeo direcionado
4	Incisão de porta – instrumentos robóticos vídeo dirigido

Na cirurgia cardíaca minimamente invasiva, o objetivo é realizar a cirurgia sem comprometer a integridade do tórax. O acesso endoscópico ao coração reduz o trauma ao paciente. Porém, ele complica substancialmente a abordagem cirúrgica, exigindo instrumentos mais sofisticados e com maior precisão, além de destreza e manuseio remoto intuitivo. Os instrumentos endoscópicos padrão possuem apenas quatro graus de liberdade de movimento (quatro eixos de movimento), enquanto seis graus de liberdade são necessários para permitir uma orientação livre do instrumento em um espaço 3D[11].

Usando um ponto de entrada fixo (porta), o operador é forçado a reverter o movimento, devido ao efeito fulcro. A transmissão do movimento também depende diretamente da proporção do comprimento interno e externo do eixo do instrumento, o que pode levar a uma escala imprecisa[11]. Forças de manuseio aprimoradas são necessárias para equilibrar as forças de cisalhamento no eixo do instrumento, levando à fadiga muscular acelerada no operador e a uma relação de força não linear[12]. Durante a cirurgia endoscópica, é o inevitável o quase desalinhamento do ângulo de visão da câmera e da orientação do instrumento. Isso cria uma incompatibilidade visomotora e prejudica as habilidades cognitivas e motoras do operador[13,14].

Em seu artigo, Taylor et al[15] descreveram a lógica de uma parceria de capacidades complementares entre cirurgião e máquina, destacando os pontos fracos e fortes de ambos. A

geração inicial de robôs médicos estava em três formas principais. As formas mais simples eram robôs programados para executar uma tarefa precisa. Predominantemente usadas em ortopedia ou neurocirurgia, essas máquinas guiadas por imagem seriam programadas usando conjuntos de dados de pacientes pré-operatórios (ou intraoperatórios) e executariam uma tarefa precisa[16].

Uma forma mais refinada de robô era o dispositivo de assistência, usado quase exclusivamente para controle de posição de endoscópios durante cirurgia assistida por vídeo. Comandos de fala simples permitiam o posicionamento preciso do escopo, evitando tremores e deslocamento de imagem induzido por fadiga. A forma final da geração inicial de robôs médicos trabalhou no conceito de telemanipulação em uma formação mestre-escravo. Essas máquinas eram constantemente controladas pelo operador, que ficava posicionado em um dispositivo de entrada remoto (mestre), e os comandos eram executados pelo manipulador (escravo)[16].

3. SISTEMA CIRÚRGICO DA VINCI

O sistema cirúrgico da Vinci corresponde a um console do cirurgião, um carrinho cirúrgico e um carrinho de visão. O cirurgião no console manipula duas alças mestras no console remoto mestre e é capaz de adquirir visões ampliadas, tridimensionais, binoculares e de alta resolução de campos operatórios equivalentes aos da cirurgia aberta. O sistema pode ser reduzido, ajustando a proporção dos movimentos das alças em relação aos instrumentos cirúrgicos, e um filtro de movimento evita movimentos não intencionais causados por tremor humano. Essas vantagens técnicas permitem microssuturas de alta precisão em um campo operatório profundo por meio de uma pequena incisão[17].



Figura 1 – Avanços do sistema cirúrgico da Vinci

4. PRÁTICA CLÍNICA ATUAL

4.1 Cirurgia da válvula mitral

Gillinov et al[18] relataram resultados de curto prazo nos primeiros 1.000 pacientes submetidos à cirurgia robótica primária da válvula mitral. Todos, exceto dois pacientes – um com estenose mitral e um com fibroelastoma – apresentaram regurgitação mitral grave. A etiologia da regurgitação mitral foi predominantemente degenerativa (96%), com uma pequena proporção de reumática, isquêmica e endocardite. Prolapso isolado do folheto posterior foi observado em 80%, prolapso isolado do folheto anterior em 2,5% e prolapso de folheto duplo em 17%.

A estratégia cirúrgica incluiu canulação femoral para CEC, pinçamento cruzado aórtico usando a pinça Chitwood em 74% e oclusão do balão endoaórtico em 26%. O acesso à válvula mitral foi por meio de uma minitoracotomia direita, pela qual os braços robóticos foram implantados. Os modelos da Vinci S™ e Si™ foram usados. Procedimentos concomitantes incluíram ablação para fibrilação atrial em 7,2%, fechamento de defeito do septo atrial (CIA) em 9% e reparo da válvula tricúspide em 0,2%. A taxa de reparo da válvula mitral foi de 99,5%[18].

Após os primeiros 200 casos, tanto o tempo de CPB quanto o de pinçamento cruzado aórtico estabilizaram em torno de 120 minutos e 80 minutos, respectivamente. A taxa de conversão para esternotomia total ou parcial foi de 2% e para minitoracotomia, 2,3%. A taxa de mortalidade operatória foi de 0,1% e a taxa de acidente vascular cerebral foi de 1,4%. A ecocardiografia pré-alta demonstrou a ausência de regurgitação mitral mais do que leve em 97,9%[18].

Este estudo demonstrou o progresso e os resultados promissores da cirurgia robótica da válvula mitral em um centro de volume muito alto. Os autores relataram que a adoção da

cirurgia robótica da válvula mitral complementou suas técnicas atuais de esternotomia total, esternotomia parcial ou minitoracotomia direita para cirurgia da válvula mitral. A adição da robótica aumentou o arsenal para o tratamento da doença da válvula mitral. Considera-se que grande parte do sucesso deste programa de robótica esteja relacionado ao processo de seleção aplicado, um algoritmo desenvolvido na Cleveland Clinic para avaliar a adequação dos pacientes para inclusão no programa de robótica, descrito na Tabela 2[18].

Tabela 2 –Contraindicações fortes e relativas da Cleveland Clinic para cirurgia robótica da válvula mitral

Forte	**Relativo**
Toracotomia direita prévia	Esternotomia prévia
Raiz aórtica significativa/dilatação aórtica ascendente	Estenose aórtica leve ou regurgitação
Regurgitação valvar aórtica moderada ou grave	Função ventricular esquerda reduzida (fração de ejeção < 50%)
Hipertensão pulmonar fixa (> 60 mmHg)	Hipertensão pulmonar variável (> 50 mmHg)
Disfunção ventricular direita	Doença arterial periférica limitada
Doença arterial periférica generalizada grave	Deformidade torácica (pectus/escoliose)
Calcificação da raiz da aorta/aorta ascendente	Doença coronária leve e assintomática
Calcificação do anel mitral	Disfunção pulmonar moderada
Infarto do miocárdio ou isquemia < 30 dias	Doença cerebrovascular assintomática
Doença arterial coronária que requer enxerto de revascularização da artéria coronária	
Disfunção pulmonar grave	
Doença cerebrovascular sintomática ou acidente vascular cerebral < 30 dias	
Disfunção hepática grave	
Distúrbio hemorrágico significativo	

Uma série maior foi relatada por Murphy et al[19], com 1.257 pacientes consecutivos submetidos a procedimentos de válvula mitral isolada robótica, usando uma abordagem robótica, totalmente endoscópica, mais avançada. A coorte de pacientes incluiu aqueles com comorbidade significativamente maior do que o grupo da Cleveland Clinic, com um número substancial dos critérios de exclusão absoluta não sendo aplicados neste estudo, sendo:

- AVC anterior observado em 5,5%;
- Sintomas de classe IV da New York Heart Association presentes em 13%;
- Fração de ejeção do ventrículo esquerdo inferior a 34% observada em 5,1%;
- Pressões sistólicas da artéria pulmonar maiores que 50 mmHg foram observadas em 16,7%.

Além disso:

- 8,4% da coorte havia sido submetida a cirurgia cardíaca anterior;
- 65,7% por esternotomia;

- 5,7% por toracotomia direita; e
- 28,6% com cirurgia robótica anterior da válvula mitral.

A etiologia da regurgitação mitral foi degenerativa em 87,5% e reumática em 6,5% da população. A estratégia operatória incluiu perfusão da artéria femoral e oclusão do balão endoaórtico como estratégia preferida em pacientes sem patologia arterial periférica. Naqueles em que a perfusão femoral retrógrada foi considerada insegura, foi realizada canulação aórtica ascendente pelo segundo espaço intercostal direito ou canulação arterial axilar. A drenagem venosa de rotina foi obtida com a canulação da veia femoral, isoladamente ou em conjunto com a canulação venosa jugular interna direita. A técnica totalmente endoscópica foi denominada técnica de abordagem endoscópica lateral com robótica (LEAR), usando os modelos da Vinci S™ e Si™[19].

Procedimentos concomitantes incluíram reparo da valva tricúspide em 10,2%, fechamento de CIA em 13,8% e ablação para fibrilação atrial em 18,4%. Os tempos médios de CPB e pinçamento cruzado aórtico foram de 114 minutos e 82 minutos, respectivamente. A taxa de reparo da valva mitral foi de 93%. Dez procedimentos (0,2%) exigiram conversão para esternotomia mediana. A taxa de mortalidade operatória foi de 0,9% e a taxa de acidente vascular cerebral foi de 0,7%. A ecocardiografia pré-alta demonstrou a ausência de regurgitação mitral mais do que leve em 98,3%. No acompanhamento de médio prazo, a taxa de reoperação foi de 3,8%. Os autores comentaram sobre a segurança e eficácia da técnica LEAR, um conceito que não foi projetado para realizar um novo procedimento de valva mitral, mas foi desenvolvido para usar tecnologia robótica a fim de replicar técnicas convencionais de cirurgia de valva mitral de funcionalidade e durabilidade conhecidas[19].

Posteriormente, Murphy et al[20] relataram uma nova experiência cirúrgica, dessa vez com 50 pacientes – que anteriormente passaram pela cirurgia robótica da válvula mitral – agora submetidos à cirurgia robótica reoperatória da válvula mitral. Ambos os procedimentos foram realizados usando a técnica LEAR. As indicações para reoperação da válvula mitral nesta coorte foram regurgitação mitral em 42 pacientes (84%), estenose mitral em 5 pacientes (10%), microembolia recorrente após endocardite em 1 paciente (2%) e 2 pacientes (4%) que haviam sido submetidos anteriormente à substituição da válvula mitral e precisaram de nova substituição, um para endocardite e o outro para degeneração protética.

A estratégia operatória incluiu perfusão arterial através da artéria femoral em 48 pacientes (96%), a artéria axilar em 1 paciente (2%) e a aorta ascendente pelo segundo espaço intercostal em 1 paciente (2%). Oclusão endoaórtica com balão e cardioplegia anterógrada foram usadas em todos os casos. Os tempos medianos de CPB e oclusão aórtica foram de 115 minutos e 70 minutos, respectivamente. O reparo da valva mitral foi realizado em 36 pacientes (72%), 12 (24%) reparos anteriores foram convertidos em substituição, que foi realizada em 2 pacientes (4%). A taxa de reparo foi de 85% na doença degenerativa da valva mitral. Os procedimentos concomitantes incluíram reparo da valva tricúspide em quatro pacientes (8%) e ablação para fibrilação atrial em dois pacientes (4%)[20].

Não houve conversões da técnica LEAR para esternotomia mediana. Não houve mortalidade, acidente vascular cerebral, infecção da ferida ou reoperação nesta coorte. A ecocardiografia antes da alta revelou a ausência de regurgitação mitral em 78% dos casos e regurgitação leve em 33%. Os autores comentaram que a exposição e a instrumentação na técnica LEAR repetida foram idênticas aos procedimentos LEAR iniciais. Isso foi obtido por meio de menos aderências na parede torácica, pleural e mediastinal em comparação com a abordagem robótica convencional, além do uso de oclusão do balão endoaórtico, eliminando a necessidade de expor e mobilizar a aorta ascendente[21].

Goodman et al[21], por sua vez, analisaram sua curva de aprendizado para reparo robótico da válvula mitral e descreveram a hesitação, tanto dos cirurgiões quanto dos sistemas de saúde, em adotar procedimentos novos, caros e tecnicamente desafiadores, como a cirurgia robótica da válvula mitral. Eles buscaram caracterizar a parte da curva de aprendizado de sua experiência com a cirurgia robótica da válvula mitral, analisando três resultados: sucesso operatório, segurança do paciente e eficácia clínica.

Nesse caso, o sucesso operatório foi definido como a conclusão do reparo da válvula mitral, conforme planejado roboticamente, e regurgitação mitral menor que leve, observada na ecocardiografia pré-alta. A segurança do paciente se referia ao uso intraoperatório e pós-operatório de hemoderivados e um composto de sete complicações pós-operatórias: mortalidade hospitalar, fibrilação atrial de início recente, acidente vascular cerebral, insuficiência renal, sepse, assistência ventilatória por mais de 24 horas e reoperação para sangramento, enquanto a

eficácia clínica correspondia à duração da internação pós-operatória na unidade de terapia intensiva (UTI) e no hospital, além dos dias da alta hospitalar até o retorno ao trabalho[21].

Entre 2006 e 2011, 404 pacientes foram submetidos a cirurgia de válvula mitral inteiramente robótica, realizada por dois cirurgiões. Curvas de aprendizado foram construídas modelando números de sequência cirúrgica semiparametricamente com curvas de melhor ajuste de suavização de spline flexível. Os resultados mostraram que os tempos operatórios diminuíram, seja quase linearmente (tempo de sala de cirurgia) ou logarítmicos (tempos de CPB e isquemia miocárdica). Em todos os casos, não houve diferença significativa nas curvas de aprendizado dos dois cirurgiões[21].

Em relação ao sucesso operatório, ambos os cirurgiões experimentaram um aumento na taxa de conversão, resultante de complicações de oclusão do balão endoaórtico, exposição inadequada e pequenos vasos femorais. Regurgitação mitral menor que leve foi observada em 97,8% na ecocardiografia pré-alta. Sobre a segurança do paciente, não houve mortalidade hospitalar, insuficiência renal ou sepse. As complicações pós-operatórias compostas diminuíram do caso 1 (17%) para o caso 200 (6%) para o caso 400 (2%). Em termos de eficácia clínica, a permanência em terapia intensiva diminuiu de 32 para 28 para 24 horas, e a permanência hospitalar diminuiu de 5,2 para 4,5 para 3,8 dias (para os casos 1, 200 e 400, respectivamente). Além disso, não houve mudança significativa nos tempos de retorno ao trabalho com o aumento da experiência operatória. Os autores destacaram a melhora relacionada ao volume nos resultados clínicos, segurança e eficácia da cirurgia robótica da válvula mitral, concluindo que a experiência e a capacidade de aprendizado do cirurgião são determinantes para o sucesso da técnica e levam à proficiência e à melhoria dos resultados[21].

4.2 Revascularização da artéria coronária

Em seu estudo, Bonaros et al[22] apresentaram resultados de 500 casos de procedimentos robóticos de revascularização miocárdica totalmente endoscópica (TECAB). Além de relatarem os resultados, eles realizaram análise univariada e modelagem de regressão binária para identificar preditores de sucesso e segurança. O sucesso foi definido como a ausência de qualquer evento adverso e procedimento de conversão, enquanto a segurança como a ausência de grandes eventos cardíacos e cerebrovasculares adversos, lesão vascular grave e ventilação de longo prazo. Os modelos da Vinci S™ e Si™ foram usados. Três portas de 1 cm foram introduzidas no tórax esquerdo (ou no tórax direito se a artéria coronária direita estivesse sendo enxertada).

Coração parado (AH-TECAB) foi usado em 78% e coração batendo (BH-TECAB) em 22%. No caso de AH-TECAB, CPB femoral foi instituído. TECAB de vaso único, vaso duplo, vaso triplo e vaso quádruplo foi realizado em 67%, 30%, 3% e 0,2%, respectivamente. A taxa de sucesso foi de 80% e a taxa de segurança de 95%. A conversão para esternotomia foi necessária em 10%. Os preditores independentes de sucesso foram TECAB de vaso único, TECAB de coração parado e casos fora da curva de aprendizado do cirurgião. O único preditor independente de segurança foi o EuroSCORE[22].

Em uma meta-análise, avaliando as evidências atuais de resultados após TECAB, Leonard et al[23] incluíram estudos TECAB de braço único e estudos comparativos que compararam TECAB com MIDCAB. Os resultados de interesse para as análises de braço único e pareadas foram mortalidade operatória e taxa de eventos combinada de infarto do miocárdio perioperatório, acidente vascular cerebral, permeabilidade do enxerto e revascularização repetida.

Um total de 17 estudos TECAB com um total de 3.721 pacientes foram analisados. Entre eles, dois estudos comparativos foram identificados, com 263 pacientes (69,9%) no braço TECAB e 113 (30,1%) no braço MIDCAB. A maioria dos casos foi realizada com o uso de CPB e parada cardioplégica anterógrada (62,1%) e os tempos médios ponderados de CPB e pinçamento cruzado foram 100,4 e 67,9 minutos, respectivamente. A taxa de eventos para mortalidade operatória foi de 0,8% nos estudos de braço único e a meta-análise pareada não mostrou nenhuma diferença significativa na moralidade operatória entre os dois grupos[23].

A taxa de eventos para infarto do miocárdio perioperatório foi de 2,28% e a meta-análise pareada não mostrou nenhuma diferença significativa entre os dois grupos, enquanto a taxa de eventos para acidente vascular cerebral perioperatório foi de 1,5%, sem que a meta-análise pareada identificasse diferença entre os dois grupos também. A taxa de eventos para a necessidade de revascularização repetida foi de 2,99%. Porém, a meta-análise pareada não foi realizada, pois não havia estudos suficientes. A taxa de eventos para patência do enxerto de

acompanhamento, por sua vez, foi de 94,8%, mas novamente a meta-análise pareada não foi realizada, devido ao número insuficiente de estudos.

Os autores consideraram os resultados de braço único do TECAB promissores em termos de permeabilidade do enxerto e a necessidade de revascularização repetida. Resultados altamente satisfatórios também foram atribuídos ao TECAB em relação à mortalidade operatória, infarto do miocárdio perioperatório ou acidente vascular cerebral e mortalidade em 30 dias, com todos os resultados comparáveis ao MIDCAB[23].

Na meta-análise de Wang et al[24], o CABG tradicional foi comparado ao TECAB. Cerca de 16 estudos, abrangendo um total de 1.414 pacientes submetidos a TECAB, foram selecionados, e comparados com o braço cirúrgico do estudo de Serruys et al[25], que consistiu em 897 pacientes submetidos a CABG. No acompanhamento de 12 meses, a taxa de eventos cardíacos e cerebrovasculares adversos maiores (MACE) foi significativamente menor no grupo TECAB, mas não houve diferenças entre os dois grupos em termos de MAC hospitalar, necessidade de revascularização repetida ou taxa de estenose/oclusão do enxerto. Os autores destacaram a segurança e a eficácia da técnica TECAB e consideraram que dados mais robustos são necessários para fazer uma comparação confiável entre as técnicas robótica e tradicional[24].

4.3 Outros procedimentos

A primeira operação cardíaca robótica foi para o reparo de um defeito do septo atrial (CIA)[1]. Anos depois, Xiao et al[26] relataram sua experiência com 160 pacientes submetidos ao fechamento robótico de CIA do tipo secundum. Os primeiros 54 casos foram realizados no coração parado e os 106 casos subsequentes no coração batendo. A anuloplastia concomitante da válvula tricúspide foi realizada em 7% e 10% dos grupos de coração parado e coração batendo, respectivamente. Nenhuma mortalidade ou complicação séria foi relatada e nenhuma conversão para toracotomia ou esternotomia mediana foi necessária. Os tempos operatório e de CPB foram significativamente menores no grupo de coração batendo. A ecocardiografia pós-operatória não detectou CIA residual em nenhum paciente. Os autores comentaram sobre a conduta segura, eficaz e confiável do fechamento de CIA, especificamente no coração batendo.

Em um relatório de 23 anos sobre a ressecção de tumores cardíacos primários em 228 pacientes, Li et al[27] relataram que, na coorte, houve 156 operações abertas tradicionais, 60 ressecções robóticas de neoplasias e 12 procedimentos realizados por minitoracotomia. Mixoma foi a lesão mais prevalente (94,8%) e o restante estava relacionado a fibromas (1,3%) e lipomas (0,9%). Não houve mortalidade e nenhuma morbidade pós-operatória significativa. O tempo de CPB foi maior no grupo de minitoracotomia do que nos outros dois grupos. Não houve diferenças relevantes nos tempos de pinçamento cruzado ou outras complicações entre os três grupos. Não houve diferenças significativas nos principais eventos adversos entre os três grupos no acompanhamento de seis meses. Os autores comentaram sobre os resultados favoráveis da ressecção de tumores cardíacos primários e a segurança das abordagens minimamente invasivas e robóticas.

Na série de implantes de eletrodos ventriculares esquerdos guiados por robótica, Amraoui et al[28] relataram que 21 pacientes – que tiveram falha prévia com implante de eletrodos no seio coronário ou não responderam à terapia convencional de ressincronização cardíaca – foram submetidos a implante de eletrodos ventriculares esquerdos robóticos. O implante bem-sucedido foi conduzido em todos os pacientes. Não houve mortalidade periprocedimental e nenhuma complicação significativa. Os limiares de estimulação ventricular esquerda foram excelentes e permaneceram estáveis no acompanhamento de um ano. Os autores constataram que a técnica robótica de implante de eletrodos é segura e eficaz, sendo uma nova alternativa ou promissora quando as técnicas convencionais não são adequadas.

5. DESENVOLVIMENTOS EM ROBÓTICA

Como um campo de inovação e pesquisa em constante evolução, há inúmeros desenvolvimentos na área da robótica médica. O desenvolvimento mais significativo é o conceito de automação, possivelmente o próximo grande salto mais lógico na robótica. Em 2017, o braço robótico ortopédico Mako® foi introduzido, sendo uma das primeiras tentativas de quase automação na robótica cirúrgica. Usando a tomografia computadorizada do paciente, o dispositivo pré-planeja precisamente a substituição da articulação, ao mesmo tempo em que é capaz de fazer ajustes em tempo real durante a operação. Essa tecnologia tem muito pouca aplicabilidade na área de cirurgia cardíaca atualmente[29].

Relacionado à automação está o conceito de encaixe perceptual, que é uma abordagem ao controle sinérgico, com o objetivo de alcançar controle compartilhado perfeito

entre o cirurgião e o robô. A teoria se baseia na aquisição de conhecimento do comportamento motor e perceptual específico do sujeito por meio de sensoriamento in-situ[29].

Na cirurgia cardíaca, um avanço significativo em robótica foi o conceito de robôs montados em órgãos. O objetivo de evitar CPB e realizar cirurgia minimamente invasiva com o coração batendo tem sido dificultado por questões relacionadas à manipulação segura do coração e comprometimento hemodinâmico. Uma unidade robótica autônoma ou um sistema modular conectado à mesa de operação encontrará problemas semelhantes em relação à cirurgia com o coração batendo em termos de acesso, manipulação, hemodinâmica e compensação do movimento do tecido cardíaco. Consequentemente, robôs montados em órgãos estão em desenvolvimento. Esses sistemas altamente flexíveis são projetados para entrada subxifoide e aderem ao exterior do coração, movendo-se livremente com ele. Isso elimina a necessidade de manipulação do coração e a dificuldade da cirurgia no coração batendo[30-32].

Exemplos desses dispositivos incluem o Lamprey, um dispositivo passivo que pode ser reposicionado, o HeartLander, um robô rastejante semelhante a uma lagarta, e Cerberus, um manipulador triangular flexível implantável com uma cabeça injetora móvel. Um requisito tanto para a implantação de robôs montados em órgãos quanto para a robótica tradicional é o conceito de rastreamento. A telemanipulação precisa em um coração batendo requer previsão do movimento do tecido cardíaco, controle robótico e compensação do movimento do tecido cardíaco. Vários dispositivos de rastreamento diferentes estão em desenvolvimento, incluindo sistemas baseados em strain gauge, sensores acelerômetros, sensores sonomicrométricos e dispositivos infravermelhos[30-32].

6. TREINAMENTO

A cirurgia robótica é mais desafiadora tecnicamente e conceitualmente diferente das técnicas abertas tradicionais. A transição da esternotomia para a cirurgia de acesso por porta requer a adoção de um conjunto de habilidades completamente novo, além de familiaridade com a tecnologia. Desde o seu início, tem havido uma adoção lenta de técnicas robóticas em cirurgia cardíaca. Pode-se supor que isso esteja relacionado a custo; necessidade de recursos institucionais e infraestrutura significativos; demandas técnicas; e, mais importante, a falta de treinamento[33].

Para abordar a escassez na exposição à cirurgia cardíaca robótica e a incerteza de iniciar um programa de robótica, um grupo de trabalho de cirurgiões cardíacos robóticos experientes elaborou um caminho potencial e um conjunto de recomendações para cirurgiões individuais e programas cirúrgicos para começar ou participar da cirurgia cardíaca robótica. Juntos, eles elaboraram um conjunto de critérios, incluindo[33]:

- comprometimento institucional, líderes individuais, equipes dedicadas – da equipe cirúrgica cardíaca robótica
- competência em técnicas abertas e minimamente invasivas – em relação à experiência do cirurgião; e
- protocolos de consentimento robustos.

O relatório também se concentrou na importância da educação específica sobre procedimentos e dispositivos, incluindo treinamento formal com o equipamento, as técnicas e a necessidade de bolsas dedicadas para consolidar o aprendizado[33].

7. DISSEMINAÇÃO DA INOVAÇÃO E BASE DE EVIDÊNCIAS

Um crescente corpo de evidências tem demonstrado a segurança e a viabilidade da cirurgia cardíaca robótica em casos selecionados, embora ainda falte uma base de evidências robusta para sua eficácia comparativa em relação às abordagens não robóticas (abertas e minimamente invasivas). Várias barreiras foram colocadas para inviabilizar os RCTs em cirurgia, incluindo a avaliação da robótica em cirurgia cardíaca[35].

Apesar da falta de evidências sobre a superioridade clínica e do fato de que a cirurgia cardíaca robótica tem consistentemente demonstrado ser mais cara e demorada, em comparação com as abordagens convencionais, a cirurgia cardíaca representa um dos maiores mercados no campo da cirurgia robótica[34,36,37]. Assim, torna-se aparente que a difusão da cirurgia cardíaca robótica ultrapassou as evidências que a sustentam[38]. Somente nos Estados Unidos, mais de 1.700 procedimentos cardíacos são realizados anualmente, sem declínio observado na última década[39]. Além disso, de todos os reparos de válvula mitral minimamente invasivos, 35,5% são realizados roboticamente, indicando a alta taxa de penetração dessa tecnologia na cirurgia cardíaca minimamente invasiva[40].

Várias razões foram utilizadas para o desequilíbrio entre a implementação e a base de evidências associada na cirurgia cardíaca robótica[41]. Na ausência de evidências de superioridade, o principal impulsionador da difusão está relacionado ao marketing[42]. De fato, a estratégia de marketing da indústria robótica não só tem sido intensa, mas também se adaptou ao longo dos anos para atingir não apenas os cirurgiões, mas também os pacientes, com o objetivo de aumentar a demanda[43,44]. Foi relatado que tanto os cirurgiões quanto os pacientes adotam novas tecnologias antes que seus pontos fracos e fortes sejam totalmente compreendidos, com a cirurgia robótica considerada um excelente exemplo desse fenômeno. Assim, quando se trata de novas tecnologias cirúrgicas, a percepção pode atuar como um maior impulsionador do que as evidências[45].

A segunda razão para o desequilíbrio entre implementação e evidência pode estar relacionada às dificuldades associadas à avaliação de dispositivos médicos. As inúmeras barreiras aos RCTs cirúrgicos também são reconhecidas por órgãos reguladores, que, como resultado, são geralmente satisfeitos por estudos clínicos de pequena escala e não randomizados para autorizar a aprovação de mercado[35,42]. Ao mesmo tempo, o desempenho do dispositivo médico depende da habilidade e experiência do operador, confundindo ainda mais o papel dos ensaios comparativos (incluindo RCTs) neste contexto[46].

A terceira razão está relacionada à curta vida útil dos produtos de dispositivos médicos inovadores, incluindo a robótica. A geração de evidências de alto nível requer tempo, mas a natureza dinâmica do setor tornaria a tecnologia redundante antes que sua eficácia a longo prazo fosse conhecida. Consequentemente, e em contraste com outros setores de saúde menos complexos, como a indústria farmacêutica, as evidências podem realmente seguir a implementação, o que é precisamente o caso da robótica em cirurgia cardíaca[47].

Para equilibrar a necessidade de maior rigor na avaliação e vigilância de dispositivos médicos complexos, a FDA introduziu um plano de vigilância pós-comercialização de dispositivos médicos, conhecido como Medical Device Epidemiology Network[48]. A vigilância pós-comercialização oferece a oportunidade de superar limitações, alavancando a inteligência gerada pela análise de big data ao extrair, de vários conjuntos de dados do mundo real, incluindo registros nacionais e internacionais, informações de reivindicações e registros eletrônicos de saúde[49].

Ferramentas de aprendizado de máquina podem ser aplicadas para complementar métodos analíticos tradicionais e fornecer respostas personalizadas, baseadas em evidências e em tempo real. Dessa forma, a lacuna entre implementação e evidência pode ser preenchida sem atrasar o processo ou comprometer a segurança do paciente[50]. Uma infraestrutura de registro internacional para vigilância pós-comercialização de dispositivos cardiovasculares foi estabelecida em 2011, pela FDA, embora ainda não haja um registro internacional dedicado para robótica em cirurgia cardíaca[48].

REFERÊNCIAS

1. Carpentier A, Loulmet D, Aupecle B et al Computer assisted open heart surgery. First case operated on with success. C R Acad Sci III 1998; 321: 437–442.

2. Carpentier A, Loulmet D, Aupecle B et al. Computer-assisted cardiac surgery. Lancet 1999; 353: 379–380.

3. Mohr FW, Onnasch JF, Falk V et al. The evolution of minimally invasive valve surgery – 2-year experience. Eur J Cardiothorac Surg 1999; 15: 233–238.

4. Mohr FW, Falk V, Diegeler A et al. Computerenhanced coronary artery bypass surgery. J Thorac Cardiovasc Surg 1999; 117: 1,212–1,214.

5. Loulmet D, Carpentier A, d'Attellis N et al. Endoscopic coronary artery bypass grafting with the aid of robotic assisted instruments. J Thorac Cardiovasc Surg 1999; 118: 4–10.

6. Reichenspurner H, Damiano RJ, Mack M et al. Use of the voice controlled and computerassisted surgical system ZEUS for endoscopic coronary artery bypass grafting. J Thorac Cardiovasc Surg 1999; 118: 11–16.

7. Falk V, Walther T, Autschbach R et al. Robotassisted minimally invasive solo mitral valve operation. J Thorac Cardiovasc Surg 1998; 115: 470–471.

8. Nifong LW, Chu VF, Bailey BM et al. Robotic mitral valve repair: experience with the da Vinci system. Ann Thorac Surg 2003; 75: 438–442.

9. Nifong LW, Chitwood WR, Pappas PS et al. Robotic mitral valve surgery: a United States multicenter trial. J Thorac Cardiovasc Surg 2005; 129: 1,395–1,404.

10. Deeba S, Aggarwal R, Sains P et al. Cardiac robotics: a review and St Mary's experience. Int J Med Robot 2006; 2: 16–20.

11. Falk V, McLoughlin J, Guthart G et al. Dexterity enhancement in endoscopic surgery by a computer controlled mechanical wrist. Minim Invasive Ther Allied Technol 1999; 8: 235–242.

12. Gupta V, Reddy NP, Batur P. Forces in laparoscopic surgical tools. Presence 1997; 6: 218–228.

13. Macedo JA, Kaber DB, Endsley MR et al. The effect of automated compensation for incongruent axes on teleoperator performance. Hum Factors 1998; 40: 541–553.

14. Hanna GB, Cuschieri A. Influence of the optical axis-to-target view angle on endoscopic performance. Surg Endosc 1999; 4: 371–374.

15. Taylor RH, Lavallee S, Burdea GC et al. Computer-integrated Surgery: Technology and Clinical Applications. Cambridge, MA: Massachusetts Institute of Technology Press; 1996. 16. Vannier MW, Haller JW. Navigation in diagnosis and therapy. Eur J Radiol 1999; 31: 132–140.

16. Vannier MW, Haller JW. Navigation in diagnosis and therapy. Eur J Radiol 1999;
31: 132–140.

17. Ishikawa N, Watanabe G. Robot-Assisted Cardiac Surgery. Ann Thorac Cardiovasc Surg 2015;21(4).

18. Gillinov AM, Mihaljevic T, Javadikasgari H et al. Early results of robotically assisted mitral valve surgery: analysis of the first 1000 cases. J Thorac Cardiovasc Surg 2018; 155: 82–91.

19. Murphy DA, Moss E, Binongo J et al. The expanding role of endoscopic robotics in mitral valve surgery: 1257 consecutive procedures. Ann Thorac Surg 2015; 100: 1,675–1,681.

20. Murphy DA, Moss E, Miller J, Halkos ME. Repeat robotic endoscopic mitral valve operation: a safe and effective strategy. Ann Thorac Surg 2018; 105: 1,704–1,709.

21. Goodman A, Koprivanac M, Kelava M et al. Robotic mitral valve repair: the learning curve. Innovations 2017; 12: 390–397.

22. Bonaros N, Schachner T, Lehr E et al. Five hundred cases of robotic totally endoscopic coronary artery bypass grafting: predictors of success and safety. Ann Thorac Surg 2013; 96: 803–812.

23. Leonard JR, Rahouma M, Abouarab AA et al. Totally endoscopic coronary artery bypass surgery: a meta-analysis of the current evidence. Int J Cardiol 2018; 261: 42–46.

24. Wang S, Zhou J, Cai JF. Traditional coronary artery bypass graft versus totally endoscopic coronary artery bypass graft or robot-assisted coronary artery bypass graft – meta-analysis of 16 studies. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2014; 18: 790–797.

25. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. N Eng J Med 2009; 360: 961–972.

26. Xiao C, Gao C, Yang M et al. Totally robotic atrial septal defect closure: 7-year single-institution experience and follow-up. Interact Cardiovasc Thorac Surg 2014; 19: 933–937.

27. Li S, Gao Ch. Surgical experience of primary cardiac tumours: single-institution 23-year report. Med Sci Monit 2017; 23: 2,111–2,117.

28. Amraoui S, Labrousse L, Sohal M et al. Alternative to left ventricular lead implantation through the coronary sinus: 1-year experience with a minimally invasive and robotically guided approach. Europace 2017; 19: 88–95.

29. Sandle P, Hirschler B. Robotic knee surgery competition heats up. Scientific American 2017. Disponível em: https://www.scientificamerican.com/article/robotic-knee-surgery-competition-heats-up

30. Wood NA, Schwartzman D, Zenati MA, Riviere CN. Physiological motion modeling for organ-mounted robots. Int J Med Robot 2017; 13(4).

31. Patronik NA, Ota T, Riviere CN. Synchronization of epicardial crawling robot with heartbeat and respiration for improved safety and efficiency of locomotion. Int J Med Robot 2012; 8: 254–266.

32. Costanza AD, Breault MS, Wood NA et al. Parallel force/position control of an epicardial parallel wire robot. IEEE Robot Autom Lett 2016; 1: 1,186–1,191.

33. Rodriguez E, Nifong LW, Bonatti J et al. Pathway for surgeons and programs to establish and maintain a successful robotic-assisted adult cardiac surgery program. Ann Thorac Surg 2016; 102: 340–344.

34. Garas G, Cingolani I, Panzarasa P et al. Network analysis of surgical innovation: measuring value and the virality of diffusion in robotic surgery. PLoS One 2017; 12: e0183332.

35. Garas G, Ibrahim A, Ashrafian H et al. Evidence-based surgery: barriers, solutions, and the role of evidence synthesis. World J Surg 2012; 36: 1,723–1,731.

36. Athanasiou T, Ashrafian H, Rowland SP, Casula R. Robotic cardiac surgery: advanced minimally invasive technology hindered by barriers to adoption. Future Cardiol 2011; 7: 511–522.

37. Intuitive Surgery, Inc. da Vinci Surgery. Cardiac conditions. 2018. http://www.davincisurgery.com/da-vinci-cardiac

38. Lerner JC, Robertson DC, Goldstein SM. Case studies on forecasting for innovative technologies: frequent revisions improve accuracy. Health Aff 2015; 34: 311–318.

39. Pettinari M, Navarra E, Noirhomme P, Gutermann H. The state of robotic cardiac surgery in Europe. Ann Cardiothorac Surg 2017; 6: 1–8.

40. Chitwood WR. Robotic cardiac surgery by 2031. Tex Heart Inst J 2011; 38: 691–693.

41. Wright JD. Robotic-assisted surgery: balancing evidence and implementation. JAMA 2017; 318: 1,545–1,547.

42. Wong KA, Hodgson L, Garas G et al. How can cardiothoracic and vascular medical devices stay in the market? Interact Cardiovasc Thorac Surg 2016; 23: 940–948.

43. Teece DJ. Business models, business strategy and innovation. Long Range Planning 2010; 43: 172–194.

44. Turley LW. A comparison of advertising content: business to business versus consumer services. J Advert 2013; 26: 39–48.

45. Barbash GI, Glied SA. New technology and health care costs – the case of robot-assisted surgery. N Engl J Med 2010; 363: 701–704.

46. World Health Organization. Increasing Complexity of Medical Technology and Consequences for Training and Outcome of Care. Medical Devices: Managing the Mismatch. Geneva: WHO; 2010.

47. Avorn J. Regulation of devices. BMJ 2010; 341: c5730.

48. Sedrakyan A, Marinac-Dabic D, Holmes DR. The international registry infrastructure for cardiovascular device evaluation and surveillance. JAMA 2013; 310: 257–259.

49. Resnic FS, Normand SL. Postmarketing surveillance of medical devices – filling in the gaps. N Engl J Med 2012; 366: 875–877.

50. Ross JS, Bates J, Parzynski CS et al. Can machine learning complement traditional medical device surveillance? A case study of dual-chamber implantable cardioverter-defibrillators. Med Devices 2017; 10: 165–188.

CARDIOTOXICIDADE DAS TERAPIAS ANTINEOPLÁSICAS: DESAFIOS E PERSPECTIVAS NA PRÁTICA CARDIOLÓGICA

Claudina Mendes Horevicht;
Angelo Alencar Mello;
Elen Silveira Yaginuma;
Gabriela Bonilha Nogueira;
José Roberto Britto Lopes;
Luis Henrique Silveira Moreira;
Pablo Cezar Carvalho;
Steffany Carmo Royer;
Anderson Augusto Mesquita de Oliveira;
Andressa Braga Barros

Resumo As terapias antineoplásicas, fundamentais no tratamento de diversos tipos de câncer, têm apresentado importantes implicações na saúde cardiovascular dos pacientes oncológicos. Com o avanço dos tratamentos oncológicos, incluindo quimioterapia, radioterapia, terapias-alvo e imunoterapia, aumentou-se significativamente a sobrevida dos pacientes, ao custo, muitas vezes, de efeitos adversos cardiovasculares relevantes. A cardiotoxicidade associada a essas terapias tornou-se um desafio clínico crescente, exigindo a atenção de cardiologistas, especialmente no contexto da cardio-oncologia. As manifestações cardiovasculares variam de acordo com o tipo de agente terapêutico utilizado. Antraciclinas, por exemplo, são notoriamente associadas à disfunção ventricular esquerda e insuficiência cardíaca. Inibidores da tirosina quinase podem provocar hipertensão arterial, enquanto a imunoterapia pode desencadear miocardite, pericardite e arritmias, muitas vezes com desfechos graves. A radioterapia, particularmente quando direcionada à região torácica, pode causar doença arterial coronariana, fibrose miocárdica e valvopatias. A detecção precoce e o monitoramento contínuo da função cardiovascular são cruciais para minimizar os danos e possibilitar a continuidade segura do tratamento oncológico. Métodos como ecocardiografia com strain longitudinal global, biomarcadores cardíacos (troponina, BNP/NT-proBNP) e ressonância magnética cardíaca são ferramentas valiosas para a estratificação de risco e seguimento desses pacientes. O manejo da cardiotoxicidade envolve estratégias preventivas, como ajuste de dose, uso de agentes cardioprotetores (ex.: dexrazoxano), e, em alguns casos, a interrupção temporária ou definitiva da terapia antineoplásica. A abordagem multidisciplinar, envolvendo oncologistas e cardiologistas, é essencial para o equilíbrio entre eficácia oncológica e preservação da função cardiovascular. Assim, compreender os mecanismos de cardiotoxicidade e adotar protocolos de vigilância personalizados é fundamental para a prática clínica moderna, visando melhorar a qualidade de vida e o prognóstico de longo prazo dos pacientes oncológicos.

Palavras-chave: Neoplasias. Cardiopatias. Cardiotoxicidade. Quimioterapia antineoplásica. Cuidados cardiovasculares em oncologia.

1. INTRODUÇÃO

A introdução de medicamentos antineoplásicos tem sido um ponto de virada para a melhora do prognóstico em pacientes oncológicos. Porém, um grande número de agentes quimioterápicos tem efeitos cardiovasculares adversos, levando ao início agudo ou tardio de disfunção cardíaca, comumente referida como cardiotoxicidade. Embora a definição de cardiotoxicidade não seja universalmente aceita, na prática clínica, ela comumente indica um declínio na função cardíaca dos pacientes, medida como fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE). Várias organizações e comitês clínicos definiram a cardiotoxicidade usando diferentes alterações de limiar na FEVE[1].

O tratamento com antraciclinas, ou seja, a classe de medicamentos quimioterápicos que gerou mais preocupações sobre cardiotoxicidade, está associado a uma incidência de disfunção cardíaca que varia entre 2% e 48%[2-7]. O Cardiac Review and Evaluation Committee (CREC), um estudo retrospectivo que avaliou a cardiotoxicidade do agente anti-HER2 trastuzumabe, com ou sem tratamento concomitante com antraciclina, definiu cardiotoxicidade como uma redução da FEVE de pelo menos 5% para menos de 55%, com sinais ou sintomas de

insuficiência cardíaca congestiva (ICC), ou uma diminuição da FEVE de pelo menos 10% para menos de 55% sem sinais ou sintomas associados[8].

Embora a avaliação da FEVE seja um procedimento clínico bem estabelecido para o reconhecimento precoce de efeitos colaterais cardiotóxicos, prevenindo danos cardíacos irreversíveis e insuficiência cardíaca (IC), uma redução da FEVE pode não ser um parâmetro eficaz para detectar uma disfunção miocárdica subclínica, que posteriormente evolui para uma ICC sintomática[9,10].

Durante as últimas décadas, os efeitos cardiotóxicos de várias classes de medicamentos quimioterápicos, como antraciclinas, fluoropirimidinas, taxanos e agentes alquilantes, e de terapias direcionadas, a exemplo de anticorpos monoclonais e inibidores de quinase, foram documentados, e os mecanismos moleculares subjacentes foram investigados para sugerir e desenvolver estratégias potenciais para evitar ou reduzir esses efeitos. Com base na análise fisiopatológica retrospectiva de pacientes com câncer e IC após quimioterapia, os efeitos colaterais cardiotóxicos podem ser definidos como irreversíveis (tipo I) ou reversíveis (tipo II)[11,12].

A cardiotoxicidade irreversível (tipo I) é observada em regimes anticâncer que causam lesão e perda de miócitos cardíacos. Esses efeitos são observados principalmente após a administração de antraciclinas e medicamentos alquilantes, e em menor grau com fluoropirimidinas. De acordo com a classe de agentes anticâncer, os mecanismos subjacentes podem envolver mecanismos intrínsecos e/ou indiretos do cardiomiócito. Por exemplo, as antraciclinas estão associadas a uma alta incidência de IC, como consequência de danos cardíacos irreversíveis por meio do comprometimento dos mecanismos dos cardiomiócitos, levando à morte celular[13-15].

Apesar da administração de drogas alquilantes e fluoropirimidinas também causar morte de cardiomiócitos e, com isso, danos cardíacos irreversíveis, o mecanismo principal parece ser mediado por uma disfunção da vasculatura e/ou isquemia tromboembólica. Os agentes anticâncer também podem prejudicar a função dos cardiomiócitos sem induzir a morte celular. Esse tipo de disfunção cardíaca é reversível e está associado a uma menor incidência de IC (cardiotoxicidade tipo II). Mecanicamente, foi sugerido que a cardiotoxicidade reversível pode ser consequente à desregulação dos mecanismos intrínsecos dos cardiomiócitos e/ou alteração de outras populações cardíacas e fatores extracelulares, em particular fatores parácrinos, influenciando por sua vez a função dos cardiomiócitos[4].

Os anticorpos monoclonais direcionados ou inibidores da tirosina quinase (TKIs) são tipicamente associados a danos cardíacos reversíveis, e seus efeitos adversos resultam do comprometimento da sinalização de fatores cardioprotetores para cardiomiócitos, como a Neuregulina-1 (NRG1), ou para outras populações de células cardíacas, como o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e o fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF)[13,16].

A compreensão dos diferentes mecanismos celulares e moleculares pelos quais classes comuns de quimioterapia e medicamentos de terapia direcionada induzem efeitos cardiotóxicos é essencial para o desenvolvimento de estratégias eficientes de prevenção, detecção precoce e tratamento. Várias abordagens terapêuticas já foram propostas para lidar com os efeitos colaterais cardiotóxicos das terapias anticâncer, incluindo medicamentos quelantes de ferro, β-bloqueadores, inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona, inibidores do cotransportador de sódio-glicose-2 (SGLT2), inibidores seletivos da corrente de sódio de entrada tardia (INaL), inibidores da fosfodiesterase-5, agentes metabólicos, estatinas e fatores de crescimento[17].

2. COMPLICAÇÕES CARDIOVASCULARES E TERAPIAS ANTICANCERÍGENAS

2.1. Quimioterapia convencional

2.1.1 Mecanismos de cardiotoxicidade induzida por antraciclina

Antraciclinas, um dos exemplos mais representativos de quimioterapias, separadas do micróbio do solo Streptomyces peucetius var. caesius são uma classe de antibióticos citostáticos que podem dificultar a síntese de DNA e RNA, ao se incorporarem em pares de bases, para formar complexos estáveis e suprimir a atividade da topoisomerase (Top) II, dando origem a danos no DNA e inibindo a proliferação e o metabolismo celular[18]. O Top IIβ desempenha um papel relevante na regulação do DNA, ao facilitar quebras temporárias de fita simples ou dupla durante processos vitais, como replicação, transcrição, recombinação e remodelação da

cromatina do DNA. A ligação da doxorrubicina ao DNA e às isoformas do Top II leva à formação de um complexo ternário que concentra Top II, doxorrubicina e DNA, resultando na indução de quebras de fita dupla do DNA[19].

O dexrazoxano é o medicamento mais promissor aprovado para a prevenção da cardiotoxicidade induzida por antraciclina, e seus efeitos cardioprotetores são dependentes do Top IIβ[20]. Como medicamentos antitumorais de amplo espectro e eficaz, as antraciclinas são prescritas para tratar tumores sólidos e malignidades hematológicas. Mas, elas também são bem conhecidas por sua cardiotoxicidade[21].

Seus mecanismos de cardiotoxicidade tendem a ser altamente complexos e, atualmente, é claro que as antraciclinas induzirão danos aos miócitos por meio da geração de radicais livres[21]. Por exemplo, a doxorrubicina causa acúmulo de radicais livres nos cardiomiócitos por meio de uma série de reações, levando à peroxidação lipídica da membrana celular, danos ao retículo endoplasmático, mitocôndrias e ácido nucleico, além de causar séria perda de efluentes de cálcio no retículo sarcoplasmático. Os mecanismos de cardiotoxicidade também podem envolver o acúmulo de doxorrubicinol, que é um metabólito da doxorrubicina nos cardiomiócitos e nas citocinas pró-inflamatórias circulantes[22].

2.1.2 Cardiotoxicidade das antraciclinas

A cardiotoxicidade causada por antraciclinas pode ser classificada em aguda ou crônica, sendo a toxicidade crônica a manifestação mais prevalente e importante. A cardiotoxicidade aguda também é dividida em toxicidade aguda ou subaguda, enquanto a crônica é classificada em dois tipos, de início precoce e de início tardio. Essa progressão representa um continuum e não apenas fases distintas, o que fornece uma compreensão mais abrangente de sua fisiopatologia. A lesão inicial infligida às células do miocárdio, embora muitas vezes não reconhecida, foi documentada. Essa lesão diminui a reserva cardíaca e prepara o cenário para estressores subsequentes, que gradualmente levam à descompensação cardíaca e a vários graus de disfunção. Esse comprometimento cardíaco progressivo e cumulativo pode contribuir para o início tardio da disfunção cardíaca relacionada à terapia do câncer[23,24].

A cardiotoxicidade aguda é rara e ocorre dentro de uma semana após uma única injeção de antraciclinas ou um curso de terapia. Pode se manifestar como atividade elétrica cardíaca instantânea anormal, miocardite, arritmias, pericardite, troponina elevada ou IC aguda[23,24]. Alterações no ECG foram observadas em 20% a 30% dos pacientes. Arritmias, incluindo taquicardia supraventricular, ventricular e limítrofe, acometeram 0,7% dos pacientes, enquanto arritmias mais graves, como fibrilação atrial ou flutter atrial, foram menos comuns[25]. Em um estudo retrospectivo de 64 pacientes com câncer de mama em estágio inicial, os resultados sugeriram que, em todos os três grupos, a incidência de anormalidades no ECG atingiu o pico durante a reação tóxica aguda – dentro de uma semana após a conclusão da quimioterapia – e o nível de troponina T cardíaca (cTnT) dentro de uma semana após a quimioterapia foi maior do que em vários pontos de tempo um ano após a quimioterapia[26].

A cardiotoxicidade progressiva crônica de início precoce se refere à cardiotoxicidade detectada no prazo de um ano após a conclusão da quimioterapia e pode continuar a progredir após a cessação do tratamento quimioterápico. A de início tardio ocorre dentro de décadas após a quimioterapia com um início insidioso. Uma vez que ocorre a lesão miocárdica aguda inicial, a função ventricular diminui de forma irreversível e pode se manifestar como arritmias, cardiomiopatia e IC. Em relação à quimioterapia adjuvante para carcinoma de mama, a incidência de ICC após tratamento com antraciclina varia de 0% a 1,6%, chegando a até 2,1% entre pacientes tratados com doxorrubicina e paclitaxel sequencial[27].

Hershman et al[28] avaliaram a cardiotoxicidade da doxorrubicina em pacientes idosos com linfoma e analisaram a associação entre doxorrubicina e ICC estabelecendo modelos de riscos proporcionais de Cox. Foi provado que a aplicação de doxorrubicina pode aumentar o risco de desenvolver ICC em 29%. Entre os pacientes que usam terapia com doxorrubicina, 74% dos sobreviventes não sofreram de ICC, enquanto a proporção de pacientes sem doxorrubicina foi de 79% em um período de oito anos.

2.1.3 Gestão e acompanhamento da cardiotoxicidade induzida por antraciclinas

Os fatores de risco associados às antraciclinas podem ser divididos em duas categorias: fatores de risco relacionados ao paciente e fatores de risco relacionados ao tratamento[29]. Os fatores de risco relacionados ao paciente incluem quase todos os fatores de risco para danos cardíacos, como doença cardiovascular preexistente, histórico familiar de doença cardiovascular, idade (<5 ou >65 anos), sexo feminino e estilo de vida pouco saudável,

incluindo tabagismo e consumo excessivo de álcool. Os fatores de risco relacionados ao tratamento incluem a dose cumulativa de antraciclinas, que é considerada a mais importante entre todos os fatores de risco, combinação com outros tratamentos, como, por exemplo, trastuzumabe, radioterapia torácica ou mediastinal e ciclofosfamida, e administração rápida de antraciclinas. Os sobreviventes de câncer que estão em risco devem ser submetidos a exames regulares para fatores de risco cardiovascular tradicionais[30].

2.2 Radioterapia

2.2.1 Mecanismo de cardiotoxicidade induzida por radioterapia

A radioterapia pode gerar cardiotoxicidade ou doença cardíaca induzida por radiação, causada pela ruptura da integridade da barreira endotelial pela radiação, que induz uma série de reações, como estresse oxidativo, regulação positiva de fatores inflamatórios/pró-fibróticos, deposição de colágeno, proliferação de cardiomiócitos, miofibroblastos e células endoteliais. Resulta em aumento da espessura íntima-média, lesões da parede arterial e aterosclerose acelerada[31]. Também induz a diminuição na densidade microvascular, o que leva à isquemia miocárdica, estresse oxidativo e morte celular[32].

Cardiomiócitos danificados e mortos são varridos por macrófagos e substituídos por amiloide e fibrina, então ocorre calcificação ou cicatrização. Alguns experimentos com animais mostram que a radiação pode afetar a função mitocondrial por meio da via Nrf2, e o aumento no número de mastócitos pode desempenhar um papel protetor na ruptura da integridade da barreira endotelial pela radiação[33]. Essas alterações eventualmente levam à isquemia miocárdica, IC, arritmia, movimento anormal da parede cardíaca e, em alguns casos, pericardite e doença valvar[34,35].

2.2.2 Cardiotoxicidade da radioterapia no câncer de mama

A radioterapia é uma terapia essencial para o câncer de mama. Darby et al[35] sugeriram que a radioterapia aumentou o risco de eventos coronários adversos primários em pacientes com câncer de mama, com quase metade do aumento ocorrendo dentro de 10 anos após o tratamento e durando até 30 anos após o tratamento. Quando a dose cardíaca média (MHD) foi de 4,9 Gy, o risco de eventos coronários foi proporcional à MHD, e o risco subiu em 7,4% por Gy em média. Um estudo validou e aprimorou ainda mais o modelo de predição, descobrindo que a incidência cumulativa de eventos coronários maiores aumentou em 16,5% por Gy de MHD ao longo de nove anos após o tratamento[36].

No entanto, essa relação linear entre a incidência de doença cardíaca e MHD nem sempre parece ser consistente, sendo razoável considerar que doses subestruturais cardíacas específicas refletem melhor a correlação entre radiação e cardiotoxicidade. Além disso, o aumento da MHD pode ser o resultado de um aumento na dose subestrutural média. Por exemplo, a dose ventricular direita tem ligações estreitas com a MHD e a incidência de doenças cardíacas adversas foi maior quando a dose média do vaso descendente anterior esquerdo excedeu 2,8 Gy[37,38].

2.2.3 Cardiotoxicidade da radioterapia no linfoma de Hodgkin

Semelhante ao câncer de mama, pacientes com linfoma de Hodgkin apresentam cardiotoxicidade após radioterapia. Van Nimwegen et al[39] foram os primeiros a demonstrar uma relação linear entre MHD e o risco de eventos coronários em sobreviventes de linfoma de Hodgkin, com um aumento de 1 Gy em MHD relacionado a um crescimento de 7,4% no risco geral de doença cardíaca coronária.

Um estudo de acompanhamento de sobreviventes pediátricos da doença de Hodgkin, submetidos à radioterapia mediastinal, revelou que doença cardíaca sintomática/assintomática ocorreu em 50 de 1132 pacientes após o tratamento, com defeitos valvares sendo a manifestação cardiotóxica mais comum (, seguidos por doença arterial coronariana, cardiomiopatia, distúrbios de condução e anormalidades pericárdicas. Os resultados também consideraram que a utilização de doses menores de radioterapia poderia diminuir a incidência de doenças cardíacas[40].

2.2.4 Cardiotoxicidade da radioterapia no câncer de pulmão de células não pequenas

A radioterapia também é uma abordagem importante para pacientes que sofrem de câncer de pulmão de células não pequenas (CPNPC). Pesquisadores sugeriram que a incidência de eventos cardíacos de grau ≥ 3 em pacientes com CPNPC localmente avançado excedeu 10% em dois anos após receber radioterapia[41]. Atkins et al [42] conduziram um estudo retrospectivo,

envolvendo 748 pacientes com CPNPC localmente avançado, que indicou que a incidência cumulativa de eventos cardiovasculares adversos maiores (MACE) foi de 5,8% e a mortalidade por todas as causas superior a 71,3% em dois anos de acompanhamento, sendo o risco de MACE intimamente relacionado ao MHD.

Em outra análise retrospectiva, de 701 indivíduos diagnosticados com CPNPC localmente avançado, o MHD excedendo 7 Gy foi relacionado a um aumento na incidência de MACE em um ano e mortalidade por todas as causas em dois anos[43]. A prevalência de complicações cardíacas em pacientes com câncer de pulmão foi de cerca de 25% a 30%, sugerindo que uma proporção significativa de pacientes com câncer de pulmão pode ter maior probabilidade de desenvolver MACE após radioterapia, devido a fatores de risco cardiovascular pré-existentes ou histórico de doença cardíaca ao considerar a ruptura da integridade da barreira endotelial pela radiação[44].

2.2.5 Gestão e acompanhamento da cardiotoxicidade induzida pela radioterapia

Estudos de coorte demonstraram que a incidência de ruptura da integridade da barreira endotelial pela radiação sintomática é baixa nos primeiros 10 anos após a radioterapia, mas exibe um aumento notável depois disso. Uma possível recomendação implica que o rastreio para ruptura da integridade da barreira endotelial pela radiação deve ser realizado a cada cinco anos ou na presença de sintomas, independentemente da duração da radioterapia. A detecção precoce de ruptura da integridade da barreira endotelial pela radiação subclínica e o início oportuno da terapia podem melhorar o prognóstico a longo prazo de sobreviventes de câncer em risco de eventos cardíacos. Portanto, os testes de rastreio podem ser realizados com mais frequência (a cada dois ou três anos) após 10 anos da radioterapia e anualmente para pacientes com alto risco de progressão da doença, como aqueles com calcificação coronária, doença valvar inicial e risco de doença arterial coronariana[45].

2.3. Terapia Alvo

2.3.1 Mecanismo de cardiotoxicidade induzida por trastuzumabe

O trastuzumabe, um anticorpo monoclonal anti-ERBB2 (receptor do fator de crescimento epidérmico 2) humanizado (mAb), é comumente administrado no tratamento do câncer de mama em ambientes clínicos, sendo usando sozinho ou com outros medicamentos, como antraciclina e paclitaxel. Pode efetivamente prolongar a sobrevivência de pacientes com câncer de mama avançado, que são HER-2 (receptor do fator de crescimento epidérmico humano-2)-positivo. Inicialmente, acreditava-se que a cardiotoxicidade causada por mAbs era semelhante às antraciclinas, mas mais tarde foi classificado como um agente Tipo II. Estudos sugeriram que, quando usado em combinação com antraciclinas, o trastuzumabe contribui e estimula a cardiotoxicidade causada por antraciclinas ao afetar vários mecanismos celulares relacionados à sobrevivência e reparo do miocárdio[46].

Atualmente, o trastuzumabe parece ter dois mecanismos possíveis para induzir cardiotoxicidade. O ERBB2 é vital para a proliferação e função dos cardiomiócitos e atua como uma coenzima de ERBB4 e NRG1, que combinadas promovem a heterodimerização de ERBB4/ERBB2 juntamente com a ativação das vias ERK-MAPK e PI3K-Akt, capazes de causar a proliferação e contração dos cardiomiócitos. O trastuzumabe afeta o crescimento, desenvolvimento, a sobrevivência e função normal dos cardiomiócitos, ao inibir a montagem de complexos-chave envolvidos neste processo, além de reduzir a capacidade dos cardiomiócitos de reagir a eventos de estresse, levando à cardiotoxicidade[47].

Os medicamentos anti-ERBB2 não são igualmente cardiotóxicos, como o lapatinibe, que bloqueia o receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) e pode causar menos efeitos cardiotóxicos do que o trastuzumabe[48]. Além disso, ele aumenta a proporção de proteínas pró-apoptóticas BCL-XS, interrompe a integridade das membranas mitocondriais e ativa as vias de apoptose[49].

2.3.2 Cardiotoxicidade do trastuzumabe

A cardiotoxicidade do trastuzumabe pode se manifestar como IC, cardiomiopatia e diminuição assintomática da FEVE, podendo até levar à insuficiência cardíaca grave ou à morte. Ensaios clínicos demonstraram uma incidência significativamente maior de cardiotoxicidade, incluindo uma redução assintomática na fração de ejeção ou insuficiência cardíaca significativa em três anos em pacientes com câncer de mama HER-2 positivo em estágio inicial, recebendo

quimioterapia combinada com trastuzumabe, em comparação com quimioterapia isoladamente[50].

A incidência de classe III ou IV da NYHA também foi de quase 4% em pacientes recebendo quimioterapia combinada com trastuzumabe, enquanto a proporção de insuficiência cardíaca classe III ou IV da NYHA em pacientes recebendo quimioterapia isoladamente foi próxima a 0%. Porém, estudos subsequentes observaram uma incidência significativamente maior de cardiotoxicidade do tratamento com trastuzumabe em comparação com ensaios clínicos anteriores, possivelmente devido a diferentes definições de doença cardiotóxica e ao fato de que os ensaios clínicos tendiam a envolver mais mulheres jovens[50].

Um estudo de 45.537 pacientes mais velhas com câncer de mama inicial descobriu que a incidência de IC ou cardiomiopatia foi de 26,7% em pacientes que receberam trastuzumabe sozinho versus 28,2% em pacientes que receberam uma combinação de antraciclina e trastuzumabe, e que indivíduos tratados apenas com antraciclina tiveram uma menor incidência, equivalente a 15,3%. O relatório destaca ainda a porcentagem de desenvolvimento de IC ou cardiomiopatia em mulheres saudáveis[51].

Em outro estudo retrospectivo, que incluiu dados de 12.500 pacientes com câncer de mama, foi sugerido que, dentro de cinco anos de tratamento, a incidência de IC ou cardiomiopatia atinge 4,3% em pacientes que recebem antraciclina sozinha, 12,1% em pacientes que recebem trastuzumabe sozinho e 20,1% em pacientes que recebem antraciclina combinada com trastuzumabe[52]. A toxicidade cardíaca também se mostrou mais óbvia em pacientes que receberam trastuzumabe e paclitaxel do que naquelas que usaram paclitaxel sozinho[53].

2.3.3 Cardiotoxicidade de outros medicamentos direcionados ao HER2

Pertuzumabe, outro mAb que tem como alvo o HER-2, também induz cardiotoxicidade. Outros agentes que têm como alvo o HER2, como pertuzumabe, lapatinibe, trastuzumabe emtansina (T-DM1) e neratinibe, demonstraram ter níveis mais baixos de cardiotoxicidade em comparação com o trastuzumabe. O pertuzumabe é frequentemente usado com trastuzumabe em terapia neoadjuvante, terapia adjuvante e terapia metastática[54].

Uma revisão sistemática e meta-análise, reunindo dados de vários estudos, não mostrou nenhuma diferença significativa no risco de disfunção sistólica ventricular esquerda assintomática/leve entre os grupos pertuzumabe e placebo, quando combinados com trastuzumabe, quimioterapia ou T-DM1, respectivamente[55]. Alguns estudos também indicaram que pertuzumabe tem pouco risco cardíaco adicional para trastuzumabe[54].

Aproximadamente 0,2% dos pacientes tratados com lapatinibe apresentaram disfunção sistólica de grau III/IV, assim como eventos cardíacos assintomáticos que ocorreram em 1,4%. Atualmente, não há evidências suficientes para finalizar a cardiotoxicidade do neratinibe e do T-DM1[56]. A incidência de eventos adversos cardíacos não pareceu se alterar em pacientes que receberam trastuzumabe anteriormente, independentemente da adição desses novos agentes direcionados[57].

2.3.4 Gestão e acompanhamento da cardiotoxicidade induzida por terapias direcionadas

Os fatores de risco mais importantes para cardiotoxicidade de medicamentos direcionados ao HER2 provavelmente são a exposição prévia a antraciclinas. Fatores de risco adicionais podem incluir idade, fatores de risco cardiovascular preexistentes, tabagismo e obesidade. Além disso, a cardiotoxicidade do trastuzumabe parece ser independente da dose acumulada, o que é diferente das antraciclinas[54].

Banke et al[58] descobriram que em quase 10.000 pacientes, com uma mediana de 5,4 anos de acompanhamento, o trastuzumabe foi associado a um risco duas vezes maior de IC tardia em comparação à quimioterapia isoladamente, apesar do baixo risco absoluto. O acompanhamento de longo prazo do estudo SAFE-HEaRt oferece informações de segurança importantes e contínuas sobre o uso da terapia direcionada ao HER2 em pacientes com função cardíaca comprometida, apesar da raridade do desenvolvimento tardio de disfunção cardíaca[59].

3. PREVENÇÃO DA CARDIOTOXICIDADE INDUZIDA POR QUIMIOTERAPIA

O risco de cardiotoxicidade deve ser estimado antes do início da quimioterapia. O risco depende do tipo de terapia usada, da presença de fatores de risco cardiovascular (CV) e da predisposição individual do paciente submetido ao tratamento. Até agora, muitas características e fatores que aumentam o risco de cardiotoxicidade foram identificados. Alguns deles são específicos para um tipo particular de medicamento anticâncer (por exemplo, antraciclinas),

embora uma grande proporção possa abranger toda a população de pacientes submetidos à quimioterapia[60].

De acordo com uma declaração de especialista, a realização de uma avaliação de risco CV basal é crítica para todos os pacientes encaminhados para terapias de câncer cardiotóxicas, de modo a prever o risco de cardiotoxicidade, estabelecer um plano de monitoramento e prevenir complicações CV. Os fatores de risco de cardiotoxicidade mais importantes incluem DCVs preexistentes, uma elevação inicial de biomarcadores cardíacos, a presença de vários fatores de risco CV e um histórico de tratamento com medicamentos anticâncer cardiotóxicos ou irradiação torácica[61].

Primeiramente, deve-se prestar mais atenção à presença de fatores de risco CV e DCVs preexistentes, com ênfase particular na hipertensão, doença arterial coronariana, disfunção assintomática do VE, IC, doença cardíaca valvular, cardiomiopatia e arritmia[60,62]. Entre eles, os fatores de risco mais fortes para o desenvolvimento de IC e sua deterioração são a idade e a disfunção VE preexistente[63]. Na sequência, o esquema de tratamento medicamentoso anticâncer, incluindo os tipos de medicamentos, suas dosagens e suas formulações, deve ser cuidadosamente planejado. Além disso, terapias usadas anteriormente, especialmente aquelas com antraciclinas e irradiação, devem ser consideradas[60].

A cardiotoxicidade é detectada por meio de vários métodos, como ecocardiografia, imagem cardíaca nuclear, imagem de ressonância magnética cardíaca (RMC) e biomarcadores cardíacos. É razoável usar um regime de quimioterapia selecionado individualmente para prevenir a cardiotoxicidade. Esses regimes são eficazes no tratamento da doença subjacente e resultam nos menores impactos adversos no sistema CV[60].

Em estudo, Russo et al[64] observaram que a redução do estresse oxidativo e a melhora da função mitocondrial, como resultado da atividade da fenilalanina-butiramida, protegem contra a cardiotoxicidade experimental da doxorrubicina , enquanto Li et al[65] relataram que um bloqueio de PI3Kγ pode simultaneamente prevenir a cardiotoxicidade induzida por antraciclina e reduzir o crescimento tumoral. Os efeitos adversos da radioterapia envolvendo o mediastino devem ser minimizados. Pacientes que desenvolvem IC ou disfunção sistólica assintomática do VE provavelmente se beneficiarão do tratamento com inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA), bloqueadores do receptor da angiotensina II e β-bloqueadores. Até o momento, a eficácia farmacológica da prevenção primária não foi confirmada em todos os pacientes submetidos à quimioterapia[60,66].

A prevenção primária da cardiotoxicidade induzida por antraciclina é controversa. O estudo Carvedilol Effect in Preventing Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity (CECCY)[67] não mostrou alterações significativas na fração de ejeção do VE durante um período de acompanhamento de seis meses em pacientes com câncer de mama HER-2 negativo. No entanto, descobriu-se que o carvedilol exerce um efeito protetor sobre a lesão miocárdica. O estudo PRevention of cArdiac Dysfunction during Adjuvant breast cancer therapy (PRADA)[68], por sua vez, não relatou efeito significativo na atenuação do declínio da fração de ejeção do VE (LVEF) com o uso de metoprolol em pacientes com câncer de mama tratados com antraciclinas como terapia adjuvante. Porém, o estudo mostrou alívio significativo no declínio da FEVE em pacientes recebendo candesartana.

A prevenção primária com β-bloqueadores e IECA também foi avaliada em pacientes com câncer de mama HER-2 positivo tratadas com trastuzumabe como parte do estudo Multidisciplinary Approach to Novel Therapies in Cardiology Oncology Research (MANtICORE)[69]. O uso profilático de bisoprolol e perindopril não foi eficaz na prevenção da remodelação do VE, mas levou à atenuação do declínio da FEVE em pacientes tratadas com trastuzumabe.

4. DIAGNÓSTICO DE CARDIOTOXICIDADE RELACIONADA A MEDICAMENTOS ANTICÂNCER

4.1. Modalidades de Imagem

A ecocardiografia desempenha um papel importante na identificação precoce e no monitoramento da cardiotoxicidade relacionada ao tratamento anticâncer. Segundo diretrizes da European Society of Cardiology (ESC) sobre tratamentos de câncer e toxicidade CV, a ecocardiografia basal deve ser realizada em todos os pacientes submetidos à terapia anticâncer potencialmente cardiotóxica. Técnicas de ecocardiografia bidimensional e tridimensional são usadas para avaliar a FEVE em pacientes específicos antes, durante e após o tratamento anticâncer. Uma redução de mais de 10% na FEVE para um valor abaixo do limite inferior da normalidade (50 a 55%) sugere a presença de disfunção cardíaca relacionada à terapia do

câncer, que deve então ser confirmada com mais imagens antes de sua categorização como sintomática ou assintomática[60].

Alterações sutis na função do VE também podem ser detectadas com o uso da ecocardiografia de rastreamento de manchas (STE) e da avaliação da deformação longitudinal global (GLS) do VE[70]. Esta técnica permite que os profissionais detectem deficiências na função sistólica do VE muito antes da FEVE diminuir. Uma redução percentual relativa de >15% no GLS do VE durante a terapia pode sugerir um risco de cardiotoxicidade[60].

Resultados do estudo Strain sUrveillance of Chemotherapy for improving Cardiovascular Outcomes (SUCCOUR)[70], que incluiu 331 pacientes tratados com antraciclina com outro fator de risco de IC, apoiam o uso do GLS do VE na vigilância da toxicidade cardíaca. A redução do GLS do VE é prognóstica de uma redução subsequente na FEVE ou disfunção cardíaca relacionada à terapia do câncer, definida como uma redução sintomática da FEVE de >5% ou uma queda assintomática na FEVE de >10%, em comparação com uma linha de base para <55%, ao longo de um período de acompanhamento de um ano[71].

Além disso, o início da terapia cardioprotetora guiado pelo GLS do VE resulta em uma redução significativamente menor na FEVE em comparação com o tratamento usual. Keramida et al[72] relataram que o GLS do ventrículo direito também pode ser usado como um marcador valioso de cardiotoxicidade. O limiar do GLS do ventrículo direito usado para diagnosticar cardiotoxicidade no estudo foi igual a uma redução relativa ≥14,8% no GLS em relação ao valor basal.

Não existem intervalos de tempo estabelecidos para monitorar pacientes quanto à disfunção cardíaca relacionada à terapia do câncer. As recomendações atuais sugerem repetir uma avaliação cardíaca a cada 2 a 3 semanas após uma ecocardiografia diagnóstica para confirmar a presença de efeitos tóxicos relacionados à quimioterapia no miocárdio[60].

A ecocardiografia também deve ser realizada em consultas de acompanhamento para monitorar a função sistólica e diastólica do paciente[73]. Não há recomendações padrão, no entanto, quanto à duração do período de observação ou à frequência da avaliação ecocardiográfica em cenários clínicos. O exame também desempenha um papel importante na detecção de outras complicações cardiovasculares associadas ao tratamento do câncer, como doença valvar cardíaca, hipertensão pulmonar e doenças pericárdicas[60].

4.2 Ressonância magnética cardíaca

A imagem de RMC é uma modalidade não invasiva que oferece imagens cardíacas com excelente qualidade e reprodutibilidade. Ela permite uma avaliação precisa da função cardíaca em pacientes em tratamento para câncer[74]. Normalmente, é usada quando outras modalidades de imagem fornecem resultados inconclusivos. A imagem de RMC é considerada um método padrão-ouro para avaliar o tamanho da câmara, morfologia e função do ventrículo direito, anormalidades do movimento da parede, função sistólica e diastólica, função valvar, massas cardíacas e o pericárdio. Também é usada para detectar cicatrizes ou fibrose[60].

A avaliação da função cardíaca usando a imagem de RMC é importante em cardiomiopatias infiltrativas, nas quais a disfunção cardíaca ocorre devido à deposição de várias substâncias patológicas no miocárdio. As cardiomiopatias infiltrativas mais observadas em pacientes tratados para neoplasias são amiloidose e hemocromatose[75]. O acúmulo de amiloides no miocárdio leva à disfunção diastólica grave, arritmias e comprometimento do fluxo sanguíneo coronário, sendo a imagem de RMC útil para estabelecer um diagnóstico de amiloidose nos estágios iniciais da doença, quando nenhum espessamento miocárdico pode ser observado ou quando a ecocardiografia é inconclusiva[74].

As características típicas da amiloidose em exames de RMC incluem um padrão global de realce tardio transmural ou subendocárdico de gadolínio, valores T1 nativos aumentados (contraste pré-gadolínio) e volume extracelular elevado no mapeamento T1 pós-contraste[73,74,76]. Além disso, a imagem de RMC pode ser usada na detecção de hemocromatose secundária em pacientes com câncer que recebem transfusões de sangue repetidas[73].

Foi observado que a sobrecarga de ferro leva à disfunção cardíaca, hepática e endócrina, e a imagem de RMC é a técnica de imagem eleita para detectar isso, pois permite uma avaliação qualitativa dos depósitos de ferro no miocárdio[74,77]. Foi demonstrado que o tempo de relaxamento T2 diminui à medida que os depósitos de ferro no miocárdio aumentam[78].

Além disso, a imagem de RMC oferece técnicas exclusivas de caracterização de tecidos, que podem desempenhar um papel significativo no diagnóstico de inflamação e edema no miocárdio para pacientes tratados para câncer. O mapeamento nativo de T1 e T2 pode ser relevante na detecção e monitoramento do envolvimento cardíaco com terapias relacionadas ao

câncer, pois fornece evidências de envolvimento inflamatório precoce, fibrose intersticial e remodelação[79].

As primeiras anormalidades cardíacas relacionadas à quimioterapia do câncer podem ser vistas com a imagem de RCM dentro de semanas após o tratamento e incluem edema miocárdico e diminuição da FEVE. Importante mencionar que em cenários crônicos, tipicamente meses a anos após a ocorrência de cardiotoxicidade relacionada à terapia do câncer, FEVE prejudicada, fibrose miocárdica e diminuição do índice de massa do VE podem ser observados. As principais limitações desta modalidade de imagem, no entanto, são a disponibilidade limitada, os longos tempos de aquisição e seu custo relativamente alto em comparação com a ecocardiografia[73].

4.3. Biomarcadores sanguíneos

Uma variedade de biomarcadores foi introduzida para melhorar o diagnóstico precoce e monitorar a cardiotoxicidade. Apenas alguns são usados no tratamento de pacientes submetidos à quimioterapia, incluindo troponina I e peptídeos natriuréticos – peptídeo natriurético tipo B (BNP) e peptídeo natriurético tipo B N-terminal pro (NT-proBNP)[60,80]. Porém, apenas alguns estudos investigaram o papel de biomarcadores cardíacos estabelecidos ou novos na estratificação de pacientes em risco[60]. A maioria encontrou uma relação significativa entre troponina I elevada e o desenvolvimento de disfunção do VE em pacientes submetidos à quimioterapia com vários medicamentos anticâncer, incluindo trastuzumabe, lapatinibe, sunitinibe e antraciclinas[80-82]. Pacientes com aumento da troponina I durante o tratamento também apresentam um risco significativamente maior de eventos CV adversos. O valor das troponinas na previsão de MACE e do risco de morte CV em pacientes tratados com TKIs, por sua vez, não foi confirmado60.

Muitos estudos demonstraram a utilidade dos peptídeos natriuréticos, especialmente antraciclinas e TKIs, na predição da cardiotoxicidade associada ao tratamento anticâncer[60,83]. No entanto, mais pesquisas são necessárias para entender melhor as fisiopatologias dos biomarcadores CV em pacientes com câncer submetidos ao tratamento anticâncer[84]. Nos últimos anos, os pesquisadores têm se concentrado na utilidade de outros biomarcadores em cardio-oncologia, incluindo os marcadores de estresse oxidativo (mieloperoxidase), em que níveis elevados se correlacionam com um risco aumentado de cardiotoxicidade[84].

Alterações em algumas expressões de microRNA também desempenham papéis importantes na cardiotoxicidade induzida por trióxido de arsênio e podem se tornar uma estratégia preventiva promissora no futuro[60]. Outros estudos confirmaram os valores preditivos de miRNAs-29b, miRNAs-499 e miRNA-1 em pacientes tratados com antraciclinas[85,86]. Alguns novos biomarcadores, incluindo DNA mt circulante, comprimento do telômero e atividade da telomerase, podem ser úteis na detecção precoce de cardiotoxicidade induzida por quimioterapia[87].

Bauckneht et al[88] realizaram tomografias por emissão de pósitrons (PET) com fluorodeoxiglicose (FDG) de neuroblastoma em modelos de camundongos e confirmaram correlações significativas entre a captação de FDG e os índices de estresse oxidativo. Esse trabalho apoia o potencial da FDG-PET como um biomarcador precoce de cardiotoxicidade relacionada à doxorrubicina. Uma quantidade limitada de dados de tomografias por emissão de pósitrons (PET) com FDG em pacientes com câncer apoia a ideia de uma mudança metabólica associada a subtipos ou terapias distintas de câncer. Embora muitos autores tenham investigado os papéis de ST-2, galactina-3 e GDF-15, estudos futuros são necessários para estabelecer suas eficiências clínicas[60].

5. COMPLICAÇÕES CARDIOVASCULARES E TERAPIA DO CÂNCER

O tratamento das complicações CV depende do seu tipo, da sua gravidade e da quimioterapia utilizada. Em alguns casos, os sintomas de cardiotoxicidade são completamente ou parcialmente reversíveis após a descontinuação da quimioterapia. Outros pacientes, no entanto, requerem tratamento de longo prazo[60].

Em qualquer caso de cardiotoxicidade, deve-se considerar a redução da dosagem, método e duração da quimioterapia ou a troca para outro medicamento com eficácia semelhante, além de quaisquer possíveis benefícios e riscos. Duas questões terapêuticas difíceis envolvem disfunção assintomática do VE (FEVE < 50%) e IC, que podem ocorrer após o tratamento não apenas com antraciclinas, mas também com outros medicamentos, como agentes alquilantes – a exemplo do trastuzumabe – ou TKIs do receptor VEGF[60,89].

Pacientes que desenvolvem IC ou disfunção sistólica assintomática do VE provavelmente se beneficiarão do tratamento com IECA, bloqueadores do receptor da angiotensina II ou β-bloqueadores[60]. Entretanto, são necessários ensaios clínicos randomizados em larga escala para confirmar esta estratégia. Pacientes que desenvolvem hipertensão arterial após tratamento com inibidores de VEGF, por sua vez, devem receber tratamento anti-hipertensivo[90].

O prolongamento do intervalo QT é uma das complicações CV mais importantes evitáveis e deve ser reconhecido em todos os pacientes submetidos a tratamento anticâncer. Existem vários fatores de risco que podem causar prolongamento do intervalo QT, incluindo medicamentos anticâncer, fatores de risco coexistentes, tratamento concomitante e efeitos colaterais associados a terapias contra o câncer. Para melhorar o gerenciamento do prolongamento do intervalo QT, é importante combinar medidas preventivas com a medição regular do intervalo QT. Em pacientes com prolongamento do intervalo QT, modificações e/ou descontinuação do tratamento podem ser sugeridas com base no grau de prolongamento do intervalo QT[90].

A cardiologia intervencionista desempenha um papel importante na cardio-oncologia. Em pacientes submetidos à terapia com fluoropirimidina (por exemplo, 5-fluorouracil), os sintomas de isquemia podem aparecer na forma de angina ou síndromes coronárias agudas e exigirem tratamento com intervenção coronária percutânea[60]. Além disso, a tomografia de coerência óptica e o ultrassom intravenoso podem fornecer informações úteis sobre a descontinuação precoce da terapia antiplaquetária dupla em pacientes com câncer e de um stent liberador de fármacos que requer cirurgia relacionada ao câncer ou outros procedimentos invasivos[91].

Dados sobre o uso de intervenções percutâneas guiadas por reserva de fluxo fracionada (FFR) e razão livre de onda instantânea (iFR) em pacientes com câncer são escassos. Considera-se, no entanto, que a implementação de FFR e iFR pode reduzir o número de intervenções coronárias desnecessárias e terapia antiplaquetária dupla, diminuindo assim o risco de complicações hemorrágicas em pacientes com câncer[91].

Pacientes com histórico de tratamento de câncer ou aqueles submetidos à terapia anticâncer que apresentam infarto agudo do miocárdio (IAM) apresentam maior carga de comorbidades em comparação àqueles sem câncer. Foi observado que a maioria dos pacientes com câncer com IAM são tratados conservadoramente sem ICP, com mortalidade hospitalar permanecendo alta e com piores desfechos clínicos em comparação aos pacientes sem câncer[60].

Uma atenção especial deve ser dada aos pacientes que apresentaram eventos tromboembólicos. O câncer é um importante fator de risco para complicações tromboembólicas, que aumentam significativamente durante o tratamento com alguns medicamentos anticâncer. É importante comparar o risco de tromboembolismo com o risco de sangramento para cada paciente individual, uma vez que os pacientes com câncer também apresentam alto risco de sangramento[60].

Definida como uma contagem de plaquetas abaixo de 100.000/mm3, a trombocitopenia é observada em 10% a 25% dos pacientes com câncer[92-94]. Segundo a Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, pacientes com câncer com trombocitopenia, submetidos a angiografia coronária, não necessitam de transfusão profilática de plaquetas, a menos que seja recomendado pela equipe de oncologia devido a uma contagem de plaquetas abaixo de 200.000/mL e um dos seguintes critérios[95]:

- alta temperatura corporal;
- leucocitose;
- rápida diminuição do número de plaquetas; ou
- outros comprometimentos da coagulação.

Uma transfusão profilática de plaquetas também pode ser recomendada se a contagem de plaquetas estiver abaixo de 20.000/mL em pacientes recebendo tratamento para tumores sólidos ginecológicos, colorretais, necróticos ou de bexiga ou melanoma. Acredita-se que uma contagem de plaquetas acima de 40.000–50.000/mL significa que é seguro realizar a maioria das intervenções coronárias em pacientes com câncer[95].

A anticoagulação em pacientes com câncer e trombocitopenia é controversa. A anticoagulação terapêutica é recomendada para tratar trombose aguda em pacientes com cânceres hematológicos e contagem de plaquetas ≥$50x10^9$/L. Em pacientes com câncer com contagem de plaquetas abaixo de $50x10^9$ /L, as doses ótimas de anticoagulação não são conhecidas, e a decisão de aplicar tratamento terapêutico deve ser feita individualmente[96,97].

Para trombocitopenia grave e trombose venosa aguda, transfusões de plaquetas, para aumentar a contagem de plaquetas acima de $5x10^9$/L, ou a colocação de um filtro de veia cava inferior recuperável, podem ser consideradas[98,99]. A decisão de reduzir a dose de heparina de baixo peso molecular (HBPM) em pacientes com câncer com tromboembolismo venoso crônico e contagem de plaquetas abaixo de $5x10^9$/L deve ser tomada individualmente, pois ainda faltam dados para dar suporte a qualquer estratégia clínica específica. No caso de tromboembolismo venoso subagudo ou crônico e contagem de plaquetas abaixo de $5x10^9$/L, deve-se considerar meia dose ou uma dose profilática de HBPM[100].

Em qualquer caso de cardiotoxicidade associada à quimioterapia, oncologistas e cardiologistas devem cooperar estreitamente com o objetivo de otimizar o tratamento oncológico, enquanto usam uma terapia eficaz e individualizada para lidar com complicações CV. Também, é importante enfatizar o papel da reabilitação cardio-oncológica (CORE) e do exercício estruturado em pacientes com câncer. Além de melhorar a capacidade circulatória e respiratória em pacientes com câncer, o CORE também visa identificar precocemente aqueles pacientes que estão em risco de desenvolver disfunção cardíaca e tratar complicações cardiovasculares associadas à terapia do câncer[101].

REFERÊNCIAS

1. Lambert J, Thavendiranathan P. Controversies in the definition of cardiotoxicity: do we care? Am Coll Cardiol. 2016. Disponível em: https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2016/07/07/14/59/controversies-in-the-definition-of-cardiotoxicity

2. Cardinale D, Iacopo F, Cipolla CM. Cardiotoxicity of anthracyclines. Front Cardiovasc Med. 2020;7:26.

3. Menna P, Salvatorelli E. Primary prevention strategies for anthracycline cardiotoxicity: a brief overview. Chemotherapy. 2017;62:159–68.

4. Mercurio V, Pirozzi F, Lazzarini E, Marone G, Rizzo P, Agnetti G, et al. Models of heart failure based on the cardiotoxicity of anticancer drugs. J Card Fail. 2016;22:449–58.

5. Menna P, Paz OG, Chello M, Covino E, Salvatorelli E, Minotti G. Anthracycline cardiotoxicity. Expert Opin Drug Saf. 2012;11(Suppl. 1):S21–36.

6. Minotti G, Menna P, Salvatorelli E, Cairo G, Gianni L. Anthracyclines: molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity. Pharmacol Rev. 2004;56:185–229.

7. Sawyer DB. Anthracyclines and heart failure. N Engl J Med. 2013;368:1154–6.

8. Seidman A, Hudis C, Pierri MK, Shak S, Paton V, Ashby M, et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. J Clin Oncol. 2002;20:1215–21.

9. Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. Eur Hear J Cardiovasc Imaging. 2014;15:1063–93.

10. Vaduganathan M, Prasad V. Cardiovascular risk assessment in oncological clinical trials: is there a role for centralized events adjudication? Eur J Heart Fail. 2016;18:128–32.

11. Ewer MS, Lippman SM. Type II chemotherapy-related cardiac dysfunction: time to recognize a new entity. J Clin Oncol. 2005;23:2900–2.

12. Suter TM, Ewer MS. Cancer drugs and the heart: importance and management. Eur Heart J. 2013;34:1102–11.

13. Ky B, Vejpongsa P, Yeh ETH, Force T, Moslehi JJ. Emerging paradigms in cardiomyopathies associated with cancer therapies. Circ Res. 2013;113:754–64.

14. Gammella E, Maccarinelli F, Buratti P, Recalcati S, Cairo G. The role of iron in anthracycline cardiotoxicity. Front Pharmacol. 2014;5:25.

15. Hahn VS, Lenihan DJ, Ky B. Cancer therapy-induced cardiotoxicity: basic mechanisms and potential cardioprotective therapies. J Am Heart Assoc. 2014;3:e000665.

16. Molinaro M, Ameri P, Marone G, Petretta M, Abete P, Di Lisa F, et al. Recent advances on pathophysiology, diagnostic and therapeutic insights in cardiac dysfunction induced by antineoplastic drugs. Biomed Res Int. 2015;2015:138148.

17. Albini A, Pennesi G, Donatelli F, Cammarota R, De Flora S, Noonan DM. Cardiotoxicity of anticancer drugs: the need for cardio-oncology and cardio-oncological prevention. J Natl Cancer Inst. 2010;102:14–25.

18. Bhagat A, Kleinerman ES. Anthracycline-induced cardiotoxicity: causes, mechanisms, and prevention. Adv Exp Med Biol. 2020;1257:181–92.

19. McGowan JV, Chung R, Maulik A, Piotrowska I, Walker JM, Yellon DM. Anthracycline chemotherapy and cardiotoxicity. Cardiovasc Drugs Ther. 2017;31:63–75.

20. Jirkovsky E, Jirkovska A, Bavlovic-Piskackova H, Skalicka V, Pokorna Z, Karabanovich G, Kollarova-Brazdova P, Kubes J, Lencova-Popelova O, Mazurova Y, et al. Clinically translatable prevention of anthracycline cardiotoxicity by dexrazoxane is mediated by topoisomerase II beta and not metal chelation. Circ Heart Fail. 2021;14:e008209.

21. Rajagopalan S, Politi PM, Sinha BK, Myers CE. Adriamycin-induced free radical formation in the perfused rat heart: implications for cardiotoxicity. Cancer Res. 1988;48:4766–9.

22. Keizer HG, Pinedo HM, Schuurhuis GJ, Joenje H. Doxorubicin (adriamycin): a critical review of free radical-dependent mechanisms of cytotoxicity. Pharmacol Ther. 1990;47:219–31.

23. Jain D, Ahmad T, Cairo M, Aronow W. Cardiotoxicity of cancer chemotherapy: identification, prevention and treatment. Ann Transl Med. 2017;5:348.

24. Pai VB, Nahata MC. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents: incidence, treatment and prevention. Drug Saf. 2000;22:263–302.

25. Frishman WH, Sung HM, Yee HC, Liu LL, Keefe D, Einzig AI, Dutcher J. Cardiovascular toxicity with cancer chemotherapy. Curr Probl Cancer. 1997;21:301–60.

26. Hu GF, Fu HX, Ma JF, Hu MF, Zhao ZN, Hu C, Yang J. Clinical observation on the anthracyclines-induced cardiotoxicity in patients with early-stage breast cancer. Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi. 2018;46:987–92.

27. Trudeau M, Charbonneau F, Gelmon K, Laing K, Latreille J, Mackey J, McLeod D, Pritchard K, Provencher L, Verma S. Selection of adjuvant chemotherapy for treatment of node-positive breast cancer. Lancet Oncol. 2005;6:886–98.

28. Hershman DL, McBride RB, Eisenberger A, Tsai WY, Grann VR, Jacobson JS. Doxorubicin, cardiac risk factors, and cardiac toxicity in elderly patients with diffuse B-cell non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol. 2008;26:3159–65.

28. Sawicki KT, Sala V, Prever L, Hirsch E, Ardehali H, Ghigo A. Preventing and treating anthracycline cardiotoxicity: new insights. Annu Rev Pharm Toxicol. 2021;61:309–32.

29. Cardinale D, Iacopo F, Cipolla CM. Cardiotoxicity of anthracyclines. Front Cardiovasc Med. 2020;7:26.

30. Stewart FA, Heeneman S, Te Poele J, Kruse J, Russell NS, Gijbels M, Daemen M. Ionizing radiation accelerates the development of atherosclerotic lesions in ApoE-/- mice and predisposes to an inflammatory plaque phenotype prone to hemorrhage. Am J Pathol. 2006;168:649–58.

31. Haubner F, Ohmann E, Pohl F, Prantl L, Strutz J, Gassner HG. Effects of radiation on the expression of adhesion molecules and cytokines in a static model of human dermal microvascular endothelial cells. Clin Hemorheol Microcirc. 2013;54:371–9.

32. Boerma M, Sridharan V, Mao XW, Nelson GA, Cheema AK, Koturbash I, Singh SP, Tackett AJ, Hauer-Jensen M. Effects of ionizing radiation on the heart. Mutat Res Rev Mutat Res. 2016;770:319–27.

33. Taunk NK, Haffty BG, Kostis JB, Goyal S. Radiation-induced heart disease: pathologic abnormalities and putative mechanisms. Front Oncol. 2015;5:39.

34. Lewis GD, Farach A. Cardiovascular toxicities of radiation therapy. Methodist Debakey Cardiovasc J. 2019;15:274–81.

35. Darby SC, Ewertz M, McGale P, Bennet AM, Blom-Goldman U, Bronnum D, Correa C, Cutter D, Gagliardi G, Gigante B, et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. N Engl J Med. 2013;368:987–98.

36. van den Bogaard VA, Ta BD, van der Schaaf A, Bouma AB, Middag AM, Bantema-Joppe EJ, van Dijk LV, van Dijk-Peters FB, Marteijn LA, de Bock GH, et al. Validation and modification of a prediction model for acute cardiac events in patients with breast cancer treated with radiotherapy based on three-dimensional dose distributions to cardiac substructures. J Clin Oncol. 2017;35:1171–8.

37. Badiyan SN, Puckett LL, Vlacich G, Schiffer W, Pedersen LN, Mitchell JD, Bergom C. Radiation-induced cardiovascular toxicities. Curr Treat Options Oncol. 2022;23:1388–404.

38. Zureick AH, Grzywacz VP, Almahariq MF, Silverman BR, Vayntraub A, Chen PY, Gustafson GS, Jawad MS, Dilworth JT. Dose to the left anterior descending artery correlates with cardiac events after irradiation for breast cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2022;114:130–9.

39. van Nimwegen FA, Schaapveld M, Cutter DJ, Janus CP, Krol AD, Hauptmann M, Kooijman K, Roesink J, van der Maazen R, Darby SC, et al. Radiation dose-response relationship for risk of coronary heart disease in survivors of Hodgkin lymphoma. J Clin Oncol. 2016;34:235–43.

40. Schellong G, Riepenhausen M, Bruch C, Kotthoff S, Vogt J, Bolling T, Dieckmann K, Potter R, Heinecke A, Bramswig J, et al. Late valvular and other cardiac diseases after different doses of mediastinal radiotherapy for Hodgkin disease in children and adolescents: report from the longitudinal GPOH follow-up project of the German-Austrian DAL-HD studies. Pediatr Blood Cancer. 2010;55:1145–52.

41. Dess RT, Sun Y, Matuszak MM, Sun G, Soni PD, Bazzi L, Murthy VL, Hearn JWD, Kong FM, Kalemkerian GP, et al. Cardiac events after radiation therapy: combined analysis of prospective multicenter trials for locally advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2017;35:1395–402.

42. Atkins KM, Rawal B, Chaunzwa TL, Lamba N, Bitterman DS, Williams CL, Kozono DE, Baldini EH, Chen AB, Nguyen PL, et al. Cardiac radiation dose, cardiac disease, and mortality in patients with lung cancer. J Am Coll Cardiol. 2019;73:2976–87.

43. Atkins KM, Chaunzwa TL, Lamba N, Bitterman DS, Rawal B, Bredfeldt J, Williams CL, Kozono DE, Baldini EH, Nohria A, et al. Association of left anterior descending coronary artery radiation dose with major adverse cardiac events and mortality in patients with non-small cell lung cancer. JAMA Oncol. 2021;7:206–19.

44. Banfill K, Giuliani M, Aznar M, Franks K, McWilliam A, Schmitt M, Sun F, Vozenin MC, Faivre Finn C, IASLC Advanced Radiation Technology committee. Cardiac toxicity of thoracic radiotherapy: existing evidence and future directions. J Thorac Oncol. 2021;16:216–27.

45. Lestuzzi C, Mascarin M, Coassin E, Canale ML, Turazza F. Cardiologic long-term follow-up of patients treated with chest radiotherapy: when and how? Front Cardiovasc Med. 2021;8:671001.

46. Nicolazzi MA, Carnicelli A, Fuorlo M, Scaldaferri A, Masetti R, Landolfi R, Favuzzi AMR. Anthracycline and trastuzumab-induced cardiotoxicity in breast cancer. Eur Rev Med Pharm Sci. 2018;22:2175–85.

47. Barish R, Gates E, Barac A. Trastuzumab-induced cardiomyopathy. Cardiol Clin. 2019;37:407–18.

48. Tocchetti CG, Ragone G, Coppola C, Rea D, Piscopo G, Scala S, De Lorenzo C, Iaffaioli RV, Arra C, Maurea N. Detection, monitoring, and management of trastuzumab-induced left ventricular dysfunction: an actual challenge. Eur J Heart Fail. 2012;14:130–7.

49. Riccio G, Coppola C, Piscopo G, Capasso I, Maurea C, Esposito E, De Lorenzo C, Maurea N. Trastuzumab and target therapy side effects: is still valid to differentiate anthracycline type I from type II cardiomyopathies? Hum Vaccin Immunother. 2016;12:1124–31.

50. Maurea N, Coppola C, Ragone G, Frasci G, Bonelli A, Romano C, Iaffaioli RV. Women survive breast cancer but fall victim to heart failure: the shadows and lights of targeted therapy. J Cardiovasc Med. 2010;11:861–8.

51. Chen J, Long JB, Hurria A, Owusu C, Steingart RM, Gross CP. Incidence of heart failure or cardiomyopathy after adjuvant trastuzumab therapy for breast cancer. J Am Coll Cardiol. 2012;60:2504–12.

52. Bowles EJ, Wellman R, Feigelson HS, Onitilo AA, Freedman AN, Delate T, Allen LA, Nekhlyudov L, Goddard KA, Davis RL, et al. Risk of heart failure in breast cancer patients after anthracycline and trastuzumab treatment: a retrospective cohort study. J Natl Cancer Inst. 2012;104:1293–305.

53. De Keulenaer GW, Doggen K, Lemmens K. The vulnerability of the heart as a pluricellular paracrine organ: lessons from unexpected triggers of heart failure in targeted ErbB2 anticancer therapy. Circ Res. 2010;106:35–46.

54. Dempsey N, Rosenthal A, Dabas N, Kropotova Y, Lippman M, Bishopric NH. Trastuzumab-induced cardiotoxicity: a review of clinical risk factors, pharmacologic prevention, and cardiotoxicity of other HER2-directed therapies. Breast Cancer Res Treat. 2021;188:21–36.

55. Alhussein MM, Mokbel A, Cosman T, Aghel N, Yang EH, Mukherjee SD, Dent S, Ellis PM, Dhesy-Thind S, Leong DP. Pertuzumab cardiotoxicity in patients with HER2-positive cancer: a systematic review and meta-analysis. CJC Open. 2021;3:1372–82.

56. Sendur MA, Aksoy S, Altundag K. Cardiotoxicity of novel HER2-targeted therapies. Curr Med Res Opin. 2013;29:1015–24.

57. Jerusalem G, Lancellotti P, Kim SB. HER2+ breast cancer treatment and cardiotoxicity: monitoring and management. Breast Cancer Res Treat. 2019;177:237–50.

58. Banke A, Fosbol EL, Ewertz M, Videbaek L, Dahl JS, Poulsen MK, Cold S, Jensen MB, Gislason GH, Schou M, et al. Long-term risk of heart failure in breast cancer patients after adjuvant chemotherapy with or without trastuzumab. JACC Heart Fail. 2019;7:217–24.

59. Khoury K, Lynce F, Barac A, Geng X, Dang C, Yu AF, Smith KL, Gallagher C, Pohlmann PR, Nunes R, et al. Long-term follow-up assessment of cardiac safety in SAFE-HEaRt, a clinical trial

evaluating the use of HER2-targeted therapies in patients with breast cancer and compromised heart function. Breast Cancer Res Treat. 2021;185:863–8.

60. Zamorano JL, Lancellotti P, Muñoz DR, Aboyans, V, Asteggiano R, Galderisi M, Habib G, Lenihan DJ, Lip GYH, Lyon AR et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. Eur. Heart J. 2016;37:2768–2801.

61. Lyon AR, Dent S, Stanway S, Earl H, Brezden-Masley C, Cohen-Solal A, Tocchetti CG, Moslehi JJ, Groarke JD, Bergler-Klein J, et al. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: A position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society. Eur J Heart Fail. 2020;22:1945–60.

62. Armenian SH, Lacchetti C, Lenihan D. Prevention and Monitoring of Cardiac Dysfunction in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Summary. J Oncol Pract. 2017;13:270–5.

63. Polonsky TS, Decara JM. Risk factors for chemotherapy-related cardiac toxicity. Curr Opin Cardiol. 2019;34:283–8.

64. Russo M, Guida F, Paparo L, Trinchese G, Aitoro R, Avagliano C, Fiordelisi A, Napolitano F, Mercurio V, Sala V, et al. The novel butyrate derivative phenylalanine-butyramide protects from doxorubicin-induced cardiotoxicity. Eur J Heart Fail. 2019;21:519–28.

65. Li M, Sala V, De Santis MC, Cimino J, Cappello P, Pianca N, Di Bona A, Margaria JP, Martini M, Lazzarini E, et al. Phosphoinositide 3-Kinase Gamma Inhibition Protects From Anthracycline Cardiotoxicity and Reduces Tumor Growth. Circulation. 2018;138:696–711.
66. Nicol M, Baudet M, Cohen-Solal A. Subclinical Left Ventricular Dysfunction during Chemotherapy. Card Fail Rev. 2019;5:31–6.

67. Avila MS, Ayub-Ferreira SM, de Barros Wanderley MR, das Dores Cruz F, Gonçalves Brandão SM, Rigaud VOC, Higuchi-dos-Santos MH, Hajjar LA, Filho RK, Hoff PM, et al. Carvedilol for Prevention of Chemotherapy-Related Cardiotoxicity: The CECCY Trial. J Am Coll Cardiol. 2018;71:2281–90.

68. Heck SL, Gulati G, Hoffmann P, Von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Storås TH, Ree AH, Gravdehaug B, Røsjø H, Steine K, Geisler J, et al. Effect of candesartan and metoprolol on myocardial tissue composition during anthracycline treatment: The PRADA trial. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2017;19:544–52.

69. Pituskin E, Mackey JR, Koshman S, Jassal D, Pitz M, Haykowsky MJ, Pagano JJ, Chow K, Thompson RB, Vos LJ, et al. Multidisciplinary approach to novel therapies in cardio-oncology research (MANTICORE 101-Breast): A randomized trial for the prevention of trastuzumab-associated cardiotoxicity. J Clin Oncol. 2017;35:870–7.

70. Tops LF, Delgado V, Marsan NA, Bax JJ. Myocardial strain to detect subtle left ventricular systolic dysfunction. Eur J Heart Fail. 2017;19:307–13.

71. Thavendiranathan P, Negishi T, Somerset E, Negishi K, Penicka M, Lemieux J, Aakhus S, Miyazaki S, Shirazi M, Galderisi M, et al. Strain-Guided Management of Potentially Cardiotoxic Cancer Therapy. J Am Coll Cardiol. 2021;77:392–401.

72. Keramida K, Farmakis D, Bingcang J, Sulemane S, Sutherland S, Bingcang RA, Ramachandran K, Tzavara C, Charalampopoulos G, Filippiadis D, et al. Longitudinal changes of right ventricular deformation mechanics during trastuzumab therapy in breast cancer patients. Eur J Heart Fail. 2019;21:529–35.

73. Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, Ganame J, Sebag IA, Agler DA, Badano LP, et al. Expert Consensus for Multimodality Imaging Evaluation of Adult Patients during and after Cancer Therapy: A Report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. J Am Soc Echocardiogr. 2014;27:911–39.

74. Loffler AI, Salerno M. Cardiac MRI for the evaluation of oncologic cardiotoxicity. J Nucl Cardiol. 2018;25:2148–58.

75. Jeong D, Patel A, François CJ, Gage KL, Fradley MG. Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Oncology. Cancer Control. 2017;24:147–60.

76. Dorbala S, Cuddy S, Falk RH. How to Image Cardiac Amyloidosis: A Practical Approach. JACC Cardiovasc Imaging. 2020;13:1368–83.

77. Schempp A, Lee J, Kearney S, Mulrooney DA, Smith AR. Iron Overload in Survivors of Childhood Cancer. J Pediatr Hematol. 2016;38:27–31.
78. Kebed KY, Lang RM, Patel AR. Myocardial Tissue Characterization with CMR for the Definitive Diagnosis of Infiltrative Cardiomyopathies. JACC Cardiovasc Imaging. 2020;13:156–62.
79. Haslbauer JD, Lindner S, Valbuena-Lopez S, Zainal H, Zhou H, D'Angelo T, Pathan F, Arendt CA, Bug G, Serve H, et al. CMR imaging biosignature of cardiac involvement due to cancer-related treatment by T1 and T2 mapping. Int J Cardiol. 2019;275:179–86.

80. Cardinale D, Colombo A, Torrisi R, Sandri MT, Civelli M, Salvatici M, Lamantia G, Colombo N, Cortinovis S, Dessanai MA, et al. Trastuzumab-Induced Cardiotoxicity: Clinical and Prognostic Implications of Troponin I Evaluation. J Clin Oncol. 2010;28:3910–6.

81. Schmidinger M, Zielinski CC, Vogl UM, Bojic A, Bojic M, Schukro C, Ruhsam M, Hejna M, Schmidinger H. Cardiac Toxicity of Sunitinib and Sorafenib in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma. J Clin Oncol. 2008;26:5204–12.

82. Tan LL, Lyon AR. Role of Biomarkers in Prediction of Cardiotoxicity During Cancer Treatment. Curr Treat Options Cardiovasc Med. 2018;20:1–14.

83. Wang YD, Chen SX, Ren LQ. Serum B-type natriuretic peptide levels as a marker for anthracycline-induced cardiotoxicity. Oncol Lett. 2016;11:3483–92.

84. Ky B, Putt M, Sawaya H, French B, Januzzi JL, Sebag IA, Plana JC, Cohen V, Banchs J, Carver JR, et al. Early Increases in Multiple Biomarkers Predict Subsequent Cardiotoxicity in Patients With Breast Cancer Treated With Doxorubicin, Taxanes, and Trastuzumab. J Am Coll Cardiol. 2014;63:809–16.

85. Leger KJ, Leonard D, Nielson D, De Lemos JA, Mammen PP, Winick NJ. Circulating microRNAs: Potential Markers of Cardiotoxicity in Children and Young Adults Treated With Anthracycline Chemotherapy. J Am Heart Assoc. 2017;6.

86. Rigaud V, Ferreira LR, Ayub-Ferreira SM, Ávila MS, Brandão SM, Cruz FD, Santos MH, Cruz CB, Alves MS, Issa VS, et al. Circulating miR-1 as a potential biomarker of doxorubicin-induced cardiotoxicity in breast cancer patients. Oncotarget. 2016;8:6994–7002.

87. Quryshi N, Toro LEN, Ait-Aissa K, Kong A, Beyer AM. Chemotherapeutic-Induced Cardiovascular Dysfunction: Physiological Effects, Early Detection—The Role of Telomerase to Counteract Mitochondrial Defects and Oxidative Stress. Int J Mol Sci. 2018;19:797.

88. Bauckneht M, Pastorino F, Castellani P, Cossu V, Orengo AM, Piccioli P, Emionite L, Capitanio S, Yosifov N, Bruno S, et al. Increased myocardial 18F-FDG uptake as a marker of Doxorubicin-induced oxidative stress. J Nucl Cardiol. 2020;27:2183–94.

89. Dobbin SJH, Cameron AC, Petrie MC, Jones RJ, Touyz RM, Lang NN. Toxicity of cancer therapy: What the cardiologist needs to know about angiogenesis inhibitors. Heart. 2018;104:1995–2002.

90. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement D, Coca A, De Simone G, Dominiczak A, et al. 2018 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC). Blood Press. 2018;27:314–40.

91. Coppola C, Rienzo A, Piscopo G, Barbieri A, Arra C, Maurea N. Management of QT prolongation induced by anti-cancer drugs: Target therapy and old agents. Different algorithms for different drugs. Cancer Treat Rev. 2018;63:135–43.

92. Elting LS, Rubenstein EB, Martin CG, Kurtin D, Rodriguez S, Laiho E, Kanesan K, Cantor SB, Benjamin RS. Incidence, cost, and outcomes of bleeding and chemotherapy dose modification among solid tumor patients with chemotherapy-induced thrombocytopenia. J Clin Oncol. 2001;19:1137–46.

93. Radmilovic J, Di Vilio A, D'Andrea A, Pastore F, Forni A, Desiderio A, Ragni M, Quaranta G, Cimmino G, Russo V, et al. The Pharmacological Approach to Oncologic Patients with Acute Coronary Syndrome. J Clin Med. 2020;9:3926.

94. Hakim DA, Dangas GD, Caixeta A, Nikolsky E, Lansky AJ, Moses JW, Claessen B, Sanidas E, White HD, Ohman EM, et al. Impact of baseline thrombocytopenia on the early and late outcomes after ST-elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty: Analysis from the Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction (HORIZONS-AMI) trial. Am Heart J. 2011;161:391–6.

95. Iliescu CA, Grines CL, Herrmann J, Yang EH, Cilingiroglu M, Charitakis K, Hakeem A, Toutouzas KP, Leesar MA, Marmagkiolis K. SCAI Expert consensus statement: Evaluation, management, and special considerations of cardio-oncology patients in the cardiac catheterization laboratory (endorsed by the cardiological society of india, and sociedad Latino Americana de Cardiologıa interve. Catheter Cardiovasc Interv. 2016;87:E202–E23.

96. Napolitano M, Saccullo G, Marietta M, Carpenedo M, Castaman G, Cerchiara E, Chistolini A, Contino L, Falanga A, Federici AB, et al. Platelet cut-off for anticoagulant therapy in thrombocytopenic patients with blood cancer and venous thromboembolism: An expert consensus. Blood Transfus. 2019;17:171–80.

97. Annibali O, Napolitano M, Avvisati G, Siragusa S. Incidence of venous thromboembolism and use of anticoagulation in hematological malignancies: Critical review of the literature. Crit Rev Oncol. 2018;124:41–50.

98. Ibrahim RB, Skewes MD, Kuriakose P. 'Sailing in troubled waters': A review of the use of anticoagulation in adult cancer patients with thrombocytopenia. Blood Coagul Fibrinolysis. 2016;27:615–30.

99. Damascelli B, Ticha V, Patelli G, Lanocita R, Morosi C, Civelli E, Di Tolla G, Frigerio LF, Ciceri E, Garbagnati F, et al. Use of a Retrievable Vena Cava Filter with Low-intensity Anticoagulation for Prevention of Pulmonary Embolism in Patients with Cancer: An Observational Study in 106 Cases. J Vasc Interv Radiol. 2011;22:1312–9.

100. Babilonia KM, Golightly LK, Gutman JA, Hassell KL, Kaiser JN, Kiser TH, Klem PM, Trujillo TC. Antithrombotic Therapy in Patients With Thrombocytopenic Cancer. Clin Appl Thromb. 2014;20:799–806.

101. Gilchrist SC, Barac A, Ades PA, Alfano CM, Franklin BA, Jones LW, La Gerche A, Ligibel JA, Lopez G, Madan K, et al. Cardio-Oncology Rehabilitation to Manage Cardiovascular Outcomes in Cancer Patients and Survivors: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2019;139:e997–e1012.

PREVENÇÃO PRIMÁRIA E SECUNDÁRIA DAS DOENÇAS CARDIOVASCULARES: EVIDÊNCIAS E DESAFIOS ATUAIS

Gerson Barbosa do Nascimento;
Aristocles Lima Oliveira;
Elio de Paula Assis Martins;
Josielle Helainy Luiz da Silva;
Luiz Aurélio Braga Pereira;
Patricia Bobek;
Carolina Vaz da Costa;
Edson Machado Sirai Missugiro;
Frederico Paraguai Sampaio;
Taiane Belinati Loureiro Kubrusly

Resumo As doenças cardiovasculares (DCV) permanecem como a principal causa de mortalidade no mundo, representando um grave problema de saúde pública. Nesse contexto, as estratégias de prevenção primária e secundária são fundamentais para reduzir a carga dessas enfermidades, melhorar a qualidade de vida dos pacientes e diminuir os custos associados ao tratamento de eventos cardiovasculares agudos. A prevenção primária visa identificar e controlar fatores de risco em indivíduos assintomáticos, com o objetivo de evitar o desenvolvimento das DCV. Modificações no estilo de vida, como alimentação saudável, prática regular de atividade física, cessação do tabagismo e controle do estresse, associadas ao manejo adequado de condições como hipertensão arterial, dislipidemias e diabetes mellitus, são intervenções eficazes. A adoção precoce dessas medidas pode retardar ou impedir a progressão da aterosclerose e outras condições cardiovasculares. Por sua vez, a prevenção secundária se destina a pacientes que já sofreram eventos cardiovasculares, como infarto agudo do miocárdio ou acidente vascular cerebral, ou que apresentam doença arterial coronariana estabelecida. O objetivo é evitar recorrências, reduzir complicações e melhorar a sobrevida. Nessa fase, além da continuidade das mudanças no estilo de vida, é essencial a prescrição racional de fármacos como antiplaquetários, betabloqueadores, estatinas, inibidores da ECA ou bloqueadores dos receptores da angiotensina II, sempre conforme as diretrizes clínicas. Os cardiologistas desempenham papel central na educação dos pacientes e na implementação dessas estratégias, sendo agentes essenciais na promoção da saúde cardiovascular. Portanto, fortalecer as ações de prevenção primária e secundária é imperativo para reduzir a incidência e a mortalidade por doenças cardiovasculares, com impacto direto na saúde populacional e na sustentabilidade dos sistemas de saúde.

Palavras-chave: Doenças cardiovasculares. Fatores de risco. Estilo de vida. Atenção primária à saúde. Reabilitação cardiovascular

1. INTRODUÇÃO

A doença cardiovascular (DCV) abrange doenças coronárias, doenças cerebrovasculares, doenças arteriais periféricas, doenças cardíacas reumáticas e congênitas e tromboembolismo venoso. Coletivamente, são responsáveis por 17,9 milhões de mortes por ano em todo o mundo – o correspondente a 31% de todas as mortes, sendo a doença cardíaca isquêmica (DIC) responsável pela maior parte delas[1]. Apesar da queda na proporção de mortes relacionadas a DCVs nas últimas décadas, enquanto a taxa de declínio está diminuindo, a morbidade está aumentando[2].

A capacidade de identificar pessoas em risco de DCV permite alterar os fatores de risco por meio da prevenção primária e, sempre que necessário, pela prevenção secundária. Há uma série de fatores que afetam o risco de uma pessoa desenvolver DCV, incluindo idade avançada, gênero, histórico familiar e etnia, que são não modificáveis. Porém, fatores relacionados ao estilo de vida e às intervenções farmacológicas – que demonstraram afetar o risco de DCV – são modificáveis, a exemplo de hipertensão, obesidade, tabagismo, dieta, exercícios, níveis de colesterol, consumo de álcool e controle do diabetes mellitus[3].

2. AVALIAÇÃO DE RISCO

A modificação do risco cardiovascular depende da compreensão da carga de risco individual subjacente. Muitas intervenções recorrem aos métodos de estratificação de risco para orientar seu momento e intensidade. Por isso, o uso de ferramentas de avaliação de risco validadas na prevenção primária de DCV é reconhecido pelas diretrizes da European Society of Cardiology (ESC) e do American College of Cardiology (ACC)/ American Heart Association (AHA)[4-7].

Nesse caso, as diretrizes da ESC recomendam o uso da ferramenta de avaliação de risco SCORE[4,5], enquanto as diretrizes da ACC/AHA orientam o uso da ferramenta de avaliação de risco de doença cardiovascular aterosclerótica (DCVA) atualizada[6,7], ambas disponíveis on-line como calculadoras de risco simples. O motivo da discrepância nos métodos de cálculo de risco se refere à validação dessas ferramentas. Enquanto a ferramenta de avaliação de risco de DCVA usa conjuntos de dados de pacientes americanos, o gráfico de risco SCORE utiliza dados europeus, podendo ser atualizado de acordo com as estatísticas de mortalidade de cada país europeu[4-7].

Ambas as diretrizes orientam o uso de calculadoras de risco alternativas em populações específicas, com riscos de DCV alterados. A calculadora de DCVA foi projetada e validada apenas para uso em pacientes com idade entre 40 e 79 anos e o gráfico de risco SCORE foi derivado de pacientes com menos de 80 anos, sendo a versão online projetada para uso em pacientes com idade entre 40 e 65 anos[4-7]. Atualmente, há uma variedade de ferramentas alternativas de avaliação de risco, projetadas e validadas para uso em grupos populacionais mais restritos, incluindo pacientes diabéticos e idosos[8,9]. Todas essas ferramentas fornecem uma medida quantificada de risco, na forma de risco cardiovascular em 10 anos ou mortalidade por DCV em 10 anos. É com base nessas estimativas de risco que se busca modificar os fatores de risco e reduzir a carga da DCV[4-7].

3. MUDANÇAS NO ESTILO DE VIDA

3.1 Prática de exercício físico

O exercício continua sendo recomendado para a redução do risco de DCVs, o que é consistente com seus efeitos positivos para uma ampla variedade de condições de saúde[10]. As maiores reduções em eventos cardiovasculares graves são observadas no início do exercício, com aumentos em seus níveis proporcionando benefícios adicionais[11]. Evidências limitadas consideram a hipótese de que níveis extremos de exercício aumentam o risco de DCVA. Algumas evidências, no entanto, sugerem um risco aumentado de outras condições cardíacas, como a fibrilação atrial. A maioria das evidências indicam que o exercício regular é extremamente benéfico para a população em geral, onde os benefícios superam os riscos[12].

Em relação às recomendações, a ESC orienta a combinação de exercícios aeróbicos e de força, com pelo menos 150 minutos de exercícios aeróbicos de intensidade moderada ou pelo menos 75 minutos de exercícios aeróbicos de intensidade vigorosa, além de pelo menos 2 sessões de fortalecimento muscular por semana[13,14]. O ACC/AHA, por sua vez, recomendam atividade física para reduzir a pressão arterial (PA) e o colesterol não HDL, em 3 a 4 sessões de 40 minutos de exercícios moderados a vigorosos, com base em meta-análises[15].

As recomendações atuais se baseiam amplamente em expectativas razoáveis de exercício na população em geral, e não em dosagens ideais específicas. Mais pesquisas são necessárias para gerar metas claras e baseadas em evidências para o exercício. O que fica claro a partir das evidências é que o exercício é uma das ferramentas mais poderosas na prevenção primária de DCV[16].

3.2 Dieta saudável

Há um amplo conjunto de evidências observacionais e epidemiológicas que demonstram que mudanças na dieta podem reduzir a morbidade e a mortalidade por DCV. No entanto, a natureza multifacetada da modificação alimentar significa que há evidências limitadas na forma de estudos controlados randomizados (ECRs)[2]. A ESC recomenda uma dieta pobre em gorduras saturadas, com foco em produtos integrais, vegetais, frutas e peixes como base alimentar para a prevenção de DCVs. Recomenda a abstinência de álcool e bebidas açucaradas e a adesão a uma dieta mediterrânea. Todos esses ajustes demonstraram reduzir significativamente o risco de DCVs[4].

Evidências que relacionam causalmente as gorduras trans produzidas industrialmente com as DCVs são mencionadas pela ESC, que destaca a importância de prevenir o consumo

desses produtos para a saúde cardiovascular[17]. As orientações do ACC/AHA são alinhadas com a ESC. A dieta Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH deixou de ser recomendada, pois a ingestão de laticínios foi associada a um aumento nas taxas de mortalidade cardiovascular em comparação com a proteína vegetal[18]. A associação agora recomenda dietas mediterrâneas, juntamente com maior consumo de nozes, vegetais, leguminosas, frutas e proteína vegetal ou animal magra (de preferência peixe). Isso se baseia na associação consistente dessas dietas com menor risco de mortalidade por todas as causas do que as dietas de controle ou padrão, observada em estudos observacionais[6].

3.3 Controle de peso

A obesidade – índice de massa corporal (IMC) ≥30 – e o sobrepeso (IMC ≥25) estão associados ao aumento do risco de DCV, enquanto o IMC de 20 a 24,9 está relacionado à menor mortalidade por todas as causas. Um IMC de ≥25 está diretamente associado ao aumento do risco de hipertensão e diabetes mellitus tipo 2 (DM2), que são fatores de risco conhecidos para DCV. A perda de peso para manter um IMC de 20–24,9 demonstrou reduzir a PA, melhorar o controle glicêmico e, portanto, diminuir outros fatores de risco modificáveis para DCVA[19,20].

É preciso reconhecer que o IMC é uma ferramenta fácil de usar, mas imperfeita. Frequentemente, ele é usado como um substituto para a circunferência da cintura ou outras medidas mais diretas de adiposidade, que são conhecidas por se correlacionarem negativamente com o risco de DCV[21]. Em indivíduos atléticos e musculosos, por exemplo, é improvável que um IMC elevado se correlacione bem com o risco subjacente e isso deve ser levado em consideração na avaliação de risco do paciente, quando apropriado[22].

3.4 Tabagismo e cigarros eletrônicos

O tabagismo continua sendo um dos principais contribuintes para as DCV em todo o mundo. Estima-se que 1 bilhão de pessoas fumem em todo o mundo, e 12% das mortes relacionadas às DCV são atribuíveis ao uso do tabaco[23]. Não existe um nível seguro de tabagismo, e considera-se que até mesmo o tabagismo passivo aumenta o risco de DCV[24]. Parar de fumar é a intervenção mais econômica que se pode adotar na prevenção primária para reduzir o risco de DCV. Portanto, todas as diretrizes recomendam a cessação do tabagismo[4].

Farmacoterapias como a terapia de reposição de nicotina (TRN) e a bupropiona (um inibidor da recaptação da dopamina e noradrenalina) demonstraram ajudar cerca de 80% mais pessoas a parar de fumar em comparação com o placebo. A vareniclina (um agonista parcial da nicotina) dobra a chance de abstinência e preocupações anteriores sobre uma possível ligação entre a vareniclina e eventos neuropsiquiátricos graves parecem ter sido refutadas[4,25]. Uma revisão da Cochrane identificou que o aumento do apoio comportamental como complemento à farmacoterapia para cessação do tabagismo provavelmente aumentaria a chance de sucesso em 10 a 20% em comparação com pouco ou nenhum apoio nesse sentido[26].

Os cigarros eletrônicos, por sua vez, são dispositivos alimentados por bateria que simulam o ato de fumar, aquecendo nicotina, entre outras substâncias químicas, em um vapor que é inalado. Dados disponíveis sobre seu uso sugerem que eles são menos cardiovasculopáticos do que os cigarros tradicionais, mas ainda há potencial para aumento do risco de DCV. Esses efeitos são mediados por aumentos na inflamação, agregação plaquetária e arritmogênese, entre outras vias[27,30].

3.5 Consumo de álcool

Há controvérsia quanto ao suposto benefício do consumo leve a moderado de álcool no risco de DCV, apesar das evidências que relacionam o consumo de álcool acima dos limites atuais e o aumento do risco de DCV[31]. Existem estudos epidemiológicos que relacionam o consumo leve a moderado com a redução do risco de DCV[32], porém Holmes et al[33] contestam essa suposição em sua meta-análise, ao descobrirem que o perfil de risco de DCV é significativamente menor naqueles estudados com um polimorfismo de nucleotídeo único na enzima álcool desidrogenase, que predispõe o indivíduo a consumir menos álcool.

Eles sugerem que os efeitos cardioprotetores do álcool encontrados em estudos observacionais anteriores podem ser devidos a vieses de seleção ou de confusão[33]. A ESC cita especificamente esse estudo em sua justificativa para limitar o consumo de álcool sem um limite seguro recomendado[4]. O ACC/AHA, por sua vez, recomenda um limite diário de 1 ou 1 a 2 doses/dia para mulheres e homens, respectivamente, embora as evidências pareçam demonstrar que, se houver qualquer efeito cardioprotetor putativo, é provável que ocorra em níveis inferiores a esse[34].

4. TERAPIAS MEDICAMENTOSAS

4.1 Terapia hipolipemiante

Lipídios são moléculas vitais para uma variedade de processos fisiológicos, incluindo utilização de energia, produção de hormônios esteroides e formação de ácidos biliares. Lipoproteínas contendo apolipoproteína-B, com diâmetro inferior a 70 nm, podem atravessar as paredes endoteliais, onde podem interagir com estruturas da matriz extracelular, levandoà deposição de lipídios e à ateromagênese, precursoras da DCVA[35].

Diversos dados corroboram o fato de que os níveis de colesterol sérico e seus transportadores de lipoproteínas estão causalmente relacionados à DCVA. Estudos epidemiológicos demonstram que populações com níveis mais baixos de colesterol total e não-HDLC apresentam níveis mais baixos de DCVA, e que a exposição a longo prazo a níveis mais baixos de não HDLC, em comparação com a curto prazo, leva a reduções na taxa de DCVA[36-38]. ECRs de medicamentos que reduzem o colesterol também demonstram reduções acentuadas na DCVA sem evidência de uma curva em J[39].

Níveis plasmáticos elevados de triglicerídeos estão associados a uma maior taxa de DCVA. Esse efeito pode ser atenuado pela redução medicamentosa dos níveis de TG, embora isso pareça ser mediado por alterações associadas na concentração de lipoproteínas ricas em TG, estimadas por não-HDLC. Recomendações são feitas para outros grupos lipídicos, mas observa-se que os ensaios clínicos não determinaram claramente os níveis-alvo para HDL-C ou TG. No entanto, as evidências a favor de uma redução mais agressiva do LDL-C estão aumentando[35].

Os níveis de HDL-C estão inversamente associados à DCVA, o que é observado em estudos epidemiológicos. Porém, os ECRs não demonstraram efeito benéfico no aumento dos níveis de HDL-C, na alteração da progressão da aterosclerose nem nas taxas de DCVA[39-41]. Assim, nem as diretrizes do ACC/AHA nem da ESC recomendam níveis-alvo nem intervenções para essas moléculas. Em vez disso, sugerem seu uso para auxiliar na estratificação de risco individual de pacientes, especialmente naqueles com LDL-C iatrogenicamente reduzido, visto que níveis elevados de triglicerídeos, ApoB e HDL-C reduzidos podem indicar risco persistente de DCV[35,42].

Em relação ao controle do colesterol, as diretrizes da ACC/AHA[43] e da ESC[44] recomendam metas de colesterol sérico mais baixas. As orientações para intervenção e níveis-alvo ideais de colesterol sérico na prevenção primária se baseiam na avaliação de risco de cada paciente. Isso pode ser realizado utilizando uma variedade de ferramentas de estratificação de risco disponíveis, incluindo o sistema SCORE ou o QRISK3 recomendados pela ESC[4,44].

Tabela 1 – Comparação das metas de colesterol, segundo as diretrizes da ESC e da ACC/AHA.

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

As diferenças entre os dois grupos-alvo são reconhecidas nas diretrizes da ESC como não tendo sido confirmadas por evidências de ECR, observando a interferência de níveis-alvo de meta-análises e análises mendelianas, que demonstram a redução persistente no risco de DCVA com níveis mais baixos de LDL-C[35]. Para atingir essas metas, após as intervenções adequadas no estilo de vida existe uma variedade de medicamentos recomendados. A terapia

principal e de primeira linha em longo prazo nas diretrizes da ESC e do ACC/AHA para prevenção primária continua sendo as estatinas, que têm se mostrado eficazes na redução do colesterol sérico, com correlação entre a redução absoluta do LDL e a redução do risco de DCVA. Os principais valores incluem uma redução de 20 a 25% nos eventos cardiovasculares adversos maiores (MACE) e de 10% na mortalidade por todas as causas ao longo de 5 anos, por redução de 1 mmol/L no LDL-C[45].

Para aqueles com intolerância a estatinas, inibidores da absorção de colesterol, como a ezetimiba, permanecem como segunda linha nas diretrizes da ESC e são recomendados para uso em adição às estatinas, quando os valores-alvo não podem ser alcançados devido a evidências de um efeito aditivo em relação às estatinas com tolerância máxima. As diretrizes da ESC também recomendam seu uso como monoterapia, quando as estatinas não podem ser toleradas devido a inferências de seu uso como terapia adicional[46,47].

Considerados uma nova terapia na iteração anterior, os inibidores da proproteína convertase subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) demonstraram reduzir os níveis de LDL-C e o risco cardiovascular como parte da prevenção secundária em indivíduos de alto risco e, em parte, impulsionaram parte da narrativa a respeito de níveis séricos de LDL-C ainda mais baixos. Seu uso, até o momento, foi recomendado apenas para prevenção primária em pacientes com risco elevado, devido à hipercolesterolemia familiar e à falta de dados de qualidade e de resultados de longo prazo para seu uso em grupos de prevenção primária. O efeito da redução do colesterol é observado em períodos de tempo mais longos, portanto, com mais dados longitudinais e possíveis mudanças no preço, sua inclusão nas recomendações de prevenção primária é algo que pode mudar entre as diretrizes atuais e as subsequentes[48,49].

Na mesma linha, o inclisiran é um medicamento desenvolvido para interferir na tradução da PCSK9. Estudos de fase três ainda não foram relatados para seu uso em hipercolesterolemia familiar, mas os resultados iniciais demonstram uma redução substancial e significativa do LDL-C nesses pacientes. Ainda não há dados sobre seu uso na prevenção primária, mas isso pode ocorrer nos próximos anos, com dados mais amplos do grupo de prevenção primária e longitudinais nas populações de prevenção secundária e de risco alto[50].

Embora a redução do LDL-C continue a ser um benefício claro em pacientes idosos com DCVA conhecida, ainda há discussão sobre o propósito e o benefício da redução do colesterol na prevenção primária. Naqueles acima de 75 anos, parece que em indivíduos de baixo risco há pouca evidência para apoiar um benefício individual, e mesmo em grupos de alto risco em idades mais avançadas, essa evidência parece desaparecer completamente, como visto em estudos de coorte retrospectivos e ECRs prospectivos[51-53].

4.2 Hipertensão

A hipertensão continua sendo reconhecida como um dos principais contribuintes para o risco cardiovascular, sendo considerada a principal contribuinte para a morte prematura global e responsável por mais mortes por DCV do que qualquer outro fator de risco modificável[54,55]. Meta-análises demonstraram redução do risco de DCV com diminuição na pressão arterial sistólica (PAS). Lewington et al[56] demonstraram uma duplicação do risco de DCV com cada aumento de PAS de 20 mmHg e aumento de PAD de 10 mmHg, em pacientes com PA de <115 a ≥180 mmHg. essa reação linear contínua foi observada em todas as idades e grupos étnicos[56-59]. Existe atualmente um acordo entre as diretrizes europeias e americanas em termos de como diagnosticar e tratar a hipertensão, embora existam algumas discrepâncias em termos de valores de corte de tratamento e PAs-alvo[60,61].

Tabela 3 – Comparação entre as diretrizes ACC/AHA e ESC/ESH para tratamento da hipertensão.

Parâmetro		ACC/AHA	ESC/ESH
Pressão arterial	130–139/80–89	Risco de DCV em 10 anos <10% – Intervenções no estilo de vida Risco de DCV em 10 anos ≥10% – Tratamento farmacológico	Nenhuma recomendação de tratamento em prevenção primária

	140-159/90–99	Tratamento farmacológico	Risco baixo-moderado de DCV em 10 anos – Intervenções no estilo de vida, se não forem eficazes em 3-6 meses, então tratamento farmacológico. Risco alto de DCV em 10 anos/doença renal crônica/dano de órgão hipertensivo – Tratamento farmacológico.
	>160/100	Tratamento farmacológico	Tratamento farmacológico

O diagnóstico e o monitoramento da PA são recomendados por meio de aferições automatizadas repetidas no consultório, monitorização ambulatorial ou domiciliar. A monitorização domiciliar e ambulatorial demonstrou melhor correlação com lesões em órgãos-alvo hipertensivos e pode auxiliar na redução do tratamento excessivo da hipertensão do avental branco[62,63]. Utilizando os resultados dessas aferições da PA, ambas as diretrizes recomendam o uso das calculadoras de risco cardiovascular para avaliar a necessidade e a intensidade da terapia anti-hipertensiva[4,5].

Sobre quando tratar, as diretrizes europeias e americanas concordam nas faixas superiores de PA. Nos casos de PA >160/100, ambas as diretrizes recomendam o tratamento com intervenção farmacológica. Também citam os benefícios comprovados das terapias anti-hipertensivas em pacientes de risco moderado a alto, com PAS >130 mmHg e PAD >80 mmHg[64,65], e em qualquer paciente com hipertensão grave (PAS ≥ 180/PAD ≥ 110), sendo nesta última eque a intervenção demonstrou ser benéfica, independentemente do risco de DCV avaliado[66].

A principal discrepância ocorre em níveis mais baixos de PA. Em PAs de 130-139/80-89, as diretrizes da ESC/European Society of Hypertension (ESH) recomendam intervenções no estilo de vida e a consideração do tratamento farmacológico apenas em pacientes de alto risco com DCV preexistente, particularmente doença arterial coronariana[60]. Por outro lado, o ACC/AHA recomenda estratificar esses pacientes usando uma calculadora de risco e intervir farmacologicamente naqueles com risco ≥10% ao longo de 10 anos, ao mesmo tempo em que incentiva intervenções no estilo de vida se <10%[61].

A terapia anti-hipertensiva não é considerada para todos os pacientes com metas mais baixas, devido à ausência de evidências que sustentem seu uso. Avaliar o risco de DCV permite direcionar os pacientes que terão um benefício clínico claro e uma boa redução do risco relativo[67,68]. As diretrizes da ESC recomendam tentativas iniciais de gerenciamento do estilo de vida em pacientes com risco cardiovascular baixo a moderado, antes da mudança para terapia farmacológica. Para aqueles com alto risco, ou com doença renal crônica preexistente ou lesão orgânica mediada por hipertensão, recomenda-se terapia farmacológica imediata, enquanto o ACC/AHA recomenda intervenção farmacológica para todos os pacientes com PA >140/90[60,61].

A diferença entre o momento recomendado do tratamento farmacológico decorre da avaliação do benefício relativo da intervenção em níveis mais baixos. As diretrizes da ACC/AHA citam meta-análises e os dados do Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT), que demonstram redução do risco de DCV ao tratar níveis mais baixos de PA, enquanto o grupo ESC/ESH considera os ganhos na redução do risco de DCV obtidos pela intervenção nos níveis mais baixos como marginais, com um aumento de eventos adversos, conforme evidenciado pelo mesmo estudo[69].

Enquanto as diretrizes americanas citam a evidência de aumento do risco relativo entre PAS < 120 a 130-139, as diretrizes europeias apontam para a falta de evidência de redução de risco ao tratar aqueles com PA <140. Ambos os grupos concordam que o uso de calculadoras de risco de DCV deve ajudar a direcionar o tratamento para aqueles com maior risco, mas a discrepância nos limites de tratamento parece uma questão de opinião consensual sobre risco/benefício da terapia em níveis mais baixos[70,71].

Em relação às PAs alvo, uma curva em forma de J em eventos cardiovasculares a partir de ensaios observacionais foi sugerida, mas há preocupações sobre variáveis de confusão e não há dados que sustentem isso em ECRs[72]. Fisiologicamente, deve haver uma PA subótima na qual a perfusão sistêmica fica comprometida, mas esse nível permanece delineado de forma insatisfatória. A meta-análise sugere que a redução mais agressiva da PAS e da PAD leva a uma redução adicional em eventos cardiovasculares, enquanto os níveis alvo atuais são amplamente baseados em evidências do ensaio SPRINT, que demonstrou uma taxa aumentada de efeitos colaterais hipotensores quando metas intensivas de PAS de <120 foram definidas em comparação com <140[69,73].

A diferença nas prioridades de risco/benefício é novamente observada na abordagem para o estabelecimento de metas de PA em pacientes idosos. A ESC sugere metas de PA mais altas, de <140/90, para compensar o aumento da taxa de efeitos adversos observados ao buscar metas de PA mais baixas em idosos, enquanto a AHA recomenda metas mais baixas, de <130/90, devido ao benefício cardiovascular percebido nessa população[60,61]. Ambas as diretrizes concordam com o uso de terapia combinada em pacientes com PA ≥20/10 mmHg acima da meta de PAS, devido à evidência do efeito sinérgico das terapias anti-hipertensivas[74].

A recomendação contínua do betabloqueador como agente anti-hipertensivo nas diretrizes da ESC/ESH se mantém como ponto de discórdia, com as diretrizes ACC/AHA argumentando que uma revisão Cochrane demonstra que não há evidências de redução de risco secundária ao seu uso. Considera-se sua utilidade em certos pacientes, especificamente aqueles com comorbidades que podem se beneficiar de seu uso, como insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida ou doença cardíaca isquêmica. Por outro lado, permanece o consenso quanto ao uso de anti-hipertensivos específicos, com inibidores da enzima conversora de angiotensina, bloqueadores dos receptores da angiotensina, bloqueadores dos canais de cálcio e diuréticos tiazídicos, todos como opções de primeira linha, isoladamente ou em combinação[75].

4.4 Diabetes mellitus

O diabetes mellitus (DM) é um fator de risco reconhecido para DCV, agrupado com hipertensão e dislipidemia para caracterizar a síndrome metabólica. Embora alguns estudos tenham tido dificuldade em demonstrar significância, meta-análises demonstraram que o tratamento intensivo do DM e a manutenção do controle glicêmico adequado reduzem o risco de DCV, com diferenças na significância estatística – possivelmente devido a tempos de acompanhamento curtos. Há evidências de aumento do risco de DCV com DM de longa duração e aumento da taxa de eventos com a carga glicêmica[76].

Como ocorre com quase todas as condições médicas, mudanças no estilo de vida podem produzir mudanças na carga da doença e têm sido causalmente relacionadas à redução da DCVA. Por isso, devem ser recomendadas a todos os indivíduos com DM como opção de primeira linha, com a metformina como opção medicamentosa. O uso de metformina leva a reduções nos níveis de hemoglobina glicada (HbA1C) e nas taxas de DCV, mas é inferior às terapias anti-hipertensivas e hipolipemiantes em relação à redução de risco relativo e absoluto[76]. O controle intensivo da HbA1C demonstrou ser benéfico na redução de DCV, embora dados sugiram que isso seja mais eficaz em populações mais jovens, com diagnósticos recentes, em comparação com pacientes mais velhos nos quais esse risco já está presente há algum tempo[77,78].

Embora necessária no DM1, a justificativa cardiovascular para o uso de insulina no DM2 gera controvérsias. Mesmo conhecida por melhorar a HbA1C e, portanto, melhorar o risco macrovascular, ela pode contribuir para a aterogênese, causar ganho de peso, aumentar o risco de hipoglicemia e, devido ao aumento da retenção de sódio, pode piorar a congestão sistêmica e a insuficiência cardíaca[79]. Não houve ECRs significativos que descrevam seu perfil de segurança para DCV, enquanto toda a preocupação com seu potencial de dano decorreu de meta-análise de estudos observacionais, com consequentes falhas[79,80]. Seu uso hoje é baseado em sua capacidade de reduzir a exposição sistêmica à glicose, com evidências demonstrando que um controle glicêmico mais rigoroso leva a uma melhora significativa do risco de DCV[76].

Tanto as diretrizes da ESC quanto do ACC/AHA recomendam a metformina como primeira linha, enquanto as diretrizes da ESC considerem o uso dos inibidores de SGLT2, devido a evidências de seu perfil benéfico nesta coorte. O surgimento dos inibidores do transportador de sódio-glicose 2 (SGLT2) para o tratamento do diabetes causou a redução do risco de DCV. Ensaios de desfechos cardiovasculares para SGLT2s demonstraram não apenas segurança, mas também melhores desfechos cardíacos, além das mudanças no controle glicêmico[81,82].

Grande parte de seu potencial cardioprotetor foi relacionada à redução em mortes por insuficiência cardíaca e hospitalizações em oposição a DCV[83]. Evidências sugerem que eles podem ter um uso na prevenção primária e secundária de DCV, embora seu uso em pacientes sem DM ainda não esteja claro[84]. Semelhantemente aos SGLT2s, os ensaios de desfechos cardiovasculares da classe do peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP-1) demonstraram um efeito cardioprotetor para alguns membros da classe, como liraglutida, semaglutida, albiglutida e dulaglitida[85].

Ao contrário dos inibidores de SGLT-2, a redução dos desfechos cardiovasculares negativos é observada com a redução das complicações macrovasculares. Embora isso não tenha sido demonstrado como um efeito de classe, as diretrizes da ESC recomendam que, no DM2 com alto risco de DCV, os antagonistas de SGLT-2 e os agonistas de GLP-1 com benefícios cardiovasculares comprovados sejam considerados primeira linha, mesmo antes da metformina[86].

4.5 Polipílula

As polipílulas que foram avaliadas para seu uso na prevenção primária de DCV geralmente contêm uma combinação de um anti-hipertensivo e um agente redutor de colesterol. Embora inferior à terapia médica otimizada, parece haver uma aplicação em populações de pacientes de difícil acesso, além de pacientes em que a adesão é uma preocupação conhecida. Nesse caso, os comprimidos combinados demonstraram reduzir o risco de DCV em populações de difícil acesso, especificamente em países de baixa a média renda e grupos menos propensos a buscar cuidados primários de saúde[87,88]. Nem a ESC nem o ACC/AHA recomendam seu uso, principalmente no lugar das terapias recomendadas pelas diretrizes ideais, mesmo oferecendo um benefício às populações de pacientes de difícil acesso[4,35].

4.6 Antiplaquetários

A oposição ao uso de antiplaquetários para prevenção primária tem se fortalecido. Evidências de ensaios clínicos randomizados (RCTS), incluindo ARRIVE, ASPREE e ASCEND, demonstraram os efeitos deletérios do uso de aspirina para prevenção primária, sem redução substancial de DCV, mas com aumento significativo de sangramentos graves[89]. Como resultado, sua prescrição generalizada para prevenção primária de DCV deve ser evitada[90]. O ASCEND sugeriu que a aspirina pode reduzir eventos de DCV em pacientes com DM bem controlado, mas com um aumento corolário de eventos de sangramento grave de margem semelhante[91].

5. IMPORTÂNCIA DA INTERVENÇÃO DE PREVENÇÃO SECUNDÁRIA

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

5.1. Melhoria da qualidade de vida

Nos casos em que a prevenção primária falha, devido a fatores de risco não modificáveis, a prevenção secundária se torna a próxima melhor escolha para manter a qualidade de vida do paciente. A prevenção secundária compreende a identificação de riscos de DCV antes que cause danos permanentes ou crie situações médicas críticas e, consequentemente, leve às intervenções necessárias para reverter os efeitos da doença. Esses tratamentos têm um impacto relativamente baixo em relação às intervenções terciárias. Se um paciente for diagnosticado com risco de DCV, então ele é prescrito para dois tipos de intervenções[92].

O primeiro tipo são as mudanças no estilo de vida, que causam um impacto mínimo. Em segundo lugar, as intervenções médicas são muito mais acessíveis do que a maioria das intervenções terciárias. Certos procedimentos terciários, como a implementação de marcapasso, exigem cuidados constantes durante toda a vida. Por exemplo, evitar exposição prolongada a campos eletromagnéticos e visitas regulares a profissionais médicos pode interromper certos empregos ou até mesmo a vida regular do paciente. Maior acessibilidade à prevenção secundária facilita o acesso a esses tratamentos para garantir segurança ao paciente. Em procedimentos médicos críticos (prevenção terciária), há casos em que os pacientes procrastinam devido a dificuldades financeiras, colocando sua saúde em perigo[92].

A prevenção secundária também reduz o fardo socioeconômico do país, assim como o de suas próprias famílias – que, nesse caso, pode ser de curto ou longo prazo. Enquanto os

custos de curto prazo incluem hospitalização, viagens de ambulância e despesas com cirurgia, os de longo prazo correspondem a consultas médicas, testes para monitorar a progressão da doença e medicamentos. Esse efeito pode ser multiplicado devido à falta de produtividade dos pacientes ou caso o paciente morra[92].

5.2 Intervenções medicamentosas

A dislipidemia é a causa mais comum de DCV, resultando em DCVA. Usada para controlar os lipídios no sangue, as estatinas inibem a criação de colesterol pelo organismo. Elas são frequentemente usadas na prevenção primária, assim como na prevenção secundária. Estudos mostram que esses medicamentos reduzem a taxa de mortalidade em 15 a 20% e eventos cardiovasculares não fatais em um grau ainda maior. Outra causa comum de DCV é a hipertensão, tratada com betabloqueadores. Esses medicamentos reduzem o efeito da adrenalina, diminuindo assim a frequência cardíaca do paciente, e são comumente prescritos para angina, infartos do miocárdio e arritmia. O benefício mais significativo dessas intervenções é que elas são muito mais acessíveis em comparação a procedimentos invasivos, como cirurgia de bypass e substituição de stent na prevenção terciária[92].

5.3 Intervenções no estilo de vida

Intervenções não medicamentosas para DCV são compostas principalmente de mudanças comportamentais de indivíduos de alto risco. Conforme mencionado anteriormente, a redução de peso é uma das intervenções de estilo de vida mais relevante nesse caso. Considera-se manter um peso médio com um IMC entre 18,5 e 24,9. Também é aconselhável manter uma circunferência de cintura inferior a 88 cm para mulheres e inferior a 102 cm para homens, de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS)[92].

A redução de sal na dieta também foi prescrita para minimizar o risco de DCV. O sódio causa retenção de água, o que leva a uma pressão arterial mais alta e, consequentemente, a diferentes tipos de DCV, além de comprometimento do sistema renal. Outras mudanças no estilo de vida – que são igualmente importantes na prevenção secundária – correspondem a cessação completa do tabagismo, prática de atividade física, com, por exemplo, 30 a 60 minutos de atividade aeróbica diária, e gerenciamento do estresse[92].

Restrições alimentares diferem quanto ao fator de risco de DCV. Adultos com risco cardiovascular – devido á presença de lipídios no sangue – devem consumir frutas, vegetais, grãos integrais, aves, peixes e laticínios com baixo teor de gordura, ao mesmo tempo em que precisam limitar o consumo de bebidas adoçadas, doces e carne vermelha. Também é recomendado diminuir a quantidade de calorias de gordura saturada consumidas para 5-6% da ingestão calórica diária. Adultos com PA mais alta são aconselhados a seguir as mesmas restrições alimentares, com níveis mais baixos de sódio. O consumo de álcool, por sua vez, deve ser moderado e sempre que possível moderado[92].

REFERÊNCIAS

1. Roth GA, Johnson C, Abajobir A, et al. Global, regional, and national burden of cardiovascular diseases for 10 causes, 1990 to 2015. J Am Coll Cardiol 2017; 70: 1–25.

2. Rabar S, Harker M, O'Flynn N, et al.; Guideline Development Group. Lipid modification and cardiovascular risk assessment for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease: summary of updated NICE guidance. BMJ 2014; 349: g4356.

3. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet 2004; 364: 937–952.

4. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al.; ESC Scientific Document Group. 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: the sixth joint task force of the European society of cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) developed with the special contribution of the European association for cardiovascular prevention & rehabilitation (EACPR). Eur Heart J 2016; 37: 2315–2381.

5. Conroy RM, Py€or€al€a K, Fitzgerald A, et al.; SCORE Project Group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. Eur Heart J 2003; 24: 987–1003.

6. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: executive summary: a report of the American college of cardiology/American heart association task force on clinical practice guidelines. J Am Coll Cardiol 2019; 74: 1376–1414.

7. Goff DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American college of cardiology/ American heart association task force on practice guidelines. J Am Coll Cardiol 2014; 63: 2935–2959.

8. Kengne AP, Patel A, Marre M, et al.; ADVANCE Collaborative Group. Contemporary model for cardiovascular risk prediction in people with type 2 diabetes. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2011; 18: 393–398.

9. Stam-Slob MC, Visseren FL, Jukema JW, et al. Personalized absolute benefit of statin treatment for primary or secondary prevention of vascular disease in individual elderly patients. Clin Res Cardiol 2017; 106: 58–68.

10. Ruegsegger GN and Booth FW. Health benefits of exercise. Cold Spring Harb Perspect Med 2018; 8: a029694.
11. Lavie C, O'Keefe J, Church T, et al. The role of physical fitness in cardiovascular disease prevention. The Medical Roundtable General Medicine Edition 2020.

12. Liu Y, Lee DC, Li Y, et al. Associations of resistance exercise with cardiovascular disease morbidity and mortality. Med Sci Sports Exerc 2019; 51: 499–508.

13. Eijsvogels TM, Molossi S, Lee D, et al. Exercise at the extremes: the amount of exercise to reduce cardiovascular events. J Am Coll Cardiol 2016; 67: 316–329.

14. NICE. Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification. NICE Guideline CG181 2016.

15. Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, et al. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American college of cardiology/ American heart association task force on practice guidelines. J Am Coll Cardiol 2014; 63: 2960–2984.

16. Nystoriak MA and Bhatnagar A. Cardiovascular effects and benefits of exercise. Front CardiovascMed 2018; 5: 135.

17. de Souza RJ, Mente A, Maroleanu A, et al. Intake of saturated and trans unsaturated fatty acids and risk of all cause mortality, cardiovascular disease, and type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of observational studies. BMJ 2015; 351: h3978.

18. Song M, Fung TT, Hu FB, et al. Association of animal and plant protein intake with all-cause and cause-specific mortality. JAMA Intern Med 2016; 176: 1453–1463.

19. Wing RR, Lang W, Wadden TA, et al.; the Look AHEAD Research Group. Benefits of modest weight loss in improving cardiovascular risk factors in overweight and obese individuals with type 2 diabetes. Diabetes Care 2011; 34: 1481–1486.

20. Brown JD, Buscemi J, Milsom V, et al. Effects on cardiovascular risk factors of weight losses limited to 5– 10%. Transl Behav Med 2016; 6: 339–346.

21. Haffner SM. Abdominal adiposity and cardiometabolic risk: do we have all the answers? Am J Med 2007; 120: S10–S16.

22. Van Dijk S, Takken T, Prinsen E, et al. Different anthropometric adiposity measures and their association with cardiovascular disease risk factors: a metaanalysis. Neth Heart J 2012; 20: 208–218.

23. Mathers C, Stevens G, d'Espaignet ET, et al. WHO global report: mortality attributable to tobacco. Disponível em: http://hdl.handle.net/1959.13/1408553.
24. Law MR and Wald NJ. Environmental tobacco smoke and ischemic heart disease. Prog Cardiovasc Dis 2003; 46: 31–38.

25. Anthenelli RM, Benowitz NL, West R, et al. Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers with and without psychiatric disorders (EAGLES): a doubleblind, randomised, placebo-controlled clinical trial. Lancet 2016; 387: 2507–2520.

26. Hartmann-Boyce J, Hong B, Livingstone-Banks J, et al. Additional behavioural support as an adjunct to pharmacotherapy for smoking cessation. Cochrane Datab Syst Rev 2019; 6: 1465–1858.

27. Shields PG, Berman M, Brasky TM, et al. A review of pulmonary toxicity of electronic cigarettes in the context of smoking: a focus on inflammation. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2017; 26: 1175–1191.

28. Hom S, Chen L, Wang T, et al. Platelet activation, adhesion, inflammation, and aggregation potential are altered in the presence of electronic cigarette extracts of variable nicotine concentrations. Platelets 2016; 27: 694–702.

29. Nocella C, Biondi-Zoccai G, Sciarretta S, et al. Impact of tobacco versus electronic cigarette smoking on platelet function. Am J Cardiol 2018; 122: 1477–1481.

30. Moheimani RS, Bhetraratana M, Peters KM, et al. Sympathomimetic effects of acute E-cigarette use: role of nicotine and non-nicotine constituents. JAHA 2017; 6: e006579.

31. Bell S, Daskalopoulou M, Rapsomaniki E, et al. Association between clinically recorded alcohol consumption and initial presentation of 12 cardiovascular diseases: population based cohort study using linked health records. Bmj 2017; 356: j909.

32. Mukamal K and Lazo M. Alcohol and cardiovascular disease. Bmj 2017; 356: j1340.

33. Holmes MV, Dale CE, Zuccolo L, et al.; InterAct Consortium. Association between alcohol and cardiovascular disease: Mendelian randomisation analysis based on individual participant data. Bmj 2014; 349: g4164.

34. Licaj I, Sandin S, Skeie G, et al. Alcohol consumption over time and mortality in the Swedish women's lifestyle and health cohort. BMJ Open 2016; 6: e012862.

35. Authors/Task Force Members, ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), ESC National Cardiac Societies. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Atherosclerosis 2019.
36. Ference BA, Yoo W, Alesh I, et al. Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis. J Am Coll Cardiol 2012; 60: 2631–2639.

37. Holmes MV, Asselbergs FW, Palmer TM, et al.; on behalf of the UCLEB consortium. Mendelian randomization of blood lipids for coronary heart disease. Eur Heart J 2015; 36: 539–550.

38. 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.

39. Lewington S, Whitlock G, Clarke R, et al.; Prospective Studies Collaboration. Prospective studies collaboration blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a

meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. Lancet 2007; 370: 1829–1839.

40. Lincoff AM, Nicholls SJ, Riesmeyer JS, et al.; ACCELERATE Investigators. Evacetrapib and cardiovascular outcomes in high-risk vascular disease. N Engl J Med 2017; 376: 1933–1942.

41. Bowman L, Hopewell J, Chen F, et al. Effects of anacetrapib in patients with atherosclerotic vascular disease. J Vasc Surg 2018; 67: 356.

42. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/ APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American college of cardiology/American heart association task force on clinical practice guidelines. J Am Coll Cardiol 2019; 73: e285–e350.

43. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: the task force for the management of dyslipidaemias of the European society of cardiology (ESC) and European atherosclerosis society (EAS). Eur Heart J 2020; 41: 111–188.

44. Hippisley-Cox J, Coupland C and Brindle P. Development and validation of QRISK3 risk prediction algorithms to estimate future risk of cardiovascular disease: prospective cohort study. Bmj 2017; 357: j2099.

45. Baigent C. Cholesterol treatment trialists' (CTT) collaborators: efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. Lancet 2005; 366: 1267–1278.

46. Khan SU, Talluri S, Riaz H, et al. A Bayesian network meta-analysis of PCSK9 inhibitors, statins and ezetimibe with or without statins for cardiovascular outcomes. Eur J Prev Cardiol 2018; 25: 844–853.

47. Koskinas KC, Siontis GC, Piccolo R, et al. Effect of statins and non-statin LDL-lowering medications on cardiovascular outcomes in secondary prevention: a meta-analysis of randomized trials. Eur Heart J 2018; 39: 1172–1180.

48. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. N Engl J Med 2018; 379: 2097–2107.

49. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. N Engl JMed 2017; 376: 1713–1722.

50. Stoekenbroek RM, Kallend D, Wijngaard PL, et al. Inclisiran for the treatment of cardiovascular disease: the ORION clinical development program. Future Cardiol 2018; 14: 433–442.

51. Han BH, Sutin D, Williamson JD, et al.; ALLHAT Collaborative Research Group. Effect of statin treatment vs usual care on primary cardiovascular prevention among older adults: the ALLHAT-LLT randomized clinical trial. JAMA Intern Med 2017; 177: 955–965.

52. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. Lancet 2002; 360: 1623–1630.

53. Ridker PM, Lonn E, Paynter NP, et al. Primary prevention with statin therapy in the elderly: new metaanalyses from the contemporary JUPITER and HOPE-3 randomized trials. Circulation 2017; 135: 1979–1981.

54. Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, et al. Global burden of hypertension and systolic blood pressure of at least 110 to 115 mm Hg, 1990-2015. JAMA 2017; 317: 165–182.

55. Danaei G, Ding EL, Mozaffarian D, et al. The preventable causes of death in the United States: comparative risk assessment of dietary, lifestyle, and metabolic risk factors. PLoS Med 2009; 6: e1000058.

56. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al.; Prospective Studies Collaboration. Prospective studies collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Lancet 2002; 360: 1903–1913.

57. Vishram JK, Borglykke A, Andreasen AH, et al. Impact of age on the importance of systolic and diastolic blood pressures for stroke risk: the Monica, Risk, Genetics, Archiving, and Monograph (MORGAM) Project. Hypertension 2012; 60: 1117–1123.

58. Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Blood pressure and cardiovascular disease in the Asia pacific region. J Hypertens 2003; 21: 707–716.

59. Brown DW, Giles WH and Greenlund KJ. Blood pressure parameters and risk of fatal stroke, NHANES II mortality study. Am J Hypertens 2007; 20: 338–341.

60. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al.; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European society of cardiology (ESC) and the European society of hypertension (ESH. Eur Heart J 2018; 39: 3021–3104.

61. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/ AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/ NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American college of cardiology/ American heart association task force on clinical practice guidelines. J Am Coll Cardiol 2018; 71: e127–e248.

62. Parati G, Stergiou G, O'Brien E, et al.; European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability. European society of hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. J Hypertens 2014; 32: 1359–1366.

63. OaeTMBrien E, Parati G, Stergiou G, et al. European society of hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. J Hypertens 2013; 31: 1731–1768.

64. Brunstr€om M and Carlberg B. Association of blood pressure lowering with mortality and cardiovascular disease across blood pressure levels: a systematic review and meta-analysis. JAMA Intern Med 2018; 178: 28–36.

65. Lonn EM, Bosch J, Lopez-Jaramillo P, et al.; HOPE-3 Investigators. Blood-pressure lowering in intermediaterisk persons without cardiovascular disease. N Engl J Med 2016; 374: 2009–2020.

66. Law MR, Morris JK and Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. Bmj 2009; 338: b1665.

67. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2016; 387: 957–967.

68. Thomopoulos C, Parati G and Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence. 12. Effects in individuals with high-normal and normal blood pressure: overview and meta-analyses of randomized trials. J Hypertens 2017; 35: 2150–2160.

69. SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. N Engl J Med 2015; 373: 2103–2116.

70. Tervahauta M, Pekkanen J, Enlund H, et al. Change in blood pressure and 5-year risk of coronary heart disease among elderly men: the Finnish cohorts of the seven countries study. J Hypertens 1994; 12: 1183–1189.

71. Dorresteijn JA, van der Graaf Y, Spiering W, et al. Relation between blood pressure and vascular events and mortality in patients with manifest vascular disease: J-curve revisited. Hypertension 2012; 59: 14–21.

72. Kang YY and Wang JG. The J-Curve phenomenon in hypertension. Pulse (Basel) 2016; 4: 49–60.

73. Bundy JD, Li C, Stuchlik P, et al. Systolic blood pressure reduction and risk of cardiovascular disease and mortality: a systematic review and network meta-analysis. JAMA Cardiol 2017; 2: 775–781.

74. Wald DS, Law M, Morris JK, et al. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. Am J Med 2009; 122: 290–300.

75. Wiysonge CS, Bradley HA, Volmink J, et al. Betablockers for hypertension. Cochrane Datab Syst Rev 2017; 1(1).

76. King P, Peacock I and Donnelly R. The UK prospective diabetes study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes. Br J Clin Pharmacol 1999; 48: 643–648.

77. ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2008; 358: 2560–2572.

78. Kirkman MS, Mahmud H and Korytkowski MT. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. Endocrinol Metab Clin North Am 2018; 47: 81–96.

79. Herman ME, O'Keefe JH, Bell DS, et al. Insulin therapy increases cardiovascular risk in type 2 diabetes. Prog Cardiovasc Dis 2017; 60: 422–434.

80. Genuth S. Exogenous insulin administration and cardiovascular risk in non-insulin-dependent and insulin dependent diabetes mellitus. Ann Intern Med 1996; 124: 104–109.
81. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2019; 380: 347–357.

82. Salsali A, Kim G, Woerle H, et al. Cardiovascular safety of empagliflozin in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of data from randomized placebo-controlled trials. Diabetes Obes Metab 2016; 18: 1034–1040.

83. Ali A, Bain S, Hicks D, et al.; as part of The Improving Diabetes Steering Committee. SGLT2 inhibitors: cardiovascular benefits beyond HbA1c – translating evidence into practice. Diabetes Ther 2019; 10: 1623–1628.

84. Arnott C, Li Q, Kang A, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition for the prevention of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. JAHA 2020; 9: e014908.

85. Sheahan KH, Wahlberg EA and Gilbert MP. An overview of GLP-1 agonists and recent cardiovascular outcomes trials. Postgrad Med J 2020; 96: 156–161.

86. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the task force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European society of cardiology (ESC) and the European association for the study of diabetes (EASD. Eur Heart J 2020; 41: 255–323.

87. Roshandel G, Khoshnia M, Poustchi H, et al. Effectiveness of polypill for primary and secondary prevention of cardiovascular diseases: a pragmatic cluster randomized controlled trial. 2019; 394(10199): 672–683.

88. Munoz D, Uzoije P, Reynolds C, et al. Polypill for cardiovascular disease prevention in an underserved population. N Engl J Med 2019; 381: 1114–1123.

89. McNeil JJ, Wolfe R, Woods RL, et al. Effect of aspirin on cardiovascular events and bleeding in the healthy elderly. N Engl J Med 2018; 379: 1509–1518.

90. Gaziano JM, Brotons C, Coppolecchia R, et al. Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2018; 392: 1036–1046.

91. Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, et al. Effects of aspirin for primary prevention in persons with diabetes mellitus: the ASCEND study collaborative group. J Vasc Surg 2019; 69: 305.

92. Karunathilake SP, Ganegoda GU. Secondary Prevention of Cardiovascular Diseases and Application of Technology for Early Diagnosis. Biomed Res Int. 2018;2018:5767864.

ESTRESSE OXIDATIVO E DOENÇAS CARDIOVASCULARES: O PAPEL DOS ANTIOXIDANTES NA PRÁTICA CARDIOLÓGICA

Taiane Belinati Loureiro Kubrusly;
Aristocles Lima Oliveira;
Elio de Paula Assis Martins;
Patricia Eunice dos Santos;
Josielle Helainy Luiz da Silva;
Luiz Aurélio Braga Pereira;
Patricia Bobek;
Cinthia Helena da Matta Fernandes;
Debora Petrella Perino;
Frederico Paraguai Sampaio

Resumo As doenças cardiovasculares (DCVs) permanecem como a principal causa de morbimortalidade no mundo, sendo fortemente associadas a fatores como hipertensão arterial, dislipidemias, diabetes mellitus, tabagismo e sedentarismo. A compreensão da fisiopatologia dessas doenças tem avançado consideravelmente, e um dos mecanismos centrais envolvidos em sua progressão é o estresse oxidativo. Este ocorre quando há um desequilíbrio entre a produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) e a capacidade antioxidante do organismo, promovendo lesão celular, inflamação crônica e disfunção endotelial – eventos-chave na aterogênese. Nesse contexto, os antioxidantes vêm ganhando atenção crescente na cardiologia preventiva e terapêutica. Substâncias antioxidantes, sejam endógenas (como a glutationa e enzimas como superóxido dismutase e catalase) ou exógenas (vitaminas C e E, polifenóis, carotenoides, entre outros), atuam neutralizando as EROs, reduzindo o dano oxidativo aos tecidos cardiovasculares. Estudos experimentais e clínicos têm mostrado que dietas ricas em compostos antioxidantes – como a dieta mediterrânea – estão associadas à redução do risco cardiovascular. Além disso, há evidências promissoras sobre o papel de certos suplementos antioxidantes em populações específicas, embora ainda existam controvérsias quanto à sua eficácia isolada e segurança em longo prazo. Compreender a interação entre estresse oxidativo, inflamação e disfunção endotelial, portanto, é essencial para adotar estratégias terapêuticas mais eficazes e integradas. A abordagem antioxidante, conjuntamente com mudanças no estilo de vida e ao controle rigoroso dos fatores de risco, pode representar um importante aliado na prevenção primária e secundária das DCVs. No entanto, é importante a análise crítica das evidências disponíveis, a fim de evitar a prescrição indiscriminada de suplementos, e promover a orientação baseada em hábitos alimentares e comportamentais sustentáveis e cientificamente embasados.

Palavras-chave: Doenças cardiovasculares. Estresse oxidativo. Antioxidantes. Disfunção endotelial. Espécies reativas de oxigênio.

1. INTRODUÇÃO

Espécies reativas de oxigênio (ROS) são pequenos agentes reativos, gerados tanto em processos patológicos quanto fisiológicos. As ROS agem como um sinalizador secundário e participam da modulação de certas funções biológicas, incluindo a regulação da morte celular. Isso é significativo, pois a interrupção da regulação da morte celular contribui para o desenvolvimento da doença cardiovascular (DCV) – principal causa de morte global –, sendo esse processo comprometido pela ocorrência de estresse oxidativo, secundário à superprodução de ROS[1-3]. As ROS se envolvem com inúmeras moléculas, abrangendo vários pequenos compostos inorgânicos, carboidratos, lipídios, proteínas e ácidos nucleicos. Isso pode resultar na degradação irreversível da função da molécula alvo[4].

Além de regular a morte celular, as ROS também participam da modulação da resposta inflamatória, regulação do tônus vascular, oxidação do colesterol LDL (LDL-c) e crescimento celular. Sua concentração na parede arterial aumenta em condições como diabetes, dislipidemia, hipertensão arterial e tabagismo, contribuindo para o desenvolvimento da aterosclerose[5]. Nesse caso, podem contribuir para o surgimento da síndrome metabólica[6]. O papel das ROS no desenvolvimento e progressão da aterosclerose também abrange a oxidação do DNA nas células

da parede vascular e a disfunção endotelial, além de causar impacto negativo na estabilidade da capa fibrosa. Tudo isso provoca rupturas da placa aterosclerótica e pode afetar adversamente a frequência de complicações cardiovasculares, como o infarto do miocárdio (IM)[7].

As ROS também podem causar uma diminuição na biodisponibilidade do óxido nítrico (NO), reduzindo assim a vasodilatação dependente do endotélio e contribuindo para o desenvolvimento da hipertensão arterial[8]. Também geram um impacto negativo no receptor de rianodina tipo 2 (RyR2), responsável por regular a homeostase do íon cálcio nos átrios do coração, induzindo sua disfunção, o que pode contribuir ainda mais para o desenvolvimento de fibrilação atrial (FA)[9]. Outros distúrbios podem ser observados no tecido cardíaco, onde as ROS iniciam cascatas de sinalização envolvidas na inflamação, contratilidade prejudicada, fibrose intersticial ou hipertrofia miocárdica, influenciando a arquitetura e a função celular e desempenhando um papel na lesão cardíaca. Todos esses mecanismos estimulam o desenvolvimento de DCV[10]. As fontes de ROS incluem disfunção mitocondrial, nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato (NADPH) oxidase, xantina oxidase, óxido nítrico oxidase, retículo endoplasmático (RE) ou outros, como xenobióticos, radiação, ar poluído, produtos químicos ou certos medicamentos[11].

Atualmente, a DCV é uma das principais causas de baixa qualidade de vida e mortalidade em países desenvolvidos, com o estresse oxidativo desempenhando um papel de destaque[12]. Porém, o organismo não é indefeso contra a ROS. Ele possui uma gama de antioxidantes, que são substâncias que retardam ou inibem o processo de oxidação, mesmo quando sua concentração é relativamente baixa. Os antioxidantes podem ser categorizados em tipos endógenos e exógenos, além daqueles que eliminam indiretamente ROS, modulando várias vias de sinalização, e daqueles que eliminam diretamente ROS. Os endógenos também são subdivididos em enzimáticos e não enzimáticos[13]. Dentro da categoria de antioxidantes enzimáticos endógenos, os principais representantes incluem a superóxido dismutase (SOD), que está presente em todas as células do corpo, seguida pela glutationa peroxidase (GPx) e catalase (CAT). Os antioxidantes não enzimáticos incluem, entre outros, vitamina E (alfa-tocoferol), vitamina A (betacaroteno), vitamina C (ácido ascórbico), ácido úrico, glutationa (GSH), flavonoides, albumina e ceruloplasmina[14]. Além das capacidades antioxidantes naturais do corpo, há um interesse crescente na utilização potencial de antioxidantes na terapia de doenças causadas pelo estresse oxidativo, incluindo as DCVs[15].

2. SUPLEMENTOS ANTIOXIDANTES NA PRÁTICA CLÍNICA

O termo antioxidantes define substâncias químicas que retardam os danos causados pelo oxigênio aos organismos. Os antioxidantes são um dos mecanismos que o organismo usa para lutar contra o estresse oxidativo, com o objetivo de equilibrar os efeitos negativos dos agentes oxidantes e proteger as células dos danos oxidativos. É possível identificar dois macrogrupos de antioxidantes: aqueles que são produzidos pelo próprio corpo (antioxidantes endógenos) e aqueles que derivam de fontes alimentares (antioxidantes exógenos)[16].

Os antioxidantes endógenos são divididos em duas classes: antioxidantes enzimáticos e não enzimáticos. Antioxidantes enzimáticos correspondem à catalase (CAT), que degrada o peróxido de hidrogênio (H2O2) em água e oxigênio; a glutationa redutase (GRx), a glutationa peroxidase (GPx), que catalisa a redução de H2O2 pela forma reduzida de glutationa (GSH), criando uma ponte de glutationa com outra molécula de glutationa (GSSG); e a superóxido dismutase (SOD), que catalisa a dismutação do radical ânion superóxido (O2−) em H2O2 e oxigênio (O2)[16].

Os antioxidantes não enzimáticos incluem nutrientes que não são produzidos pelo corpo e, portanto, precisam ser incluídos na dieta. Essa classe de antioxidantes é encontrada em frutas, vegetais e peixes e são extremamente importantes, pois cada um desempenha um papel na neutralização do estresse oxidativo[17,18]. De acordo com seu papel na redução do risco cardiovascular mediado pelo estresse oxidativo, essas moléculas exógenas podem representar uma ferramenta útil na prática clínica[19]. Especificamente, extratos naturais, como polifenóis, exercem uma atividade antioxidante que inclui a supressão da formação de ROS, pela inibição de enzimas envolvidas em sua produção, como NOX2, eliminação de ROS ou regulação positiva ou proteção das defesas antioxidantes[20-22]. Os antioxidantes mais utilizados incluem:

2.1 Vitaminas E e C

A vitamina E é um forte antioxidante, dissolúvel em gordura e apresenta oito estereoisômeros. Apenas o α-tocoferol é bioativo em humanos. A principal função da vitamina E é proteger o corpo contra a peroxidação lipídica. Foi demonstrado que altas dosagens (≥400

UI/dia ou mais por pelo menos 1 ano) podem ser perigosas e podem aumentar o risco de morte. Além disso, uma análise dose-resposta mostrou uma relação estatisticamente significativa entre a dosagem de vitamina E e a mortalidade por todas as causas, com um risco aumentado de dosagens maiores que 150 UI/dia[23]. O efeito da suplementação de vitamina E na prevenção de DCVs é controverso. As análises de 16 ensaios clínicos randomizados de tratamento com vitamina E mostraram que, em comparação aos controles, a vitamina E administrada isoladamente diminuiu significativamente o IM[24].

Suplementos contendo vitamina E reduziram significativamente o risco de mortalidade cardiovascular[25]. No entanto, as análises de 15 ensaios relatando dados sobre 188.209 participantes mostraram que a suplementação de vitaminas antioxidantes (vitamina E, β-caroteno e vitamina C) não tem efeito na incidência de eventos cardiovasculares graves, IM, acidente vascular cerebral, morte total e morte cardíaca[25].

A vitamina C, ou ácido ascórbico, é um antioxidante solúvel em água com um papel fundamental na eliminação de várias ROS e espécies reativas de nitrogênio (RNS). A atividade antioxidante da suplementação de vitamina C resultou em efeitos positivos, quando administrada em concentrações que variaram de 500 a 2.000 mg/dia. No caso de alto consumo, a vitamina C e seus metabólitos, como ácido desidroascórbico, ácido 2,3-dicetogulônico e ácido oxálico, são excretados pelos rins em humanos[26].

A vitamina C geralmente não é tóxica, mas em altas doses (2–6 g/dia) pode causar distúrbios gastrointestinais ou diarreia. Porém, esses efeitos colaterais não são graves e podem ser facilmente revertidos reduzindo sua ingestão[27]. Evidência sugerem que a vitamina C pode estar associada a um impacto favorável no risco de DCV. Doses de vitamina C maiores que 500 mg/dia foram associadas a efeitos benéficos na função endotelial, com efeitos mais fortes em pacientes com maior risco de DCV, como em pacientes ateroscleróticos, diabéticos e com insuficiência cardíaca[28].

As análises de 13 ensaios envolvendo 1956 pacientes após cirurgia cardíaca mostraram que a vitamina C reduziu significativamente a incidência de FA pós-operatória e o risco de eventos adversos[29]. Finalmente, os efeitos das vitaminas E e C estão estritamente correlacionados. De fato, em pacientes com doença arterial coronariana, a suplementação com 2 g de vitamina C com 600 mg de vitamina E por via oral aumentou a vasodilatação dependente do endotélio na circulação radial[30].

2.2 Ácidos graxos ômega-3 e ômega-6

Esses tipos de ácidos graxos, caracterizados por uma longa cadeia alifática, são essenciais para a saúde humana. Eles não podem ser sintetizados, então devem ser ingeridos por meio dos alimentos. Os ácidos graxos ômega-3 são divididos em três tipos diferentes: ácido eicosapentaenoico (EPA), ácido docosaexaenoico (DHA) e ácido alfa-linolênico (ALA). O EPA e o DHA estão encontrados nos peixes e podem ser usados pelo corpo sem serem alterados. O ALA, que está presente em grandes quantidades nas nozes, deve ser convertido em EPA e DHA[31].Os ácidos graxos ômega-3 estão são considerados anti-inflamatórios, no combate ao processo de doenças crônicas. Embora a quantidade ideal a ser ingerida não esteja estabelecida, evidências de estudos prospectivos de prevenção secundária sugerem que a ingestão de EPA + DHA, variando de 0,5 a 1,8 g por dia – como peixes gordurosos ou suplementos – reduz o número de mortes por doenças cardíacas. Os ensaios de intervenção com suplementos de ácidos graxos ômega-3 não relataram reações adversas graves nas doses administradas. Os efeitos adversos mais comuns das preparações de óleo de peixe, em dosagens mais altas, incluem náuseas, arrotos de peixe e fezes moles. Além disso, a administração em altas doses demonstrou prolongar o tempo de sangramento[32].

Existem muitas evidências clínicas que apoiam os efeitos benéficos da suplementação de EPA e DHA na saúde cardiovascular. O tratamento de pacientes com IM agudo, com quatro cápsulas de 1 g por dia contendo ésteres etílicos de EPA (465 mg) e DHA (375 mg), foi associado a uma redução da remodelação ventricular esquerda adversa, fibrose miocárdica não infartada e biomarcadores séricos de inflamação sistêmica[33]. Em pacientes com síndrome coronariana aguda (SCA) administrados com 1800 mg/dia de EPA após intervenção coronária percutânea (ICP), a morte por causa cardiovascular foi significativamente reduzida[34].

Em adultos com alto risco cardiovascular, a administração de ácidos graxos ômega-3 (1800 mg/dia por 12 semanas) melhorou a rigidez arterial e a função endotelial[35]. A suplementação com éster etílico ômega-3 (1,86 g de EPA e 1,5 g de DHA diariamente) para indivíduos com doença arterial coronariana (DAC) estável atenua a progressão da placa fibrosa em comparação ao placebo[36]. A administração de 2 g duas vezes ao dia de icosapent etil (IPE),

que é um éster etílico de EPA altamente purificado e estável, a pacientes com DCV estabelecida ou com diabetes e outros fatores de risco, reduziu o risco de eventos isquêmicos, incluindo morte cardiovascular em comparação ao placebo[37].

Em pacientes tratados com estatina com risco cardiovascular aumentado, 4 g/dia de IPE reduziu de forma significativa os triglicerídeos, o colesterol total, o LDL oxidado, a PCR-us e outros parâmetros aterogênicos e inflamatórios[38]. As análises de 14 ensaios clínicos randomizados (71.899 indivíduos) mostraram um risco 8% menor de morte cardíaca nos braços de ácidos graxos poli-insaturados ômega-3 de cadeia longa em comparação aos controles[39]. Para ALA, uma ingestão total de 1,5 a 3 g por dia parece benéfica, embora ainda sejam necessários dados definitivos de ensaios clínicos prospectivos e randomizados[40].

2.3 Polifenóis

Polifenóis são compostos naturais sintetizados exclusivamente por plantas, com características químicas relacionadas a substâncias fenólicas. Estudos epidemiológicos sugerem que dietas ricas em polifenóis podem estar associadas à redução da incidência de DCV, devido às suas propriedades antitrombóticas, anti-inflamatórias e antiagregantes. Os polifenóis podem ser simplesmente classificados em flavonoides e não flavonoides[41].

2.3.1 Não-flavonoides

Os não flavonoides incluem ácidos fenólicos, estilbenos e lignanas. Entre os não flavonoides, o resveratrol é um estilbenoide que conta com uma infinidade de benefícios terapêuticos, incluindo propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes, antiplaquetárias, anti-hiperlipidêmicas, imunomoduladoras, cardioprotetoras, vasorrelaxantes e neuroprotetoras[42]. Foi demonstrado que doses de resveratrol menores que 0,5 g por pessoa podem ser suficientes para diminuir os níveis de glicose no sangue, melhorar a ação da insulina e gerar efeitos cardioprotetores e outros efeitos favoráveis[43]. Uma revisão sobre resveratrol nos últimos 10 anos mostrou que sua administração repetida e moderada é melhor do que a administração de uma única dose mais alta. Uma dose segura e eficiente é de 1 g ou mais por dia. Porém, a ingestão de resveratrol é segura em uma dose de até 5 g[44].

2.3.2 Flavonoides

Os flavonoides, uma família de compostos polifenólicos, são antioxidantes potentes, presentes na maioria das plantas, e classificados em sete classes. Eles são divididos em vários subgrupos, correspondentes a diferentes classes de plantas, que têm múltiplos efeitos no corpo humano[45]. Existem milhares de flavonoides que podem ser encontrados em plantas em diferentes quantidades e combinações. As evidências hoje disponíveis sugerem que o consumo a longo prazo de alimentos ricos em flavonoides pode estar associado a um menor risco de doença cardíaca isquêmica (DIC) fatal e não fatal, doença cerebrovascular e DCV total[46]. A toxicidade dos flavonoides é muito baixa. Porém, como precaução, doses menores que 1 mg por adulto por dia foram recomendadas para humanos[47]. Em doses mais altas, os flavonoides podem atuar como mutagênicos, pró-oxidantes que geram radicais livres e como inibidores de enzimas-chave envolvidas no metabolismo hormonal[48].

2.4 Carotenoides

O betacaroteno é um membro dos carotenoides, uma família de provitaminas que podem ser convertidas em vitamina A e são naturalmente encontradas em vegetais e frutas. Os carotenoides são antioxidantes fortes, pois podem eliminar os radicais livres de oxigênio do corpo. Carotenoides com oxigênio na estrutura, como a fucoxantina e a astaxantina, também provaram suprimir a expressão das citocinas IL-6, TNF-α e IL-1β e agem como compostos pró e anti-inflamatórios[49]. Relatórios epidemiológicos mostraram uma correlação entre a ingestão elevada de carotenoides na dieta e a prevenção de DCV[50].

Um perfil mais seguro para carotenoides não pró-vitamina A (até 20 mg/dia para luteína e 75 mg/dia para licopeno) e 2–4 mg/dia de betacaroteno foi sugerido[51]. No entanto, para o betacaroteno, foram relatados efeitos adversos graves em ensaios clínicos prospectivos randomizados em larga escala – quatro anos de suplementação com 20 a 30 mg de betacaroteno por dia foram associados a um risco aumentado de câncer de pulmão e DCV entre fumantes e trabalhadores expostos ao amianto[52].

2.5 Selênio

O selênio é um mineral essencial da dieta, que pode ser encontrado em concentrações muito baixas em frutos do mar, carne, alguns vegetais e fígado. O selênio é um cofator de enzimas, como a glutationa peroxidase (GSH-Px), que é uma potente enzima antioxidante. A dose dietética recomendada de selênio – estimada como suficiente para atender às necessidades nutricionais de quase todos os adultos saudáveis – é de 55 µg/dia. A toxicidade do selênio pode ocorrer com a ingestão aguda ou crônica em excesso. Os sintomas de toxicidade do selênio incluem náusea, vômito, descoloração das unhas, fragilidade, perda de cabelo, fadiga, irritabilidade[53].

O efeito cardioprotetor do selênio ainda é controverso, provavelmente devido às evidências limitadas de ensaios disponíveis até o momento. Em estudos observacionais, um aumento de 50% nas suas concentrações foi associado a uma redução de 24% no risco de DAC[54]. Em um estudo clínico, pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, 200 µg/dia de selênio por 12 semanas tiveram efeitos benéficos no metabolismo da insulina e marcadores de risco cardiometabólico[55]. Porém, uma meta-análise de 12 ensaios, que incluíram 19.715 participantes randomizados para suplementação de selênio, mostraram que não houve efeitos estatisticamente significativos na mortalidade por todas as causas, mortalidade por DCV ou todos os eventos de DCV (fatais e não fatais)[56].

2.6 Ácido alfa-lipoico

O ácido alfa-lipoico é um componente organossulfurado produzido a partir de plantas, animais e humanos. Ele tem um papel duplo no corpo, pois é um antioxidante e um cofator para enzimas envolvidas no complexo 2-oxoglutarato desidrogenase. É sintetizado pelo ser humano em um número baixo, mas as quantidades produzidas não são suficientes para atender à necessidade energética da célula. Assim, o ácido alfa-lipoico é obtido principalmente da dieta, o que inclui o consumo de carne, vegetais e frutas. Em humanos, quando suplementado na faixa terapêutica de 200 a 1800 mg/dia, tem inúmeras propriedades clinicamente valiosas. Por exemplo, estudos apoiaram o uso potencial do ácido alfa-lipoico no diabetes, como o principal fator de risco para o desenvolvimento de várias doenças humanas, incluindo aterosclerose, hipertensão, insuficiência cardíaca e infarto do miocárdio[57].

2.7 Coenzima Q10

Coenzima Q10 (CoQ10) é uma substância natural, lipossolúvel, semelhante a uma vitamina, envolvida na cadeia de transporte de elétrons mitocondrial e, portanto, essencial para produzir energia no corpo. Está presente no coração e no fígado e pode ser assimilada com o consumo de carne, algumas frutas e vegetais e soja[58]. Com base em vários dados de ensaios clínicos, sua avaliação de risco indica que o nível de segurança é de 1200 mg/dia/pessoa, sugerindo que a CoQ10 é altamente segura para uso como suplemento dietético[59].

Dados também indicam que seu impacto na expressão de muitos genes envolvidos no metabolismo, transporte celular, controle de transcrição e sinalização celular, a tornam um potente regulador genético. Por isso, a suplementação de CoQ10 é útil em doenças associadas à sua deficiência, que inclui diabetes mellitus, doenças mitocondriais e doenças cardiovasculares[60]. Pacientes com insuficiência cardíaca moderada a grave randomizados para CoQ10 (300 mg por dia) além da terapia padrão, após dois anos, apresentaram redução de eventos cardiovasculares adversos maiores (MACE), mortalidade por todas as causas, mortalidade cardiovascular, hospitalização e melhora dos sintomas[61].

A dosagem diária do suplemento de CoQ10 variou de 60 a 300 mg e também resultou em um aumento líquido na fração de ejeção de 3,67% em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva[62]. As análises de oito ensaios – correspondente a um total de 267 participantes – mostraram que, em pacientes com DAC, suplementação de CoQ10 diminuiu significativamente o colesterol total e aumentou os níveis de colesterol HDL[63].

3. SUPLEMENTAÇÃO ANTIOXIDANTE E RISCO CARDIOVASCULAR

3.1 Hipertensão

A fisiopatologia da hipertensão envolve uma interação complexa de múltiplos efetores vasculares, incluindo a ativação do sistema nervoso simpático, do sistema renina-angiotensina-aldosterona e dos mediadores inflamatórios. Estresse oxidativo e disfunção endotelial são observados em indivíduos hipertensos e têm um papel causal nos processos moleculares que levam à hipertensão[64].

Tousoulis et al[64] avaliaram o efeito de altas doses de vitamina C e vitamina E na função endotelial em pacientes hipertensos. Eles descobriram que o pré-tratamento com vitaminas falhou em prevenir a redução da homocisteinemia, induzida por metionina, na dilatação dependente do endotélio, apesar da redução da peroxidação induzida por vitaminas. Em outro estudo com pacientes hipertensos, a suplementação com vitaminas antioxidantes C e E reduziu a pressão arterial e os biomarcadores de estresse oxidativo, além de aumentar a fluidez pela proporção de PUFA na membrana. A redução do estresse oxidativo e as alterações na fluidez da membrana modulam positivamente a atividade da (Na, K)-ATPase, responsável pela redução da pressão arterial[65].

Em homens e mulheres pré-hipertensos, o efeito da quercetina e da epicatequina nas concentrações de metilglioxal (MGO) e produtos finais de glicação avançada (AGEs) foi avaliado. Os resultados mostraram que a quercetina, mas não a epicatequina, diminuiu a concentração plasmática de MGO, que é um intermediário dicarbonil reativo e um precursor de AGEs[66]. Seguindo o mesmo raciocínio, Saarenhovi et al[67] observaram uma melhora aguda significativa na FMD% máxima após a suplementação de epicatequina, mas não estatisticamente significativa em comparação ao placebo.

Poucos estudos avaliaram o efeito da suplementação de CoQ10. Em pacientes levemente hipertensos, sua suplementação de foi eficaz na redução de alguns fatores pró-inflamatórios, como IL6 e hs-CRP. Além disso, a CoQ10 aumentou os níveis de adiponectina, uma adipocina com efeitos anti-inflamatórios e antiaterogênicos, que pode estar envolvida na progressão da hipertensão[68]. A terapia adjuvante com CoQ10 não foi associada a reduções estatisticamente significativas na pressão arterial sistólica ou diastólica ou na frequência cardíaca[69].

3.2 Diabetes

Como o estresse oxidativo desempenha um papel fundamental no desenvolvimento e na progressão do diabetes e suas complicações relacionadas, vários suplementos antioxidantes foram testados. A suplementação com antioxidantes em diabéticos exerce efeitos benéficos capazes de melhorar a condição clínica e atenuar ou prevenir a patogênese e complicações diabéticas. A suplementação de vitamina C ou vitamina E melhora o açúcar no sangue em jejum (FBS), o perfil lipídico, a insulina, a avaliação do modelo de homeostase da resistência à insulina (HOMA-IR)[70-72] e, em seguida, aumenta o perfil antioxidante e reduz os biomarcadores oxidativos[71,73,74].

No entanto, outros estudos não apoiam o efeito benéfico da suplementação de vitaminas. Por exemplo, nenhuma diferença foi observada na medição da função endotelial e na capacidade antioxidante plasmática total (TAOC) antes e depois da terapia combinada de vitamina C e E ou nas concentrações plasmáticas de oxifitosterol e outros biomarcadores oxidativos[70,72]. Os efeitos antioxidantes da suplementação de resveratrol na atenuação do aumento do estresse oxidativo em pacientes com diabetes mellitus foram investigados em vários estudos[75-79.]

Em pacientes suplementados com resveratrol, os índices glicêmicos, como açúcar no sangue em jejum, HbA1c, níveis de insulina e resistência à insulina, foram todos significativamente diminuídos no grupo resveratrol em comparação com o grupo placebo, e melhora a rigidez arterial, conforme indicado pela diminuição do índice vascular cardio-tornozelo, que é um marcador clínico substituto da aterosclerose[75,78,79]. Os mecanismos por trás desses efeitos metabólicos podem ser resultados de uma diminuição induzida pelo resveratrol no estresse oxidativo. Após a suplementação com resveratrol, os pacientes diabéticos apresentaram biomarcadores de estresse oxidativo reduzidos, conforme indicado pelos níveis reduzidos de NO, MDA e ânion superóxido. Uma diminuição na taxa de excreção urinária de orto-tirosina também foi observada com o tratamento com resveratrol, indicando um menor grau de produção de radicais livres hidroxila nesses pacientes[79].

Paralelamente à redução dos biomarcadores oxidativos, foi observado um melhor estado antioxidante com um aumento significativo dos níveis de SOD, GSH-Px e CAT. As propriedades antioxidantes do resveratrol podem resultar de seus efeitos diretos ao atuar como um eliminador de radicais livres, assim como de sua capacidade de ativar indiretamente enzimas antioxidantes e outros mecanismos. Esses efeitos indiretos podem ser conferidos por meio do aumento da expressão de SIRT-1 que foi associado à redução significativa do conteúdo de H3K56ac e ao aumento da atividade antioxidante sérica em pacientes com DM2. Essas descobertas apoiam a noção de que o resveratrol diminui o estresse oxidativo por meio de seus

amplos efeitos antioxidantes diretos e indiretos, e isso pode ser uma abordagem promissora para a prevenção e tratamento do diabetes mellitus[77].

Apenas um estudo, um ensaio clínico duplo-cego randomizado cruzado controlado, avaliou o efeito da suplementação de betacaroteno. O consumo de alimentos simbióticos fortificados com betacaroteno resultou em uma diminuição significativa na insulina, HOMA-IR e um aumento significativo no óxido nítrico plasmático e glutationa (GSH)[80]. Da mesma forma, suplementos de selênio para pacientes com DM2 resultaram em uma diminuição significativa na insulina e HOMA-IR contextualmente a um aumento significativo nas concentrações plasmáticas de capacidade antioxidante total (TAC)[81,82].

Vários estudos avaliaram o efeito de um suplemento contendo ácido lipoico no controle glicometabólico e marcadores de estresse oxidativo. Derosa et al[83] descobriram que o suplemento alimentar contendo ácido alfa-lipoico reduz a glicemia plasmática em jejum, a hemoglobina glicada (HbA1c) e a insulina plasmática em jejum com uma melhora do perfil lipídico. O efeito antioxidante resultou em um aumento de SOD e GSH-Px e uma diminuição de MDA[84].

Da mesma forma, Zhao et al[85] descobriram que o ácido alfa-lipoico era seguro e eficaz no tratamento de DM2, pois a glicemia, os lipídios e o HOMA-IA do grupo experimental diminuíram significativamente. O estresse oxidativo foi afetado pela suplementação, pois um aumento nos níveis plasmáticos de SOD e GSH-Px e uma diminuição no MDA foram encontrados. A eficácia da suplementação oral de ácido alfa-lipoico no estado glicêmico também foi confirmada por outro estudo, mas com ligeira eficiência em biomarcadores relacionados ao estresse oxidativo[84]. Finalmente, a suplementação de ácido alfa-lipoico não reduziu as concentrações plasmáticas de oxifitosterol e oxicolesterol[72].

3.3 Hipercolesterolemia

A interação da combinação de estatinas com ácidos graxos n -3 no estresse oxidativo foi avaliada em mulheres hipercolesterolêmicas que receberam uma mistura de EPA e DHA. Os resultados mostraram que as estatinas e os ácidos graxos n- 3 aumentaram o estresse oxidativo como resultado do aumento do malondialdeído plasmático, enquanto a atividade da SOD reduziu a expressão da catalase[86]. Consequentemente, a administração de ácidos graxos n -3 em pacientes tratados com estatinas não tem efeito no parâmetro de estresse oxidativo, que é o STAT-8-isoprostano, e na função endotelial. Porém, a combinação de estatinas e ácido graxo n -3 inibe a agregação plaquetária, altera o estado inflamatório e afeta positivamente a pressão arterial diurna[87]. Apenas um estudo avaliou o efeito do resveratrol em pacientes hipercolesterolêmicos. Nesses pacientes, com maior demanda por atividade antioxidante, devido aos níveis mais elevados de colesterol, o consumo de resveratrol aumentou significativamente os níveis de vitamina E sem alterações no TAC ou nos níveis de colesterol total[88].

3.4 Obesidade

O efeito da suplementação antioxidante em biomarcadores de estresse oxidativo, inflamação e função hepática foi avaliado em crianças e adolescentes com sobrepeso ou obesos randomizados para intervenção com antioxidantes diários – vitamina E, vitamina C e selênio – ou placebo. Os resultados mostraram que a suplementação melhorou o equilíbrio antioxidante-oxidante, aumentando o status antioxidante e reduzindo os biomarcadores de estresse oxidativo F(2)-isoprostanos e metabólitos de F(2)-isoprostanos, mas não afetou os marcadores inflamatórios medidos[89].

Infusões intravenosas de vitamina C em indivíduos com sobrepeso ou obesos grau I reduziram a carbonilação de proteínas, uma das modificações oxidativas irreversíveis mais prejudiciais da proteína e uma das principais características dos distúrbios relacionados ao estresse oxidativo[90]. A suplementação de ácido linoleico conjugado mais vitamina E melhorou a resistência à insulina, distúrbios lipídicos, estresse oxidativo à medida que a capacidade antioxidante total aumentou e o MDA diminuiu significativamente em pacientes obesos com NAFLD[91].

Estudos avaliaram o efeito do resveratrol. Os polifenóis combinados epigalocatequina-galato e resveratrol suplementados em indivíduos obesos diminuíram a expressão de vias relacionadas ao metabolismo energético, estresse oxidativo e inflamação[92]. De Groote et al[93] demonstraram que a suplementação de trifosfato de resveratrol pode contribuir para uma redução significativa da expressão do gene do estresse oxidativo. Além disso, a suplementação diária e crônica de resveratrol mantém a função circulatória saudável na função obesa, conforme indicado por um aumento de 23% na FMD em comparação ao placebo[94]. Wong et al[95], por sua

vez, confirmaram o efeito positivo do resveratrol na função vascular ao demonstrarem que o resveratrol aumentou a FMD de maneira relacionada à dose.

Entre a suplementação antioxidante, vários estudos se concentraram nos efeitos do ácido alfa-lipoico. O tratamento de curto prazo com suplementação de ácido alfa-lipoico, em indivíduos obesos com tolerância à glicose prejudicada, melhora a sensibilidade à insulina e o perfil lipídico plasmático. Ao mesmo tempo, produtos oxidativos plasmáticos, como MDA e 8-iso-prostaglandina, e marcadores inflamatórios, como fator de necrose tumoral-α (TNF-α) e interleucina-6 (IL-6), diminuíram enquanto a adiponectina aumentou[96].

Um efeito benéfico também foi alcançado por uma suplementação combinada de ácido alfa-lipoico, carnosina e tiamina, que foi capaz de reduzir os níveis de glicose e HbA1c e os níveis de hidroperóxido sérico[97]. No entanto, McNeilly et al[98] descobriram que, em indivíduos obesos com tolerância à glicose prejudicada, embora o estado oxidante total fosse menor, a ingestão de ácido alfa-lipoico pode aumentar a aterogenicidade do LDL. Quando o ácido alfa-lipoico é combinado com exercícios, esse efeito aterogênico é abolido. Finalmente, o ácido alfa-lipoico administrado por via oral não protegeu contra a resistência à insulina induzida por lipídios em humanos com sobrepeso e obesos. Após a infusão de intralipídio mais heparina, para aumentar os ácidos graxos livres plasmáticos, a sensibilidade à insulina foi prejudicada mesmo no caso do pré-tratamento com ácido alfa-lipoico[99].

3.5 Tabagismo

Foi demonstrado que o estresse oxidativo induzido pela fumaça do cigarro é responsável pela ativação do endotélio, por meio da expressão de moléculas de adesão e da ativação de macrófagos e plaquetas, contribuindo para a disfunção endotelial. O efeito direto dos compostos da fumaça é a superprodução de ROS, que induz a perda de células endoteliais por meio de processos de apoptose ou necrose[100].

O efeito da vitamina E foi avaliado em fumantes saudáveis que pararam de fumar por sete dias. A suplementação de curto prazo rica em γ-T, em combinação com a cessação do tabagismo, melhorou a função endotelial vascular – conforme indicado pelo aumento da dilatação mediada pelo fluxo da artéria braquial (FMD) em 1,3%. Além disso, os níveis pró-inflamatórios de mediadores, como TNF-α e mieloperoxidase, diminuíram após suplementos ricos em γ-T, e eles foram inversamente relacionados à FMD. No entanto, a suplementação não afeta o LDL oxidado plasmático e os F2-isoprostanos urinários[100].

Em fumantes saudáveis que receberam terapia de reposição de nicotina, a administração oral de uma mistura rica em γ-T de tocoferóis aumentou a FMD sem afetar o nitrato/nitrito plasmático. O estresse oxidativo, avaliado pela 8-iso-15(S)-PGF2α urinária, diminuiu em fumantes que receberam mistura rica em γ-T e foi inversamente correlacionado à FMD[101]. A suplementação de longo prazo com vitamina E (36 meses), por sua vez, reduziu o estresse oxidativo em fumantes, medido pela 8-iso-prostaglandina F2- α urinária (8-iso-PGF2α) em 21%. Nos mesmos pacientes que fumam, nenhuma evidência de efeito foi observada para a intervenção combinada de vitamina E e selênio ou apenas selênio[102].

Como se considera que o estresse oxidativo induzido pelo fumo contribui para níveis mais baixos de ácidos graxos ômega-3 no plasma, Sadeghi-Ardekani et al[103] avaliaram os efeitos da suplementação de ácidos graxos ômega-3 no índice de estresse oxidativo em homens que fumam em excesso. Eles descobriram que altas doses de suplementos de ácidos graxos ômega-3 (180 mg de ácido eicosapentaenoico e 120 mg de ácido docosaexaenoico), por três meses, diminuem o estado oxidante total e o índice de estresse oxidativo.

Um ensaio randomizado, duplo-cego e cruzado foi realizado para testar a hipótese de que o resveratrol induz uma diminuição nos níveis dos mediadores inflamatórios e oxidativos que caracterizam o estado inflamatório sistêmico de baixo grau e o desequilíbrio oxidante-antioxidante em fumantes. Os resultados confirmaram que a suplementação oral de resveratrol por 30 dias reduziu as concentrações de proteína C-reativa (PCR) e triglicerídeos, e aumentou os valores do Status Antioxidante Total (TAS)[104].

4. NOVAS TERAPIAS ANTIOXIDANTES EXPERIMENTAIS

A produção desequilibrada de ROS durante estresse oxidativo intenso estimula processos fisiopatológicos em humanos[105]. Em muitas DCVs, como IM, hipertensão, aterosclerose, hipertrofia miocárdica, IC e reestenose após angioplastia ou bypass venoso, a produção excessiva de ROS desempenha um papel importante em seu desenvolvimento. Há, portanto, grande expectativa de que antioxidantes e substâncias com atividade antioxidante

possam minimizar os efeitos negativos das ROS e, ao mesmo tempo, ajudar a melhorar o prognóstico de pacientes com DCV[106].

Novos antioxidantes incluem compostos que são ativadores de sistemas de defesa antioxidante endógenos – que são inibidores da geração de estresse oxidativo e que permitem o reparo funcional de danos induzidos por ROS. Os ativadores dos sistemas de defesa antioxidante endógenos incluem o ativador NRF2, que é um fator de transcrição básico, capaz de reconhecer um intensificador do elemento de resposta antioxidante. Sua expressão e atividade reduzidas estimularam o desenvolvimento de hipertensão ou aterosclerose[107]. O fármaco que tem como alvo o NRF2 é o fumarato de dimetila (DMF). Experimentos indicaram que ele reduz o tamanho do infarto após lesão de isquemia/reperfusão e tem um papel protetor contra cardiomiócitos após essa lesão[108,109]. O DMF reduziu o desenvolvimento de aterosclerose em um estudo com deficiência de apolipoproteína E[110]. Também foi demonstrado que ele previne a disfunção endotelial[111].

Os inibidores da geração de estresse oxidativo incluem medicamentos que têm como alvo Xo, NOX e MPO, entre outros. O alopurinol é um inibidor de Xo exerceu efeitos benéficos em ensaios clínicos em hipertensão, IC e lesão por isquemia/reperfusão, reduzindo o estresse oxidativo em células endoteliais[112]. Em uma meta-análise, que avaliou seus efeitos na pressão arterial, ele mostrou uma redução moderada na pressão arterial sistólica e diastólica, o que pode estar relacionado à sua capacidade de melhorar a função endotelial[113,114].

Além disso, foi demonstrado que o alopurinol reduz a mortalidade hospitalar e as complicações cardíacas em pacientes submetidos à ICP primária ou enxerto de revascularização da artéria coronária[115,116]. Ele também melhorou o consumo de oxigênio do miocárdio e o fluxo sanguíneo do miocárdio e pode melhorar a capacidade de exercício em pacientes com IC crônica[114,117]. O uso de alopurinol em pacientes com cardiomiopatia isquêmica tem sido associado a uma melhora significativa na fração de ejeção do ventrículo esquerdo e a uma redução no volume sistólico final do ventrículo esquerdo[118].

GKT137831 é um inibidor de NOX em ensaios clínicos. Quando usado em camundongos knock-out de ApoE, o medicamento teve um potente efeito antiaterosclerótico[119]. Também melhorou a função cardíaca após lesão de isquemia/reperfusão[120]. Por outro lado, os inibidores de MPO causaram mudanças na composição de lesões ateroscleróticas e remodelação cardíaca em estudos com camundongos[121].

As substâncias que permitem o reparo funcional dos danos induzidos por ROS incluem compostos que afetam a sinalização do óxido nítrico-guanosina monofosfato cíclico (NO-cGMP), incluindo doadores de HNO, como CXL-1427, L-citrulina ou L-arginina[122]. Em ensaios clínicos, o CXL-1427 mostrou um perfil de segurança favorável e efeitos hemodinâmicos em pacientes com HFrEF[123]. Para L-arginina e L-citrulina, meta-análises de ensaios clínicos randomizados mostraram que a administração oral dessas substâncias foi associada a reduções na pressão arterial sistólica e diastólica[124].

4.1 miRNA

Os miRNAs estão envolvidos na resposta ao estresse oxidativo e desempenham um papel fundamental em sua regulação, e, por isso, são considerados importantes para intervenção terapêutica contra várias condições patológicas. As futuras aplicações clínicas dos miRNAs no tratamento de DCV incluem o uso de indução (restauração de miRNAs que perderam a função) e a inibição da expressão de miRNA[125]. Além disso, modificações ou carreadores devem ser usados para aumentar a estabilidade e a biodisponibilidade das moléculas[126,127].

Durante a hipóxia, os níveis de miRNA-210 aumentam significativamente, levando à melhora da função cardíaca ao promover a angiogênese e inibir a apoptose dos cardiomiócitos[128-130]. A injeção direta de miRNA-210 no miocárdio em um modelo animal de IM resultou em melhora da função miocárdica[131]. Os níveis circulantes de miRNA-210 foram significativamente associados à mortalidade em pacientes com síndrome coronariana aguda[132.]

Mais abundante, o miRNA-1 também desempenha um papel fundamental na diferenciação e proliferação de células musculares. Trata-se de um regulador do crescimento de cardiomiócitos e um fator pró-apoptótico no miocárdio anêmico, conforme observado em doenças como hipertrofia, infarto do miocárdio e arritmias[133-135]. Estudos demonstraram que sua superexpressão está associada ao aumento de ROS e à diminuição da produção de SOD[136.] O H2O2 também causou aumento do miRNA-1 em cardiomiócitos em um modelo de rato[137]. O aumento do miRNA-1 foi associado a uma redução significativa no tamanho do infarto e seus níveis séricos correlacionaram-se com a troponina T circulante, sugerindo que pode ser usado

como um biomarcador para infarto do miocárdio[138-140]. A administração de miRNA-1 em camundongos após IM melhorou a função miocárdica[141].

Foi observado que alguns miRNAs podem desempenhar um papel importante na regulação da formação de placas ateroscleróticas. O miRNA-133 foi elevado na presença de placas ateroscleróticas sintomáticas e em pacientes com DCV [142,143]. Sua inibição tem como alvo principal a NOS e pode prevenir a disfunção endotelial vascular[144]. A regulação da expressão da NOS endotelial também pode ser influenciada pelo miRNA-92a[145], que reduz ainda mais a inflamação e aumenta a estabilidade da placa, promovendo a proliferação de células endoteliais e a angiogênese[145]. No caso do miRNA-206, que modula a expressão do VEGF, há inibição da viabilidade e invasão e aumento da apoptose de células progenitoras endoteliais em pacientes com DAC[146]. Em contraste, a inibição do miRNA-377 teve um efeito protetor. Reduziu a fibrose miocárdica e melhorou a função miocárdica[147].

4.2 Nanopartículas

As nanopartículas podem ter um impacto inovador no tratamento de DCV devido ao seu tamanho e propriedades, que permitem que sejam facilmente modificadas[148]. Pesquisadores têm testado nanopartículas responsivas a H2O2 que teriam como alvo o local da lesão de isquemia/reperfusão no miocárdio. Essas partículas demonstraram efeitos anti-inflamatórios e antiapoptóticos potentes em vários modelos animais, levando a uma redução em danos adicionais aos órgãos[148].

Nanopartículas com propriedades antioxidantes podem ser usadas na terapia anticoagulante, juntamente com os agentes trombolíticos existentes, devido à agregação de fibrina e ao aumento dos níveis de H2O2 nos trombos[149]. Isso envolve a obtenção de imagens do trombo, seguida pela inibição de sua formação pela eliminação de H2O2. Outros estudos também usaram nanopartículas para reduzir o estresse oxidativo, modificando seu sistema de produção ou remoção. Em um estudo, nanopartículas ligadas ao pequeno RNA interferente (siRNA) NOX2 foram injetadas diretamente no músculo cardíaco de camundongos, após um ataque cardíaco, resultando em melhora da função cardíaca[150]. Estudos também estão se concentrando no papel protetor da SOD, usando nanopartículas capazes de carregá-la. Quando injetada na área isquêmica do miocárdio em um modelo de rato de isquemia/reperfusão, resultou em redução da apoptose dos miócitos e melhora da função miocárdica[151].

Nanopartículas projetadas para transportar *N* -acetilcisteína mostraram atenuação efetiva da fibrose miocárdica em modelos de rato de isquemia/reperfusão[152]. Além disso, nanopartículas à base de selênio mostraram efeitos biológicos aprimorados em cardiomiócitos isquêmicos devido às suas propriedades de extinção de ROS[153]. Em estudos, as nanopartículas atenuaram a inflamação induzida por ROS e a apoptose celular em macrófagos, eliminando ROS gerados intracelularmente, prevenindo a formação de células espumosas e reduzindo a internalização de LDL oxidado[154].

O uso de terapias antioxidantes é baseado, principalmente, no aumento de seus efeitos por meio da suplementação. Isso está relacionado à falha contínua de terapias projetadas para modular o estresse oxidativo. Isso pode ser devido à modulação não seletiva de ROS, que interferiria nas vias de sinalização fisiológicas dependentes de ROS, ou à eficácia insuficiente da modulação[155]. Além disso, a eficácia da terapia é prejudicada pela falta de métodos disponíveis para quantificar ROS e danos de ROS in vivo em tecidos e vasos sanguíneos, e um desenho de estudo que considere as diferenças do paciente em sistemas geradores de ROS ou antioxidantes celulares. Também é importante entender melhor os efeitos de oxidantes e antioxidantes em modelos clinicamente relevantes de doenças humanas[155,156].

REFERÊNCIAS

1. Xu T, Ding W, Ji X, Ao X, Liu Y, Yu W, Wang J. Oxidative stress in cell death and cardiovascular diseases. Oxid Med Cell Longev. 2019;2019:9030563.

2. Yan Q, Liu S, Sun Y, Chen C, Yang S, Lin M, Long J, Yao J, Lin Y, Yi F, et al. Targeting oxidative stress as a preventive and therapeutic approach for cardiovascular disease. J Transl Med. 2023;21:519.

3. Kaminsky LA, German C, Imboden M, Ozemek C, Peterman JE, Brubaker PH. The importance of healthy lifestyle behaviors in the prevention of cardiovascular disease. Prog Cardiovasc Dis. 2022;70:8–15.

4. Bedard K, Krause KH. The NOX family of ROS-generating NADPH oxidases: physiology and pathophysiology. Physiol Rev. 2007;87:245–313.

5. Kattoor AJ, Pothineni NVK, Palagiri D, Mehta JL. Oxidative stress in atherosclerosis. Curr Atheroscler Rep. 2017;19:42.

6. Masenga SK, Kabwe LS, Chakulya M, Kirabo A. Mechanisms of oxidative stress in metabolic syndrome. Int J Mol Sci. 2023;24:7898.

7. Batty M, Bennett MR, Yu E. The role of oxidative stress in atherosclerosis. Cells. 2022;11:3843.

8. Amponsah-Offeh M, Diaba-Nuhoho P, Speier S, Morawietz H. Oxidative stress, antioxidants and hypertension. Antioxidants. 2023;12:281.

9. Senoner T, Dichtl W. Oxidative stress in cardiovascular diseases: still a therapeutic target? Nutrients. 2019;11:2090.

10. Halliwell B. Understanding mechanisms of antioxidant action in health and disease. Nat Rev Mol Cell Biol. 2024;25:13–33.

11. Pagan LU, Gomes MJ, Gatto M, Mota GAF, Okoshi K, Okoshi MP. The role of oxidative stress in the aging heart. Antioxidants. 2022;11:336.

12. Steven S, Frenis K, Oelze M, Kalinovic S, Kuntic M, Bayo Jimenez MT, Vujacic-Mirski K, Helmstädter J, Kröller-Schön S, Münzel T, et al. Vascular inflammation and oxidative stress: major triggers for cardiovascular disease. Oxid Med Cell Longev. 2019;2019:7092151.

13. Velena A, Zarkovic N, Gall Troselj K, Bisenieks E, Krauze A, Poikans J, Duburs G. 1,4-dihydropyridine derivatives: dihydronicotinamide analogues-model compounds targeting oxidative stress. Oxid Med Cell Longev. 2016;2016:1892412.
14. Sharma GN, Gupta G, Sharma P. A comprehensive review of free radicals, antioxidants, and their relationship with human ailments. Crit Rev Eukaryot Gene Expr. 2018;28:139–154.

15. Forman HJ, Zhang H. Targeting oxidative stress in disease: promise and limitations of antioxidant therapy. Nat Rev Drug Discov. 2021;20:689–709. Erratum in Nat Rev Drug Discov. 2021;20:652.

16. Lubrano V. Enzymatic antioxidant system in vascular inflammation and coronary artery disease. World J Exp Med. 2015;5:218.

17. Pisoschi AM, Pop A. The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: a review. Eur J Med Chem. 2015;97:55–74.

18. Infusino F, Marazzato M, Mancone M, Fedele F, Mastroianni CM, Severino P, Ceccarelli G, Santinelli L, Cavarretta E, Marullo AGM, et al. Diet supplementation, probiotics, and nutraceuticals in SARS-CoV-2 infection: a scoping review. Nutrients. 2020;12:1718.

19. Nocella C, Cammisotto V, Pigozzi F, Borrione P, Fossati C, D'Amico A, Cangemi R, Peruzzi M, Gobbi G, Ettorre E, et al. Impairment between oxidant and antioxidant systems: short- and long-term implications for athletes' health. Nutrients. 2019;11:1353.

20. Carnevale R, Loffredo L, Pignatelli P, Nocella C, Bartimoccia S, Di Santo S, Martino F, Catasca E, Perri L, Violi F. Dark chocolate inhibits platelet isoprostanes via NOX2 down-regulation in smokers. J Thromb Haemost. 2012;10:125–132.

21. Aboul-Enein HY, Kruk I, Kładna A, Lichszteld K, Michalska T. Scavenging effects of phenolic compounds on reactive oxygen species. Biopolymers. 2007;86:222–230.

22. Li Y, Cao Z, Zhu H. Upregulation of endogenous antioxidants and phase 2 enzymes by the red wine polyphenol, resveratrol in cultured aortic smooth muscle cells leads to cytoprotection against oxidative and electrophilic stress. Pharmacol Res. 2006;53:6–15.

23. Miller ER, Pastor-Barriuso R, Dalal D, Riemersma RA, Appel LJ, Guallar E. Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. Ann Intern Med. 2005;142:37.

24. Loffredo L, Perri L, Di Castelnuovo A, Iacoviello L, De Gaetano G, Violi F. Supplementation with vitamin E alone is associated with reduced myocardial infarction: a meta-analysis. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2015;25:354–363.

25. Schwingshackl L, Boeing H, Stelmach-Mardas M, Gottschald M, Dietrich S, Hoffmann G, Chaimani A. Dietary supplements and risk of cause-specific death, cardiovascular disease, and cancer: a systematic review and meta-analysis of primary prevention trials. Adv Nutr. 2017;8:27–39.

26. Ye Y, Li J, Yuan Z. Effect of antioxidant vitamin supplementation on cardiovascular outcomes: a meta-analysis of randomized controlled trials. PLoS ONE. 2013;8.

27. Chambial S, Dwivedi S, Shukla KK, John PJ, Sharma P. Vitamin C in disease prevention and cure: an overview. Indian J Clin Biochem. 2013;28:314–328.

28. Ashor AW, Lara J, Mathers JC, Siervo M. Effect of vitamin C on endothelial function in health and disease: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Atherosclerosis. 2014;235:9–20.

29. Shi R, Li ZH, Chen D, Wu QC, Zhou XL, Tie HT. Sole and combined vitamin C supplementation can prevent postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Clin Cardiol. 2018;41:871–878.

30. Uzun A, Yener U, Cicek OF, Yener O, Yalcinkaya A, Diken A, Ozkan T, Turkvatan A, Ulas M. Does vitamin C or its combination with vitamin E improve radial artery endothelium-dependent vasodilatation in patients awaiting coronary artery bypass surgery? Cardiovasc J Afr. 2013;24:255–259.

31. Deckelbaum RJ, Torrejon C. The omega-3 fatty acid nutritional landscape: health benefits and sources. J Nutr. 2012;142:587S–591S.

32. Lange KW, Nakamura Y, Gosslau AM, Li S. Are there serious adverse effects of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplements? J Food Bioact. 2019;7.

33. Heydari B, Abdullah S, Pottala JV, Shah R, Abbasi S, Mandry D, Francis SA, Lumish H, Ghoshhajra BB, Hoffmann U, et al. Effect of omega-3 acid ethyl esters on left ventricular remodeling after acute myocardial infarction. Circulation. 2016;134:378–391.

34. Nosaka K, Miyoshi T, Iwamoto M, Kajiya M, Okawa K, Tsukuda S, Yokohama F, Sogo M, Nishibe T, Matsuo N, et al. Early initiation of eicosapentaenoic acid and statin treatment is associated with better clinical outcomes than statin alone in patients with acute coronary syndromes: 1-year outcomes of a randomized controlled study. Int J Cardiol. 2017;228:173–179.

35. Casanova MA, Medeiros F, Trindade M, Cohen C, Oigman W, Neves MF. Omega-3 fatty acids supplementation improves endothelial function and arterial stiffness in hypertensive patients with hypertriglyceridemia and high cardiovascular risk. J Am Soc Hypertens. 2017;11:10–19.

36. Alfaddagh A, Elajami TK, Ashfaque H, Saleh M, Bistrian BR, Welty FK. Effect of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids added to statin therapy on coronary artery plaque in patients with coronary artery disease: a randomized clinical trial. J Am Heart Assoc. 2017;6.

37. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, Doyle RT, Juliano RA, Jiao L, Granowitz C, et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. N Engl J Med. 2019;380:11–22.

38. Miller M, Ballantyne CM, Bays HE, Granowitz C, Doyle RT, Juliano RA, Philip S. Effects of icosapent ethyl (eicosapentaenoic acid ethyl ester) on atherogenic lipid/lipoprotein, apolipoprotein, and inflammatory parameters in patients with elevated high-sensitivity C-reactive protein (from the ANCHOR Study). Am J Cardiol. 2019;124:696–701.

39. Maki KC, Palacios OM, Bell M, Toth PP. Use of supplemental long-chain omega-3 fatty acids and risk for cardiac death: an updated meta-analysis and review of research gaps. J Clin Lipidol. 2017;11:1152–1160.e2.

40. Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: new recommendations from the American Heart Association. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2003;23:151–152.

41. Quiñones M, Miguel M, Aleixandre A. Beneficial effects of polyphenols on cardiovascular disease. Pharmacol Res. 2013;68:125–131.

42. Shaito A, Posadino AM, Younes N, Hasan H, Halabi S, Alhababi D, Al-Mohannadi A, Abdel-Rahman WM, Eid AH, Nasrallah GK, et al. Potential adverse effects of resveratrol: a literature review. Int J Mol Sci. 2020;21:2084.

43. Cottart CH, Nivet-Antoine V, Beaudeux JL. Review of recent data on the metabolism, biological effects, and toxicity of resveratrol in humans. Mol Nutr Food Res. 2014;58:7–21.

44. Ramírez-Garza SL, Laveriano-Santos EP, Marhuenda-Muñoz M, Storniolo CE, Tresserra-Rimbau A, Vallverdú-Queralt A, Lamuela-Raventós RM. Health effects of resveratrol: results from human intervention trials. Nutrients. 2018;10:1892.

45. Panche AN, Diwan AD, Chandra SR. Flavonoids: an overview. J Nutr Sci. 2016;5:1–15.

46. Parmenter BH, Croft KD, Hodgson JM, Dalgaard F, Bondonno CP, Lewis JR, Cassidy A, Scalbert A, Bondonno NP. An overview and update on the epidemiology of flavonoid intake and cardiovascular disease risk. Food Funct. 2020;11:6777–6806.

47. Tapas A, Sakarkar D, Kakde R. Flavonoids as nutraceuticals: a review. Trop J Pharm Res. 2008;7:1089–1099.

48. Skibola CF, Smith MT. Potential health impacts of excessive flavonoid intake. Free Radic Biol Med. 2000;29:375–383.

49. Bhatt T, Patel K. Carotenoids: potent to prevent diseases review. Nat Prod Bioprospect. 2020;10:109–117.

50. Kulczyński B, Gramza-Michałowska A, Kobus-Cisowska J, Kmiecik D. The role of carotenoids in the prevention and treatment of cardiovascular disease—current state of knowledge. J Funct Foods. 2017;38:45–65.

51. Toti E, Oliver Chen CY, Palmery M, Valencia DV, Peluso I. Non-provitamin A and provitamin A carotenoids as immunomodulators: recommended dietary allowance, therapeutic index, or personalized nutrition? Oxid Med Cell Longev. 2018;1:1–20.

52. Alpha-Tocopherol Beta Carotene Cancer Prevention Study Group. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. N Engl J Med. 1994;330:1029–1035.

53. MacFarquhar JK, Broussard DL, Melstrom P, Hutchinson R, Wolkin A, Martin C, Burk RF, Dunn JR, Green AL, Hammond R, et al. Acute selenium toxicity associated with a dietary supplement. Arch Intern Med. 2010;170:256–261.

54. Flores-Mateo G, Navas-Acien A, Pastor-Barriuso R, Guallar E. Selenium and coronary heart disease: a meta-analysis. Am J Clin Nutr. 2006;84:762–773.

55. Raygan F, Behnejad M, Ostadmohammadi V, Bahmani F, Mansournia MA, Karamali F, Asemi Z. Selenium supplementation lowers insulin resistance and markers of cardio-metabolic risk in patients with congestive heart failure: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Br J Nutr. 2018;120:33–40.

56. Rees K, Hartley L, Day C, Flowers N, Clarke A, Stranges S. Selenium supplementation for the primary prevention of cardiovascular disease. Cochrane Database Syst Rev. 2013;2013:1–43.

57. Salehi B, Berkay Yılmaz Y, Antika G, Boyunegmez Tumer T, Fawzi Mahomoodally M, Lobine D, Akram M, Riaz M, Capanoglu E, Sharopov F, et al. Insights on the use of α-lipoic acid for therapeutic purposes. Biomolecules. 2019;9:256.

58. Crane FL. Biochemical functions of coenzyme Q10. J Am Coll Nutr. 2001;20:591–598.

59. Hidaka T, Fujii K, Funahashi I, Fukutomi N, Hosoe K. Safety assessment of coenzyme Q10 (CoQ10). BioFactors. 2008;32:99–208.
60. Soni A, Verma M, Kaushal V, Ghalaut V. Coenzyme Q10 therapy in current clinical practice. Int J Res Med Sci. 2015;3:817.

61. Mortensen AL, Rosenfeldt F, Filipiak KJ. Effect of coenzyme Q10 in Europeans with chronic heart failure: a sub-group analysis of the Q-SYMBIO randomized double-blind trial. Cardiol J. 2019;26:147–156.

62. Fotino AD, Thompson-Paul AM, Bazzano LA. Effect of coenzyme Q10 supplementation on heart failure: a meta-analysis. Am J Clin Nutr. 2013;97:268–275.

63. Jorat MV, Tabrizi R, Mirhosseini N, Lankarani KB, Akbari M, Heydari ST, Mottaghi R, Asemi Z. The effects of coenzyme Q10 supplementation on lipid profiles among patients with coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Lipids Health Dis. 2018;17:230.

64. Tousoulis D, Bouras G, Antoniades C, Marinou K, Miliou A, Papageorgiou N, Chatzis G, Tentolouris C, Tsioufis C, Stefanadis C. The activation of endothelin-1 pathway during methionine-induced homocysteinemia mediates endothelial dysfunction in hypertensive individuals. J Hypertens. 2010;28:925–930.

65. Rodrigo R, Miranda-Merchak A, Grau RV, Bachler JP, Vergara L. Modulation of (Na,K)-ATPase activity by membrane fatty acid composition: therapeutic implications in human hypertension. Clin Exp Hypertens. 2014;36:17–26.

66. Van Den Eynde MDG, Geleijnse JM, Scheijen JLJM, Hanssen NMJ, Dower JI, Afman LA, Stehouwer CDA, Hollman PCH, Schalkwijk CG. Quercetin, but not epicatechin, decreases plasma concentrations of methylglyoxal in adults in a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial with pure flavonoids. J Nutr. 2018;148:1911–1916.

67. Saarenhovi M, Salo P, Scheinin M, Lehto J, Lovró Z, Tiihonen K, Lehtinen MJ, Junnila J, Hasselwander O, Tarpila A, et al. The effect of an apple polyphenol extract rich in epicatechin and flavan-3-ol oligomers on brachial artery flow-mediated vasodilatory function in volunteers with elevated blood pressure. Nutr J. 2017;16.

68. Nesami NB, Mozaffari-Khosravi H, Najarzadeh A, Salehifar E. The effect of coenzyme Q10 supplementation on proinflammatory factors and adiponectin in mildly hypertensive patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Int J Vitam Nutr Res. 2015;85:156–164.

69. Young JM, Florkowski CM, Molyneux SL, McEwan RG, Frampton CM, Nicholls MG, Scott RS, George PM. A randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study of coenzyme Q10 therapy in hypertensive patients with the metabolic syndrome. Am J Hypertens. 2012;25:261–270.

70. Cazeau RM, Huang H, Bauer JA, Hoffman RP. Effect of vitamins C and E on endothelial function in type 1 diabetes mellitus. J Diabetes Res. 2016;2016.

71. El-Aal AA, El-Ghffar EAA, Ghali AA, Zughbur MR, Sirdah MM. The effect of vitamin C and/or E supplementations on type 2 diabetic adult males under metformin treatment: a single-blinded randomized controlled clinical trial. Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev. 2018;12:483–489.

72. Baumgartner S, Mensink RP, Haenen GR, Bast A, Binder CJ, Bekers O, Husche C, Lütjohann D, Plat J. The effects of Vitamin E or lipoic acid supplementation on oxyphytosterols in subjects with elevated oxidative stress: a randomized trial. Sci Rep. 2017;7.

73. Rafraf M, Bazyun B, Sarabchian MA, Safaeiyan A, Gargari BP. Vitamin E improves serum paraoxonase-1 activity and some metabolic factors in patients with type 2 diabetes: no effects on nitrite/nitrate levels. J Am Coll Nutr. 2016;35:521–528.

74. Ceriello A, Novials A, Ortega Em, Canivell Si, Sala L, Pujadas G, Bucciarelli L, Rondinelli M, Genovese S. Vitamin C further improves the protective effect of glucagon-like peptide-1 on acute hypoglycemia-induced oxidative stress, inflammation, and endothelial dysfunction in type 1 diabetes. Diabetes Care. 2013;36:4104–4108.

75. Sattarinezhad A, Roozbeh J, Shirazi Yeganeh B, Omrani GR, Shams M. Resveratrol reduces albuminuria in diabetic nephropathy: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. Diabetes Metab. 2019;45:53–59.

76. Seyyedebrahimi SS, Khodabandehloo H, Nasli Esfahani E, Meshkani R. The effects of resveratrol on markers of oxidative stress in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. Acta Diabetol. 2018;55:341–353.

77. Bo S, Togliatto G, Gambino R, Ponzo V, Lombardo G, Rosato R, Cassader M, Brizzi MF. Impact of sirtuin-1 expression on H3K56 acetylation and oxidative stress: a double-blind randomized controlled trial with resveratrol supplementation. Acta Diabetol. 2018;55:331–340.

78. Imamura H, Yamaguchi T, Nagayama D, Saiki A, Shirai K, Tatsuno I. Resveratrol ameliorates arterial stiffness assessed by cardio-ankle vascular index in patients with type 2 diabetes mellitus. Int Heart J. 2017;58:577–583.

79. Brasnyó P, Molnár GA, Mohás M, Markó L, Laczy B, Cseh J, Mikolás E, Szijártó IA, Mérei Á, Halmai R, et al. Resveratrol improves insulin sensitivity, reduces oxidative stress and activates the Akt pathway in type 2 diabetic patients. Br J Nutr. 2011;106:383–389.

80. Asemi Z, Alizadeh SA, Ahmad K, Goli M, Esmaillzadeh A. Effects of beta-carotene fortified synbiotic food on metabolic control of patients with type 2 diabetes mellitus: a double-blind randomized cross-over controlled clinical trial. Clin Nutr. 2016;35:819–825.

81. Bahmani F, Kia M, Soleimani A, Mohammadi AA, Asemi Z. The effects of selenium supplementation on biomarkers of inflammation and oxidative stress in patients with diabetic nephropathy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Br J Nutr. 2016;116:1222–1228.

82. Farrokhian A, Bahmani F, Taghizadeh M, Mirhashemi SM, Aarabi M, Raygan F, Aghadavod E, Asemi Z. Selenium supplementation affects insulin resistance and serum hs-CRP in patients with type 2 diabetes and coronary heart disease. Horm Metab Res. 2016;48:263–268.

83. Derosa G, D'Angelo A, Romano D, Maffioli P. A clinical trial about a food supplement containing α-lipoic acid on oxidative stress markers in type 2 diabetic patients. Int J Mol Sci. 2016;17:1802.

84. Glycemic and oxidative status of patients with type 2 diabetes mellitus following oral administration of alpha-lipoic acid: a randomized double-blinded placebo-controlled study. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22374556/

85. α-Lipoic acid treatment of aged type 2 diabetes mellitus complicated with acute cerebral infarction. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25535146/

86. Carrepeiro MM, Rogero MM, Bertolami MC, Botelho PB, Castro N, Castro IA. Effect of n-3 fatty acids and statins on oxidative stress in statin-treated hypercholesterolemic and normocholesterolemic women. Atherosclerosis. 2011;217:171–178.

87. Doenyas-Barak K, Berman S, Abu-Hamad R, Golik A, Rahimi-Levene N, Efrati S. N-3 fatty acid supplementation to routine statin treatment inhibits platelet function, decreases patients' daytime blood pressure, and improves inflammatory status. Eur J Clin Pharmacol. 2012;68:1139–1146.

88. Apostolidou C, Adamopoulos K, Iliadis S, Kourtidou-Papadeli C. Alterations of antioxidant status in asymptomatic hypercholesterolemic individuals after resveratrol intake. Int J Food Sci Nutr. 2016;67:541–552.

89. Murer SB, Aeberli I, Braegger CP, Gittermann M, Hersberger M, Leonard SW, Taylor AW, Traber MG, Zimmermann MB. Antioxidant supplements reduced oxidative stress and stabilized liver function tests but did not reduce inflammation in a randomized controlled trial in obese children and adolescents. J Nutr. 2014;144:193–201.

90. Batista GMS, Rocha HNM, Storch AS, Garcia VP, Teixeira GF, Mentzinger J, Gomes EAC, Velasco LL, Nóbrega ACL, Rocha NG. Ascorbic acid inhibits vascular remodeling induced by mental stress in overweight/obese men. Life Sci. 2020;250:117554.

91. Ebrahimi-Mameghani M, Jamali H, Mahdavi R, Kakaei F, Abedi R, Kabir-Mamdooh B. Conjugated linoleic acid improves glycemic response, lipid profile, and oxidative stress in obese patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled clinical trial. Croat Med J. 2016;57:331–342.

92. Most J, Warnke I, Boekschoten MV, Jocken JWE, de Groot P, Friedel A, Bendik I, Goossens GH, Blaak EE. The effects of polyphenol supplementation on adipose tissue morphology and gene expression in overweight and obese humans. Adipocyte. 2018;7:190–196.

93. De Groote D, Van Belleghem K, Devire J, Van Brussel W, Mukaneza A, Amininejad L. Effect of the intake of resveratrol, resveratrol phosphate, and catechin-rich grape seed extract on markers of oxidative stress and gene expression in adult obese subjects. Ann Nutr Metab. 2012;61:15–24.

94. Wong RHX, Berry NM, Coates AM, Buckley JD, Bryan J, Kunz I, Howe PRC. Chronic resveratrol consumption improves brachial flow-mediated dilatation in healthy obese adults. J Hypertens. 2013;31:1819–1827.

95. Wong RHX, Howe PRC, Buckley JD, Coates AM, Kunz I, Berry NM. Acute resveratrol supplementation improves flow-mediated dilatation in overweight/obese individuals with mildly elevated blood pressure. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2011;21:851–856.

96. Zhang Y, Han P, Wu N, He B, Lu Y, Li S, Liu Y, Zhao S, Liu L, Li Y. Amelioration of lipid abnormalities by α-lipoic acid through antioxidative and anti-inflammatory effects. Obesity. 2011;19:1647–1653.

97. Karkabounas S, Papadopoulos N, Anastasiadou C, Gubili C, Peschos D, Daskalou T, Fikioris N, Simos YV, Kontargiris E, Gianakopoulos X, et al. Effects of α-lipoic acid, carnosine, and thiamine supplementation in obese patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind study. J Med Food. 2018;21:1197–1203.

98. McNeilly AM, Davison GW, Murphy MH, Nadeem N, Trinick T, Duly E, Novials A, McEneny J. Effect of α-lipoic acid and exercise training on cardiovascular disease risk in obesity with impaired glucose tolerance. Lipids Health Dis. 2011;10:217.

99. Xiao C, Giacca A, Lewis GF. Short-term oral α-lipoic acid does not prevent lipid-induced dysregulation of glucose homeostasis in obese and overweight nondiabetic men. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2011;301.

100. Mah E, Pei R, Guo Y, Ballard KD, Barker T, Rogers VE, Parker BA, Taylor AW, Traber MG, Volek JS, et al. γ-Tocopherol-rich supplementation additively improves vascular endothelial function during smoking cessation. Free Radic Biol Med. 2013;65:1291–1299.

101. Mah E, Pei R, Guo Y, Masterjohn C, Ballard KD, Taylor BA, Taylor AW, Traber MG, Volek JS, Bruno RS. Greater γ-tocopherol status during acute smoking abstinence with nicotine replacement therapy improved vascular endothelial function by decreasing 8-iso-15(S)-prostaglandin F2α. Exp Biol Med. 2015;240:527–533.

102. Guertin KA, Grant RK, Arnold KB, Burwell L, Hartline JA, Goodman PJ, Minasian LM, Lippman SM, Klein E, Cassano PA. Effect of long-term vitamin E and selenium supplementation on urine F2-isoprostanes, a biomarker of oxidative stress. Free Radic Biol Med. 2016;95:349–356.

103. Sadeghi-Ardekani K, Haghighi M, Zarrin R. Effects of omega-3 fatty acid supplementation on cigarette craving and oxidative stress index in heavy-smoker males: a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. J Psychopharmacol. 2018;32:995–1002.

104. Bo S, Ciccone G, Castiglione A, Gambino R, De Michieli F, Villois P, Durazzo M, Cavallo-Perin P, Cassader M. Anti-inflammatory and antioxidant effects of resveratrol in healthy smokers: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over trial. Curr Med Chem. 2013;20:1323–1331.

105. Tierney AC, Rumble CE, Billings LM, George ES. Effect of dietary and supplemental lycopene on cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis. Adv Nutr. 2020;11:1453–88.

106. Thannickal VJ, Fanburg BL. Reactive oxygen species in cell signaling. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2000;279:L1005–28.

107. Sugamura K, Keaney JF Jr. Reactive oxygen species in cardiovascular disease. Free Radic Biol Med. 2011;51:978–92.

108. Cuadrado A, Manda G, Hassan A, Alcaraz MJ, Barbas C, Daiber A, Ghezzi P, León R, López MG, Oliva B, et al. Transcription factor NRF2 as a therapeutic target for chronic diseases: a systems medicine approach. Pharmacol Rev. 2018;70:348–83.

109. Meili-Butz S, Niermann T, Fasler-Kan E, Barbosa V, Butz N, John D, Brink M, Buser PT, Zaugg CE. Dimethyl fumarate, a small molecule drug for psoriasis, inhibits nuclear factor-kappaB and reduces myocardial infarct size in rats. Eur J Pharmacol. 2008;586:251–8.

110. Kuang Y, Zhang Y, Xiao Z, Xu L, Wang P, Ma Q. Protective effect of dimethyl fumarate on oxidative damage and signaling in cardiomyocytes. Mol Med Rep. 2020;22:2783–90.

111. Luo M, Sun Q, Zhao H, Tao J, Yan D. The effects of dimethyl fumarate on atherosclerosis in the apolipoprotein E-deficient mouse model with streptozotocin-induced hyperglycemia mediated by the nuclear factor erythroid 2-related factor 2/antioxidant response element (Nrf2/ARE) signaling pathway. Med Sci Monit. 2019;25:7966–75.

112. Sharma A, Rizky L, Stefanovic N, Tate M, Ritchie RH, Ward KW, de Haan JB. The nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2 (Nrf2) activator dh404 protects against diabetes-induced endothelial dysfunction. Cardiovasc Diabetol. 2017;16:33.

113. Okafor ON, Farrington K, Gorog DA. Allopurinol as a therapeutic option in cardiovascular disease. Pharmacol Ther. 2017;172:139–50.

114. Agarwal V, Hans N, Messerli FH. Effect of allopurinol on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. J Clin Hypertens. 2013;15:435–42.

115. Landmesser U, Drexler H. Allopurinol and endothelial function in heart failure: future or fantasy? Circulation. 2002;106:173–5.

116. Rashid MA, William-Olsson G. Influence of allopurinol on cardiac complications in open heart operations. Ann Thorac Surg. 1991;52:127–30.

117. Guan W, Osanai T, Kamada T, Hanada H, Ishizaka H, Onodera H, et al. Effect of allopurinol pretreatment on free radical generation after primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction. J Cardiovasc Pharmacol. 2003;41:699–705.

118. Zarrabi A, Eftekhari H, Casscells SW, Madjid M. The open-artery hypothesis revisited. Tex Heart Inst J. 2006;33:345–52.

119. Baldus S, Müllerleile K, Chumley P, Steven D, Rudolph V, Lund GK, et al. Inhibition of xanthine oxidase improves myocardial contractility in patients with ischemic cardiomyopathy. Free Radic Biol Med. 2006;41:1282–8.

120. Altenhöfer S, Radermacher KA, Kleikers PW, Wingler K, Schmidt HH. Evolution of NADPH oxidase inhibitors: selectivity and mechanisms for target engagement. Antioxid Redox Signal. 2015;23:406–27.

121. Yu L, Yang G, Zhang X, Wang P, Weng X, Yang Y, et al. Megakaryocytic leukemia 1 bridges epigenetic activation of NADPH oxidase in macrophages to cardiac ischemia-reperfusion injury. Circulation. 2018;138:2820–36.

122. Roth Flach RJ, Su C, Bollinger E, Cortes C, Robertson AW, Opsahl AC, et al. Myeloperoxidase inhibition in mice alters atherosclerotic lesion composition. PLoS ONE. 2019;14:e0214150.

123. Dao VT, Casas AI, Maghzal GJ, Seredenina T, Kaludercic N, Robledinos-Anton N, et al. Pharmacology and clinical drug candidates in redox medicine. Antioxid Redox Signal. 2015;23:1113–29.

124. Tita C, Gilbert EM, Van Bakel AB, Grzybowski J, Haas GJ, Jarrah M, et al. A phase 2a dose-escalation study of the safety, tolerability, pharmacokinetics and haemodynamic effects of BMS-986231 in hospitalized patients with heart failure with reduced ejection fraction. Eur J Heart Fail. 2017;19:1321–32.

125. Khalaf D, Krüger M, Wehland M, Infanger M, Grimm D. The effects of oral l-arginine and l-citrulline supplementation on blood pressure. Nutrients. 2019;11:1679.

126. Broderick JA, Zamore PD. MicroRNA therapeutics. Gene Ther. 2011;18:1104–10.

127. Iorio MV, Croce CM. MicroRNA dysregulation in cancer: diagnostics, monitoring and therapeutics. A comprehensive review. EMBO Mol Med. 2012;4:143–59; Erratum in EMBO Mol Med. 2017;9:852.

128. Baumann V, Winkler J. miRNA-based therapies: strategies and delivery platforms for oligonucleotide and non-oligonucleotide agents. Future Med Chem. 2014;6:1967–84.

129. Guan Y, Song X, Sun W, Wang Y, Liu B. Effect of hypoxia-induced microRNA-210 expression on cardiovascular disease and the underlying mechanism. Oxid Med Cell Longev. 2019;2019:4727283.

130. Wang L, Jia Q, Xinnong C, Xie Y, Yang Y, Zhang A, et al. Role of cardiac progenitor cell-derived exosome-mediated microRNA-210 in cardiovascular disease. J Cell Mol Med. 2019;23:7124–31.

131. Hu S, Huang M, Li Z, Jia F, Ghosh Z, Lijkwan MA, et al. MicroRNA-210 as a novel therapy for treatment of ischemic heart disease. Circulation. 2010;122(Suppl 11):S124–31.

132. Karakas M, Schulte C, Appelbaum S, Ojeda F, Lackner KJ, Münzel T, et al. Circulating microRNAs strongly predict cardiovascular death in patients with coronary artery disease-results from the large AtheroGene study. Eur Heart J. 2017;38:516–23.

133. Schulte C, Zeller T. MicroRNA-based diagnostics and therapy in cardiovascular disease-summing up the facts. Cardiovasc Diagn Ther. 2015;5:17–36.

134. Cai B, Pan Z, Lu Y. The roles of microRNAs in heart diseases: a novel important regulator. Curr Med Chem. 2010;17:407–11.

135. Silvestri P, Di Russo C, Rigattieri S, Fedele S, Todaro D, Ferraiuolo G, et al. MicroRNAs and ischemic heart disease: towards a better comprehension of pathogenesis, new diagnostic tools and new therapeutic targets. Recent Pat Cardiovasc Drug Discov. 2009;4:109–18.

136. Chistiakov DA, Orekhov AN, Bobryshev YV. Cardiac-specific miRNA in cardiogenesis, heart function, and cardiac pathology (with focus on myocardial infarction). J Mol Cell Cardiol. 2016;94:107–21.

137. Cheng Y, Tan N, Yang J, Liu X, Cao X, He P, et al. A translational study of circulating cell-free microRNA-1 in acute myocardial infarction. Clin Sci. 2010;119:87–95.

138. Li YQ, Zhang MF, Wen HY, Hu CL, Liu R, Wei HY, et al. Comparing the diagnostic values of circulating microRNAs and cardiac troponin T in patients with acute myocardial infarction. Clinics. 2013;68:75–80.

139. D'Alessandra Y, Devanna P, Limana F, Straino S, Di Carlo A, Brambilla PG, et al. Circulating microRNAs are new and sensitive biomarkers of myocardial infarction. Eur Heart J. 2010;31:2765–73.

140. Duan L, Xiong X, Liu Y, Wang J. miRNA-1: functional roles and dysregulation in heart disease. Mol BioSyst. 2014;10:2775–82.

141. Polyakova EA, Zaraiskii MI, Mikhaylov EN, Baranova EI, Galagudza MM, Shlyakhto EV. Association of myocardial and serum miRNA expression patterns with the presence and extent of coronary artery disease: a cross-sectional study. Int J Cardiol. 2021;322:9–15.

142. Zampetaki A, Dudek K, Mayr M. Oxidative stress in atherosclerosis: the role of microRNAs in arterial remodeling. Free Radic Biol Med. 2013;64:69–77.

143. Li P, Yin YL, Guo T, Sun XY, Ma H, Zhu ML, et al. Inhibition of aberrant microRNA-133a expression in endothelial cells by statin prevents endothelial dysfunction by targeting GTP cyclohydrolase 1 in vivo. Circulation. 2016;134:1752–65.

144. Lee DY, Chiu JJ. Atherosclerosis and flow: roles of epigenetic modulation in vascular endothelium. J Biomed Sci. 2019;26:56.

145. Loyer X, Potteaux S, Vion AC, Guérin CL, Boulkroun S, Rautou PE, et al. Inhibition of microRNA-92a prevents endothelial dysfunction and atherosclerosis in mice. Circ Res. 2014;114:434–43.

146. Wang Y, Huang Q, Liu J, Wang Y, Zheng G, Lin L, et al. Vascular endothelial growth factor A polymorphisms are associated with increased risk of coronary heart disease: a meta-analysis. Oncotarget. 2017;8:30539–51.

147. Wen Z, Huang W, Feng Y, Cai W, Wang Y, Wang X, et al. MicroRNA-377 regulates mesenchymal stem cell-induced angiogenesis in ischemic hearts by targeting VEGF. PLoS ONE. 2014;9:e104666.

148. Kim KS, Song CG, Kang PM. Targeting oxidative stress using nanoparticles as a theranostic strategy for cardiovascular diseases. Antioxid Redox Signal. 2019;30:733–46.

149. Lee D, Bae S, Hong D, Lim H, Yoon JH, Hwang O, et al. H2O2-responsive molecularly engineered polymer nanoparticles as ischemia/reperfusion-targeted nanotherapeutic agents. Sci Rep. 2013;3:2233.

150. Kang C, Gwon S, Song C, Kang PM, Park SC, Jeon J, et al. Fibrin-targeted and H2O2-responsive nanoparticles as a theranostic for thrombosed vessels. ACS Nano. 2017;11:6194–203.

151. Somasuntharam I, Boopathy AV, Khan RS, Martinez MD, Brown ME, Murthy N, et al. Delivery of Nox2-NADPH oxidase siRNA with polyketal nanoparticles for improving cardiac function following myocardial infarction. Biomaterials. 2013;34:7790–8.

152. Seshadri G, Sy JC, Brown M, Dikalov S, Yang SC, Murthy N, et al. The delivery of superoxide dismutase encapsulated in polyketal microparticles to rat myocardium and protection from myocardial ischemia-reperfusion injury. Biomaterials. 2010;31:1372–9.

153. Gray WD, Che P, Brown M, Ning X, Murthy N, Davis ME. N-acetylglucosamine conjugated to nanoparticles enhances myocyte uptake and improves delivery of a small molecule p38 inhibitor for post-infarct healing. J Cardiovasc Transl Res. 2011;4:631–43.

154. Soumya RS, Vineetha VP, Raj PS, Raghu KG. Beneficial properties of selenium incorporated guar gum nanoparticles against ischemia/reperfusion in cardiomyoblasts (H9c2). Met Integr Biometal Sci. 2014;6:2134–47.

155. Wang Y, Li L, Zhao W, Dou Y, An H, Tao H, et al. Targeted therapy of atherosclerosis by a broad-spectrum reactive oxygen species scavenging nanoparticle with intrinsic anti-inflammatory activity. ACS Nano. 2018;12:8943–60.

156. Abrescia P, Golino P. Free radicals and antioxidants in cardiovascular diseases. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2005;3:159–71.

157. Islam MMT, Shekhar HU. Antioxidant therapy in cardiovascular diseases: still a matter of debate. Adv Cytol Pathol. 2017;2:87–8.

MICROBIOTA INTESTINAL COMO NOVO ALVO TERAPÊUTICO NA CARDIOLOGIA

Elizandra Tiso Vinhas Goulart;
Arquimedes de Sousa Ferreira;
Emanuel Ximenes Silvino Evangelista;
Gilberto Ferreira da Silva Neto;
Joyci Mara Malizan;
Luiza Pessoa Soares Oliveira;
Patrícia Costa de Almeida;
Thamiris Makarem Nadaf Akel Thomaz de Lima;
Debora Petrella Perino;
João Paulo Santos da Rosa

Resumo
O microbioma intestinal tem emergido como um fator relevante na fisiopatologia das doenças cardiovasculares (DCVs), ampliando a compreensão dos mecanismos envolvidos além dos fatores de risco tradicionais. Composto por trilhões de microrganismos, o microbioma atua em funções metabólicas, imunológicas e inflamatórias que afetam diretamente a saúde cardiovascular. Evidências recentes mostram que alterações na composição e diversidade da microbiota intestinal — condição conhecida como disbiose — estão associadas ao desenvolvimento de hipertensão arterial, aterosclerose, insuficiência cardíaca e doença arterial coronariana. Um dos principais mecanismos implicados é a produção de metabólitos bacterianos, como a trimetilamina-N-óxido (TMAO), resultante do metabolismo hepático da trimetilamina (TMA), sintetizada pelas bactérias a partir de colina, L-carnitina e fosfatidilcolina. Altos níveis circulantes de TMAO têm sido associados a maior risco cardiovascular, promovendo inflamação vascular, disfunção endotelial, estresse oxidativo e aumento da agregação plaquetária. Além disso, o microbioma influencia a pressão arterial por meio da produção de ácidos graxos de cadeia curta (AGCCs), como o butirato, propionato e acetato, que atuam em receptores específicos modulando o tônus vascular e a resposta imune. A disbiose também pode comprometer a barreira intestinal, favorecendo a translocação bacteriana e o aumento da inflamação sistêmica, outro fator de risco importante para DCVs. Intervenções terapêuticas visando a modulação do microbioma intestinal — incluindo dieta, prebióticos, probióticos, simbióticos e transplante de microbiota fecal — vêm sendo investigadas como estratégias coadjuvantes na prevenção e manejo das DCVs. Dietas ricas em fibras, como a mediterrânea, têm demonstrado impacto positivo na composição microbiana e nos desfechos cardiovasculares. Dessa forma, o eixo intestino-coração representa uma fronteira promissora na cardiologia preventiva e personalizada. A incorporação do conhecimento sobre o microbioma intestinal na prática clínica pode contribuir para uma abordagem mais abrangente e eficaz no tratamento dos pacientes com risco cardiovascular elevado.

Palavras-chave: Microbioma intestinal. Doenças cardiovasculares. Trimetilamina-N-óxido. Disbiose. Ácidos graxos voláteis.

1. INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCVs) são a principal causa mundial de mortalidade e incapacidade. Formam um grupo de distúrbios do coração e dos vasos e incluem doença arterial coronária, doença cerebrovascular e doença vascular periférica, sendo responsáveis por 32% das mortes globais, o que representa cerca de 17,9 milhões de mortes a cada ano. Dessas mortes, 85% são devidas a infarto do miocárdio (IM) e acidente vascular cerebral (AVC), e um terço ocorre em pessoas com menos de 70 anos de idade[1].

A microbiota intestinal humana, por sua vez, compreende diversas comunidades bacterianas, entre as quais 90% consistem em bactérias dos filos Firmicutes e Bacteroidetes. Firmicutes incluem bactérias dos gêneros Faecalibacterium, Enterococcus, Streptococcus e Ruminococcus, enquanto Bacteroidetes correspondem a Bacteroides e Prevotella[1]. As principais funções do microbioma intestinal são a digestão, a geração de barreira epitelial, a preservação contra patógenos e a regulação do sistema imunológico e da inflamação[2,3]. Como resultado, um aumento da proporção de Firmicutes e Bacteroidetes (proporção F/B) está relacionado ao desenvolvimento de doenças como obesidade, diabetes e DCV[1].

Recentemente, um marcador de prognóstico conhecido como trimetilamina N-óxido (TMAO) foi associado à detecção de DCV[1]. Trata-se de um composto orgânico produzido pela microbiota intestinal, e sua concentração no sangue aumenta após a ingestão de alimentos ricos em L-carnitina e fosfatidilcolina, como carne vermelha, ovos e peixes. Ele está associado à aterosclerose ao afetar o transporte de lipídios, o desenvolvimento de células espumosas na parede arterial e a hiperatividade plaquetária[4,5]. Além disso, está associado à disfunção endotelial causada pela inflamação celular e estresse oxidativo[6]. Como o microbioma intestinal é um dos fatores de risco modificáveis para DCVs. Intervenções de cuidados primários apropriadas que o gerenciem e regulem podem ajudar a prevenir doenças futuras[1].

2. INFLAMAÇÃO E MODULAÇÃO IMUNOLÓGICA

A microbiota intestinal atua como um órgão endócrino, secretando metabólitos que agem como sinais semelhantes a hormônios e impactam a fisiologia normal do organismo[7-9]. Os hormônios derivados da micróbios intestinais incluem ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) e 4-etil fenil sulfato trimetilamina (TMA)/TMAO[10-13]. O TMA é convertido em TMAO – um fator pró-aterogênico – no fígado por monooxigenases contendo flavina (FMOs), que promovem o acúmulo de colesterol dentro dos macrófagos, induzindo receptores de eliminação, como CD36 e SRA1, Ambos receptores estão envolvidos na captação de lipoproteínas modificadas, contribuindo para a formação de células espumosas e o desenvolvimento da aterosclerose[1,3,7,12].

O TMAO tem sido associado a resultados negativos de colangite esclerosante primária (PCS), afeta o metabolismo do colesterol hepático e intestinal e do ácido biliar, além de causar alterações no fenótipo dos macrófagos na parede arterial[1,7,14,15]. Também tem sido associado à inflamação do fígado, causando enzimas hepáticas elevadas que podem ser confundidas com outras doenças, como doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) e demais condições hepáticas. A inflamação crônica pode resultar em complicações secundárias, sendo a inflamação um processo essencial para a DCV. Por isso, terapias e doenças que afetam esse processo são importantes para diminuir a DCV[16-19]. Nos últimos anos, terapias que têm como alvo o microbioma demonstraram reduzir a inflamação, indicando um caminho promissor para a pesquisa[20,21].

3. PAPEL DOS MEDIADORES INFLAMATÓRIOS NA ATEROSCLEROSE

A aterosclerose é uma doença inflamatória crônica, que afeta artérias de grande e médio porte. Essa condição crônica nos vasos resulta em estenose, que restringe o fluxo sanguíneo e causa hipóxia tecidual e causa complicações cerebrovasculares, como IM e AVC[22-24]. A doença se desenvolve quando a lipoproteína de baixa densidade (LDL) entra na parede da artéria e se torna oxidada[25]. O LDL oxidado (OxLDL) é reconhecido pelos receptores do sistema imunológico, incluindo receptores scavenger em macrófagos, estimulando a formação de células espumosas e secreção de citocinas inflamatórias. A produção dessas substâncias leva ao recrutamento de células inflamatórias, como monócitos, células T, células assassinas naturais, células T natural killers e células dendríticas para a íntima[25]. Portanto, as lesões ateroscleróticas de uma região central lipídica consistem principalmente de colesterol, triglicerídeos e outros lipídios, e a capa fibrosa contém várias células imunes, cada uma contribuindo de forma diferente para a fisiopatologia da aterosclerose[23,24,26].

Embora as células natural killers (NK) não desempenhem um papel na progressão da aterosclerose, outras células imunes, como macrófagos e células T, estão ativamente envolvidas no processo da doença[27,28]. Células espumosas dos macrófagos dominam no núcleo, enquanto o TMAO promove o acúmulo de lipídios reduzindo a via do transportador de cassete de ligação de ATP A1 (ABCA1) e o estresse oxidativo, ao regular positivamente a via Nrf2 nessas células29. As células espumosas, por sua vez, produzem uma variedade de citocinas e liberam enzimas proteolíticas, resultando na diminuição da produção da matriz extracelular e no aumento da apoptose dentro do núcleo necrótico. Os macrófagos restantes liberarão conteúdo lipídico e fatores teciduais, contribuindo para a formação da placa de aterosclerose[30].

As células T são encontradas na capa fibrosa e as células B no tecido adiposo perivascular (PVAT)[31, 32]. As células T CD8+ promovem a aterosclerose por meio de dois mecanismos – o primeiro leva à inflamação vascular pela secreção de citocinas pró-inflamatórias, como o interferon-gama (IFN-γ) e o fator de necrose tumoral-alfa (TNF-α), e o segundo, que aumenta o número de células apoptóticas nas lesões[23,31]. As células B também contribuem, estimulando a imunidade adaptativa TH1 e produzindo imunoglobulina G (IgG), que se deposita em lesões ateroscleróticas e atua contra o LDL e o oxLDL[23,24,33].

4. METABÓLITOS MICROBIANOS E RISCO CARDIOVASCULAR

Foi demonstrado que o TMAO impacta negativamente o metabolismo do colesterol ao dificultar o transporte reverso do colesterol e aumentar o acúmulo de colesterol dentro dos macrófagos, levando ao aumento da formação de células espumosas e dislipidemia, que contribuem para o desenvolvimento de placas ateroscleróticas[29]. Além disso, foi demonstrado que o TMAO prejudica a função endotelial e provoca inflamação vascular, resultando em disfunção vascular[34].

Também estimula a agregação plaquetária, aumentando o risco de trombose e a probabilidade de ruptura da placa aterosclerótica. É capaz de estender os efeitos da vasoconstrição induzida pela angiotensina II, promovendo hipertensão induzida pela angiotensina II e fazendo com que a taxa de filtração glomerular (TFG) diminua pela via ER quinase semelhante à proteína quinase R (PERK)/espécies reativas de oxigênio (ROS)/cálcio/proteína quinase II dependente de calmodulina (CaMKII)/PLC3. Pacientes com DCV e concentrações de TMAO de 5 µmol/L apresentaram um aumento de 7,34% e, a 10 µmol/L, um aumento de 15,22% nos níveis circulantes de TMAO[35].

Evidências sugerem que indivíduos com DAC tendem a ter níveis circulantes de TMAO mais elevados em comparação com indivíduos saudáveis, indicando que o TMAO pode ser um biomarcador potencial para risco cardiovascular e um alvo para intervenção terapêutica em indivíduos com DAC[31,36]. Os AGCCs são produzidos principalmente por meio da fermentação pela microbiota intestinal no ceco e cólon de sacarídeos indigeríveis, como fibras alimentares, polissacarídeos não amiláceos ou amidos resistentes, com acetato, propionato e butirato comprometendo cerca de 95% dos AGCCs em uma proporção molar aproximada de 3:1:1, dentro do lúmen intestinal[37].

Menos dos 5% restantes são compostos de formato, valerato e caproato. Estudos mostram que o butirato inibiu a absorção intestinal de colesterol e promoveu a excreção de colesterol em células intestinais, ao regular a expressão de transportadores associados ao mRNA[36]. Isso diminuiu a aterosclerose induzida pela dieta de camundongos apolipoproteína E (apoE) -/-. Os camundongos apoE -/-, ou camundongos knockout apoE, são geneticamente modificados e não têm o gene responsável pela produção de apoE[38].

O butirato diminui a nitrotirosina e induz a formação de óxido nítrico sintase induzível (iNOS) no local da lesão de camundongos ApoE -/- e reduz os níveis de ROS em células musculares lisas vasculares, ao aumentar o nível de glutationa-S-transferase. Os AGCCs, por sua vez, influenciam a ativação endotelial induzida por lipopolissacarídeos (LPS) ou TNF-a ao inibir a produção de IL-6 e IL-8 e reduzir a expressão de VCAM-1 e a subsequente adesão celular[38]. Foi comprovado que o butirato diminui a liberação de MCP1/CCL2 e, portanto, reduz a migração de monócitos para a área da lesão. O acúmulo de oxLDL em macrófagos é um sinal de aterosclerose precoce, pois se liga a receptores de eliminação, como CD36 e oxLDL. O butirato diminui a expressão de CD36 em macrófagos peritoneais de camundongos apoE -/-, estimulados por oxLDL. Esses mecanismos sugerem que os SCFAs exibem propriedades antiateroscleróticas ao diminuir a adesão de monócitos, prevenir a agregação de colesterol e reduzir a inflamação de macrófagos e a formação de células espumosas[39].

Cerca de 95% dos ácidos biliares são reabsorvidos no íleo e ciclados de volta para o fígado, enquanto o restante chega ao cólon, onde são metabolizados pela microbiota intestinal. Esse metabolismo microbiano converte ácidos biliares primários em formas não conjugadas, por meio da 7α-desidroxilação do colesterol microbiano. Os mecanismos mediados pelos receptores de ácido biliar têm sido relacionados à regulação da biossíntese do ácido biliar, ao metabolismo lipídico, à aterosclerose e anormalidades metabólicas associadas à DCV[7].

5. O PAPEL DA MICROBIOTA INTESTINAL NAS DCV

Uma microbiota intestinal saudável pode resistir à invasão de microrganismos patogênicos estranhos, construindo uma barreira mucosa e mantendo a estabilidade do ambiente intestinal, bem como o equilíbrio microecológico[40]. Quando as espécies, a proporção e o número de microbiota intestinal são normais, a microbiota intestinal original pode produzir resistência à colonização e impedir a reprodução de bactérias patogênicas e a fixação[41,42]. No entanto, sob certas circunstâncias, os patobiontes podem se translocar da mucosa intestinal para a circulação sistêmica, levando à inflamação e a efeitos deletérios na progressão das DCV[43]. Foi descoberto que as bactérias orais, incluindo Streptococcus e Vernonella, aumentaram a colonização ectópica nos intestinos de pacientes com DM2, DACe doenças inflamatórias intestinais[44].

Nos últimos anos, pesquisas demonstraram que a microbiota intestinal pode promover o desenvolvimento de fatores de risco cardiovascular e, então, provocar ainda mais o desenvolvimento de DCVs. Um dos mecanismos pelos quais a disbiose da microbiota intestinal está associada a DCVs é a função prejudicada da barreira da mucosa intestinal e o aumento da permeabilidade intestinal sob a interação entre LPS e receptores do hospedeiro[45-47].

O LPS desempenha um papel importante na mediação de respostas inflamatórias in vivo por meio de TLRs, que são mediadores importantes do sistema imunológico inato. Estudos anteriores mostraram que as artérias ateroscleróticas expressam TLRs, e a ativação de TLRs, especialmente TLR2 e TLR4, tem certa influência na aterosclerose[48,49]. Além disso, o LPS induz lesão de células endoteliais, estimula o metabolismo oxidativo de monócitos e causa oxidação de LDL para induzir a transformação de macrófagos em células espumosas, que promovem ainda mais o desenvolvimento de aterosclerose[50]. Ele também se liga à sua proteína de ligação para formar o complexo e é reconhecido pelo TLR4 na superfície das células imunes, seguido pela infiltração de neutrófilos e pelo acúmulo de fatores inflamatórios (TNF-α, IL-1, IL-27, etc.), o que aumenta o risco de aterosclerose[51,52].

Com potencial para ativar a via mediada por TLR4, incluindo as vias nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato (NADPH)/espécies reativas de oxigênio (ROS)/óxido nítrico sintase endotelial (eNOS) e MAPK/NF-κB, o LPS causa disfunção endotelial e inflamação vascular. Sua concentração plasmática foi correlacionada com a hipertensão. A disbiose da microbiota intestinal e o estresse oxidativo podem promover a oxidação do LDL em oxLDL, inibindo a expressão do eNOS, que estimula à vasoconstrição e a ocorrência de hipertensão[53-55].

Apesar dos avanços na compreensão dos mecanismos e sinais subjacentes na modulação da aterosclerose e da hipertensão, o efeito e o mecanismo do LPS na DAC não foram totalmente explorados. No entanto, pelo menos em alguns estudos recentes, foi relatado um potencial crescente para a biossíntese de LPS na microbiota em pacientes com DAC[56-58]. Foi relatado que o aumento da produção de biossíntese de LPS na microbiota prevê eventos cardiovasculares adversos maiores (MACE) em pacientes com DAC, o que pode aumentar a permeabilidade intestinal[58].

Após o tratamento com antibióticos, a translocação bacteriana intestinal, a inflamação sistêmica induzida por LPS e a lesão de cardiomiócitos em camundongos com IM foram aliviadas[58]. Porém, em um estudo separado, os marcadores circulantes de inflamação intestinal relacionada à proteína de ligação ao LPS e ao CD14 solúvel não foram modulados nem pela suplementação de n-3 PUFA nem pela intervenção dietética[59].

5.1 Microbiota intestinal e hipertensão

A patogênese da hipertensão é complicada e influenciada por fatores ambientais e genéticos[60]. A terapia anti-hipertensiva eficaz pode reduzir os danos aos órgãos-alvo e melhorar ainda mais a qualidade de vida[61]. Estudos mostraram que a microbiota intestinal pode produzir um grande número de metabólitos por meio da absorção e decomposição de nutrientes, o que por sua vez afeta a ocorrência e o desenvolvimento da hipertensão[62,63]. Portanto, a redução da disbiose da microbiota intestinal e a regulação de seus metabólitos podem ter o potencial de diminuir a pressão arterial[64].

5.1.1 Disbiose e hipertensão

A característica mais significativa da microbiota intestinal em pacientes hipertensos é a diminuição da diversidade microbiana, riqueza e distribuição desigual[63]. Pesquisadores conduziram sequenciamento do amplicon 16S em amostras fecais de pacientes com hipertensão e usaram análise de rede bayesiana para encontrar a relação entre pressão arterial e abundância da microbiota intestinal. Os resultados mostraram que mudanças na pressão arterial podem afetar a abundância bacteriana[65]. Em estudo, Magalhães et al[66] avaliaram as mudanças na microbiota intestinal em pacientes hipertensos, nas quais Klebsiella, Desulfovibrio e Prevotella aumentaram, enquanto Blautia, Butyrivibrio, Clostridium, Enterococcus, Faecalibacterium, Oscillibacter, Roseburia, Bifidobacterium e Lactobacillus diminuíram.

A abundância da microbiota intestinal está associada à sensibilidade ao sal na hipertensão. Foi relatado que a estimulação moderada com alto teor de sal reduziu a sobrevivência de Lactobacillus no intestino e aumentou as células TH 17, o que pode levar a um aumento na pressão arterial[67]. Também foi constatado que a microbiota intestinal promove a hipertensão induzida pela angiotensina II ao apoiar a infiltração e inflamação das células imunes vasculares induzidas pela proteína quimiotática de monócitos 1/IL-17. Portanto, a disbiose da microbiota intestinal pode ter um impacto no desenvolvimento da hipertensão[68].

5.2 Microbiota intestinal e aterosclerose

A aterosclerose é a base patológica de várias DCVs e prejudica seriamente a saúde humana[69]. A patogênese da aterosclerose é baseada no acúmulo de lipídios na íntima das artérias mais envolvidas, levando à proliferação de fibras e deposição de cálcio, espessando e endurecendo gradualmente as paredes dos vasos sanguíneos[70]. Este processo está intimamente associado à resposta inflamatória[71,72]. É importante notar que há uma disbiose grave entre a composição da microbiota intestinal e as relações interespecíficas em indivíduos com aterosclerose[73]. Os metabólitos da microbiota intestinal também podem afetar ainda mais a aterosclerose[74].

5.2.1 Disbiose e aterosclerose

Um epitélio intestinal intacto pode efetivamente prevenir a translocação de bactérias para o intestino[75]. A microbiota intestinal normal pode manter a integridade estrutural da barreira da mucosa intestinal[76]. Foi relatado que alterações metagenômicas intestinais em indivíduos com aterosclerose estão associadas à resposta inflamatória[77]. Também foi descoberto que bactérias do gênero Collinsella foram enriquecidas em pacientes ateroscleróticos, enquanto bactérias produtoras de SCFA, como Roseburia e Eubacterium, foram enriquecidas em indivíduos saudáveis[77,78].

Na realidade, a integridade prejudicada da barreira intestinal, devido à disbiose na microbiota intestinal é considerada um fator de risco para aterosclerose[79]. Quando a microbiota intestinal está desordenada e a barreira epitelial intestinal é danificada, as células imunes identificam uma variedade de componentes bacterianos, por meio de receptores de reconhecimento de padrões, para reconhecer padrões moleculares altamente conservadores, associados a patógenos, levando à inflamação sistêmica e específica do tecido[80].

5.3 Microbiota intestinal e DAC

A DAC continua sendo a principal causa de mortalidade em todo o mundo há décadas[81,82]. A patogênese da DAC é conhecida como placa aterosclerótica que se acumula nos vasos sanguíneos, levando à interrupção do fornecimento de oxigênio e suplementos nutricionais ao coração[83]. Como a aterosclerose tem sido associada à microbiota intestinal, a correlação entre DAC e microbiota intestinal também tem sido pesquisada nos últimos anos[84].

5.3.1 Disbiose e DAC

Considerando que uma mudança na composição da microbiota intestinal foi identificada na DAC, foi proposto que a disbiose da microbiota desempenha um papel relevante no curso da doença. Estudos demonstraram que parte da microbiota intestinal é perfilada como marcadores diagnósticos em pacientes com DAC, especialmente Clostridium, Lactobacillales e Bacteroides, que são considerados marcadores diagnósticos em pacientes com DAC[85]. Collinsella aerofaciens possivelmente desencadeia diferentes consequências clínicas na DAC, enquanto e Roseburia, Blautia e Ruminococcus são abundantes em pacientes com DAC com estenose intra-stent[86,87].

Em uma coorte prospectiva, tanto a DAC estável quanto a DAC estável combinada com pacientes com DM2 apresentaram perfis de metabólitos diferentes em comparação com controles saudáveis. Além disso, houve uma mudança adicional nos perfis de metabólitos entre DAC estável combinada com ou sem DM2, mostrando que as bactérias específicas Bifidobacterium catenulatum, Bifidobacterium longum e Ruminococcus torques estavam associadas a indicadores de gravidade aterosclerótica e resultados cardíacos adversos[56].

5.4 Microbiota intestinal e insuficiência cardíaca

5.4.1 Disbiose e insuficiência cardíaca

Estudos sustentam que a microbiota intestinal está intimamente associada ao prognóstico da aterosclerose, hipertensão e DAC, todos fatores de risco para insuficiência cardíaca (IC) – uma das principais causas mundiais de mortalidade cardiovascular –, caracterizada por níveis mais altos de inflamação sistêmica[88,89]. Em pacientes com insuficiência cardíaca, o edema da mucosa intestinal causado pela diminuição do débito cardíaco e congestão sanguínea venosa grave pode causar o aumento da translocação bacteriana, o que agrava a progressão e o prognóstico da IC. Por isso, não surpreende que o número crescente de bactérias fecais corresponda ao aumento da permeabilidade intestinal e à inflamação sistemática subjacente na IC[88].

A composição da microbiota intestinal em indivíduos com IC parece ser alterada em comparação com indivíduos normais e ela tem sido associada a espécies microbianas intestinais específicas, incluindo Candida, Campylobacter, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Shigella, Streptococcus viridans e Yersinia[88,90]. As toxinas da microbiota intestinal podem desencadear diretamente a inflamação sistêmica e têm sido consideradas reguladoras críticas na progressão patológica da insuficiência cardíaca[88].

O principal componente da membrana externa das bactérias gram-negativas intestinais é o LPS, um importante estimulador inflamatório, capaz de ativar o TLR4, um receptor de membrana que desencadeia a sinalização do NF-κB, produz citocinas pró-inflamatórias e estimula a resposta inflamatória[91,92]. Foi demonstrado que pacientes com IC apresentam concentrações plasmáticas elevadas de LPS durante episódios edematosos, o que pode ser o principal estímulo para a produção de citocinas e ativação imunológica, mostrando que a ativação imunológica na IC crônica pode ser secundária à ativação de LPS[93].

5.5 Microbiota intestinal e fibrilação atrial

5.5.1 Disbiose e fibrilação atrial

Estudos sugeriram que a microbiota intestinal está associada a outra importante DCV, a fibrilação atrial (FA) – um dos sintomas mais comuns de arritmias. A incidência de FA em pessoas com mais de 65 anos é de cerca de 28%, e o controle relativamente ruim leva a um risco aumentado de complicações como IC, derrame e morte[94]. Estudos destacaram a alteração da microbiota intestinal em pacientes com FA[95,96]. Alguns deles, inclusive, relataram um aumento de Rumenococcus, Streptococcus e Enterococcus, e uma diminuição de Faecali bacterium, Altococcus, Oscillobacter e Biliophilus[97]. Em pacientes com FA persistente, um aumento na biodiversidade da microbiota intestinal e diferenças na composição da microbiota foram observados, enquanto proporções de Streptococcus e Enterococcus aumentaram no intestino de pacientes com FA e proporções de bactérias como Faecalibacterium e Biliophilus diminuíram[95].

Uma maior exploração do mecanismo é a chave na prevenção e tratamento da FA[94]. Nos últimos anos, um estudo mostrou que o desequilíbrio da microbiota intestinal pode promover a remodelação elétrica atrial e a remodelação estrutural, dando origem a danos na função da barreira intestinal e resposta inflamatória sistêmica, o que por sua vez leva à ocorrência e desenvolvimento de FA[97]. A disbiose da microbiota envelhecida leva à tolerância à glicose prejudicada. Além disso, a desregulação da glicose mediada pela microbiota intestinal pode estar envolvida na alta incidência de FA relacionada ao envelhecimento, ativando o inflamassoma NLRP3 atrial[98].

Estudos sugeriram que o LPS pode promover a ocorrência de FA aumentando a atividade do inflamossomo NLRP3, e a redução do LPS sérico pode ser um método potencial para a prevenção e tratamento da FA[98]. Em um estudo animal, foi descoberto que o LPS pode aumentar a expressão de fatores pró-inflamatórios e conexina 43 em cardiomiócitos, aumentar a expressão da proteína do canal de Ca 2+ tipo L e encurtar o período refratário efetivo do miocárdio, promovendo assim a ocorrência de FA[99]. Zhang et al[99] observaram que o aumento na concentração sérica de LPS é acompanhado pela ativação do inflamossomo NLRP3 atrial, o que leva à ocorrência de fibrose atrial. A inibição seletiva da geração de LPS e da atividade do inflamossomo NLRP3 pode inibir a ocorrência de fibrose atrial[99]. Além da remodelação estrutural, foi verificado que a regulação positiva da expressão de NLRP3 pode levar à redução da duração do potencial de ação atrial e ao aumento da frequência de liberação de Ca 2+ do retículo endoplasmático diastólico, o que resulta em despolarização miocárdica tardia e atividade elétrica ectópica[100].

6. CUIDADOS À MICROBIOTA INTESTINAL NAS DCVS

6.1 Dieta

A adição de AGCC ou o uso de AGCC enriquecidos na dieta pode estimular a expressão de leptina e diminuir a ingestão de alimentos, assim como o armazenamento de energia para tratar a obesidade[101]. A intervenção com uma dieta mediterrânea tradicional pode aumentar a abundância de Intestinimonas butyriciproducens e A. muciniphila e os níveis de butírico plasmático pós-prandial. O tratamento com abacate também pode aumentar Faecalibacterium, Lachnospira e Alistipes e as concentrações de AGCC fecais, além de diminuir a concentração de BAs[102]. A suplementação do conteúdo de fibras em camundongos obesos

pode elevar o gasto energético e o número de bactérias benéficas, e também inibe o ganho de peso por meio da via AGCC-GRP4[102].

A modulação de BAs pela dieta pode ser um tratamento promissor para fatores de risco de DCV[103]. Alimentos ricos em polifenóis aumentam a produção metabólica de BAs e bactérias benéficas, como Bifidobacterium, Lactobacillus, Akkermansia, Bacteroides e Eubacterium[104]. A suplementação de fibras alimentares também pode elevar o acetato fecal e reduzir os conteúdos de colato fecal, desoxicolato e BAs totais, para causar perda de peso, enquanto a regulação da proteína na dieta mostra grande benefício[105.]

Especificamente, a intervenção alimentar é o método-chave para o ajuste de BCAAs. Estudos demonstraram que intervenções baseadas na redução dos níveis alimentares de BCAAs são uma nova abordagem para o tratamento e prevenção da obesidade e diabetes. A redução de BCAAs na dieta reverte rapidamente a obesidade induzida pela dieta e melhora o controle glicêmico em camundongos obesos, sugerindo sua redução pode ser útil no tratamento de pacientes obesos e resistentes à insulina. Porém, essa descoberta precisa ser melhor investigada na população humana[58].

A dieta é muito importante no tratamento do diabetes. Aumentar a ingestão de fibras alimentares pode regular positivamente a síntese de AGCC, o que promove a secreção de insulina e a sensibilidade à insulina, e alivia os sintomas de DM2. Uma dieta especial com ácido butírico pode melhorar o metabolismo da glicose e a sensibilidade à insulina. Além disso, regular o horário das refeições e os macronutrientes alimentares também pode regular a microbiota intestinal e o metabolismo da glicose[106,107]. Ter como alvo os BCAAs também é um método promissor para tratar o diabetes. Ao adicionar triptofano ou treonina, para equilibrar a proporção de aminoácidos na dieta, o excesso de ingestão de alimentos pode ser suprimido. Por outro lado, a redução de isoleucina e valina pode melhorar a tolerância à glicose, mas a redução de leucina não melhora a tolerância à glicose em camundongos, devido à regulação da via de sinalização FOXA2-FGF21[108].

A restrição de BCAAs pelo uso de uma dieta com amilopectina restringiu a perda de peso e melhorou os níveis de glicose no sangue em camundongos. Em humanos, a restrição de BCAAs também reduziu os níveis sistêmicos de BCAAs, aumentou a sensibilidade à glicose e reduziu os níveis de insulina pós-prandial. Existem alguns estudos que exploraram o tratamento de DCVs pela dieta[109,110]. A regulação dietética pode comprometer as mudanças na composição dos microrganismos intestinais e os vários metabólitos produzidos pela microbiota intestinal. Por exemplo, foi relatado que o metabolismo da L-carnitina dietética por microrganismos intestinais também produz TMAO, o que leva à aterosclerose[111].

A dieta mediterrânea, por sua vez, pode promover a proliferação de bactérias produtoras de AGCCs no trato intestinal, reduzir a inflamação crônica e, assim, estabilizar a pressão arterial. Além disso, foi relatado que essa dieta reduz o risco de FA, enquanto dietas com baixo teor de carboidratos podem aumentar o risco de FA[112,113]. Foi observado que uma dieta hipocalórica combinada com probióticos ajuda a reduzir o IMC e a pressão arterial em pacientes obesos com hipertensão. Além disso, outros padrões alimentares, como a dieta DASH, substituto rico em potássio e jejum intermitente, também podem regular a estrutura da microbiota intestinal e a produção de AGCC, que ajudam a regular a pressão arterial. Considera-se que a fibra alimentar reduza efetivamente o risco de DCV ao diminuir os níveis de LDL no plasma sanguíneo. A baixa ingestão de fibra alimentar não só causa diminuição na diversidade microbiana e na produção de AGCC, mas também afeta o equilíbrio de nitrogênio[114].

Como as intervenções dietéticas podem desempenhar um papel na prevenção cardiovascular secundária, estudos clínicos exploraram seus efeitos na atenuação de eventos cardiovasculares na DAC. A restrição calórica, a dieta vegana, a dieta recomendada pela American Heart Association e a dieta lacto-ovo-vegetariana mostraram melhorias nos fatores de risco cardiometabólico ao regular os níveis de proteína C-reativa de alta sensibilidade sérica e lipídios lipotóxicos, assim como os níveis plasmáticos e urinários de TMAO[114-117]. Embora ainda não seja possível tirar conclusões de que o consumo moderado de álcool esteja associado a um menor risco de eventos cardiovasculares adversos, um estudo observou que o consumo moderado tende a ter efeitos mais positivos nos perfis metabólicos e na microbiota comensal em 72 pacientes com DAC[118].

Diante das associações na insuficiência cardíaca, é necessário considerar as intervenções dietéticas para regulação direcionada de metabólitos da microbiota intestinal. Dietas de colina e TMAO podem exacerbar a dilatação cardíaca e disfunção ventricular esquerda, levando ao agravamento da insuficiência cardíaca[119]. Estudos observacionais sugerem que a dieta DASH, que é abundante em frutas, vegetais, grãos integrais e laticínios com baixo teor de

gordura, pode diminuir a incidência e a gravidade da insuficiência cardíaca[120-123]. Por exemplo, em um ensaio clínico randomizado controlado, indivíduos com insuficiência cardíaca, designados para o grupo DASH, seguiram o plano alimentar DASH por 3 meses e demonstraram melhor capacidade de exercício e qualidade de vida[117]. Além disso, a dieta que imita o jejum (FMD), uma intervenção dietética de restrição calórica, foi aplicada em um estudo clínico, indicando seus benefícios na redução dos níveis plasmáticos de TMAO e do risco de DCVs[124].

6.2 Terapia farmacológica

A terapia medicamentosa é a opção mais convencional de tratamento das DCVs. Os inibidores da HMG-CoA redutase controlam a hipercolesterolemia e reduzem o risco de DAC ao regular a enzima limitadora da taxa de síntese do colesterol[125,126]. As três estatinas mais comumente usadas – sinvastatina, rosuvastatina e atorvastatina – aparentemente exercem sua função determinando a composição da microbiota intestinal[127]. Khan et al[128] observaram que pacientes tratados com atorvastatina apresentaram um perfil microbiano intestinal anti-inflamatório em comparação com indivíduos não tratados. Outro estudo também validou a ação das estatinas mediada pelo microbioma intestinal[129].

A ineficiência das estatinas em casos de colesterol não LDL, em combinação com seus efeitos colaterais, levou a substâncias medicamentosas complementares com diferentes alvos[130]. A ezetimiba é um desses exemplos, pois inibe a absorção intestinal de colesterol LDL ao bloquear a NPC1L1 hepática[131,132]. Similarmente às estatinas, no entanto, a prescrição de ezetimiba também pode ter efeitos colaterais, levando a eventos adversos como aumento do colesterol e formação de cálculos biliares, complicando o tratamento[133,134].

Antibióticos também são amplamente utilizados na prática clínica, com grande ambiguidade. Em modelos experimentais de hipertensão em animais, a administração de antibióticos de amplo espectro, como minociclina, neomicina, vancomicina, ampicilina e gentamicina, reduziu a pressão arterial ao restaurar a composição do microbioma intestinal. Por outro lado, os antibióticos constituem uma intervenção terapêutica de longo prazo insatisfatória, pois carecem de validade clínica e contribuem para o desenvolvimento de resistência a antibióticos. Além disso, os efeitos imprevisíveis desses medicamentos sobre a comunidade bacteriana intestinal proporcionam terreno fértil para infecções oportunistas[135,136].

Medicamentos anti-hipertensivos – como betabloqueadores, bloqueadores dos receptores da angiotensina II (BRAs) e inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) – também podem alterar a homeostase intestinal para exercer eficácia. Entre os medicamentos avaliados constam candesartana e captopril, que regulam a pressão arterial restaurando as comunidades bacterianas e a integridade do lúmen intestinal, respectivamente[137,138]. A nifedipina é outro anti-hipertensivo que modula o meio metabólico intestinal, induzindo a produção de 3-(3-hidroxifenil)propionato (3-HPP) e reduzindo os níveis de desoxicorticosterona[139,140].

A aspirina, um anti-inflamatório não esteroidal (AINE), também é parte integrante da metodologia estabelecida aplicada a DCVs e cerebrovasculares. A administração de aspirina parece induzir mudanças positivas no microbioma, enriquecendo espécies protetoras como Bacteroides, Prevotella, Ruminococcaceae e Barnesiella, acompanhadas de danos relativamente baixos à parede intestinal[141,142]. Para completar a abordagem de medicar o microbioma no contexto de DCV, a metformina também deve ser mencionada. Diversos estudos têm esclarecido os efeitos cardioprotetores pleiotrópicos da metformina, associando-os ao pool de ácidos biliares intestinais, à produção de AGCCs e a reguladores críticos do sistema imunológico intestinal, entre outros[143,144.]

6.3 Transplante de microbiota fecal, prebióticos e probióticos

A administração de prebióticos, probióticos e o transplante de microbiota fecal (TMF) são exemplos de práticas alternativas capazes de recuperar uma microbiota comprometida. O TMF é um método terapêutico relativamente simples, que manipula a microbiota intestinal do hospedeiro a fim de restaurar a eubiose intestinal e melhorar o progresso de certas doenças[145]. Importante fator de risco para DCV, a síndrome metabólica foi investigada em vários estudos de TMF em humanos. Embora alguns deles não tenham conseguido conectar o TMF com a redução dos sintomas, a configuração de alguns parâmetros técnicos – como material do TMF, via de administração e preparação do cólon – em outros levou ao aumento da sensibilidade à insulina induzida pelo TMF[146,147].

Dados de um estudo experimental com um modelo animal indicaram que a transferência da microbiota intestinal de doadores saudáveis para ratos diabéticos aliviou as manifestações atribuídas ao DM2[148]. Apesar de diversas linhas de evidências considerarem que

um ecossistema microbiano intestinal perturbado é uma parte crítica da fisiopatologia da DCV, apenas uma pequena parcela da literatura disponível explora o potencial terapêutico do transplante de fezes saudáveis nesse contexto. Modelos murinos demonstraram que o transplante de fezes saudáveis pode melhorar tanto o dano miocárdico quanto a hipertensão[149]. Em relação aos estudos em humanos, foi examinado o impacto do transplante de fezes de doadores veganos na inflamação vascular e nos níveis de TMAO. Após a intervenção, mudanças na composição foram observadas no microbioma intestinal dos receptores, mas sem provocar alterações na produção de TMAO ou na inflamação vascular[150].

Prebióticos – substâncias utilizadas seletivamente pelos microrganismos do hospedeiro, conferindo benefícios à saúde – e probióticos – microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, podem melhorar a saúde do hospedeiro – têm sido cada vez mais o foco de interesse de estudos, cujos resultados destacam seu potencial terapêutico[151,152]. Gêneros probióticos essenciais, como Lactobacillus, Bifidobacterium, Saccharomyces, Streptococcus e Enterococcus, demonstraram melhorar diversos fatores de risco e fenótipos de DCV. Khalili et al[153], por exemplo, demonstraram que o fornecimento de Lactobacillus casei 01 a pacientes diabéticos levou a um aumento no controle glicêmico. Da mesma forma, o tratamento de ratos diabéticos com Lactobacillus paracasei NL 41 aumentou sua sensibilidade à insulina e conferiu proteção às células β – um marcador cardioprotetor crítico[154,155]. Porém, dados de uma meta-análise relatam que qualquer melhora registrada (por probióticos, prebióticos ou simbióticos) foi de baixa magnitude[156].

Os probióticos também foram avaliados quanto à sua ação redutora da pressão arterial. O tratamento com uma mistura 1:1 de L. coryniformis CECT5711 e L. gasseri CECT5714 (K8/LC9) melhorou a função endotelial e a regulação da pressão arterial, reduzindo a resposta inflamatória vascular[157]. A cossuplementação de Lactobacillus rhamnosus G e inulina prebiótica também parece reduzir o perfil inflamatório em indivíduos que sofrem de DAC. Os resultados também identificaram um promissor mecanismo de ação probiótica – a inibição da via TMAO[158].

Além disso, evidências crescentes indicam que os probióticos têm o potencial de diminuir os níveis de colesterol. Particularmente, Akkermansia muciniphila é de extrema importância, pois seu fornecimento em estudos humanos melhorou vários parâmetros clínicos[159]. Mesmo com poucos estudos dedicados a avaliar os efeitos dos prebióticos na DCV, suas capacidades antioxidantes estão aparecendo. Assim como a inulina, foi descoberto que um complexo prebiótico à base de farelo de trigo fermentado exerce propriedades de remodelação do microbioma intestinal, que amenizam os sintomas de insuficiência cardíaca[160]. O betaglucano de levedura também parece ter potencial prebiótico para a manipulação da microbiota intestinal. Porém, ainda existem muitas questões que precisam ser esclarecidas em relação às cepas probióticas, às substâncias prebióticas, à dosagem precisa, ao impacto em indivíduos imunologicamente vulneráveis e aos possíveis efeitos a longo prazo desses agentes biológicos nas DCVs[161].

REFERÊNCIAS

1. Cai M, Lin L, Jiang F, Peng Y, Li S, Chen L, Lin Y. Gut microbiota changes in patients with hypertension: a systematic review and meta-analysis. J Clin Hypertens (Greenwich). 2023;25:1053-68.

2. Hassan D, Zahra T, Kanaan G, Khan MU, Mushtaq K, Nashwan AJ, Hamid PF. The impact of gut microbiome constitution to reduce cardiovascular disease risk: a systematic review and meta-analysis. Curr Probl Cardiol. 2023;48:101459.

3. Martins D, Silva C, Ferreira AC, et al. Unravelling the gut microbiome role in cardiovascular disease: a systematic review and a meta-analysis. Biomolecules. 2024;14:739.

4. Dean YE, Rouzan SS, Loayza Pintado JJ, et al. Serum trimethylamine N-oxide levels among coronary artery disease and acute coronary syndrome patients: a systematic review and meta-analysis. Ann Med Surg (Lond). 2023;85:6123-33.

5. Brown JM, Hazen SL. The gut microbial endocrine organ: bacterially derived signals driving cardiometabolic diseases. Annu Rev Med. 2015;66:343-59.

6. Sanchez Cruz C, Rojas Huerta A, Lima Barrientos J, et al. Inflammatory bowel disease and cardiovascular disease: an integrative review with a focus on the gut microbiome. Cureus. 2024;16:e65136.

7. Sampieri-Cabrera R, Calderón-Martínez E. Signal Transduction: From the Molecular to the Functional. Universidad Nacional Autónoma de México; 2023.

8. Macfarlane GT, Macfarlane S. Bacteria, colonic fermentation, and gastrointestinal health. J AOAC Int. 2012;95:50-60.

9. Hsiao EY, McBride SW, Hsien S, et al. Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders. Cell. 2013;155:1451-63.

10. Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ, et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. Nature. 2011;472:57-63.

11. Koeth RA, Levison BS, Culley MK, et al. γ-Butyrobetaine is a proatherogenic intermediate in gut microbial metabolism of L-carnitine to TMAO. Cell Metab. 2014;20:799-812.

12. Kummen M, Vesterhus M, Trøseid M, et al. Elevated trimethylamine-N-oxide (TMAO) is associated with poor prognosis in primary sclerosing cholangitis patients with normal liver function. United European Gastroenterol J. 2017;5:532-41.

13. Shah YR, Nombera-Aznaran N, Guevara-Lazo D, et al. Liver transplant in primary sclerosing cholangitis: current trends and future directions. World J Hepatol. 2023;15:939-53.

14. Calderon Martinez E, Herrera D, Mogan S, et al. Impact of silymarin supplements on liver enzyme levels: a systematic review. Cureus. 2023;15:e47608.

15. Florea CM, Rosu R, Moldovan R, et al. The impact of chronic trimethylamine N-oxide administration on liver oxidative stress, inflammation, and fibrosis. Food Chem Toxicol. 2024;184:114429.

16. Kalluru PK, Mamilla M, Valisekka SS, et al. Aminotransferases in relation to the severity of dengue: a systematic review. Cureus. 2023;15:e39436.

17. Guinazu C, Fernández Muñoz A, Maldonado MD, De La Cruz JA, Herrera D, Arruarana VS, Calderon Martinez E. Assessing the predictive factors for bleeding in esophageal variceal disease: a systematic review. Cureus. 2023;15:e48954.

18. Amini-Salehi E, Hassanipour S, Keivanlou MH, et al. The impact of gut microbiome-targeted therapy on liver enzymes in patients with nonalcoholic fatty liver disease: an umbrella meta-analysis. Nutr Rev. 2024;82:815-30.

19. Bennett BJ, de Aguiar Vallim TQ, Wang Z, et al. Trimethylamine-N-oxide, a metabolite associated with atherosclerosis, exhibits complex genetic and dietary regulation. Cell Metab. 2013;17:49-60.

20. Shankman LS, Gomez D, Cherepanova OA, et al. KLF4-dependent phenotypic modulation of smooth muscle cells has a key role in atherosclerotic plaque pathogenesis. Nat Med. 2015;21:628-37.

21. Zernecke A, Winkels H, Cochain C, et al. Meta-analysis of leukocyte diversity in atherosclerotic mouse aortas. Circ Res. 2020;127:402-26..

22. Wolf D, Ley K. Immunity and inflammation in atherosclerosis. Circ Res. 2019;124:315-27.

23. Srikakulapu P, Upadhye A, Rosenfeld SM, et al. Perivascular adipose tissue harbors atheroprotective IgM-producing B cells. Front Physiol. 2017;8:719.

24. Jonasson L, Holm J, Skalli O, Bondjers G, Hansson GK. Regional accumulations of T cells, macrophages, and smooth muscle cells in the human atherosclerotic plaque. Arteriosclerosis. 1986;6:131-8.

25. Schiller NK, Boisvert WA, Curtiss LK. Inflammation in atherosclerosis: lesion formation in LDL receptor-deficient mice with perforin and Lyst (beige) mutations. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2002;22:1341-6.

26. Nour-Eldine W, Joffre J, Zibara K, et al. Genetic depletion or hyperresponsiveness of natural killer cells do not affect atherosclerosis development. Circ Res. 2018;122:47-57.
27. Luo Z, Yu X, Wang C, Zhao H, Wang X, Guan X. Trimethylamine N-oxide promotes oxidative stress and lipid accumulation in macrophage foam cells via the Nrf2/ABCA1 pathway. J Physiol Biochem. 2024;80:67-79.

28. Ooi BK, Goh BH, Yap WH. Oxidative stress in cardiovascular diseases: involvement of Nrf2 antioxidant redox signaling in macrophage foam cells formation. Int J Mol Sci. 2017;18:2336.

29. Saigusa R, Winkels H, Ley K. T cell subsets and functions in atherosclerosis. Nat Rev Cardiol. 2020;17:387-401.

30. Cole JE, Park I, Ahern DJ, et al. Immune cell census in murine atherosclerosis: cytometry by time of flight illuminates vascular myeloid cell diversity. Cardiovasc Res. 2018;114:1360-71.

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 potently ameliorating arterial inflammation. PLoS One. 2012;7:e29371..

32. Yao ME, Liao PD, Zhao XJ, Wang L. Trimethylamine-N-oxide has prognostic value in coronary heart disease: a meta-analysis and dose-response analysis. BMC Cardiovasc Disord. 2020;20:7.

33. Han JM, Guo L, Chen XH, Xie Q, Song XY, Ma YL. Relationship between trimethylamine N-oxide and the risk of hypertension in patients with cardiovascular disease: a meta-analysis and dose-response relationship analysis. Medicine (Baltimore). 2024;103:e36784.

34. Brown JM, Hazen SL. The gut microbial endocrine organ: bacterially derived signals driving cardiometabolic diseases. Annu Rev Med. 2015;66:343-59.

35. Astudillo AA, Mayrovitz HN. The gut microbiome and cardiovascular disease. Cureus. 2021;13:e14519.

36. Marques FZ, Nelson E, Chu PY, et al. High-fiber diet and acetate supplementation change the gut microbiota and prevent the development of hypertension and heart failure in hypertensive mice. Circulation. 2017;135:964-77.

37. Yuan X, Wang L, Bhat OM, Lohner H, Li PL. Differential effects of short chain fatty acids on endothelial Nlrp3 inflammasome activation and neointima formation: antioxidant action of butyrate. Redox Biol. 2018;16:21-31.

38. Chen G, He L, Dou X, Liu T. Association of trimethylamine-N-oxide levels with risk of cardiovascular disease and mortality among elderly subjects: a systematic review and meta-analysis. Cardiorenal Med. 2022;12:39-54.

39. Blaser MJ. The microbiome revolution. J Clin Invest. 2014;124:4162-5.
40. Bergstrom K, Xia L. The barrier and beyond: Roles of intestinal mucus and mucin-type o-glycosylation in resistance and tolerance defense strategies guiding host-microbe symbiosis. Gut Microbes Jan-Dec. 2022;14(1):2052699.

41. Ezeji JC, Sarikonda DK, Hopperton A, Erkkila HL, Cohen DE, Martinez SP, et al. Parabacteroides distasonis: Intriguing aerotolerant gut anaerobe with emerging antimicrobial

resistance and pathogenic and probiotic roles in human health. Gut Microbes Jan-Dec. 2021;13(1):1922241.

42. Tiwari S, Dwivedi M, Rathod S, Bahadur P. Immunomodulation and anticancer immunity: Reviewing the potential of probiotics and their delivery with macromolecular carriers. Crit Rev Ther Drug Carrier Syst. 2022;39(2):97–120.

43. Troseid M, Andersen G, Broch K, Hov JR. The gut microbiome in coronary artery disease and heart failure: current knowledge and future directions. EBioMedicine. 2020;52:102649.

44. Atarashi K, Suda W, Luo C, Kawaguchi T, Motoo I, Narushima S, et al. Ectopic colonization of oral bacteria in the intestine drives T(H)1 cell induction and inflammation. Science. 2017;358(6361):359–65.

45. Toral M, Robles-Vera I, de la Visitacion N, Romero M, Yang T, Sanchez M, et al. Critical role of the interaction gut microbiota - sympathetic nervous system in the regulation of blood pressure. Front Physiol. 2019;10:231.

46. Stolfi C, Maresca C, Monteleone G, Laudisi F. Implication of intestinal barrier dysfunction in gut dysbiosis and diseases. Biomedicines. 2022;10(2):289.

47. 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.

48. Ren Z, Chen W, Getachew T, Mwacharo JM, Haile A, Sun W. Expression analysis of TLR signaling pathway genes under lipopolysaccharide-induced and E. coli F17-infected sheep intestinal epithelial cells. Anim Biotechnol. 2022;1–7.

49. Li B, Xia Y, Hu B. Infection and atherosclerosis: TLR-dependent pathways. Cell Mol Life Sci. 2020;77(14):2751–69.

50. An D, Hao F, Hu C, Kong W, Xu X, Cui MZ. Jnk1 mediates lipopolysaccharide-induced CD14 and SR-AI expression and macrophage foam cell formation. Front Physiol. 2017;8:1075.

51. Zhang X, Xue C, Xu Q, Zhang Y, Li H, Li F, et al. Caprylic acid suppresses inflammation via TLR4/NF-κB signaling and improves atherosclerosis in ApoE-deficient mice. Nutr Metab (Lond). 2019;16:40.

52. Zeng X, Guo R, Dong M, Zheng J, Lin H, Lu H. Contribution of TLR4 signaling in intermittent hypoxia-mediated atherosclerosis progression. J Transl Med. 2018;16(1):106.

53. Ma FX, Zhou B, Chen Z, Ren Q, Lu SH, Sawamura T, et al. Oxidized low density lipoprotein impairs endothelial progenitor cells by regulation of endothelial nitric oxide synthase. J Lipid Res. 2006;47(6):1227–37.

54. Subah PC. Estrogen protection, oxidized LDL, endothelial dysfunction and vasorelaxation in cardiovascular disease: New insights into a complex issue. Cardiovasc Res. 2007;73(1):6–7.

55. Pennathur S, Heinecke JW. Oxidative stress and endothelial dysfunction in vascular disease. Curr Diab Rep. 2007;7(4):257–64.

56. Tian R, Liu H, Feng S, Wang H, Wang Y, Wang Y, et al. Gut microbiota dysbiosis in stable coronary artery disease combined with type 2 diabetes mellitus influences cardiovascular prognosis. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2021;31(5):1454–66.

57. Zhu Q, Gao R, Zhang Y, Pan D, Zhu Y, Zhang X, et al. Dysbiosis signatures of gut microbiota in coronary artery disease. Physiol Genomics. 2018;50(10):893–903.

58. Zhou X, Li J, Guo J, Geng B, Ji W, Zhao Q, et al. Gut-dependent microbial translocation induces inflammation and cardiovascular events after ST-elevation myocardial infarction. Microbiome. 2018;6(1):66.

59. Awoyemi A, Trøseid M, Arnesen H, Solheim S, Seljeflot I. Effects of dietary intervention and n-3 pufa supplementation on markers of gut related inflammation and their association with cardiovascular events in a high-risk population. Atherosclerosis. 2019;286:53–9.

60. Slivnick J, Lampert BC. Hypertension and heart failure. Heart Fail Clin. 2019;15(4):531–41.

61. Taler SJ. Initial treatment of hypertension. N Engl J Med. 2018;378(7):636–44.

62. Li J, Yang X, Zhou X, Cai J. The role and mechanism of intestinal flora in blood pressure regulation and hypertension development. Antioxid Redox Signal. 2021;34(10):811–30.

63. Li J, Zhao F, Wang Y, Chen J, Tao J, Tian G, et al. Gut microbiota dysbiosis contributes to the development of hypertension. Microbiome. 2017;5(1):14.
64. Palmu J, Lahti L, Niiranen T. Targeting gut microbiota to treat hypertension: A systematic review. Int J Environ Res Public Health. 2021;18(3):1248.

65. Dan X, Mushi Z, Baili W, Han L, Enqi W, Huanhu Z, et al. Differential analysis of hypertension-associated intestinal microbiota. Int J Med Sci. 2019;16(6):872–81.

66. Magalhães NS, Savino W, Silva PMR, Martins MA, Carvalho VF. Gut microbiota dysbiosis is a crucial player for the poor outcomes for COVID-19 in elderly, diabetic and hypertensive patients. Front Med (Lausanne). 2021;8:644751.

67. Wilck N, Matus MG, Kearney SM, Olesen SW, Forslund K, Bartolomaeus H, et al. Salt-responsive gut commensal modulates T(H)17 axis and disease. Nature. 2017;551(7682):585–9.

68. Karbach SH, Schönfelder T, Brandão I, Wilms E, Hörmann N, Jäckel S, et al. Gut microbiota promote angiotensin II-induced arterial hypertension and vascular dysfunction. J Am Heart Assoc. 2016;5(9):e003698.

69. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. Nature. 2011;473(7347):317–25.

70. Gui T, Shimokado A, Sun Y, Akasaka T, Muragaki Y. Diverse roles of macrophages in atherosclerosis: From inflammatory biology to biomarker discovery. Mediators Inflamm. 2012;2012:693083.

71. Libby P. The changing landscape of atherosclerosis. Nature. 2021;592(7855):524–33.

72. 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.

73. Jie Z, Xia H, Zhong SL, Feng Q, Li S, Liang S, et al. The gut microbiome in atherosclerotic cardiovascular disease. Nat Commun. 2017;8(1):845.

74. Bogiatzi C, Gloor G, Allen-Vercoe E, Reid G, Wong RG, Urquhart BL, et al. Metabolic products of the intestinal microbiome and extremes of atherosclerosis. Atherosclerosis. 2018;273:91–7.

75. Allaire JM, Crowley SM, Law HT, Chang SY, Ko HJ, Vallance BA. The intestinal epithelium: central coordinator of mucosal immunity. Trends Immunol. 2018;39(9):677–96.

76. Zhou A, Yuan Y, Yang M, Huang Y, Li X, Li S, et al. Crosstalk between the gut microbiota and epithelial cells under physiological and infectious conditions. Front Cell Infect Microbiol. 2022;12:832672.

77. Karlsson FH, Fåk F, Nookaew I, Tremaroli V, Fagerberg B, Petranovic D, et al. Symptomatic atherosclerosis is associated with an altered gut metagenome. Nat Commun. 2012;3:1245.
78. Verhaar BJH, Prodan A, Nieuwdorp M, Muller M. Gut microbiota in hypertension and atherosclerosis: a review. Nutrients. 2020;12(10):2982.

79. Manolis AA, Manolis TA, Melita H, Manolis AS. Gut microbiota and cardiovascular disease: Symbiosis versus dysbiosis. Curr Med Chem. 2022;29(23):4050–77.

80. Hatinguais R, Willment JA, Brown GD. Pamps of the fungal cell wall and mammalian prrs. Curr Top Microbiol Immunol. 2020;425:187–223.

81. Khera AV, Kathiresan S. Genetics of coronary artery disease: discovery, biology and clinical translation. Nat Rev Genet. 2017;18(6):331–44.

82. Tamis-Holland JE, Jneid H, Reynolds HR, Agewall S, Brilakis ES, Brown TM, et al. Contemporary diagnosis and management of patients with myocardial infarction in the absence of obstructive coronary artery disease: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2019;139(18):e891–908.
83. Malakar AK, Choudhury D, Halder B, Paul P, Uddin A, Chakraborty S. A review on coronary artery disease, its risk factors, and therapeutics. J Cell Physiol. 2019;234(10):16812–23.

84. Liu G, Li J, Li Y, Hu Y, Franke AA, Liang L, et al. Gut microbiota-derived metabolites and risk of coronary artery disease: A prospective study among US men and women. Am J Clin Nutr. 2021;114(1):238–47.

85. Emoto T, Yamashita T, Kobayashi T, Sasaki N, Hirota Y, Hayashi T, et al. Characterization of gut microbiota profiles in coronary artery disease patients using data mining analysis of terminal restriction fragment length polymorphism: gut microbiota could be a diagnostic marker of coronary artery disease. Heart Vessels. 2017;32(1):39–46.

86. Liu Z, Li J, Liu H, Tang Y, Zhan Q, Lai W, et al. The intestinal microbiota associated with cardiac valve calcification differs from that of coronary artery disease. Atherosclerosis. 2019;284:121–8.

87. Fang C, Zuo K, Fu Y, Li J, Wang H, Xu L, et al. Dysbiosis of gut microbiota and metabolite phenylacetylglutamine in coronary artery disease patients with stent stenosis. Front Cardiovasc Med. 2022;9:832092.

88. Pasini E, Aquilani R, Testa C, Baiardi P, Angioletti S, Boschi F, et al. Pathogenic gut flora in patients with chronic heart failure. JACC Heart Fail. 2016;4(3):220–7.

89. Becher PM, Lund LH, Coats AJS, Savarese G. An update on global epidemiology in heart failure. Eur Heart J. 2022;ehac248.

90. Tang WHW, Li DY, Hazen SL. Dietary metabolism, the gut microbiome, and heart failure. Nat Rev Cardiol. 2019;16(3):137–54..

91. Abdolmaleki F, Farahani N, Gheibi Hayat SM, Pirro M, Bianconi V, Barreto GE, et al. The role of efferocytosis in autoimmune diseases. Front Immunol. 2018;9:1645.

92. Huang W, Metlakunta A, Dedousis N, Zhang P, Sipula I, Dube JJ, et al. Depletion of liver kupffer cells prevents the development of diet-induced hepatic steatosis and insulin resistance. Diabetes. 2010;59(2):347–57.

93. Niebauer J, Volk H-D, Kemp M, Dominguez M, Schumann RR, Rauchhaus M, et al. Endotoxin and immune activation in chronic heart failure: a prospective cohort study. The Lancet. 1999;353(9167):1838–42.

94. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with

the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The task force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. Eur Heart J. 2021;42(5):373–498.

95. Zuo K, Li J, Li K, Hu C, Gao Y, Chen M, et al. Disordered gut microbiota and alterations in metabolic patterns are associated with atrial fibrillation. Gigascience. 2019;8(6):giz058.

96. Li N, Durgan DJ, Wehrens XHT. Gut microbiota: a key regulator of ageing-associated atrial fibrillation? Cardiovasc Res. 2022;118(3):657–9.

97. Gawałko M, Agbaedeng TA, Saljic A, Müller DN, Wilck N, Schnabel R, et al. Gut microbiota, dysbiosis and atrial fibrillation. Arrhythmogenic mechanisms and potential clinical implications. Cardiovasc Res. 2021;cvab292.

98. Zhang Y, Zhang S, Li B, Luo Y, Gong Y, Jin X, et al. Gut microbiota dysbiosis promotes age-related atrial fibrillation by lipopolysaccharide and glucose-induced activation of NLRP3-inflammasome. Cardiovasc Res. 2022;118(3):785–97.

99. Chen YY, Sun ZW, Jiang JP, Kang XD, Wang LL, Shen YL, et al. A-adrenoceptor-mediated enhanced inducibility of atrial fibrillation in a canine system inflammation model. Mol Med Rep. 2017;15(6):3767–74.

100. Yao C, Veleva T, Scott L Jr, Cao S, Li L, Chen G, et al. Enhanced cardiomyocyte NLRP3 inflammasome signaling promotes atrial fibrillation. Circulation. 2018;138(20):2227–42.

101. Al-Lahham SH, Roelofsen H, Priebe M, Weening D, Dijkstra M, Hoek A, et al. Regulation of adipokine production in human adipose tissue by propionic acid. Eur J Clin Invest. 2010;40(5):401–7.

102. Thompson SV, Bailey MA, Taylor AM, Kaczmarek JL, Mysonhimer AR, Edwards CG, et al. Avocado consumption alters gastrointestinal bacteria abundance and microbial metabolite concentrations among adults with overweight or obesity: a randomized controlled trial. J Nutr. 2021;151(4):753–62.

103. Vítek L. Bile acids in the treatment of cardiometabolic diseases. Ann Hepatol. 2017;(1):S43–S52.

104. Diotallevi C, Fava F, Gobbetti M, Tuohy K. Healthy dietary patterns to reduce obesity-related metabolic disease: Polyphenol-microbiome interactions unifying health effects across geography. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2020;23(6):437–44.

105. Ruocco C, Ragni M, Rossi F, Carullo P, Ghini V, Piscitelli F, et al. Manipulation of dietary amino acids prevents and reverses obesity in mice through multiple mechanisms that modulate energy homeostasis. Diabetes. 2020;69(11):2324–39.
106. Papadopoulou RT, Theodorou MR, Ieong CS, Ballantyne K, Marshall D, Verney A, et al. The acute effect of meal timing on the gut microbiome and the cardiometabolic health of the host: a crossover randomized control trial. Ann Nutr Metab. 2020;76(5):322–33.

107. Jardon KM, Canfora EE, Goossens GH, Blaak EE. Dietary macronutrients and the gut microbiome: A precision nutrition approach to improve cardiometabolic health. Gut. 2022;71(6):1214–26.

108. Fontana L, Cummings NE, Arriola Apelo SI, Neuman JC, Kasza I, Schmidt BA, et al. Decreased consumption of branched-chain amino acids improves metabolic health. Cell Rep. 2016;16(2):520–30.

109. Delgado-Lista J, Alcala-Diaz JF, Torres-Peña JD, Quintana-Navarro GM, Fuentes F, Garcia-Rios A, et al. Long-term secondary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean

diet and a low-fat diet (Cordioprev): a randomised controlled trial. Lancet. 2022;399(10338):1876–85.

110. Tabata T, Yamashita T, Hosomi K, Park J, Hayashi T, Yoshida N, et al. Gut microbial composition in patients with atrial fibrillation: effects of diet and drugs. Heart Vessels. 2021;36(1):105–14.

111. Jonsson AL, Bäckhed F. Role of gut microbiota in atherosclerosis. Nat Rev Cardiol. 2017;14(2):79–87.

112. De Filippis F, Pellegrini N, Vannini L, Jeffery IB, La Storia A, Laghi L, et al. High-level adherence to a Mediterranean diet beneficially impacts the gut microbiota and associated metabolome. Gut. 2016;65(11):1812–21.

113. Martínez-González M, Toledo E, Arós F, Fiol M, Corella D, Salas-Salvadó J, et al. Extravirgin olive oil consumption reduces risk of atrial fibrillation: The PREDIMED (Prevención con Dieta Mediterránea) trial. Circulation. 2014;130(1):18–26.

114. Zhang S, Zhuang X, Lin X, Zhong X, Zhou H, Sun X, et al. Low-carbohydrate diets and risk of incident atrial fibrillation: A prospective cohort study. J Am Heart Assoc. 2019;8(9):e011955.

115. Slavin J. Fiber and prebiotics: mechanisms and health benefits. Nutrients. 2013;5(4):1417–35.

116. Makki K, Deehan EC, Walter J, Bäckhed F. The impact of dietary fiber on gut microbiota in host health and disease. Cell Host Microbe. 2018;23(6):705–15.

117. Rifai B, Ganguzza L, Slater J, Newman JD, Allen N, Fisher E, et al. The effect of a vegan versus AHA diet in coronary artery disease (EVADE CAD) trial: study design and rationale. Contemp Clin Trials Commun. 2017;8:90–8.
118. van de Luitgaarden IAT, van Oort S, Bouman EJ, Schoonmade LJ, Schrieks IC, Grobbee DE, et al. Alcohol consumption in relation to cardiovascular diseases and mortality: A systematic review of mendelian randomization studies. Eur J Epidemiol. 2021;37(7):655–69.

119. Organ CL, Otsuka H, Bhushan S, Wang Z, Bradley J, Trivedi R, et al. Choline diet and its gut microbe-derived metabolite, trimethylamine N-oxide, exacerbate pressure overload-induced heart failure. Circ Heart Fail. 2016;9(1):e002314.

120. Wickman BE, Enkhmaa B, Ridberg R, Romero E, Cadeiras M, Meyers F, et al. Dietary management of heart failure: DASH diet and precision nutrition perspectives. Nutrients. 2021;13(12):4424.

121. Salehi-Abargouei A, Maghsoudi Z, Shirani F, Azadbakht L. Effects of dietary approaches to stop hypertension (DASH)-style diet on fatal or nonfatal cardiovascular diseases–incidence: a systematic review and meta-analysis on observational prospective studies. Nutrition. 2013;29(4):611–8.

122. Levitan EB, Wolk A, Mittleman MA. Consistency with the DASH diet and incidence of heart failure. Arch Intern Med. 2009;169(9):851–7.

123. Kerley CP. Dietary patterns and components to prevent and treat heart failure: a comprehensive review of human studies. Nutr Res Rev. 2019;32(1):1–27.

124. Videja M, Sevostjanovs E, Upmale-Engela S, Liepinsh E, Konrade I, Dambrova M. Fasting-mimicking diet reduces trimethylamine N-oxide levels and improves serum biochemical parameters in healthy volunteers. Nutrients. 2022;14(5):1093.

125. Ali K.M., Wonnerth A., Huber K., Wojta J. Cardiovascular disease risk reduction by raising HDL cholesterol—Current therapies and future opportunities. J Cereb Blood Flow Metab. 2012; 167: 1177–1194.

126. Endo A. The Discovery and Development of HMG-CoA Reductase Inhibitors. J Lipid Res. 1992; 33: 1569–1582.

127. Tuteja S., Ferguson J.F. Gut Microbiome and Response to Cardiovascular Drugs. Circ Genom Precis Med. 2019; 12: 421–429.

128. Khan T.J., Ahmed Y.M., Zamzami M.A., Siddiqui A.M., Khan I., Baothman O.A.S., Mehanna M.G., Kuerban A., Kaleemuddin M., Yasir M. Atorvastatin Treatment Modulates the Gut Microbiota of the Hypercholesterolemic Patients. OMICS A J Integr Biol. 2018; 22: 154–163.

129. Vieira-Silva S., Falony G., Belda E., Nielsen T., Aron-Wisnewsky J., Chakaroun R., Forslund S.K., Assmann K., Valles-Colomer M., Nguyen T.T.D., et al. Statin Therapy Is Associated with Lower Prevalence of Gut Microbiota Dysbiosis. Nature. 2020; 581: 310–315.
130. Thompson P.D., Panza G., Zaleski A., Taylor B. Statin-Associated Side Effects. J Am Coll Cardiol. 2016; 67: 2395–2410.

131. Repa J., Dietschy J.M., Turley S.D. Inhibition of cholesterol absorption by SCH 58053 in the mouse is not mediated via changes in the expression of mRNA for ABCA1, ABCG5, or ABCG8 in the enterocyte. J Lipid Res. 2002; 43: 1864–1874.

132. Sudhop T., Lütjohann D., Kodal A., Igel M., Tribble D.L., Shah S., Perevozskaya I., von Bergmann K. Inhibition of Intestinal Cholesterol Absorption by Ezetimibe in Humans. Circulation. 2002; 106: 1943–1948.

133. Jakulj L., van Dijk T.H., de Boer J.F., Kootte R.S., Schonewille M., Paalvast Y., Boer T., Bloks V.W., Boverhof R., Nieuwdorp M., et al. Transintestinal Cholesterol Transport Is Active in Mice and Humans and Controls Ezetimibe-Induced Fecal Neutral Sterol Excretion. Cell Metab. 2016; 24: 783–794.

134. Wang H.H., Portincasa P., Mendez–Sanchez N., Uribe M., Wang D.Q. Effect of Ezetimibe on the Prevention and Dissolution of Cholesterol Gallstones. Gastroenterology. 2008; 134: 2101–2110.

135. O'Connor C.M., Dunne M.W., Pfeffer M.A., Muhlestein J.B., Yao L., Gupta S., Benner R.J., Fisher M.R., Cook T.D.; for the Investigators in the WIZARD Study. Azithromycin for the Secondary Prevention of Coronary Heart Disease Events. JAMA. 2003; 290: 1459–1466.

136. Andraws R., Berger J., Brown D.L. Effects of Antibiotic Therapy on Outcomes of Patients with Coronary Artery Disease. JAMA. 2005; 293: 2641–2647.

137. Algeri A., Tassi F., Ferrero I., Puglisi P.P. Different phenotypes for the lactose utilization system in Kluyveromyces and Saccharomyces species. Antonie van Leeuwenhoek. 1978; 44: 177–182.

138. Santisteban M., Qi Y., Zubcevic J., Kim S., Yang T., Shenoy V., Cole-Jeffrey C.T., Lobaton G., Stewart D.C., Rubiano A., et al. Hypertension-Linked Pathophysiological Alterations in the Gut. Circ Res. 2017; 120: 312–323.

139. Yan X., Jin J., Su X., Yin X., Gao J., Wang X., Zhang S., Bu P., Wang M., Zhang Y., et al. Intestinal Flora Modulates Blood Pressure by Regulating the Synthesis of Intestinal-Derived Corticosterone in High Salt-Induced Hypertension. Circ Res. 2020; 126: 839–853. [CrossRef] [PubMed]

140. Najmanová I., Pourová J., Vopršalová M., Pilarová V., Semecký V., Nováková L., Mladenka P. Flavonoid metabolite 3-(3-hydroxyphenyl)propionic acid formed by human microflora decreases arterial blood pressure in rats. Mol Nutr Food Res. 2016; 60: 981–991.

141. Rogers M.A.M., Aronoff D.M. The influence of non-steroidal anti-inflammatory drugs on the gut microbiome. Clin Microbiol Infect. 2016; 22: 178.e1–178.e9.

142. Bjarnason I., Scarpignato C., Holmgren E., Olszewski M., Rainsford K.D., Lanas A. Mechanisms of Damage to the Gastrointestinal Tract from Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. Gastroenterology. 2018; 154: 500–514.

143. Foretz M., Guigas B., Viollet B. Understanding the glucoregulatory mechanisms of metformin in type 2 diabetes mellitus. Nat Rev Endocrinol. 2019; 15: 569–589.

144. Rena G., Hardie D.G., Pearson E.R. The mechanisms of action of metformin. Diabetologia. 2017; 60: 1577–1585.

145. Yu E.W., Gao L., Stastka P., Cheney M.C., Mahabamunuge J., Soto M.T., Ford C.B., Bryant J.A., Henn M.R., Hohmann E.L. Fecal microbiota transplantation for the improvement of metabolism in obesity: The FMT-TRIM double-blind placebo-controlled pilot trial. PLoS Med. 2020; 17: e1003051.

146. De Groot P., Scheithauer T., Bakker G.J., Prodan A., Levin E., Khan M.T., Herrema H., Ackermans M., Serlie M.J.M., De Brauw M., et al. Donor metabolic characteristics drive effects of faecal microbiota transplantation on recipient insulin sensitivity, energy expenditure and intestinal transit time. Gut. 2020; 69: 502–512.

147. Wang H., Lu Y., Yan Y., Tian S., Zheng D., Leng D., Wang C., Jiao J., Wang Z., Bai Y. Promising Treatment for Type 2 Diabetes: Fecal Microbiota Transplantation Reverses Insulin Resistance and Impaired Islets. Front Cell Infect Microbiol. 2020; 9: 455.

148. Hu X.-F., Zhang W.-Y., Wen Q., Chen W.-J., Wang Z.-M., Chen J., Zhu F., Liu K., Cheng L.-X., Yang J., et al. Fecal microbiota transplantation alleviates myocardial damage in myocarditis by restoring the microbiota composition. Pharmacol Res. 2019; 139: 412–421.

149. Toral M., Robles-Vera I., de la Visitación N., Romero M., Yang T., Sánchez M., Gómez-Guzmán M., Jiménez R., Raizada M.K., Duarte J. Critical Role of the Interaction Gut Microbiota—Sympathetic Nervous System in the Regulation of Blood Pressure. Front Physiol. 2019; 10: 231.

150. Smits L.P., Kootte R.S., Levin E., Prodan A., Fuentes S., Zoetendal E.G., Wang Z., Levison B.S., Cleophas M.C.P., Kemper E.M., et al. Effect of Vegan Fecal Microbiota Transplantation on Carnitine- and Choline-Derived Trimethylamine-N-Oxide Production and Vascular Inflammation in Patients with Metabolic Syndrome. J Am Heart Assoc. 2018; 7.

151. Gibson G.R., Hutkins R., Sanders M.E., Prescott S.L., Reimer R.A., Salminen S.J., Scott K., Stanton C., Swanson K.S., Cani P.D., et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2017; 14: 491–502.

152. Hill C., Guarner F., Reid G., Gibson G.R., Merenstein D.J., Pot B., Morelli L., Canani R.B., Flint H.J., Salminen S., et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2014; 11: 506–514.

153. Khalili L., Alipour B., Jafarabadi M.A., Hassanalilou T., Abbasi M.M., Faraji I. Probiotic assisted weight management as a main factor for glycemic control in patients with type 2 diabetes: A randomized controlled trial. Diabetol Metab Syndr. 2019; 11: 5.

154. Zeng Z., Yuan Q., Yu R., Zhang J., Ma H., Chen S. Ameliorative Effects of Probiotic Lactobacillus paracasei NL41 on Insulin Sensitivity, Oxidative Stress, and Beta-Cell Function in a Type 2 Diabetes Mellitus Rat Model. Mol Nutr Food Res. 2019; 63: e1900457.

155. Fiorentino T.V., Succurro E., Marini M.A., Pedace E., Andreozzi F., Perticone M., Sciacqua A., Perticone F., Sesti G. HDL cholesterol is an independent predictor of β-cell function decline and incident type 2 diabetes: A longitudinal study. Diabetes Metab Res Rev. 2020; 36: e3289.

156. Bock P.M., Telo G.H., Ramalho R., Sbaraini M., Leivas G., Martins A.F., Schaan B.D. The effect of probiotics, prebiotics or synbiotics on metabolic outcomes in individuals with diabetes: A systematic review and meta-analysis. Diabetologia. 2020; 64: 26–41.

157. Gómez-Guzmán M., Toral M., Romero M., Jiménez R., Galindo P., Sánchez M., Zarzuelo M.J., Olivares M., Gálvez J., Duarte J. Antihypertensive effects of probiotics Lactobacillus strains in spontaneously hypertensive rats. Mol Nutr Food Res. 2015; 59: 2326–2336.

158. Moludi J., Khedmatgozar H., Nachvak S.M., Abdollahzad H., Moradinazar M., Tabaei A.S. The effects of co-administration of probiotics and prebiotics on chronic inflammation, and depression symptoms in patients with coronary artery diseases: A randomized clinical trial. Nutr Neurosci. 2021; 1–10.

159. Depommier C., Everard A., Druart C., Plovier H., Van Hul M., Vieira-Silva S., Falony G., Raes J., Maiter D., Delzenne N.M., et al. Supplementation with Akkermansia muciniphila in overweight and obese human volunteers: A proof-of-concept exploratory study. Nat Med. 2019; 25: 1096–1103.

160. Vlasov A.A., Shperling M.I., Terkin D.A., Bystrova O.V., Osipov G.A., Salikova S.P., Grinevich V.B. Effect of Prebiotic Complex on Gut Microbiota and Endotoxemia in Female Rats with Modeled Heart Failure. Bull Exp Biol Med. 2020; 168: 435–438.

161. Wang H., Chen G., Li X., Zheng F., Zeng X. Yeast β-glucan, a potential prebiotic, showed a similar probiotic activity to inulin. Food Funct. 2020; 11: 10386–10396.

Ao X, Liu Y, Yu W, Wang J. Oxidative stress in cell death and cardiovascular diseases. Oxid Med Cell Longev. 2019;2019:9030563.

2. Yan Q, Liu S, Sun Y, Chen C, Yang S, Lin M, Long J, Yao J, Lin Y, Yi F, et al. Targeting oxidative stress as a preventive and therapeutic approach for cardiovascular disease. J Transl Med. 2023;21:519.

3. Kaminsky LA, German C, Imboden M, Ozemek C, Peterman JE, Brubaker PH. The importance of healthy lifestyle behaviors in the prevention of cardiovascular disease. Prog Cardiovasc Dis. 2022;70:8–15.

4. Bedard K, Krause KH. The NOX family of ROS-generating NADPH oxidases: physiology and pathophysiology. Physiol Rev. 2007;87:245–313.

5. Kattoor AJ, Pothineni NVK, Palagiri D, Mehta JL. Oxidative stress in atherosclerosis. Curr Atheroscler Rep. 2017;19:42.

6. Masenga SK, Kabwe LS, Chakulya M, Kirabo A. Mechanisms of oxidative stress in metabolic syndrome. Int J Mol Sci. 2023;24:7898.

7. Batty M, Bennett MR, Yu E. The role of oxidative stress in atherosclerosis. Cells. 2022;11:3843.

8. Amponsah-Offeh M, Diaba-Nuhoho P, Speier S, Morawietz H. Oxidative stress, antioxidants and hypertension. Antioxidants. 2023;12:281.

9. Senoner T, Dichtl W. Oxidative stress in cardiovascular diseases: still a therapeutic target? Nutrients. 2019;11:2090.

10. Halliwell B. Understanding mechanisms of antioxidant action in health and disease. Nat Rev Mol Cell Biol. 2024;25:13–33.

11. Pagan LU, Gomes MJ, Gatto M, Mota GAF, Okoshi K, Okoshi MP. The role of oxidative stress in the aging heart. Antioxidants. 2022;11:336.

12. Steven S, Frenis K, Oelze M, Kalinovic S, Kuntic M, Bayo Jimenez MT, Vujacic-Mirski K, Helmstädter J, Kröller-Schön S, Münzel T, et al. Vascular inflammation and oxidative stress: major triggers for cardiovascular disease. Oxid Med Cell Longev. 2019;2019:7092151.

13. Velena A, Zarkovic N, Gall Troselj K, Bisenieks E, Krauze A, Poikans J, Duburs G. 1,4-dihydropyridine derivatives: dihydronicotinamide analogues-model compounds targeting oxidative stress. Oxid Med Cell Longev. 2016;2016:1892412.
14. Sharma GN, Gupta G, Sharma P. A comprehensive review of free radicals, antioxidants, and their relationship with human ailments. Crit Rev Eukaryot Gene Expr. 2018;28:139–154.

15. Forman HJ, Zhang H. Targeting oxidative stress in disease: promise and limitations of antioxidant therapy. Nat Rev Drug Discov. 2021;20:689–709. Erratum in Nat Rev Drug Discov. 2021;20:652.

16. Lubrano V. Enzymatic antioxidant system in vascular inflammation and coronary artery disease. World J Exp Med. 2015;5:218.

17. Pisoschi AM, Pop A. The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: a review. Eur J Med Chem. 2015;97:55–74.

18. Infusino F, Marazzato M, Mancone M, Fedele F, Mastroianni CM, Severino P, Ceccarelli G, Santinelli L, Cavarretta E, Marullo AGM, et al. Diet supplementation, probiotics, and nutraceuticals in SARS-CoV-2 infection: a scoping review. Nutrients. 2020;12:1718.

19. Nocella C, Cammisotto V, Pigozzi F, Borrione P, Fossati C, D'Amico A, Cangemi R, Peruzzi M, Gobbi G, Ettorre E, et al. Impairment between oxidant and antioxidant systems: short- and long-term implications for athletes' health. Nutrients. 2019;11:1353.

20. Carnevale R, Loffredo L, Pignatelli P, Nocella C, Bartimoccia S, Di Santo S, Martino F, Catasca E, Perri L, Violi F. Dark chocolate inhibits platelet isoprostanes via NOX2 down-regulation in smokers. J Thromb Haemost. 2012;10:125–132.

21. Aboul-Enein HY, Kruk I, Kładna A, Lichszteld K, Michalska T. Scavenging effects of phenolic compounds on reactive oxygen species. Biopolymers. 2007;86:222–230.

22. Li Y, Cao Z, Zhu H. Upregulation of endogenous antioxidants and phase 2 enzymes by the red wine polyphenol, resveratrol in cultured aortic smooth muscle cells leads to cytoprotection against oxidative and electrophilic stress. Pharmacol Res. 2006;53:6–15.

23. Miller ER, Pastor-Barriuso R, Dalal D, Riemersma RA, Appel LJ, Guallar E. Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. Ann Intern Med. 2005;142:37.

24. Loffredo L, Perri L, Di Castelnuovo A, Iacoviello L, De Gaetano G, Violi F. Supplementation with vitamin E alone is associated with reduced myocardial infarction: a meta-analysis. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2015;25:354–363.

25. Schwingshackl L, Boeing H, Stelmach-Mardas M, Gottschald M, Dietrich S, Hoffmann G, Chaimani A. Dietary supplements and risk of cause-specific death, cardiovascular disease, and cancer: a systematic review and meta-analysis of primary prevention trials. Adv Nutr. 2017;8:27–39.

26. Ye Y, Li J, Yuan Z. Effect of antioxidant vitamin supplementation on cardiovascular outcomes: a meta-analysis of randomized controlled trials. PLoS ONE. 2013;8.

27. Chambial S, Dwivedi S, Shukla KK, John PJ, Sharma P. Vitamin C in disease prevention and cure: an overview. Indian J Clin Biochem. 2013;28:314–328.

28. Ashor AW, Lara J, Mathers JC, Siervo M. Effect of vitamin C on endothelial function in health and disease: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Atherosclerosis. 2014;235:9–20.

29. Shi R, Li ZH, Chen D, Wu QC, Zhou XL, Tie HT. Sole and combined vitamin C supplementation can prevent postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Clin Cardiol. 2018;41:871–878.

30. Uzun A, Yener U, Cicek OF, Yener O, Yalcinkaya A, Diken A, Ozkan T, Turkvatan A, Ulas M. Does vitamin C or its combination with vitamin E improve radial artery endothelium-dependent vasodilatation in patients awaiting coronary artery bypass surgery? Cardiovasc J Afr. 2013;24:255–259.

31. Deckelbaum RJ, Torrejon C. The omega-3 fatty acid nutritional landscape: health benefits and sources. J Nutr. 2012;142:587S–591S.

32. Lange KW, Nakamura Y, Gosslau AM, Li S. Are there serious adverse effects of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplements? J Food Bioact. 2019;7.

33. Heydari B, Abdullah S, Pottala JV, Shah R, Abbasi S, Mandry D, Francis SA, Lumish H, Ghoshhajra BB, Hoffmann U, et al. Effect of omega-3 acid ethyl esters on left ventricular remodeling after acute myocardial infarction. Circulation. 2016;134:378–391.

34. Nosaka K, Miyoshi T, Iwamoto M, Kajiya M, Okawa K, Tsukuda S, Yokohama F, Sogo M, Nishibe T, Matsuo N, et al. Early initiation of eicosapentaenoic acid and statin treatment is associated with better clinical outcomes than statin alone in patients with acute coronary syndromes: 1-year outcomes of a randomized controlled study. Int J Cardiol. 2017;228:173–179.

35. Casanova MA, Medeiros F, Trindade M, Cohen C, Oigman W, Neves MF. Omega-3 fatty acids supplementation improves endothelial function and arterial stiffness in hypertensive patients with hypertriglyceridemia and high cardiovascular risk. J Am Soc Hypertens. 2017;11:10–19.

36. Alfaddagh A, Elajami TK, Ashfaque H, Saleh M, Bistrian BR, Welty FK. Effect of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids added to statin therapy on coronary artery plaque in patients with coronary artery disease: a randomized clinical trial. J Am Heart Assoc. 2017;6.

37. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, Doyle RT, Juliano RA, Jiao L, Granowitz C, et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. N Engl J Med. 2019;380:11–22.

38. Miller M, Ballantyne CM, Bays HE, Granowitz C, Doyle RT, Juliano RA, Philip S. Effects of icosapent ethyl (eicosapentaenoic acid ethyl ester) on atherogenic lipid/lipoprotein, apolipoprotein, and inflammatory parameters in patients with elevated high-sensitivity C-reactive protein (from the ANCHOR Study). Am J Cardiol. 2019;124:696–701.

39. Maki KC, Palacios OM, Bell M, Toth PP. Use of supplemental long-chain omega-3 fatty acids and risk for cardiac death: an updated meta-analysis and review of research gaps. J Clin Lipidol. 2017;11:1152–1160.e2.

40. Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: new recommendations from the American Heart Association. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2003;23:151–152.

41. Quiñones M, Miguel M, Aleixandre A. Beneficial effects of polyphenols on cardiovascular disease. Pharmacol Res. 2013;68:125–131.

42. Shaito A, Posadino AM, Younes N, Hasan H, Halabi S, Alhababi D, Al-Mohannadi A, Abdel-Rahman WM, Eid AH, Nasrallah GK, et al. Potential adverse effects of resveratrol: a literature review. Int J Mol Sci. 2020;21:2084.

43. Cottart CH, Nivet-Antoine V, Beaudeux JL. Review of recent data on the metabolism, biological effects, and toxicity of resveratrol in humans. Mol Nutr Food Res. 2014;58:7–21.

44. Ramírez-Garza SL, Laveriano-Santos EP, Marhuenda-Muñoz M, Storniolo CE, Tresserra-Rimbau A, Vallverdú-Queralt A, Lamuela-Raventós RM. Health effects of resveratrol: results from human intervention trials. Nutrients. 2018;10:1892.

45. Panche AN, Diwan AD, Chandra SR. Flavonoids: an overview. J Nutr Sci. 2016;5:1–15.

46. Parmenter BH, Croft KD, Hodgson JM, Dalgaard F, Bondonno CP, Lewis JR, Cassidy A, Scalbert A, Bondonno NP. An overview and update on the epidemiology of flavonoid intake and cardiovascular disease risk. Food Funct. 2020;11:6777–6806.

47. Tapas A, Sakarkar D, Kakde R. Flavonoids as nutraceuticals: a review. Trop J Pharm Res. 2008;7:1089–1099.

48. Skibola CF, Smith MT. Potential health impacts of excessive flavonoid intake. Free Radic Biol Med. 2000;29:375–383.

49. Bhatt T, Patel K. Carotenoids: potent to prevent diseases review. Nat Prod Bioprospect. 2020;10:109–117.

50. Kulczyński B, Gramza-Michałowska A, Kobus-Cisowska J, Kmiecik D. The role of carotenoids in the prevention and treatment of cardiovascular disease—current state of knowledge. J Funct Foods. 2017;38:45–65.

51. Toti E, Oliver Chen CY, Palmery M, Valencia DV, Peluso I. Non-provitamin A and provitamin A carotenoids as immunomodulators: recommended dietary allowance, therapeutic index, or personalized nutrition? Oxid Med Cell Longev. 2018;1:1–20.

52. Alpha-Tocopherol Beta Carotene Cancer Prevention Study Group. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. N Engl J Med. 1994;330:1029–1035.

53. MacFarquhar JK, Broussard DL, Melstrom P, Hutchinson R, Wolkin A, Martin C, Burk RF, Dunn JR, Green AL, Hammond R, et al. Acute selenium toxicity associated with a dietary supplement. Arch Intern Med. 2010;170:256–261.

54. Flores-Mateo G, Navas-Acien A, Pastor-Barriuso R, Guallar E. Selenium and coronary heart disease: a meta-analysis. Am J Clin Nutr. 2006;84:762–773.

55. Raygan F, Behnejad M, Ostadmohammadi V, Bahmani F, Mansournia MA, Karamali F, Asemi Z. Selenium supplementation lowers insulin resistance and markers of cardio-metabolic risk in patients with congestive heart failure: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Br J Nutr. 2018;120:33–40.

56. Rees K, Hartley L, Day C, Flowers N, Clarke A, Stranges S. Selenium supplementation for the primary prevention of cardiovascular disease. Cochrane Database Syst Rev. 2013;2013:1–43.

57. Salehi B, Berkay Yılmaz Y, Antika G, Boyunegmez Tumer T, Fawzi Mahomoodally M, Lobine D, Akram M, Riaz M, Capanoglu E, Sharopov F, et al. Insights on the use of α-lipoic acid for therapeutic purposes. Biomolecules. 2019;9:256.

58. Crane FL. Biochemical functions of coenzyme Q10. J Am Coll Nutr. 2001;20:591–598.

59. Hidaka T, Fujii K, Funahashi I, Fukutomi N, Hosoe K. Safety assessment of coenzyme Q10 (CoQ10). BioFactors. 2008;32:99–208.

60. Soni A, Verma M, Kaushal V, Ghalaut V. Coenzyme Q10 therapy in current clinical practice. Int J Res Med Sci. 2015;3:817.

61. Mortensen AL, Rosenfeldt F, Filipiak KJ. Effect of coenzyme Q10 in Europeans with chronic heart failure: a sub-group analysis of the Q-SYMBIO randomized double-blind trial. Cardiol J. 2019;26:147–156.

62. Fotino AD, Thompson-Paul AM, Bazzano LA. Effect of coenzyme Q10 supplementation on heart failure: a meta-analysis. Am J Clin Nutr. 2013;97:268–275.

63. Jorat MV, Tabrizi R, Mirhosseini N, Lankarani KB, Akbari M, Heydari ST, Mottaghi R, Asemi Z. The effects of coenzyme Q10 supplementation on lipid profiles among patients with coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Lipids Health Dis. 2018;17:230.

64. Tousoulis D, Bouras G, Antoniades C, Marinou K, Miliou A, Papageorgiou N, Chatzis G, Tentolouris C, Tsioufis C, Stefanadis C. The activation of endothelin-1 pathway during methionine-induced homocysteinemia mediates endothelial dysfunction in hypertensive individuals. J Hypertens. 2010;28:925–930.

65. Rodrigo R, Miranda-Merchak A, Grau RV, Bachler JP, Vergara L. Modulation of (Na,K)-ATPase activity by membrane fatty acid composition: therapeutic implications in human hypertension. Clin Exp Hypertens. 2014;36:17–26.

66. Van Den Eynde MDG, Geleijnse JM, Scheijen JLJM, Hanssen NMJ, Dower JI, Afman LA, Stehouwer CDA, Hollman PCH, Schalkwijk CG. Quercetin, but not epicatechin, decreases plasma concentrations of methylglyoxal in adults in a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial with pure flavonoids. J Nutr. 2018;148:1911–1916.

67. Saarenhovi M, Salo P, Scheinin M, Lehto J, Lovró Z, Tiihonen K, Lehtinen MJ, Junnila J, Hasselwander O, Tarpila A, et al. The effect of an apple polyphenol extract rich in epicatechin and flavan-3-ol oligomers on brachial artery flow-mediated vasodilatory function in volunteers with elevated blood pressure. Nutr J. 2017;16.

68. Nesami NB, Mozaffari-Khosravi H, Najarzadeh A, Salehifar E. The effect of coenzyme Q10 supplementation on proinflammatory factors and adiponectin in mildly hypertensive patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Int J Vitam Nutr Res. 2015;85:156–164.

69. Young JM, Florkowski CM, Molyneux SL, McEwan RG, Frampton CM, Nicholls MG, Scott RS, George PM. A randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study of coenzyme Q10 therapy in hypertensive patients with the metabolic syndrome. Am J Hypertens. 2012;25:261–270.

70. Cazeau RM, Huang H, Bauer JA, Hoffman RP. Effect of vitamins C and E on endothelial function in type 1 diabetes mellitus. J Diabetes Res. 2016;2016.

71. El-Aal AA, El-Ghffar EAA, Ghali AA, Zughbur MR, Sirdah MM. The effect of vitamin C and/or E supplementations on type 2 diabetic adult males under metformin treatment: a single-blinded randomized controlled clinical trial. Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev. 2018;12:483–489.

72. Baumgartner S, Mensink RP, Haenen GR, Bast A, Binder CJ, Bekers O, Husche C, Lütjohann D, Plat J. The effects of Vitamin E or lipoic acid supplementation on oxyphytosterols in subjects with elevated oxidative stress: a randomized trial. Sci Rep. 2017;7.

73. Rafraf M, Bazyun B, Sarabchian MA, Safaeiyan A, Gargari BP. Vitamin E improves serum paraoxonase-1 activity and some metabolic factors in patients with type 2 diabetes: no effects on nitrite/nitrate levels. J Am Coll Nutr. 2016;35:521–528.

74. Ceriello A, Novials A, Ortega Em, Canivell Si, Sala L, Pujadas G, Bucciarelli L, Rondinelli M, Genovese S. Vitamin C further improves the protective effect of glucagon-like peptide-1 on acute hypoglycemia-induced oxidative stress, inflammation, and endothelial dysfunction in type 1 diabetes. Diabetes Care. 2013;36:4104–4108.

75. Sattarinezhad A, Roozbeh J, Shirazi Yeganeh B, Omrani GR, Shams M. Resveratrol reduces albuminuria in diabetic nephropathy: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. Diabetes Metab. 2019;45:53–59.

76. Seyyedebrahimi SS, Khodabandehloo H, Nasli Esfahani E, Meshkani R. The effects of resveratrol on markers of oxidative stress in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. Acta Diabetol. 2018;55:341–353.

77. Bo S, Togliatto G, Gambino R, Ponzo V, Lombardo G, Rosato R, Cassader M, Brizzi MF. Impact of sirtuin-1 expression on H3K56 acetylation and oxidative stress: a double-blind randomized controlled trial with resveratrol supplementation. Acta Diabetol. 2018;55:331–340.

78. Imamura H, Yamaguchi T, Nagayama D, Saiki A, Shirai K, Tatsuno I. Resveratrol ameliorates arterial stiffness assessed by cardio-ankle vascular index in patients with type 2 diabetes mellitus. Int Heart J. 2017;58:577–583.

79. Brasnyó P, Molnár GA, Mohás M, Markó L, Laczy B, Cseh J, Mikolás E, Szijártó IA, Mérei Á, Halmai R, et al. Resveratrol improves insulin sensitivity, reduces oxidative stress and activates the Akt pathway in type 2 diabetic patients. Br J Nutr. 2011;106:383–389.

80. Asemi Z, Alizadeh SA, Ahmad K, Goli M, Esmaillzadeh A. Effects of beta-carotene fortified synbiotic food on metabolic control of patients with type 2 diabetes mellitus: a double-blind randomized cross-over controlled clinical trial. Clin Nutr. 2016;35:819–825.

81. Bahmani F, Kia M, Soleimani A, Mohammadi AA, Asemi Z. The effects of selenium supplementation on biomarkers of inflammation and oxidative stress in patients with diabetic nephropathy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Br J Nutr. 2016;116:1222–1228.

82. Farrokhian A, Bahmani F, Taghizadeh M, Mirhashemi SM, Aarabi M, Raygan F, Aghadavod E, Asemi Z. Selenium supplementation affects insulin resistance and serum hs-CRP in patients with type 2 diabetes and coronary heart disease. Horm Metab Res. 2016;48:263–268.

83. Derosa G, D'Angelo A, Romano D, Maffioli P. A clinical trial about a food supplement containing α-lipoic acid on oxidative stress markers in type 2 diabetic patients. Int J Mol Sci. 2016;17:1802.

84. Glycemic and oxidative status of patients with type 2 diabetes mellitus following oral administration of alpha-lipoic acid: a randomized double-blinded placebo-controlled study. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22374556/

85. α-Lipoic acid treatment of aged type 2 diabetes mellitus complicated with acute cerebral infarction. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25535146/

86. Carrepeiro MM, Rogero MM, Bertolami MC, Botelho PB, Castro N, Castro IA. Effect of n-3 fatty acids and statins on oxidative stress in statin-treated hypercholesterolemic and normocholesterolemic women. Atherosclerosis. 2011;217:171–178.

87. Doenyas-Barak K, Berman S, Abu-Hamad R, Golik A, Rahimi-Levene N, Efrati S. N-3 fatty acid supplementation to routine statin treatment inhibits platelet function, decreases patients' daytime blood pressure, and improves inflammatory status. Eur J Clin Pharmacol. 2012;68:1139–1146.

88. Apostolidou C, Adamopoulos K, Iliadis S, Kourtidou-Papadeli C. Alterations of antioxidant status in asymptomatic hypercholesterolemic individuals after resveratrol intake. Int J Food Sci Nutr. 2016;67:541–552.

89. Murer SB, Aeberli I, Braegger CP, Gittermann M, Hersberger M, Leonard SW, Taylor AW, Traber MG, Zimmermann MB. Antioxidant supplements reduced oxidative stress and stabilized

liver function tests but did not reduce inflammation in a randomized controlled trial in obese children and adolescents. J Nutr. 2014;144:193–201.
90. Batista GMS, Rocha HNM, Storch AS, Garcia VP, Teixeira GF, Mentzinger J, Gomes EAC, Velasco LL, Nóbrega ACL, Rocha NG. Ascorbic acid inhibits vascular remodeling induced by mental stress in overweight/obese men. Life Sci. 2020;250:117554.

91. Ebrahimi-Mameghani M, Jamali H, Mahdavi R, Kakaei F, Abedi R, Kabir-Mamdooh B. Conjugated linoleic acid improves glycemic response, lipid profile, and oxidative stress in obese patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled clinical trial. Croat Med J. 2016;57:331–342.

92. Most J, Warnke I, Boekschoten MV, Jocken JWE, de Groot P, Friedel A, Bendik I, Goossens GH, Blaak EE. The effects of polyphenol supplementation on adipose tissue morphology and gene expression in overweight and obese humans. Adipocyte. 2018;7:190–196.

93. De Groote D, Van Belleghem K, Devire J, Van Brussel W, Mukaneza A, Amininejad L. Effect of the intake of resveratrol, resveratrol phosphate, and catechin-rich grape seed extract on markers of oxidative stress and gene expression in adult obese subjects. Ann Nutr Metab. 2012;61:15–24.

94. Wong RHX, Berry NM, Coates AM, Buckley JD, Bryan J, Kunz I, Howe PRC. Chronic resveratrol consumption improves brachial flow-mediated dilatation in healthy obese adults. J Hypertens. 2013;31:1819–1827.

95. Wong RHX, Howe PRC, Buckley JD, Coates AM, Kunz I, Berry NM. Acute resveratrol supplementation improves flow-mediated dilatation in overweight/obese individuals with mildly elevated blood pressure. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2011;21:851–856.

96. Zhang Y, Han P, Wu N, He B, Lu Y, Li S, Liu Y, Zhao S, Liu L, Li Y. Amelioration of lipid abnormalities by α-lipoic acid through antioxidative and anti-inflammatory effects. Obesity. 2011;19:1647–1653.

97. Karkabounas S, Papadopoulos N, Anastasiadou C, Gubili C, Peschos D, Daskalou T, Fikioris N, Simos YV, Kontargiris E, Gianakopoulos X, et al. Effects of α-lipoic acid, carnosine, and thiamine supplementation in obese patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind study. J Med Food. 2018;21:1197–1203.

98. McNeilly AM, Davison GW, Murphy MH, Nadeem N, Trinick T, Duly E, Novials A, McEneny J. Effect of α-lipoic acid and exercise training on cardiovascular disease risk in obesity with impaired glucose tolerance. Lipids Health Dis. 2011;10:217.

99. Xiao C, Giacca A, Lewis GF. Short-term oral α-lipoic acid does not prevent lipid-induced dysregulation of glucose homeostasis in obese and overweight nondiabetic men. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2011;301.

100. Mah E, Pei R, Guo Y, Ballard KD, Barker T, Rogers VE, Parker BA, Taylor AW, Traber MG, Volek JS, et al. γ-Tocopherol-rich supplementation additively improves vascular endothelial function during smoking cessation. Free Radic Biol Med. 2013;65:1291–1299.

101. Mah E, Pei R, Guo Y, Masterjohn C, Ballard KD, Taylor BA, Taylor AW, Traber MG, Volek JS, Bruno RS. Greater γ-tocopherol status during acute smoking abstinence with nicotine replacement therapy improved vascular endothelial function by decreasing 8-iso-15(S)-prostaglandin F2α. Exp Biol Med. 2015;240:527–533.

102. Guertin KA, Grant RK, Arnold KB, Burwell L, Hartline JA, Goodman PJ, Minasian LM, Lippman SM, Klein E, Cassano PA. Effect of long-term vitamin E and selenium supplementation on urine F2-isoprostanes, a biomarker of oxidative stress. Free Radic Biol Med. 2016;95:349–356.

103. Sadeghi-Ardekani K, Haghighi M, Zarrin R. Effects of omega-3 fatty acid supplementation on cigarette craving and oxidative stress index in heavy-smoker males: a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. J Psychopharmacol. 2018;32:995–1002.

104. Bo S, Ciccone G, Castiglione A, Gambino R, De Michieli F, Villois P, Durazzo M, Cavallo-Perin P, Cassader M. Anti-inflammatory and antioxidant effects of resveratrol in healthy smokers: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over trial. Curr Med Chem. 2013;20:1323–1331.

105. Tierney AC, Rumble CE, Billings LM, George ES. Effect of dietary and supplemental lycopene on cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis. Adv Nutr. 2020;11:1453–88.

106. Thannickal VJ, Fanburg BL. Reactive oxygen species in cell signaling. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2000;279:L1005–28.

107. Sugamura K, Keaney JF Jr. Reactive oxygen species in cardiovascular disease. Free Radic Biol Med. 2011;51:978–92.

108. Cuadrado A, Manda G, Hassan A, Alcaraz MJ, Barbas C, Daiber A, Ghezzi P, León R, López MG, Oliva B, et al. Transcription factor NRF2 as a therapeutic target for chronic diseases: a systems medicine approach. Pharmacol Rev. 2018;70:348–83.

109. Meili-Butz S, Niermann T, Fasler-Kan E, Barbosa V, Butz N, John D, Brink M, Buser PT, Zaugg CE. Dimethyl fumarate, a small molecule drug for psoriasis, inhibits nuclear factor-kappaB and reduces myocardial infarct size in rats. Eur J Pharmacol. 2008;586:251–8.

110. Kuang Y, Zhang Y, Xiao Z, Xu L, Wang P, Ma Q. Protective effect of dimethyl fumarate on oxidative damage and signaling in cardiomyocytes. Mol Med Rep. 2020;22:2783–90.

111. Luo M, Sun Q, Zhao H, Tao J, Yan D. The effects of dimethyl fumarate on atherosclerosis in the apolipoprotein E-deficient mouse model with streptozotocin-induced hyperglycemia mediated by the nuclear factor erythroid 2-related factor 2/antioxidant response element (Nrf2/ARE) signaling pathway. Med Sci Monit. 2019;25:7966–75.

112. Sharma A, Rizky L, Stefanovic N, Tate M, Ritchie RH, Ward KW, de Haan JB. The nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2 (Nrf2) activator dh404 protects against diabetes-induced endothelial dysfunction. Cardiovasc Diabetol. 2017;16:33.

113. Okafor ON, Farrington K, Gorog DA. Allopurinol as a therapeutic option in cardiovascular disease. Pharmacol Ther. 2017;172:139–50.

114. Agarwal V, Hans N, Messerli FH. Effect of allopurinol on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. J Clin Hypertens. 2013;15:435–42.

115. Landmesser U, Drexler H. Allopurinol and endothelial function in heart failure: future or fantasy? Circulation. 2002;106:173–5.

116. Rashid MA, William-Olsson G. Influence of allopurinol on cardiac complications in open heart operations. Ann Thorac Surg. 1991;52:127–30.

117. Guan W, Osanai T, Kamada T, Hanada H, Ishizaka H, Onodera H, et al. Effect of allopurinol pretreatment on free radical generation after primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction. J Cardiovasc Pharmacol. 2003;41:699–705.

118. Zarrabi A, Eftekhari H, Casscells SW, Madjid M. The open-artery hypothesis revisited. Tex Heart Inst J. 2006;33:345–52.

119. Baldus S, Müllerleile K, Chumley P, Steven D, Rudolph V, Lund GK, et al. Inhibition of xanthine oxidase improves myocardial contractility in patients with ischemic cardiomyopathy. Free Radic Biol Med. 2006;41:1282–8.

120. Altenhöfer S, Radermacher KA, Kleikers PW, Wingler K, Schmidt HH. Evolution of NADPH oxidase inhibitors: selectivity and mechanisms for target engagement. Antioxid Redox Signal. 2015;23:406–27.

121. Yu L, Yang G, Zhang X, Wang P, Weng X, Yang Y, et al. Megakaryocytic leukemia 1 bridges epigenetic activation of NADPH oxidase in macrophages to cardiac ischemia-reperfusion injury. Circulation. 2018;138:2820–36.

122. Roth Flach RJ, Su C, Bollinger E, Cortes C, Robertson AW, Opsahl AC, et al. Myeloperoxidase inhibition in mice alters atherosclerotic lesion composition. PLoS ONE. 2019;14:e0214150.

123. Dao VT, Casas AI, Maghzal GJ, Seredenina T, Kaludercic N, Robledinos-Anton N, et al. Pharmacology and clinical drug candidates in redox medicine. Antioxid Redox Signal. 2015;23:1113–29.

124. Tita C, Gilbert EM, Van Bakel AB, Grzybowski J, Haas GJ, Jarrah M, et al. A phase 2a dose-escalation study of the safety, tolerability, pharmacokinetics and haemodynamic effects of BMS-986231 in hospitalized patients with heart failure with reduced ejection fraction. Eur J Heart Fail. 2017;19:1321–32.

125. Khalaf D, Krüger M, Wehland M, Infanger M, Grimm D. The effects of oral l-arginine and l-citrulline supplementation on blood pressure. Nutrients. 2019;11:1679.

126. Broderick JA, Zamore PD. MicroRNA therapeutics. Gene Ther. 2011;18:1104–10.

127. Iorio MV, Croce CM. MicroRNA dysregulation in cancer: diagnostics, monitoring and therapeutics. A comprehensive review. EMBO Mol Med. 2012;4:143–59; Erratum in EMBO Mol Med. 2017;9:852.

128. Baumann V, Winkler J. miRNA-based therapies: strategies and delivery platforms for oligonucleotide and non-oligonucleotide agents. Future Med Chem. 2014;6:1967–84.

129. Guan Y, Song X, Sun W, Wang Y, Liu B. Effect of hypoxia-induced microRNA-210 expression on cardiovascular disease and the underlying mechanism. Oxid Med Cell Longev. 2019;2019:4727283.

130. Wang L, Jia Q, Xinnong C, Xie Y, Yang Y, Zhang A, et al. Role of cardiac progenitor cell-derived exosome-mediated microRNA-210 in cardiovascular disease. J Cell Mol Med. 2019;23:7124–31.

131. Hu S, Huang M, Li Z, Jia F, Ghosh Z, Lijkwan MA, et al. MicroRNA-210 as a novel therapy for treatment of ischemic heart disease. Circulation. 2010;122(Suppl 11):S124–31.

132. Karakas M, Schulte C, Appelbaum S, Ojeda F, Lackner KJ, Münzel T, et al. Circulating microRNAs strongly predict cardiovascular death in patients with coronary artery disease-results from the large AtheroGene study. Eur Heart J. 2017;38:516–23.

133. Schulte C, Zeller T. MicroRNA-based diagnostics and therapy in cardiovascular disease-summing up the facts. Cardiovasc Diagn Ther. 2015;5:17–36.

134. Cai B, Pan Z, Lu Y. The roles of microRNAs in heart diseases: a novel important regulator. Curr Med Chem. 2010;17:407–11.

135. Silvestri P, Di Russo C, Rigattieri S, Fedele S, Todaro D, Ferraiuolo G, et al. MicroRNAs and ischemic heart disease: towards a better comprehension of pathogenesis, new diagnostic tools and new therapeutic targets. Recent Pat Cardiovasc Drug Discov. 2009;4:109–18.

136. Chistiakov DA, Orekhov AN, Bobryshev YV. Cardiac-specific miRNA in cardiogenesis, heart function, and cardiac pathology (with focus on myocardial infarction). J Mol Cell Cardiol. 2016;94:107–21.

137. Cheng Y, Tan N, Yang J, Liu X, Cao X, He P, et al. A translational study of circulating cell-free microRNA-1 in acute myocardial infarction. Clin Sci. 2010;119:87–95.

138. Li YQ, Zhang MF, Wen HY, Hu CL, Liu R, Wei HY, et al. Comparing the diagnostic values of circulating microRNAs and cardiac troponin T in patients with acute myocardial infarction. Clinics. 2013;68:75–80.

139. D'Alessandra Y, Devanna P, Limana F, Straino S, Di Carlo A, Brambilla PG, et al. Circulating microRNAs are new and sensitive biomarkers of myocardial infarction. Eur Heart J. 2010;31:2765–73.

140. Duan L, Xiong X, Liu Y, Wang J. miRNA-1: functional roles and dysregulation in heart disease. Mol BioSyst. 2014;10:2775–82.

141. Polyakova EA, Zaraiskii MI, Mikhaylov EN, Baranova EI, Galagudza MM, Shlyakhto EV. Association of myocardial and serum miRNA expression patterns with the presence and extent of coronary artery disease: a cross-sectional study. Int J Cardiol. 2021;322:9–15.

142. Zampetaki A, Dudek K, Mayr M. Oxidative stress in atherosclerosis: the role of microRNAs in arterial remodeling. Free Radic Biol Med. 2013;64:69–77.

143. Li P, Yin YL, Guo T, Sun XY, Ma H, Zhu ML, et al. Inhibition of aberrant microRNA-133a expression in endothelial cells by statin prevents endothelial dysfunction by targeting GTP cyclohydrolase 1 in vivo. Circulation. 2016;134:1752–65.

144. Lee DY, Chiu JJ. Atherosclerosis and flow: roles of epigenetic modulation in vascular endothelium. J Biomed Sci. 2019;26:56.

145. Loyer X, Potteaux S, Vion AC, Guérin CL, Boulkroun S, Rautou PE, et al. Inhibition of microRNA-92a prevents endothelial dysfunction and atherosclerosis in mice. Circ Res. 2014;114:434–43.

146. Wang Y, Huang Q, Liu J, Wang Y, Zheng G, Lin L, et al. Vascular endothelial growth factor A polymorphisms are associated with increased risk of coronary heart disease: a meta-analysis. Oncotarget. 2017;8:30539–51.

147. Wen Z, Huang W, Feng Y, Cai W, Wang Y, Wang X, et al. MicroRNA-377 regulates mesenchymal stem cell-induced angiogenesis in ischemic hearts by targeting VEGF. PLoS ONE. 2014;9:e104666.

148. Kim KS, Song CG, Kang PM. Targeting oxidative stress using nanoparticles as a theranostic strategy for cardiovascular diseases. Antioxid Redox Signal. 2019;30:733–46.

149. Lee D, Bae S, Hong D, Lim H, Yoon JH, Hwang O, et al. H2O2-responsive molecularly engineered polymer nanoparticles as ischemia/reperfusion-targeted nanotherapeutic agents. Sci Rep. 2013;3:2233.

150. Kang C, Gwon S, Song C, Kang PM, Park SC, Jeon J, et al. Fibrin-targeted and H2O2-responsive nanoparticles as a theranostic for thrombosed vessels. ACS Nano. 2017;11:6194–203.

151. Somasuntharam I, Boopathy AV, Khan RS, Martinez MD, Brown ME, Murthy N, et al. Delivery of Nox2-NADPH oxidase siRNA with polyketal nanoparticles for improving cardiac function following myocardial infarction. Biomaterials. 2013;34:7790–8.

152. Seshadri G, Sy JC, Brown M, Dikalov S, Yang SC, Murthy N, et al. The delivery of superoxide dismutase encapsulated in polyketal microparticles to rat myocardium and protection from myocardial ischemia-reperfusion injury. Biomaterials. 2010;31:1372–9.

153. Gray WD, Che P, Brown M, Ning X, Murthy N, Davis ME. N-acetylglucosamine conjugated to nanoparticles enhances myocyte uptake and improves delivery of a small molecule p38 inhibitor for post-infarct healing. J Cardiovasc Transl Res. 2011;4:631–43.

154. Soumya RS, Vineetha VP, Raj PS, Raghu KG. Beneficial properties of selenium incorporated guar gum nanoparticles against ischemia/reperfusion in cardiomyoblasts (H9c2). Met Integr Biometal Sci. 2014;6:2134–47.

155. Wang Y, Li L, Zhao W, Dou Y, An H, Tao H, et al. Targeted therapy of atherosclerosis by a broad-spectrum reactive oxygen species scavenging nanoparticle with intrinsic anti-inflammatory activity. ACS Nano. 2018;12:8943–60.

156. Abrescia P, Golino P. Free radicals and antioxidants in cardiovascular diseases. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2005;3:159–71.

157. Islam MMT, Shekhar HU. Antioxidant therapy in cardiovascular diseases: still a matter of debate. Adv Cytol Pathol. 2017;2:87–8.

PRIVAÇÃO DE SONO COMO FATOR DE RISCO CARDIOVASCULAR: EVIDÊNCIAS E MECANISMOS

Arquimedes de Sousa Ferreira;
Emanuel Ximenes Silvino Evangelista;
Gilberto Ferreira da Silva Neto;
Joyci Mara Malizan;
Luiza Pessoa Soares Oliveira;
Patrícia Costa de Almeida;
Thamiris Makarem Nadaf Akel Thomaz de Lima;
Felipe Monteiro Ayres;
Gabriele Gianfelice;
João Paulo Santos da Rosa

Resumo A privação de sono tem sido amplamente reconhecida como um fator de risco significativo para diversas condições de saúde, incluindo doenças cardiovasculares. Estudos recentes demonstram que a redução crônica do tempo de sono ou a má qualidade do sono estão associadas a alterações fisiológicas e metabólicas, que favorecem o desenvolvimento de hipertensão arterial, aterosclerose, disfunções endoteliais, além de aumento da atividade simpática e níveis elevados de cortisol. Esses mecanismos contribuem diretamente para o aumento do risco de eventos cardiovasculares, como infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral. Além disso, a privação de sono afeta negativamente a regulação do metabolismo glicêmico e lipídico, elevando a resistência à insulina e os níveis de colesterol LDL, o que potencializa os fatores de risco tradicionais para doenças cardiovasculares. Estudos epidemiológicos evidenciam uma correlação entre curta duração do sono – geralmente definida como menos de 6 horas por noite – e maior incidência de eventos cardiovasculares fatais e não fatais. Por outro lado, o sono fragmentado e de má qualidade, mesmo com duração aparentemente adequada, também exerce efeitos deletérios semelhantes. A privação de sono pode ainda desencadear respostas inflamatórias sistêmicas, com aumento de marcadores inflamatórios, contribuindo para o processo aterogênico. A conscientização sobre a importância do sono como pilar da saúde cardiovascular é essencial tanto na prática clínica quanto na saúde pública. Estratégias de promoção do sono adequado devem ser integradas às medidas de prevenção cardiovascular, com incentivo a hábitos saudáveis de sono, manejo do estresse e avaliação de distúrbios do sono, como apneia obstrutiva. Dessa forma, reconhecer o impacto da privação de sono como um fator modificável pode contribuir significativamente para a redução da carga global de doenças cardiovasculares.

Palavra-chave: Privação de Sono. Doenças Cardiovasculares. Fatores de Risco. Qualidade do Sono. Higiene do Sono.

1. INTRODUÇÃO

Para o organismo como um todo, assim como para cada órgão e sistema, o sono é essencial para uma boa saúde. Riscos cardiovasculares aumentados e degradação no funcionamento do organismo estão ligados a distúrbios do sono, incluindo insônia, respiração desordenada, sono fragmentado e privação do sono[1]. Mesmo com o sono desempenhando esse papel relevante na preservação e melhoria da saúde física e mental, muitas pessoas não dormem o suficiente ou têm distúrbios do sono[2].

Dormir adequadamente tem efeitos positivos no equilíbrio hormonal, imunidade, saúde reprodutiva, saúde mental, cognição, consolidação da memória e saúde cardiovascular. Os distúrbios do sono incluem insônia, apneia do sono e distúrbios do ritmo circadiano, além de interrupção do sono causada por escolhas de estilo de vida, fatores ambientais ou outras condições médicas, que podem causar morbidade significativa. Essas doenças também podem agravar problemas mentais e fisiológicos já presentes[2].

O aumento do gasto energético é causado por mudanças no padrão circadiano de expressão de uma variedade de genes metabólicos no fígado, músculo esquelético e tecido adiposo, reforçando que dormir o suficiente é essencial para a manutenção da saúde física e mental[3]. A curta duração ou a má qualidade do sono são os principais contribuintes para o problema generalizado do déficit de sono na vida contemporânea. Algumas das causas do sono

inadequado incluem ocupação, demandas sociais, problemas psicológicos, distúrbios físicos e distúrbios do sono[4].

Para manter um estilo de vida saudável, a sincronização entre vigília e sono deve ser bem equilibrada. A demanda natural de sono de um indivíduo e o ritmo circadiano são as bases do sono ideal. A interrupção de um ou de ambos pode ocasionar à disfunção diurna, sono não restaurador e/ou uma sensação diminuída de bem-estar. Apesar de serem mais comuns na população em geral, o transtorno do ritmo circadiano sono-vigília (CRSWD) é menos conhecido na comunidade médica do que outros distúrbios do sono, como apneia do sono, insônia e narcolepsia. Os CRSWDs incluem distúrbios do ritmo irregular do sono-vigília, distúrbios das fases do sono atrasadas, distúrbios das fases do sono avançadas, distúrbios do jet lag e distúrbios do sono-vigília não relacionados com 24 horas[5].

Mais do que diminuir a qualidade de vida, as dificuldades de sono têm sido associadas a uma série de problemas prejudiciais à saúde. Estudos têm associado distúrbios do sono a maiores taxas de fatores de risco cardiovascular, maiores taxas de desfechos vasculares e maiores taxas de mortalidade vascular. No entanto, a maioria deles se concentrou nos perigos dos distúrbios respiratórios durante o sono, prestando pouca atenção aos sintomas subjetivos, como a qualidade do sono, que agora tem sido associada ao declínio cognitivo em idosos. Dados de uma pesquisa não indicaram nenhuma ligação entre higiene do sono e hipertensão arterial[6].

A quantidade e/ou qualidade reduzida do sono também tem sido relacionada ao aumento da atividade do sistema nervoso simpático, associada a fatores de risco de DCV, como hipertensão e diabetes[7]. Após o ajuste para variáveis de risco socioeconômico e demográfico e comorbidades, estudos epidemiológicos considerarma que a curta duração do sono está associada a uma maior prevalência de distúrbios cardiovasculares, incluindo DAC, hipertensão, arritmias, diabetes e obesidade[8].

2. DISTÚRBIOS DO SONO E SEUS IMPACTOS NA SAÚDE

No passado, os distúrbios do sono eram sempre considerados uma comorbidade da depressão. Raramente eles eram tratados, pois acreditava-se que as interrupções do sono desapareceriam após o início do tratamento da depressão. Porém, muitas evidências identificaram que os problemas de sono surgem antes da depressão[9]. Esses distúrbios podem perturbar o funcionamento normal e a estrutura do sono, a exemplo da apneia obstrutiva do sono (AOS), insônia e privação do sono. Compreender os mecanismos envolvidos pode contribuir para o desenvolvimento de novos métodos de tratamento, considerando-se, inclusive, o potencial que os distúrbios do sono – como insônia, síndrome das pernas inquietas e apneia do sono – exercem na saúde cardiovascular[10].

A duração do sono autorrelatada é usada na prática clínica e na pesquisa, podendo ser aplicada a uma grande população. Porém, as inadequações da duração do sono autorrelatada foram trazidas à tona com a crescente acessibilidade da tecnologia, que tem contribuído para melhores avaliações do sono[10]. De acordo com pesquisas realizadas nos últimos anos, os distúrbios do sono têm um impacto significativo no início e na progressão de muitas doenças graves, incluindo câncer e DCVs, e na prevalência de depressão, o que reforçar a necessidade de compreender os mecanismos biológicos subjacentes a esses efeitos. Os dados disponíveis na Tabela 1 traz um resumo sobre os distúrbios do sono e seus impactos na saúde cardiovascular[11].

Tabela 1 – Distúrbios do sono e seus impactos na saúde cardiovascular.

DISTÚRBIO DO SONO	IMPACTOS NA SAÚDE CARDIOVASCULAR
Apneia do sono	Aumenta o risco de hipertensão. Aumenta o risco de derrame. Contribui para batimentos cardíacos irregulares (arritmia). Promove o desenvolvimento de insuficiência cardíaca.
Insônia	Ligado à pressão arterial mais alta. Aumenta o risco de doenças cardíacas. Associado a um risco maior de ataques cardíacos. Pode levar a um ritmo cardíaco não saudável.

Síndrome das pernas inquietas	Interrompe os padrões de sono. Ligado ao aumento do risco de hipertensão. Pode levar à má qualidade do sono. Pode contribuir para problemas cardiovasculares.
Narcolepsia	Pode causar batimento cardíaco irregular. Aumenta o risco de doença cardíaca. Pode levar à fraqueza muscular repentina (cataplexia). Ligado a um risco maior de obesidade.
Distúrbios do ritmo circadiano	A interrupção pode levar a uma pressão arterial mais alta. Aumenta o risco de distúrbios metabólicos. Ligado a taxas mais altas de doenças cardíacas. Padrões de sono interrompidos impactam a saúde cardíaca.

2.1 Hiperatividade simpática

Pessoas com distúrbios do sono, como síndrome da apneia obstrutiva do sono, síndrome dos movimentos periódicos dos membros durante o sono, insônia e narcolepsia-cataplexia, têm maior probabilidade de apresentar dificuldades cardíacas. Todos esses distúrbios fazem com que o tônus simpático do coração aumente devido a problemas com o controle do sistema nervoso autônomo. Espera-se que esse tônus simpático cardiovascular mais alto tenha um grande impacto no aumento do risco de doenças cardiovasculares[12].

Vários estressores, como hipóxia intermitente, sono fragmentado, hipercapnia breve, aumento do esforço respiratório e diminuição da duração do sono, podem desencadear a cascata fisiopatológica que leva à hiperatividade simpática. Na maioria dos distúrbios do sono, alguns ou todos esses gatilhos estão presentes[12]. Foi descoberto que o acoplamento regulatório e as conexões neuronais entre a atividade nervosa simpática (SNA), a apneia e a ventilação foram responsáveis pelas oscilações noturnas na pressão arterial e SNA. Quando acordados, durante a respiração normal e normóxia, os pacientes com AOS apresentaram níveis elevados de SNA, o que estimula a hipertensão e causa danos aos órgãos[13]. O sistema nervoso simpático hiperativo e a hipertensão estão frequentemente associados à AOS. O impacto da hipóxia nos quimiorreceptores arteriais é o principal responsável por essas correlações. A incerteza envolve o papel do despertar do sono[14].

2.2 Inflamação

A qualidade de vida de muitas pessoas é impactada por distúrbios do sono, no entanto, essa doença ainda não é amplamente compreendida. Considera-se que a alimentação exerça um impacto no tempo de sono e suplementos alimentares têm sido usados em um esforço para apoiar um sono saudável. Porém, outros elementos exercem um papel na relação entre nutrição e sono. Os padrões alimentares e as funções digestivas e metabólicas podem indicar a quão equilibrada é a dietas de um indivíduo em relação aos aspectos nutricionais[15]. A síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS) é caracterizada por apneia recorrente, hipóxia contínua, dessaturação de oxigênio e hipercapnia. Segundo dados de pesquisas, as circunstâncias de hipóxia intermitente (HI) em pacientes com SAOS causaram destruição de neurônios, particularmente no hipocampo e no córtex, o que por sua vez causou comprometimento cognitivo, uma consequência importante e incomum da SAOS. Nesses pacientes, os episódios recorrentes de colapso e bloqueio das vias aéreas levaram à apneia e ao despertar durante o sono, o que por sua vez causou HI e sonolência diurna excessiva (EDS) e, finalmente, auxiliou no desenvolvimento de inflamação. Diferentes tipos de comprometimento cognitivo também podem ser desencadeados pela inflamação mediada por HI. Estudos revelaram que, além da terapia com pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP) e cirurgia, os medicamentos anti-inflamatórios podem ser capazes de curar o comprometimento neurocognitivo causado pela HI[16].

2.3 Disfunção endotelial

A hipóxia intermitente noturna está fortemente correlacionada com o estresse oxidativo/nitrosativo, aumento nos marcadores pró-inflamatórios, desequilíbrio na produção de NO e a disfunção endotelial. A contribuição do índice de massa corporal (IMC) exige mais explicações. O tratamento para AOS com CPAP demonstrou melhorar a saúde vascular e o ambiente pró-inflamatório[13]. Um aumento nos níveis de molécula de adesão intercelular solúvel-1 (sICAM-1) é um sinal de dano endotelial causado por SAOS grave, enquanto níveis elevados

de NT-proBNP são um sinal de alterações na forma e função do ventrículo direito, observadas, principalmente, em pacientes com níveis aumentados de complexo trombina-antitrombina (TAT) e endotelina-1. Pacientes com SAOS moderada a grave parecem não ser afetados pela terapia com CPAP de longo prazo, o que pode ajudar a explicar por que o CPAP não parece reduzir o risco cardiovascular[17].

2.4 Desregulação metabólica

Para manter o metabolismo saudável, o sono e os ritmos circadianos moderam ou regulam os padrões fisiológicos diários. A desregulação metabólica pode resultar de déficits de sono causados por padrões irregulares de sono, insônia com curta duração do sono, apneia do sono, narcolepsia, desalinhamento circadiano, trabalho em turnos, síndrome da alimentação noturna e distúrbios alimentares relacionados[18]. A doença de Alzheimer e a doença de Parkinson são duas condições patológicas que têm sido associadas à disfunção na liberação ou produção de melatonina. A melatonina reduzida também é relacionada a transtornos mentais, doenças cardiovasculares, geniturinárias e dermatológicas, como dermatite atópica, assim como depressão, infarto do miocárdio, vasculites e disfunção erétil. Problemas de saúde que afetam vários sistemas orgânicos foram avaliados sobre os possíveis benefícios terapêuticos da melatonina[19].

3. FATORES DE RISCO PARA DCV E DISTÚRBIOS DO SONO

3.1 Hipertensão

A falta de sono está associada a um risco aumentado de hipertensão[20,21]. Os movimentos periódicos dos membros (PLMS) também são relacionados a um risco maior de hipertensão em estudos transversais, mas seriam necessários mais estudos prospectivos para demonstrar a causalidade[22].

3.2 Diabetes

As primeiras meta-análises de estudos prospectivos apoiam uma ligação epidemiológica entre a quantidade (curta e longa duração) e a qualidade do sono (dificuldades em iniciar ou manter o sono) e o desenvolvimento subsequente de DM2[23]. Dados de uma meta-análise apontam para uma relação potencial dose-resposta observada entre a gravidade da AOS e o risco de DM2[24]. A AOS foi associada a um risco maior de glicemia de jejum, tolerância à glicose prejudicada, regulação da glicose comprometida e DM2 em estudos de coorte e transversais. Além disso, a gravidade do diabetes aumentou com a gravidade da AOS[25].

3.3 Obesidade

Um índice de massa corporal (IMC) elevado é um fator de risco importante para doenças cardíacas, derrame, DM2 e outras doenças crônicas, incluindo AOS. Indivíduos com sobrepeso são definidos como tendo um IMC de 25 a 30 kg/m2, e indivíduos obesos como tendo um IMC >30 kg/m2. Evidências crescentes de estudos transversais e prospectivos, em que o sono curto precede o ganho de peso subsequente em bebês e crianças, apoiam uma ligação entre o sono curto e o desenvolvimento da obesidade. Isso sugere que a relação é causalmente relacionada e pode contribuir para o desenvolvimento da obesidade, mas é possível que existam muitos mecanismos subjacentes diferentes[26-29].

4. DISTÚRBIOS DO SONO E RISCOS CARDIOVASCULARES

4.1 Insônia

Em comparação aos homens, a prevalência de insônia pode ser maior em mulheres, com uma prevalência geral na população geral de 22%[30]. Um estudo identificou a associação da insônia a um aumento do risco relativo sumário de fibrilação atrial (FA), doenças cardiovasculares, DAC, infarto do miocárdio (IM) e acidente vascular cerebral[31]. A insônia e a duração do sono de menos de 5 horas por noite também estão relacionadas a um aumento da incidência de IM, com dificuldade em iniciar ou manter o sono, mas não com um sono não reparador, que causa disfunção diurna[32].

4.2 Apneia obstrutiva do sono

4.2.1 Efeitos fisiológicos agudos da AOS

A apneia obstrutiva do sono (AOS) é caracterizada pelo fechamento repetitivo das vias aéreas superiores durante o sono, resultando em ciclos de apneia e hipopneia associados a dessaturações de oxigênio[33]. Esses ciclos repetitivos de apneia e hipopneia têm muitas consequências fisiológicas diretas. Por exemplo, a hipóxia intermitente e a reoxigenação resultam em estresse oxidativo com a produção de espécies reativas de oxigênio, resultando em inflamação sistêmica e disfunção endotelial[34]. Marcadores inflamatórios, incluindo a citocina IL-6 e a PCR-as, estavam elevados em pacientes com AOS em comparação com controles obesos, com melhora após o tratamento com pressão positiva contínua nas vias aéreas[34,35].

Considera-se que despertares recorrentes, juntamente com hipóxia intermitente, resultem em aumento da ativação simpática. Além disso, a inspiração contra uma via aérea superior fechada resulta em grandes oscilações de pressão intratorácica, o que contribui diretamente para o estresse de cisalhamento na aorta e em outros vasos intratorácicos. Hipóxia intermitente, alterações da pressão intratorácica e ativação simpática, portanto, têm muitas implicações para DCV, incluindo ligações com hipertensão, arritmias, insuficiência cardíaca (IC) e DAC[34].

4.2.2 AOS e hipertensão

Mais de 30% dos pacientes com hipertensão têm AOS concomitante[36]. Um estudo prospectivo da Wisconsin Sleep Cohort, de 709 participantes, revelou uma associação dose-resposta entre o índice de apneia-hipopneia (IAH) e a presença de hipertensão[37]. Existe uma forte associação entre hipertensão resistente, definida como controle subótimo da pressão arterial, apesar do uso de pelo menos três anti-hipertensivos, incluindo um diurético, e AOS. Uma meta-análise recente de 7 estudos, incluindo 2.541 pacientes, demonstrou que os pacientes com AOS tinham um risco mais de três vezes maior de hipertensão resistente, mesmo quando ajustados para fatores de risco relacionados, incluindo obesidade, idade e tabagismo[38].

Apesar das fortes evidências de que a AOS está associada à hipertensão, o impacto do tratamento da AOS na pressão arterial (PA) tem sido relativamente modesto. Um ensaio clínico randomizado (ECR) de pacientes com AOS, sem sonolência diurna, randomizados para CPAP ou sem CPAP não demonstrou diferença na incidência de hipertensão ou DCV[39]. Estudos também demonstraram uma redução na PA sistólica de 3–5 mm Hg[40,41]. Uma meta-análise revelou que a redução da PA só foi observada em estudos que tiveram um acompanhamento superior a 3 meses, sugerindo que os benefícios da pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP) sejam mais crônicos e exijam maior tempo de acompanhamento para registrar melhorias na hipertensão[40].

O estudo Cardiosleep Research Program on Obstructive Sleep Apneea, Blood Pressure Control and Maladaptive Myocardial Remodeling – Non-inferiority Trial (CRESCENT), realizado com pacientes com AOS moderada a grave e hipertensão, descobriu que os dispositivos de avanço mandibular não eram inferiores ao CPAP na redução da PA, com uma redução na pressão arterial média de 2,5 mmHg em 6 meses[42]. Desde de 2021, a AHA recomenda a triagem para AOS em pacientes com hipertensão resistente ou mal controlada[33]. A triagem pode ser concluída de forma rápida, fácil e confiável com o questionário STOP-BANG[43].

4.2.3 AOS e arritmias

A AOS contribui para distúrbios do ritmo ao nível do nó sinusal, átrios e ventrículos[44]. A fibrilação atrial (FA) é a arritmia mais comum associada à AOS, com prevalência de cerca de 35%[45]. Modelos animais sugerem essa associação é resultado do estresse oxidativo atrial. Além disso, o aumento do tônus vagal durante eventos apneicos resulta em um período refratário efetivo encurtado, o que promove fibrilação atrial em um modelo suíno[46]. Uma meta-análise de 16 estudos demonstrou maior probabilidade de desenvolver FA com aumento do IAH[45]. Uma meta-análise separada de nove estudos, incluindo 14.812 pacientes, concluiu que a CPAP reduziu o risco de recorrência ou progressão da FA em 63% em pacientes com AOS, em comparação com pacientes com AOS que não estavam em CPAP[47].

A triagem para AOS é recomendada em pacientes com FA recorrente após cardioversão ou ablação, embora dois estudos controlados randomizados (ECRs) tenham observado uma falta de evidências de que o tratamento com CPAP de AOS, após cardioversão ou ablação, resultou em redução da recorrência de FA[33,48,49]. Diretrizes do American College of Cardiology/AHA/American College of Chest Physicians/Heart Rhythm Society de 2023 para o

diagnóstico e tratamento da FA oferecem uma recomendação de grau 2b de triagem para AOS em pacientes com FA, embora observem que o papel do tratamento da AOS para manter o ritmo sinusal é incerto[50].

Além das arritmias atriais, pacientes com AOS são propensos à síndrome do nódulo sinusal, bloqueio sino-atrial e síndrome da taquicardia-bradicardia[51]. Entre os pacientes com AOS, a bradicardia estava presente em 25% durante o dia e 70% durante a noite[52]. Isso tem implicações clínicas significativas, pois o European Multicenter Polysomnographic Study mostrou uma prevalência alta de AOS não diagnosticada (59%) em pacientes que precisaram de estimulação. Não há dados suficientes para avaliar se o tratamento da AOS subjacente teria evitado a necessidade de estimulação nesses pacientes[53].

Pacientes com AOS são predispostos a arritmias ventriculares. Considera-se que isso esteja relacionado ao desequilíbrio do tônus simpático e parassimpático[51]. Eles também são mais propensos a sofrer morte súbita cardíaca durante a noite, o que é um forte contraste com a população em geral, que tem um nadir da meia-noite às 6 da manhã, sugerindo um papel da AOS no desenvolvimento de arritmias ventriculares[54].

4.2.4 AOS e CAD

Considera-se a AOS um fator de risco para o desenvolvimento da DAC, devido ao estresse oxidativo e à inflamação sistêmica. Por outro lado, a AOS pode ter efeitos protetores contra o surgimento da DAC, pois os ciclos de hipóxia podem promover a geração de aumento do fluxo sanguíneo colateral coronariano. Um estudo do UK Biobank sugere uma interação gene-ambiente mediando o risco de DAC em pacientes com AOS, indicando o envolvimento de várias vias, incluindo fator de crescimento endotelial vascular e TNF na interação gene-ambiente no desenvolvimento de DAC em pacientes com AOS[55].

Um estudo com 124 participantes submetidos a angiografia por tomografia computadorizada de artéria coronária para indicações clínicas revelou que a AOS com IAH >14,9 foi um preditor de uma alta pontuação CAC (>400 unidades de Agatston) com sensibilidade de 62% e especificidade de 80%[56]. Estudos observacionais, por sua vez, mostraram aumento de eventos de DAC em pacientes com AOS[57-59].

Há controvérsias se o tratamento da AOS reduz o risco de DAC. O estudo Sleep Apnea Cardiovascular Endpoints (SAVE)[60], um ECR de 2.717 pacientes com AOS moderada a grave com DAC ou doença cerebrovascular com acompanhamento médio de 3,7 anos, não demonstrou nenhum benefício do CPAP na redução de eventos cardiovasculares. Além disso, um ECR separado de pacientes com AOS e DAC recém-revascularizada não mostrou diferença significativa nas taxas de revascularização repetida, IM, acidente vascular cerebral ou mortalidade por DCV naqueles que receberam versus não receberam tratamento com CPAP[61]. Uma análise detalhada da mesma população identificou que aqueles com uso de CPAP por >4 h/dia tiveram redução significativa do risco de revascularização repetida, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral ou mortalidade cardiovascular durante um acompanhamento médio de 4,7 anos[62].

4.2.5 AOS e HF

A AOS é bastante comum entre pacientes com IC, com 48% dos pacientes com IC com fração de ejeção reduzida (ICFEr) e 36% dos pacientes com IC com fração de ejeção preservada (ICFEp) tendo um IAH de pelo menos 15 por hora segundo dados de um registro alemão. Nele, a AOS compreende 69% desses casos em pacientes com ICFEr e 81% em pacientes com ICFEp, com apneia central do sono (ACS) compreendendo os demais casos[63].

Existem vários mecanismos pelos quais a AOS causa consequências hemodinâmicas adversas para pacientes com IC. Uma via aérea ocluída reduz a pressão intratorácica com inspiração, aumentando o retorno venoso e a distensão do ventrículo direito, enquanto reduz o enchimento do ventrículo esquerdo (VE), aumentando a pressão transmural do VE e aumentando a pós-carga[64,65]. A pós-carga e a demanda de oxigênio do miocárdio também aumentam com o estímulo simpático e a hipertensão induzida pela hipóxia recorrente, que pode resultar em remodelamento e hipertrofia do VE ao longo do tempo[66,67]. Existem evidências de uma relação bidirecional, pois acredita-se que o acúmulo de líquido no pescoço contribua para o desenvolvimento de AOS em pacientes com IC[68].

A AOS demonstrou ser um fator de risco para mortalidade em pacientes com IC, e a taxa de mortalidade para pacientes com IC e distúrbios respiratórios do sono (DRS) nos Estados Unidos tem aumentado na última década[69]. Um pequeno ECR de 24 pacientes, com AOS e fração de ejeção (FE) inferior a 45%, testou a adição de CPAP à terapia médica ideal e, após um

mês, mostrou uma melhora significativa na PA sistólica média, redução no diâmetro sistólico final do VE e recuperação da FEVE, conforme avaliado por ecocardiografia[70]. Embora existam pequenos estudos testando resultados intermediários, não há ECRs até o momento avaliando a terapia com CPAP em pacientes com IC com AOS[71].

ECRs testaram pressão positiva nas vias aéreas para o tratamento de ACS em pacientes com IC, e nenhum deles mostrou benefício de mortalidade. O estudo Canadian CPAP for Patients with CSA and HF (CANPAP)[72], que randomizou 258 pacientes com CSA e ICFEr em terapia médica ideal para o período, com FE média de 24,5%, para CPAP e sem CPAP. Embora tenha havido aumentos pequenos, mas estatisticamente significativos, na FE e no teste de caminhada de seis minutos, não houve diferenças nas hospitalizações, qualidade de vida, morte ou transplante de coração, e o estudo foi interrompido prematuramente. O estudo Adaptive Servo Ventilation in Patients With Heart Failure (SERVE-HF) randomizou 1325 pacientes com FEVE de 45% ou menos para servoventilação adaptativa, uma terapia ventilatória não invasiva que fornece pressão de ar ajustada dinamicamente, em comparação com a terapia médica isolada[73].

O desfecho primário composto de mortalidade por todas as causas, intervenção cardiovascular que salva vidas ou hospitalização por IC não planejada não foi significativo. Porém, a servoventilação adaptativa (ASV) foi associada a um aumento significativo na mortalidade por todas as causas e DCV. O estudo ASV for SDB in Patients with HFrEF (ADVENT-HF), randomizou pacientes com ICFEr e DRS para ASV versus tratamento padrão, demonstrou que, embora o ASV fosse seguro e eficaz para o tratamento de DRS, não resultou em uma redução na mortalidade por todas as causas ou uma combinação de resultados CV[74].

4.2.6 AOS e síndrome metabólica

A AOS tem sido avaliada há muito tempo como um potencial contribuinte independente para o risco de DCV associado à síndrome metabólica[75]. Pacientes com AOS têm PA significativamente mais alta, glicose sérica, triglicerídeos, colesterol e colesterol de lipoproteína de baixa densidade[76]. Os distúrbios respiratórios do sono foram independentemente associados à intolerância à glicose, resistência à insulina e diabetes em estudos populacionais[77-79]. Além disso, o tratamento da AOS está associado à melhora dos parâmetros cardiometabólicos e inflamatórios, incluindo redução da PA, colesterol total, apolipoproteína B, índice de resistência à insulina, malondialdeído e TNF-α[80]. Modelos animais e estudos clínicos fornecem evidências de que a AOS contribui para a síndrome metabólica por meio de vias metabólicas, simpáticas e inflamatórias[81].

5. TRATAMENTO DA AOS E RESULTADOS DA DCV

Existem vários dispositivos, estilo de vida e intervenções processuais que demonstraram tratar com sucesso a AOS, mas há evidências limitadas para apoiar uma melhora nos resultados da DCV[33,82]. O CPAP é a base da terapia para AOS e está associado a uma grande melhora no IAH, sonolência, qualidade de vida e medidas cognitivas, e está associado a uma pequena redução na pressão arterial sistólica[83,85]. Conforme mencionado, os ensaios CANPAP e SAVE não demonstraram redução de eventos cardiovasculares ou mortalidade com CPAP. Os dispositivos de avanço mandibular são aparelhos orais que podem reduzir a gravidade dos sintomas da AOS e a PA sistólica e melhorar a qualidade de vida, mas não são tão eficazes na redução do IAH em comparação com o CPAP[86].

As diretrizes apoiam a perda de peso para um índice de massa corporal (IMC) inferior a 25 em pacientes obesos, além de outras intervenções no estilo de vida, incluindo exercícios e terapia posicional[87]. O Sleep Action for Health in Diabetes (AHEAD)[88] comparou uma intervenção intensiva no estilo de vida com a educação de rotina em diabéticos obesos com AOS, o que resultou em uma perda de peso de 10,2 kg e uma melhora no IAH em 9,7 eventos por hora. Embora poucos pacientes estivessem recebendo terapia com CPAP, o efeito positivo da perda de peso na gravidade da AOS entre os pacientes em CPAP foi demonstrado em um ECR subsequente[89].

A perda de peso farmacológica ou com suporte cirúrgico também pode melhorar os desfechos da AOS. O estudo Satiety and Clinical Adiposity Liraglutide Evidence (SCALE) testou a liraglutida em um estudo randomizado e duplo-cego de não diabéticos e mostrou uma melhora estatisticamente significativa no peso e no IAH[90]. Outro ECR comparou a perda de peso tradicional com a cirurgia bariátrica em 60 pacientes obesos com AOS e, apesar de uma perda de peso de 27,8 kg no grupo de cirurgia, a melhora no IAH não foi estatisticamente significativa[91]. Isso sugere que a relação entre a gravidade da AOS e a obesidade não é linear e que existem outros fatores em jogo, como a anatomia das vias aéreas superiores. Mas, como a obesidade

está associada a problemas de saúde cardiovascular, a perda de peso provavelmente é útil para os resultados da AOS e da DCV[92].

Os principais procedimentos cirúrgicos usados no tratamento da AOS incluem uvulopalatofaringoplastia e outros procedimentos de redução de tecidos moles, avanço maxilomandibular e estimulação do nervo hipoglosso. No entanto, esses são procedimentos invasivos e há evidências limitadas de que eles melhorem os resultados da DCV[82].

6. DCV COMO FATOR DE RISCO PARA SONO RUIM

Enquanto o sono ruim está associado à DCV, a DCV também está associada à má qualidade do sono. Pacientes com IC são propensos ao desenvolvimento de ACS, devido ao efeito da congestão venosa pulmonar nos receptores de irritação vagal, resultando em hiperventilação reflexa e desregulação no sistema de controle ventilatório, devido à alta capacidade de resposta hipercápnica[93-95]. Isso leva a padrões respiratórios oscilantes com períodos de apneia central e/ou hipopneia seguidos por períodos de hiperventilação. Esse padrão de respiração crescente-minguante é comumente referido como "respiração de Cheyne-Stokes" (CSR)[96,97]. Estudos anteriores relataram uma prevalência de 33-40% entre pacientes com IC[98,99]. CSA e CSR interrompem o sono com despertares frequentes e redução geral do tempo gasto no sono REM e de ondas lentas[97]. Isso se manifesta como sintomas de sonolência diurna, dispneia paroxística noturna e fadiga[96].

Pacientes com IC com ACS têm maior mortalidade e morbidade em comparação com aqueles sem ACS. Descobriu-se que a ACS é um fator de risco independente para mortalidade geral, com estudos mostrando que a sobrevida cumulativa e a progressão livre de transplante foram significativamente menores em pacientes com IC com ACS, em comparação com pacientes com IC sem ACS[100,101]. Houve também uma maior predisposição para arritmias fatais, possivelmente por ativação nervosa simpática que pode ser exacerbada pelos despertares frequentes durante os padrões respiratórios periódicos na ACS[96,97].

Além disso, a DCV está associada a problemas de saúde do sono indiretamente por meio de impactos na saúde mental. A depressão, que é significativamente mais comum em pacientes com DCV, está associada a sono ruim. A relação entre depressão e DCV é complexa e bidirecional, com ligações biológicas, ambientais e comportamentais[102].

7. AOS EM OUTROS GRUPOS POPULACIONAIS

Em certas doenças raras, a prevalência de AOS é marcadamente mais elevada do que na população média, como na síndrome de Ehlers-Danlos, uma doença do tecido conjuntivo e na síndrome de Marfan, na qual a via aérea superior é mais colapsável. Ambas as condições demonstram risco excessivo de DCV[103-106]. A síndrome do ovário policístico (SOP), por sua vez, é uma doença prevalente, que afeta 8–13% das mulheres em idade reprodutiva[107]. Em uma revisão sistemática e meta-análise, as participantes com SOP tiveram um risco 6,22 vezes maior de distúrbios do sono, que incluíam distúrbios respiratórios do sono e AOS, em comparação com participantes sem SOP[108,109].

Também foi relatado que é maior em outras populações específicas, incluindo esportistas como jogadores de futebol americano. Apesar de serem atletas, algumas evidências sugerem que o tamanho dos jogadores, particularmente os de linha, está associado a uma alta prevalência de obesidade, o que pode ter contribuído para sua maior suscetibilidade ao desenvolvimento de AOS[110,111]. Os distúrbios do sono também são prevalentes em jogadores profissionais de rúgbi[112,113] e atletas que praticam esportes de contato têm maior prevalência de AOS, o que pode ser resultado de ferimentos na cabeça[114].

O trabalho por turnos está associado a um risco aumentado de DCV, sendo o risco de qualquer evento de DCV 17% maior entre os trabalhadores por turnos do que entre os trabalhadores diurnos. O risco de morbidade por DCV foi 26% maior. Além disso, após os primeiros 5 anos de trabalho por turnos, houve um aumento de 7,1% no risco de eventos de DCV para cada 5 anos adicionais de exposição[115]. Em uma meta-análise, a prevalência de distúrbios do sono em socorristas foi de 31% para transtorno do trabalho em turnos, 30% para AOS, 28% para insônia, 28% para EDS, 2% para síndrome das pernas inquietas e 1% para narcolepsia. Os socorristas com AOS também tinham maior risco de desenvolver DCV juntamente com ansiedade, depressão, diabetes, doença do refluxo gastroesofágico e transtorno de estresse pós-traumático em comparação com aqueles sem[116].

8. COMISA

Em alguns indivíduos, a insônia comórbida e a AOS ocorrem simultaneamente como COMISA. Esses indivíduos apresentam taxas mais altas de hipertensão e DCV e um risco aumentado de mortalidade por todas as causas em comparação com a ausência de insônia/AOS[117].

9. SOMNIPATIA, DIABETES E RISCO DE DCV

Foi demonstrado que tanto a somnipatia anormal ou desordenada do sono quanto o diabetes estão associados a um risco aumentado de DCV. Um estudo avaliou o risco da coexistência de somnipatia – que inclui insônia e distúrbios respiratórios relacionados ao sono, distúrbios centrais de hipersonolência, distúrbios do ritmo circadiano sono-vigília, distúrbios do movimento relacionados ao sono, parassonias e outros distúrbios do sono – e diabetes, mostrando que a presença de ambos estava associada a maiores riscos de DCV, DCC, AVC e mortalidade do que quando um indivíduo tinha apenas somnipatia ou diabetes[118].

REFERÊNCIAS

1. Korostovtseva L, Bochkarev M, Sviryaev Y. Sleep and cardiovascular risk. Sleep Med Clin. 2021;16:485-97.

2. Baranwal N, Yu PK, Siegel NS. Sleep physiology, pathophysiology, and sleep hygiene. Prog Cardiovasc Dis. 2023;77:59-69.

3. Solt LA, Wang Y, Banerjee S, et al. Regulation of circadian behaviour and metabolism by synthetic REV-ERB agonists. Nature. 2012;485:62-8.

4. Gohari A, Baumann B, Jen R, Ayas N. Sleep deficiency: epidemiology and effects. Clin Chest Med. 2022;43:189-98.

5. Gamaldo CE, Chung Y, Kang YM, Salas RM. Tick-tock-tick-tock: the impact of circadian rhythm disorders on cardiovascular health and wellness. J Am Soc Hypertens. 2014;8:921-9.

6. Del Brutto OH, Mera RM, Zambrano M, Del Brutto VJ, Castillo PR. Association between sleep quality and cardiovascular health: a door-to-door survey in rural Ecuador. Environ Health Prev Med. 2014;19:234-7.

7. Krittanawong C, Qadeer YK, Hayes RB, et al. Noise exposure and cardiovascular health. Curr Probl Cardiol. 2023;48:101938.

8. Tobaldini E, Costantino G, Solbiati M, Cogliati C, Kara T, Nobili L, Montano N. Sleep, sleep deprivation, autonomic nervous system and cardiovascular diseases. Neurosci Biobehav Rev. 2017;74:321-9.

9. Fang H, Tu S, Sheng J, Shao A. Depression in sleep disturbance: a review on a bidirectional relationship, mechanisms and treatment. J Cell Mol Med. 2019;23:2324-32.

10. Antza C, Kostopoulos G, Mostafa S, Nirantharakumar K, Tahrani A. The links between sleep duration, obesity and type 2 diabetes mellitus. J Endocrinol. 2021;252:125-41.

11. Irwin MR. Why sleep is important for health: a psychoneuroimmunology perspective. Annu Rev Psychol. 2015;66:143-72.

12. Tamisier R, Weiss JW, Pépin JL. Sleep biology updates: hemodynamic and autonomic control in sleep disorders. Metabolism. 2018;84:3-10.

13. Abboud F, Kumar R. Obstructive sleep apnea and insight into mechanisms of sympathetic overactivity. J Clin Invest. 2014;124:1454-7.

14. Ferreira CB, Schoorlemmer GH, Rocha AA, Cravo SL. Increased sympathetic responses induced by chronic obstructive sleep apnea are caused by sleep fragmentation. J Appl Physiol (1985). 2020;129:163-72.

15. Zhao M, Tuo H, Wang S, Zhao L. The effects of dietary nutrition on sleep and sleep disorders. Mediators Inflamm. 2020;2020:3142874.

16. Liu X, Ma Y, Ouyang R, et al. The relationship between inflammation and neurocognitive dysfunction in obstructive sleep apnea syndrome. J Neuroinflammation. 2020;17:229.

17. Harańczyk M, Konieczyńska M, Płazak W. Endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea patients. Sleep Breath. 2022;26:231-42.

18. Depner CM, Stothard ER, Wright KP Jr. Metabolic consequences of sleep and circadian disorders. Curr Diab Rep. 2014;14:507.

19. Vasey C, McBride J, Penta K. Circadian rhythm: dysregulation and restoration: the role of melatonin. Nutrients. 2021;13:3480.

20. Gangwisch JE, Heymsfield SB, Boden-Albala B, Buijs RM, Kreier F, Pickering TG, et al. Short sleep duration as a risk factor for hypertension: analyses of the first National Health and Nutrition Examination Survey. Hypertension. 2006;47:833–839.

21. Cappuccio FP, Stranges S, Kandala NB, Miller MA, Taggart FM, Kumari M, et al. Gender-specific associations of short sleep duration with prevalent and incident hypertension: The Whitehall II Study. Hypertension. 2007;50:694–701.

22. Srivali N, Thongprayoon C, Tangpanithandee S, Krisanapan P, Mao MA, Zinchuk A, et al. Periodic limb movements during sleep and risk of hypertension: a systematic review. Sleep Med. 2023;102:173–179.

23. Cappuccio FP, D'Elia L, Strazzullo P, Miller MA. Quantity and quality of sleep and incidence of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Diabetes Care. 2010;33:414–420.

24. Yu Z, Cheng JX, Zhang D, Yi F, Ji Q. Association between obstructive sleep apnea and type 2 diabetes mellitus: a dose-response meta-analysis. Evid Based Complement Alternat Med. 2021;2021:1337118.

25. Wang C, Tan J, Miao Y, Zhang Q. Obstructive sleep apnea, prediabetes and progression of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. J Diabetes Investig. 2022;13:1396–1411.

26. Cappuccio FP, Taggart FM, Kandala NB, Currie A, Peile E, Stranges S, et al. Meta-analysis of short sleep duration and obesity in children, adolescents and adults. Sleep. 2008;31:619–626.

27. Miller MA, Kruisbrink M, Wallace J, Ji C, Cappuccio FP. Sleep duration and incidence of obesity in infants, children and adolescents: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. Sleep. 2018;41:zsy018.

28. Poorolajal J, Sahraei F, Mohamdadi Y, Doosti-Irani A, Moradi L. Behavioral factors influencing childhood obesity: a systematic review and meta-analysis. Obes Res Clin Pract. 2020;14:109–118.

29. Miller MA, Bates S, Ji C, Cappuccio FP. Systematic review and meta-analyses of the relationship between short sleep and incidence of obesity and effectiveness of sleep interventions on weight gain in preschool children. Obes Rev. 2020;22:e13113.

30. Salman LA, Shulman R, Cohen JB. Obstructive sleep apnea, hypertension, and cardiovascular risk: epidemiology, pathophysiology, and management. Curr Cardiol Rep. 2022;22:6.

31. Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, Marti-Soler H, Andries D, Tobback N, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. Lancet Respir Med. 2015;3:310–8..

32. Bjorvatn B, Lehmann S, Gulati S, Aurlien H, Pallesen S, Saxvig I. Prevalence of excessive sleepiness is higher whereas insomnia is lower with greater severity of obstructive sleep apnea. Sleep Breath. 2015;19:1387–93.

33. Yeghiazarians Y, Jneid H, Tietjens JR, et al. Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2021;144:e56–67.

34. Kohler M, Stradling JR. Mechanisms of vascular damage in obstructive sleep apnea. Nat Rev Cardiol. 2010;7:677–85.

35. Yokoe T, Minoguchi K, Matsuo H, Oda N, Minoguchi H, Yoshino G, Hirano T, Adachi M. Elevated Levels of C-Reactive Protein and Interleukin-6 in Patients With Obstructive Sleep Apnea Syndrome Are Decreased by Nasal Continuous Positive Airway Pressure. Circulation. 2003;107:1129–34.

36. Goncalves SC, Martinez D, Gus M, et al. Obstructive Sleep Apnea and Resistant Hypertension: A Case-Control Study. Chest. 2007;132:1858–62.

37. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective Study of the Association between Sleep-Disordered Breathing and Hypertension. N Engl J Med. 2000;342:1378–84.

38. Ahmed AM, Nur SM, Xiaochen Y. Association between obstructive sleep apnea and resistant hypertension: systematic review and meta-analysis. Front Med. 2023;10:1200952.

39. Barbe F, Duran-Cantolla J, Sanchez-de-la-Torre M, et al. Effect of Continuous Positive Airway Pressure on the Incidence of Hypertension and Cardiovascular Events in Nonsleepy Patients With Obstructive Sleep Apnea: A Randomized Controlled Trial. JAMA. 2012;307:2161–8.

40. Shang W, Zhang Y, Liu L, Chen F, Wang G, Han D. Benefits of continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with hypertension and obstructive sleep apnea: a meta-analysis. Hypertens Res. 2022;45:1802–13.

41. Fava C, Dorigoni S, Dalle Vedove F, Danese E, Montagnana M, Guidi GC, Narkiewicz K, Minuz P. Effect of CPAP on Blood Pressure in Patients With OSA/Hypopnea: A Systematic Review and Meta-analysis. Chest. 2014;145:762–71.

42. Ou Y-H, Colpani JT, Cheong CS, et al. Mandibular Advancement vs CPAP for Blood Pressure Reduction in Patients with Obstructive Sleep Apnea. J Am Coll Cardiol. 2024.

43. Chung F, Abdullah HR, Liao P. STOP-Bang Questionnaire: A Practical Approach to Screen for Obstructive Sleep Apnea. Chest. 2016;149:631–8.

44. Laczay B, Faulx MD. Obstructive Sleep Apnea and Cardiac Arrhythmias: A Contemporary Review. J Clin Med. 2021;10:3785.

45. Zhang D, Ma Y, Xu J, Yi F. Association between obstructive sleep apnea (OSA) and atrial fibrillation (AF): A dose-response meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2022;101:e29443.

46. Linz B, Hohl M, Lang L, et al. Repeated exposure to transient obstructive sleep apnea–related conditions causes an atrial fibrillation substrate in a chronic rat model. Heart Rhythm. 2021;18:455–64.

47. Li X, Zhou X, Xu X, Dai J, Chen C, Ma L, Li J, Mao W, Zhu M. Effects of continuous positive airway pressure treatment in obstructive sleep apnea patients with atrial fibrillation. Medicine (Baltimore). 2021;100:e25438.

48. Caples SM, Mansukhani MP, Friedman PA, Somers VK. The impact of continuous positive airway pressure treatment on the recurrence of atrial fibrillation post cardioversion: A randomized controlled trial. Int J Cardiol. 2019;278:133–6.

49. Traaen GM, Aakeroy L, Hunt T-E, et al. Effect of Continuous Positive Airway Pressure on Arrhythmia in Atrial Fibrillation and Sleep Apnea: A Randomized Controlled Trial. Am J Respir Crit Care Med. 2021;204:573–82.

50. Joglar JA, Chung MK, Armbruster AL, et al. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2024;149:e1–156.

51. Marti-Almor J, Jimenez-Lopez J, Casteigt B, Conejos J, Valles E, Farre N, Flor MF. Obstructive Sleep Apnea Syndrome as a Trigger of Cardiac Arrhythmias. Curr Cardiol Rep. 2021;23:20.

52. Teo YH, Han R, Leong S, et al. Prevalence, types and treatment of bradycardia in obstructive sleep apnea - A systematic review and meta-analysis. Sleep Med. 2022;89:104–13.

53. Garrigue S, Pepin J-L, Defaye P, Murgatroyd F, Poezevara Y, Clementy J, Levy P. High Prevalence of Sleep Apnea Syndrome in Patients With Long-Term Pacing. Circulation. 2007;115:1703–9.

54. Gami AS, Howard DE, Olson EJ, Somers VK. Day-Night Pattern of Sudden Death in Obstructive Sleep Apnea. N Engl J Med. 2005;352:1206–14.

55. Goodman MO, Cade BE, Shah NA, Huang T, Dashti HS, Saxena R, Rutter MK, Libby P, Sofer T, Redline S. Pathway-Specific Polygenic Risk Scores Identify Obstructive Sleep Apnea-Related Pathways Differentially Moderating Genetic Susceptibility to Coronary Artery Disease. Circ Genomic Precis Med. 2022;15:e003535.

56. Macek P, Michałek-Zrąbkowska M, Dziadkowiec-Macek B, Poręba M, Martynowicz H, Mazur G, Gać P, Poręba R. Obstructive Sleep Apnea as a Predictor of a Higher Risk of Significant Coronary Artery Disease Assessed Non-Invasively Using the Calcium Score. Life. 2023;13:671.

57. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AGN. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. Lancet Lond Engl. 2005;365:1046–53.

58. Shah NA, Yaggi HK, Concato J, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for coronary events or cardiovascular death. Sleep Breath. 2010;14:131–6.

59. Lee C-H, Khoo S-M, Chan MY, Wong H-B, Low AF, Phua Q-H, Richards AM, Tan H-C, Yeo T-C. Severe Obstructive Sleep Apnea and Outcomes Following Myocardial Infarction. J Clin Sleep Med. 2011;07:616–21.

60. McEvoy RD, Antic NA, Heeley E, et al. CPAP for Prevention of Cardiovascular Events in Obstructive Sleep Apnea. N Engl J Med. 2016;375:919–31.

61. Peker Y, Glantz H, Eulenburg C, Wegscheider K, Herlitz J, Thunstrom E. Effect of Positive Airway Pressure on Cardiovascular Outcomes in Coronary Artery Disease Patients with Nonsleepy Obstructive Sleep Apnea. The RICCADSA Randomized Controlled Trial. Am J Respir Crit Care Med. 2016;194:613–20.

62. Peker Y, Thunstrom E, Glantz H, Eulenburg C. Effect of Obstructive Sleep Apnea and CPAP Treatment on Cardiovascular Outcomes in Acute Coronary Syndrome in the RICCADSA Trial. J Clin Med. 2020;9:4051.

63. Arzt M, Oldenburg O, Graml A, Schnepf J, Erdmann E, Teschler H, Schoebel C, Woehrle H, Investigators the S-X. Prevalence and predictors of sleep-disordered breathing in chronic heart failure: the SchlaHF-XT registry. ESC Heart Fail. 2022;9:4100–11.

64. Piccirillo F, Crispino SP, Buzzelli L, Segreti A, Incalzi RA, Grigioni F. A State-of-the-Art Review on Sleep Apnea Syndrome and Heart Failure. Am J Cardiol. 2023;195:57–69.

65. Bradley TD, Hall MJ, Ando S, Floras JS. Hemodynamic Effects of Simulated Obstructive Apneas in Humans With and Without Heart Failure. Chest. 2001;119:1827–35.

66. Jordan AS, McSharry DG, Malhotra A. Adult obstructive sleep apnoea. The Lancet. 2014;383:736–47.

67. Chadda KR, Fazmin IT, Ahmad S, Valli H, Edling CE, Huang CL-H, Jeevaratnam K. Arrhythmogenic mechanisms of obstructive sleep apnea in heart failure patients. Sleep. 2018;41:zsy36.

68. Levy P, Naughton MT, Tamisier R, Cowie MR, Bradley TD. Sleep apnoea and heart failure. Eur Respir J. 2022.

69. Wang H, Parker JD, Newton GE, Floras JS, Mak S, Chiu K-L, Ruttanaumpawan P, Tomlinson G, Bradley TD. Influence of Obstructive Sleep Apnea on Mortality in Patients With Heart Failure. J Am Coll Cardiol. 2007;49:1625–31.

70. Kaneko Y, Floras JS, Usui K, Plante J, Tkacova R, Kubo T, Ando S, Bradley TD. Cardiovascular Effects of Continuous Positive Airway Pressure in Patients with Heart Failure and Obstructive Sleep Apnea. N Engl J Med. 2003;348:1233–41.

71. Javaheri S, Javaheri S. Obstructive Sleep Apnea in Heart Failure: Current Knowledge and Future Directions. J Clin Med. 2022;11:3458.

72. Bradley TD, Logan AG, Kimoff RJ, et al. Continuous Positive Airway Pressure for Central Sleep Apnea and Heart Failure. N Engl J Med. 2005;353:2025–33.

73. Cowie MR, Woehrle H, Wegscheider K, et al. Adaptive Servo-Ventilation for Central Sleep Apnea in Systolic Heart Failure. N Engl J Med. 2015;373:1095–105.

74. Bradley TD, Logan AG, Lorenzi Filho G, et al. Adaptive servoventilation for sleep-disordered breathing in patients with heart failure with reduced ejection fraction (ADVENT-HF): a multicentre, multinational, parallel-group, open-label, phase 3 randomised controlled trial. Lancet Respir Med. 2024;12:153–66.

75. Wilcox I, McNamara S, Collins F, Grunstein R, Sullivan C. “Syndrome Z”: the interaction of sleep apnoea, vascular risk factors and heart disease. Thorax. 1998;53:S25–8.

76. Drager LF, Lopes HF, Maki-Nunes C, et al. The impact of obstructive sleep apnea on metabolic and inflammatory markers in consecutive patients with metabolic syndrome. PLoS ONE. 2010;5:e12065.

77. Punjabi NM, Shahar E, Redline S, Gottlieb DJ, Givelber R, Resnick HE, Sleep Heart Health Study Investigators. Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: the Sleep Heart Health Study. Am J Epidemiol. 2004;160:521–30.

78. Botros N, Concato J, Mohsenin V, Selim B, Doctor K, Yaggi HK. Obstructive sleep apnea as a risk factor for type 2 diabetes. Am J Med. 2009;122:1122–7.

79. Reichmuth KJ, Austin D, Skatrud JB, Young T. Association of sleep apnea and type II diabetes: a population-based study. Am J Respir Crit Care Med. 2005;172:1590–5.

80. Dorkova Z, Petrasova D, Molcanyiova A, Popovnakova M, Tkacova R. Effects of continuous positive airway pressure on cardiovascular risk profile in patients with severe obstructive sleep apnea and metabolic syndrome. Chest. 2008;134:686–92.

81. Drager LF, Togeiro SM, Polotsky VY, Lorenzi-Filho G. Obstructive Sleep Apnea: A Cardiometabolic Risk in Obesity and the Metabolic Syndrome. J Am Coll Cardiol. 2013;62:569–76.

82. Gottlieb DJ, Punjabi NM. Diagnosis and Management of Obstructive Sleep Apnea: A Review. JAMA. 2020;323:1389.

83. Giles TL, Lasserson TJ, Smith B, White J, Wright JJ, Cates CJ. Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2006.

84. Haentjens P, Van Meerhaeghe A, Moscariello A, De Weerdt S, Poppe K, Dupont A, Velkeniers B. The Impact of Continuous Positive Airway Pressure on Blood Pressure in Patients With Obstructive Sleep Apnea Syndrome: Evidence From a Metaanalysis of Placebo-Controlled Randomized Trials. Arch Intern Med. 2007;167:757–64.
85. Patil SP, Ayappa IA, Caples SM, Kimoff RJ, Patel SR, Harrod CG. Treatment of Adult Obstructive Sleep Apnea With Positive Airway Pressure An American Academy of Sleep Medicine Systematic Review, Meta-Analysis, and GRADE Assessment. J Clin Sleep Med. 2019;15:301–34.

86. Bratton DJ, Gaisl T, Wons AM, Kohler M. CPAP vs Mandibular Advancement Devices and Blood Pressure in Patients With Obstructive Sleep Apnea: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA. 2015;314:2280–93.

87. Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ, et al. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med. 2009;5:263–76.

88. Foster GD, Borradaile KE, Sanders MH, et al. A Randomized Study on the Effect of Weight Loss on Obstructive Sleep Apnea Among Obese Patients With Type 2 Diabetes: The Sleep AHEAD Study. Arch Intern Med. 2009;169:1619–26.

89. Lopez-Padros C, Salord N, Alves C, et al. Effectiveness of an intensive weight-loss program for severe OSA in patients undergoing CPAP treatment: a randomized controlled trial. J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med. 2020;16:503–14.

90. Blackman A, Foster GD, Zammit G, Rosenberg R, Aronne L, Wadden T, Claudius B, Jensen CB, Mignot E. Effect of liraglutide 3.0 mg in individuals with obesity and moderate or severe obstructive sleep apnea: the SCALE Sleep Apnea randomized clinical trial. Int J Obes. 2016;40:1310–9.

91. Dixon JB, Schachter LM, O'Brien PE, Jones K, Grima M, Lambert G, Brown W, Bailey M, Naughton MT. Surgical vs Conventional Therapy for Weight Loss Treatment of Obstructive Sleep Apnea: A Randomized Controlled Trial. JAMA. 2012;308:1142–9.
92. Powell-Wiley TM, Poirier P, Burke LE, et al. Obesity and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2021;143:e984–1010.

93. White DP. Pathogenesis of Obstructive and Central Sleep Apnea. Am J Respir Crit Care Med. 2005;172:1363–70.

94. Fudim M, Shahid I, Emani S, Klein L, Dupuy-McCauley KL, Zieroth S, Mentz RJ. Evaluation and Treatment of Central Sleep Apnea in Patients with Heart Failure. Curr Probl Cardiol. 2022;47:101364.

95. Khayat R, Pederzoli A, Abraham WT. Central Sleep Apnea in Heart Failure. US Cardiology. 2009;6(2):72–8.

96. Bradley TD, Floras JS. Sleep Apnea and Heart Failure: Part II: Central Sleep Apnea. Circulation. 2003;107:1822–6.

97. Kohnlein T. Central sleep apnoea syndrome in patients with chronic heart disease: a critical review of the current literature. Thorax. 2002;57:547–54.

98. Javaheri S, Parker TJ, Liming JD, Corbett WS, Nishiyama H, Wexler L, Roselle GA. Sleep Apnea in 81 Ambulatory Male Patients With Stable Heart Failure: Types and Their Prevalences, Consequences, and Presentations. Circulation. 1998;97:2154–9.

99. Sin DD, Fitzgerald F, Parker JD, Newton G, Floras JS, Bradley TD. Risk Factors for Central and Obstructive Sleep Apnea in 450 Men And Women with Congestive Heart Failure. Am J Respir Crit Care Med. 1999;160:1101–6.

100. Sin DD, Logan AG, Fitzgerald FS, Liu PP, Bradley TD. Effects of Continuous Positive Airway Pressure on Cardiovascular Outcomes in Heart Failure Patients With and Without Cheyne-Stokes Respiration. Circulation. 2000;102:61–6.

101. Lanfranchi PA, Braghiroli A, Bosimini E, Mazzuero G, Colombo R, Donner CF, Giannuzzi P. Prognostic Value of Nocturnal Cheyne-Stokes Respiration in Chronic Heart Failure. Circulation. 1999;99:1435–40.

102. Hare DL, Toukhsati SR, Johansson P, Jaarsma T. Depression and cardiovascular disease: a clinical review. Eur Heart J. 2014;35:1365–72.

103. Gaisl T, Bratton DJ, Kohler M. The impact of obstructive sleep apnoea on the aorta. Eur Respir J. 2015;46:532–44.

104. Cistulli PA, Gotsopoulos H, Sullivan CE. Relationship between craniofacial abnormalities and sleep-disordered breathing in Marfan's syndrome. Chest. 2001;120:1455–60.

105. Selby K, Gaisl T, Bennett DS. Prevalence of obstructive sleep apnea in joint hypermobility syndrome: a systematic review and meta-analysis. J Clin Sleep Med. 2019;15:293–9.

106. Lazea C, Bucerzan S, Crisan M, Al-Khozouz C, Miclea D, Sufanâ C, et al. Cardiovascular manifestations in Marfan syndrome. Med Pharm Rep. 2021;94:S25–S27.

107. Skiba MA, Islam RM, Bell RJ, Davis SR. Understanding variation in prevalence estimates of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update. 2018;24:694–709.

108. Zhang J, Ye J, Tao X, Lu W, Chen X, Liu C. Sleep disturbances, sleep quality, and cardiovascular risk factors in women with polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. Front Endocrinol. 2022;13:971604.

109. Wicken DEL. Overview of inherited metabolic disorders causing cardiovascular disease. J Inherit Metab Dis. 2003;26:245–57.

110. Rogers AJ, Xia K, Soe K, Sexias A, Sogade F, Hutchinson B, et al. Obstructive sleep apnea among players in the national football league: a scoping review. J Sleep Disord Ther. 2017;6:278.

111. Luyster FS, Dunn RE, Lauderdale DS, Carnethon MR, Tucker AM, Vogel RA, et al. Sleep-apnea risk and subclinical atherosclerosis in early-middle-aged retired National Football League players. Nat Sci Sleep. 2017;9:31–8.

112. Dunican IC, Walsh J, Higgins CC, Jones MJ, Maddison K, Caldwell JA, et al. Prevalence of sleep disorders and sleep problems in an elite super rugby union team. J Sports Sci. 2019;37:950–7.

113. Iso Y. Are sleep disorders a cause of sudden death during sports activities? Eur Soc Cardiol. 2021. Disponível em: https://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-19/are-sleep-disorders-a-cause-of-sudden-death-during-sports-activities.

114. Howarth NE, White AJ, Pearce AJ, Nowinski C, Cantu R, Ji C, et al. Obstructive sport apnea (OSA) and contact sports: a systematic review and meta-analysis. Sleep Epidemiol. 2022;2:100036.

115. Torquati L, Mielke GI, Brown WJ, Kolbe-Alexander T. Shift work and the risk of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis including dose-response relationship. Scand J Work Environ Health. 2018;44:229–38.

116. Huang G, Lee TY, Banda KJ, Pien LC, Jen HJ, Chen R, et al. Prevalence of sleep disorders among first responders for medical emergencies: a meta-analysis. J Glob Health. 2022;12:04092.
117. Lechat B, Appleton S, Melaku YA, Hansen K, McEvoy RD, Adams R, et al. Comorbid insomnia and sleep apnoea is associated with all-cause mortality. Eur Respir J. 2022;60:2101958.

118. Yang XH, Zhang BL, Cheng Y, Fu SK, Jin HM. Association of the coexistence of somnipathy and diabetes with the risks of cardiovascular disease events, stroke, and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis. J Am Heart Assoc. 2022;11:e024783.

DOENÇA DE FABRY: ASPECTOS CARDIOVASCULARES DE UMA DOENÇA DE DEPÓSITO LISOSSÔMICO

Aluisio Proença dos Santos;
Fabio de Jesus Ferreira Amaral;
Glória Elizabete dos Santos Braga;
Juliana Mendes de Mattos;
Manuel Dominguez de La Cruz;
Patricia Faversani Rodrigues Nunes;
Thiago Augusto Costa;
Isabela Martins Sgarbi Mancini;
Marcelo Augusto de Souza Maciel;
Carlos Arturo Molina Ospino

Resumo A Doença de Fabry é uma enfermidade genética rara, de herança ligada ao cromossomo X, causada pela deficiência ou ausência da enzima alfa-galactosidase A. Essa deficiência leva ao acúmulo progressivo de glicoesfingolipídeos, principalmente globotriaosilceramida (Gb3), em diversas células do organismo, incluindo endotélio vascular, cardiomiócitos e células do sistema nervoso. O comprometimento cardiovascular é uma das manifestações mais graves e comuns da Doença de Fabry, sendo uma importante causa de morbimortalidade nos pacientes afetados.No coração, o acúmulo de Gb3 pode levar a hipertrofia ventricular esquerda, disfunção diastólica, arritmias e cardiomiopatias. A apresentação clínica frequentemente se confunde com outras condições cardíacas mais prevalentes, dificultando o diagnóstico precoce. Em muitos casos, os sintomas cardíacos se manifestam antes mesmo do diagnóstico da doença, o que reforça a importância da suspeita clínica em indivíduos com histórico familiar, hipertrofia miocárdica inexplicada e sintomas multissistêmicos.A progressão do comprometimento cardíaco na Doença de Fabry pode culminar em insuficiência cardíaca e morte súbita. O envolvimento vascular também é significativo, com risco aumentado de acidente vascular cerebral e outras complicações isquêmicas. A ressonância magnética cardíaca e a biópsia endomiocárdica são ferramentas úteis no diagnóstico e acompanhamento do dano cardíaco.O tratamento específico com reposição enzimática ou chaperonas farmacológicas pode reduzir o acúmulo de Gb3 e atenuar as manifestações clínicas, especialmente quando iniciado precocemente. No entanto, a eficácia no controle das alterações cardiovasculares ainda é limitada em fases avançadas da doença, sendo fundamental o diagnóstico precoce e a abordagem multidisciplinar. A vigilância cardiológica contínua e individualizada é essencial para o manejo adequado dos pacientes com Doença de Fabry.

Palavras-chave: Doença de Fabry. Cardiopatias. Armazenamento de lipídios. Enzimas lisossômicas. Diagnóstico precoce

1. INTRODUÇÃO

A doença de Fabry (DF) é um distúrbio metabólico genético ligado ao cromossomo X, causado por variantes patogênicas no gene GLA, que resulta no armazenamento lisossomal de glicoesfingolipídios em muitas linhagens celulares. O mecanismo patogênico primário subjacente de sua fisiopatologia é a ausência ou atividade reduzida da enzima alfa-galactosidase A (α-Gal A). A atividade enzimática deficiente leva ao armazenamento lisossomal de globotriaosilceramida (Gb3), globotriaosilesfingosina (liso-Gb3) e outros glicoesfingolipídios. Como a função lisossomal é central na homeostase celular, a DF pode desencadear várias alterações sistêmicas. Órgãos que apresentam baixa renovação celular são os mais afetados, e seu envolvimento representa um importante fator prognóstico em pacientes com DF[1-3].

A gravidade da doença está relacionada ao grau de atividade enzimática residual, promovendo uma heterogeneidade fenotípica significativa. Muitas variantes de GLA sem sentido e truncadas foram identificadas, levando à ausência ou quase ausência de atividade enzimática em pacientes do sexo masculino, causando um fenótipo clássico com início na infância e envolvimento cardíaco, renal, vascular e do sistema nervoso central grave na idade adulta[1,3]. Pacientes com variantes genéticas associadas à atividade residual moderada de α-Gal A desenvolvem a doença mais tarde na vida (fenótipo de início tardio), geralmente com um

fenótipo mais brando caracterizado por envolvimento cardíaco prevalente ou isolado[1]. Em mulheres, a lionização e a inativação distorcida do cromossomo X determinam a heterogeneidade na atividade de α-Gal A e, consequentemente, armazenamento/disfunção celular. Portanto, as mulheres apresentam envolvimento sistêmico variável com características atípicas, gerando um atraso diagnóstico significativo[2,3].

2. FISIOPATOLOGIA DO ENVOLVIMENTO CARDÍACO

O envolvimento cardíaco é um importante determinante prognóstico e uma das principais causas de morbidade. A doença de Fabry foi classicamente descrita como uma cardiomiopatia de armazenamento, mas a fisiopatologia do dano cardíaco parece agora mais complexa e sustentada por vários mecanismos. O armazenamento de esfingolipídeos lisossomais ocorre em todas as linhas cardíacas, incluindo miócitos, fibroblastos, tecido de condução e células endoteliais, musculares lisas e endocárdicas[2]. Ditaranto et al[4] compararam achados de ressonância magnética cardíaca (RMC) e biópsia endomiocárdica e mostraram que o tamanho dos miócitos aumenta com o armazenamento e que as alterações histológicas precedem as alterações de imagem in vivo: hipertrofia dos miócitos antes da hipertrofia ventricular esquerda detectável (HVE), armazenamento antes da redução de T1 detectável e fibrose antes do realce tardio de gadolínio (RLT) detectável. Os autores também observaram que o T1 começa a diminuir e a HVE se desenvolve quando a área de miócitos vacuolados excede, respectivamente, 10% e 20% da área total.

Com o tempo, o armazenamento progressivo de glicoesfingolipídeos ativa vias secundárias de dano, incluindo morte celular programada, disfunção mitocondrial e inflamação[1,2]. O dano miocárdico progressivo resulta em piora da função diastólica e, em estágios avançados, disfunção ventricular esquerda sistólica com desenvolvimento de insuficiência cardíaca terminal na maioria dos casos graves[5]. A isquemia miocárdica determinada pela disfunção microvascular causa síndromes coronárias crônicas e agudas, contribuindo ainda mais para a deterioração da função cardíaca[1,2]. A fibrilação atrial e as arritmias ventriculares na DF são determinadas por uma interação complexa entre hipertrofia, fibrose, inflamação e isquemia[2].

O acúmulo de glicoesfingolipídeos nos átrios e no tecido de condução pode explicar a presença de intervalo PR encurtado nas fases iniciais e o desenvolvimento de bloqueio atrioventricular e arritmias com risco de vida na doença avançada. Além disso, uma desregulação induzida pelo armazenamento da estrutura e função dos canais iônicos cardíacos, demonstrada por estudos em células-tronco pluripotentes derivadas de indivíduos com DF, pode contribuir ainda mais para anormalidades no eletrocardiograma (ECG) e propensão à arritmia[2]. A disfunção do lisossomo também leva à endocitose e autofagia prejudicadas, com consequente disfunção mitocondrial e depleção energética celular. Além disso, o armazenamento de glicolipídios pode provocar dano oxidativo direto em elementos miofibrilares, ácido desoxirribonucleico e mitocôndrias. Essas vias metabólicas desordenadas podem, portanto, determinar processos apoptóticos e necróticos que levam à morte celular e formação de fibrose[6].

O armazenamento lisossomal, por sua vez, prejudica a função do retículo endoplasmático com subsequente aumento do estresse oxidativo e resposta de proteína desdobrada, um gatilho estabelecido de inflamação. O acúmulo de Gb3 e liso-Gb3 é capaz de induzir vias inflamatórias crônicas, juntamente com estresse oxidativo e autofagia prejudicada, enquanto a exposição de neoantígenos, a resposta proteica não dobrada e os glicolipídios diretos podem desencadear a ativação de células T natural killers, por meio das vias do receptor toll-like 4 e do fator de crescimento transformador beta. Esses mecanismos têm potencial de modular o espaço extracelular e aumentar a formação de fibrose, contribuindo assim para a remodelação adversa a longo prazo[6].

3. MANIFESTAÇÕES CARDÍACAS DA DOENÇA DE FABRY

As manifestações cardíacas da DF incluem hipertrofia ventricular e fibrose, espessamento ou regurgitação valvar, insuficiência cardíaca, angina, disritmias, anormalidades de condução cardíaca e morte súbita[7]. Sinais ou sintomas cardíacos foram relatados em 60% dos homens e 50% das mulheres, com uma idade média de início de cerca de 29 e 34 anos, respectivamente[8]. Os sintomas cardíacos foram os sintomas de apresentação da DF em 13% dos homens e 10% das mulheres[9]. Apesar das terapias disponíveis e do tratamento de suporte, o envolvimento cardíaco tem um grande impacto prognóstico, representando a principal causa de morte na DF[8-11].

3.1. Cardiomiopatia hipertrófica

A cardiomiopatia hipertrófica (CMH) é a principal manifestação cardíaca da DF[8]. A DF foi diagnosticada em 0,9% dos pacientes com CMH e, sendo uma doença tratável, deve ser sistematicamente descartada em todos os pacientes com CMH, seja por triagem direcionada da DF ou por um painel de genes da CMH mais amplo, incluindo o gene GLAO[12,13]. LGE inferolateral basal e o bloqueio bifascicular foram identificados como os preditores mais poderosos da DF em pacientes com CMH. Portanto, na sua presença, uma triagem direcionada da DF deve ser realizada, enquanto na sua ausência, um painel de genes da CMH seria o próximo passo mais apropriado no estudo etiológico da CMH[12].

3.1.1 Hipertrofia ventricular esquerda

A HVE foi encontrada em 43% dos homens e 26% das mulheres, surgindo mais cedo e progredindo mais rapidamente em homens do que em mulheres (idade média de início – cerca de 39 vs. 50 anos)[13,14]. A prevalência de HVE foi relatada como aumentando com a idade, ocorrendo em 76,9% dos pacientes com idade ≥ 75 anos[15]. O índice de massa do ventrículo esquerdo (VE) também aumentou com a idade e se correlacionou inversamente com a taxa de filtração glomerular estimada (TFGe)[16,17]. Em um fenótipo de início tardio com envolvimento cardíaco predominante, a HVE foi detectada em 73,1% dos homens e 19% das mulheres, com uma idade média no diagnóstico de 57 e 73 anos, respectivamente. A frequência e a gravidade da HVE também aumentaram com a idade[18].

Embora as alterações eletrocardiográficas da HVE possam ser anteriores à evidência de imagem da HVE em pacientes com doença de Fabry, a imagem cardíaca multimodal é útil para sugerir o diagnóstico de DF, para detectar HVE, assim como monitorar a progressão do envolvimento cardíaco e a resposta à terapia[18-20]. A ressonância magnética cardíaca (RMC) pode detectar o envolvimento cardíaco mesmo quando a gravidade da HVE é leve, permitindo reclassificar 21% dos pacientes com DF como tendo envolvimento cardíaco não reconhecido anteriormente[21]. É importante notar que estudos sugeriram que o aprendizado de máquina aplicado à arquitetura miocárdica 3D e à deformação obtida por RMC cardíaca pode apresentar maior capacidade de realizar o diagnóstico diferencial da causa da CMH[22].

A HVE secundária à DF é mais comumente concêntrica e simétrica. No entanto, outros padrões também podem ocorrer, incluindo hipertrofia septal assimétrica, hipertrofia excêntrica e hipertrofia apical[22,23]. Uma aparência binária da borda endocárdica do VE, conhecida como sinal binário", foi correlacionada com um padrão característico de compartimentalização de glicoesfingolipídeos no exame histológico e já foi considerada uma característica marcante da cardiomiopatia de Fabry[24]. Mais tarde, porém, foi descoberto que era um marcador não confiável da cardiomiopatia de Fabry, com uma sensibilidade estimada de 28% e uma especificidade de 80%, ocorrendo mais comumente em pacientes com HVE e em um estágio mais avançado da doença[25].

Músculos papilares proeminentes são uma característica da DF, enquanto anomalias dos músculos papilares, como deslocamento anterior dos músculos papilares anterolaterais ou inserção direta do músculo papilar na válvula mitral, são muito específicas para HCM[26,27]. De fato, a contribuição do músculo papilar para a massa do VE foi significativamente aumentada em pacientes de Fabry, com e sem HVE, em comparação aos controles[20]. Portanto, a inclusão da massa do músculo papilar no cálculo da massa do VE é recomendada para a detecção mais precoce de HVE em pacientes de Fabry, embora a exclusão dos músculos papilares pareça ser um melhor preditor de eventos cardíacos adversos, a exemplo de desfecho composto de taquicardia ventricular (TV), bradicardia que requer implantação de dispositivo, insuficiência cardíaca grave e morte cardíaca[28].

3.1.2 Armazenamento ventricular esquerdo, inflamação e fibrose

Nos segmentos basais inferolaterais do VE, o padrão de LGE intramiocárdico é observado na RMC em cerca de 50% dos pacientes de Fabry, o que se correlaciona histologicamente com fibrose de substituição focal[29-31]. Essa correlação é decorrente do aumento do estresse na interface do esqueleto fibroso do anel mitral e da parede média do VE e permite diferenciar DF de HCM sarcomérica, que resulta em LGE nos pontos de junção do ventrículo direito (VD), e amiloidose, que, muitas vezes, causa um padrão subendocárdico global de LGE[32,33]. Porém, esse padrão de LGE não é exclusivo de DF e também pode ser encontrado em miocardite, doença de Chagas e sarcoidose[34].

O padrão de LGE pode se desenvolver antes da HVE. Dados de um estudo relataram que 50% das mulheres não teriam sido identificadas com cardiomiopatia DF sem o auxílio de

imagens de LGE. A prevalência de DF em pacientes com padrão de LGE inexplicado foi relatada como 2,5%[35,36]. O sinal de pico duplo na taxa de deformação por imagem Doppler tecidual (TDI) – descrito como o primeiro pico acentuado no início da sístole, seguido pela queda rápida da taxa de deformação se aproximando de zero e o segundo pico durante o relaxamento isovolumétrico – identifica segmentos de LGE com 99% de sensibilidade e 93% de especificidade em pacientes com HCM, estenose aórtica e DF[37,38]. O rastreamento de manchas bidimensional também pode detectar LGE. A deformação longitudinal global (GLS) do VE é menor em pacientes com LGE e a deformação sistólica longitudinal reduzida no segmento posterolateral identifica LGE com 90% de sensibilidade e 97% de especificidade[39].

Foi sugerido que a ausência de alterações do segmento ST ou da onda T no eletrocardiograma poderia quase excluir o LGE na DF. Embora o LGE tenha sido associado à depressão do segmento ST e ondas T negativas, ele foi registrado em 17,8% dos pacientes sem depressão do segmento ST e 13,4% dos pacientes sem ondas T negativas em uma grande coorte de pacientes com DF de início tardio com envolvimento cardíaco predominante. Em pacientes com DF e LGE inferolateral basal, os níveis de troponina e os valores de T2 estão aumentados, sugerindo que o LGE também pode representar inflamação[40].

Foi demonstrado que o LGE está relacionado ao aumento da troponina de alta sensibilidade, sendo proposto que valores normais de troponina de alta sensibilidade, em combinação com ECG e ecocardiograma normais, indicam que a cardiomiopatia FD é improvável. Valores elevados de troponina de alta sensibilidade indicam cardiomiopatia FD avançada, enquanto valores limítrofes devem resultar em uma análise completa, incluindo RMC. Pacientes com aumento da troponina de alta sensibilidade também apresentaram redução da espessura da parede do VE e da fração de ejeção, sugerindo progressão da cardiomiopatia[41]. Marcadores inflamatórios elevados, como interleucina-6 e fator de necrose tumoral, também foram associados ao aumento da carga da doença (HVE e fibrose)[42].

Segundo dados de outro estudo, o LGE na parede inferolateral basal pode ser associado a T2 alto na parede inferolateral basal e global – que foi relacionado ao aumento da troponina e do pró-hormônio N-terminal do peptídeo natriurético cerebral (NT-proBNP), ao comprometimento do GLS e à anormalidades eletrocardiográficas (PR longo, bloqueio completo do ramo, critérios de voltagem da HVE, QTc longo e inversão da onda T), com piora clínica prevista após 1 ano (índice de estabilização de Fabry > 20%)[43].

As regiões LGE, por sua vez, indicaram captação focal de 18F-FDG, apoiando ainda mais a noção de que o LGE representa inflamação[44]. A captação focal de 18F-FDG foi observada antes do desenvolvimento de LGE em mulheres FD, em associação a uma pseudonormalização do tempo T1, sugerindo um estágio intermediário de cardiomiopatia de Fabry, e em 50% dos pacientes antes da HVE, sendo associada a menor GLS do VE[45,46]. No início da terapia de reposição enzimática (TRE), o LGE não foi associado a nenhuma melhora na massa do VE, na tensão do VE e na capacidade de exercício[47]. Por outro lado, foi relacionado a um maior risco de arritmias ventriculares e morte cardíaca súbita (MSC)[48,49] e o aumento anual da fibrose foi o único preditor independente de arritmias ventriculares[48].

A DF também foi associada ao baixo tempo T1 nativo na RMC, atribuído ao acúmulo intracelular de glicoesfingolipídeos[50]. Em pacientes com DF sem HVE, o T1 baixo foi encontrado em 40% dos casos, sendo associado a anormalidades no ECG e pior espessura e massa da parede do VE, tamanho do AE, razão E/E', GLS do VE e strain longitudinal inferolateral, GLS do VE por rastreamento de características, LGE e pior Índice de Gravidade de Mainz (MSSI) e piora clínica (Índice de Estabilização de Fabry > 20%)[51-55]. Na DF com HVE, o T1 correlacionou-se inversamente com a massa do VE e em pacientes com HVE, o tempo T1 nativo baixo diferencia com precisão a DF de outras causas de HVE, já que tempos T1 baixos são observados apenas na sobrecarga de ferro. A pseudonormalização ou elevação de T1 na parede inferolateral do VE foi correlacionada com a presença de LGE[50]. Em pacientes com DF e hipertrofia do VD, T1 baixo também foi encontrado no VD[56].

Nordin et al[57] propuseram três estágios de envolvimento cardíaco na DF:

- estágio de armazenamento com tempos T1 nativos normais ou baixos sem HVE;
- estágio de inflamação e hipertrofia dos miócitos com tempos T1 nativos baixos, inflamação, LGE, elevação crônica da troponina, com HVE em homens e sem HVE em mulheres; e
- estágio de fibrose e comprometimento com pseudonormalização dos tempos T1 nativos, LGE extenso, HVE, elevação da troponina e NT-proBNP, disfunção do VE e insuficiência cardíaca.

Em estágios avançados da DF, há afinamento e acinesia da parede posterior basal, o que pode resultar em HVE assimétrica e se correlaciona histologicamente com fibrose. O afinamento da parede posterior basal foi encontrado para preceder a insuficiência cardíaca grave – correspondente a classe III da New York Heart Association (NYHA) – e morte cardíaca. A relação espessura do septo do VE/parede posterior > 1,3, 1,5 ou 1,7 precedeu a insuficiência cardíaca classe III da NYHA e a morte cardíaca em 4,0; 3,8 ou 3,4 e 4,7; 4,5 ou 4,1 anos, respectivamente[58].

3.1.3 Função ventricular esquerda

A função diastólica é anormal em 69,4% dos portadores de HVE e 63% dos portadores de RTG[59]. A disfunção diastólica ocorre mais comumente como um relaxamento anormal ou um padrão pseudonormal e tem sido associada à presença de RTG e correlacionada com NT-proBNP[60,61]. A disfunção sistólica do VE com redução da fração de ejeção é rara (6,7%), ocorrendo em estágios avançados da cardiomiopatia de Fabry avançada[62].

A disfunção sistólica e diastólica do VE pode, no entanto, ser detectada antes do desenvolvimento de HVE, não apenas pelo TDI, mas também pelo speckle-tracking[63-65]. A deformação longitudinal do VE, circunferencial e radial foi reduzida no estágio pré-hipertrófico. A deformação longitudinal segmentar basal, por sua vez, é prejudicada, mesmo quando a espessura da parede do VE é normal. A taxa de deformação, durante o relaxamento isovolumétrico; a razão entre a velocidade da onda E transmitral; e a taxa de deformação durante o relaxamento isovolumétrico demonstraram diferenciar os pacientes com DF dos controles, independentemente da HVE[64-67].

A ecocardiografia de deformação também mostrou que a dispersão mecânica é maior em pacientes com DF e HVE do que em pacientes com DF sem HVE ou controles saudáveis[68]. Um padrão de preservação apical na deformação longitudinal também foi descrito na DF, de forma semelhante à amiloidose[69]. Além disso, a perda do gradiente de deformação circunferencial normal da base ao ápice foi sugerida como um padrão de deformação do VE específico da cardiomiopatia de Fabry, em oposição à HCM não obstrutiva, que foi associada a uma deformação circunferencial global mais alta e a um gradiente normal da base ao ápice[70].

3.1.4 Obstrução ventricular esquerda

Pode ocorrer obstrução no trato de saída do VE (LVOT), mas HVE maciça envolvendo os músculos papilares foi relatada como causadora de obstrução médio-ventricular[71]. A obstrução em repouso é rara, mas pode ser provocada pelo exercício em 43% dos pacientes, contribuindo para a insuficiência cardíaca[72]. Durante o exercício, os pacientes com DF apresentam menor aumento do volume sistólico do que os controles saudáveis, sendo a razão E/E' o preditor independente da alteração induzida pelo exercício no volume sistólico[73].

3.1.5 Envolvimento do ventrículo direito

A hipertrofia do VD ocorre em 31 a 71% dos pacientes[74,75]. A função sistólica do VD em pacientes com cardiomiopatia de Fabry tende a ser preservada[75]. Porém, a deformação sistólica global e da parede livre do VD pode ser reduzida, apesar da função normal na ecocardiografia convencional, e a disfunção sistólica do VD tem sido associada à espessura da parede do VD e à fibrose[76]. Embora a hipertrofia do VD e os índices de função sistólica do VD (TAPSE e S') tenham mostrado associação significativa com eventos clínicos, eles não foram identificados como preditores independentes de sua ocorrência[77].

3.1.6 Envolvimento atrial

A deposição de glicolipídios nos átrios pode causar dilatação atrial, que é comum em pacientes com HVE e fibrose. Uma redução da taxa de deformação sistólica e diastólica precoce do átrio esquerdo (AE) foi observada em pacientes com HVE, mas a deformação sistólica do AE foi diminuída mesmo antes da HVE[78]. A deformação longitudinal atrial máxima foi inversamente associada à pontuação de Fazekas de lesões da substância branca cerebral, mesmo após o ajuste para o índice de massa do VE[79]. A dilatação atrial está associada à ocorrência de fibrilação atrial, que também contribui para a insuficiência cardíaca[80].

3.1.7 Insuficiência cardíaca

A hipertrofia ventricular e a fibrose resultam em disfunção diastólica e sistólica, que juntamente com disritmias e distúrbios de condução, doença valvar e isquemia miocárdica, contribuem para a insuficiência cardíaca. Dispneia ou insuficiência cardíaca foram relatadas em

19,7% das mulheres não tratadas e 19,4% dos homens não tratados. A prevalência de insuficiência cardíaca aumenta com a idade, ocorrendo em 34,6% dos pacientes com idade ≥ 75 anos[81].

Em um fenótipo de início tardio, com envolvimento cardíaco predominante, a insuficiência cardíaca foi encontrada em 32,9% dos homens e 14,8% das mulheres e a sobrevida média livre de insuficiência cardíaca foi de 64 e 76 anos, respectivamente. A frequência de insuficiência cardíaca também aumentou com a idade. Os níveis de NT-proBNP foram correlacionados com a classe de sintomas, massa do VE, razão E/E' e tamanho do AE, atingindo valores mais elevados em pacientes com HVE, disfunção diastólica e RTG[81].

Insuficiência cardíaca grave (classe NYHA ≥ III) foi relatada em 10% dos pacientes com DF. Sua incidência anual foi de 1,62 por 100 pessoas-ano, e a idade e a MSSI foram preditores independentes de seu desenvolvimento[82].

3.2 Disritmias e distúrbios da condução cardíaca

Como consequência de disritmias e distúrbios de condução cardíaca, os pacientes com doença de Fabry podem apresentar sintomas como palpitações e síncope. Palpitações foram relatadas em 15,3% e 21,3% dos pacientes masculinos e femininos com doença de Fabry não tratados, enquanto síncope foi relatada, respectivamente, em 5,6% e 2,4%[16].

3.2.1 Bradicardia, incompetência cronotrópica e distúrbios da condução cardíaca

O envolvimento do sistema nervoso autônomo por DF pode resultar em uma variabilidade reduzida da frequência cardíaca em pacientes pediátricos do sexo masculino, refletindo uma redução na estimulação parassimpática do coração[83].

O acúmulo de GB3 nas células do sistema de condução cardíaca é constante em homens e variável em mulheres, devido à inativação do cromossomo X[84]. Em um estágio inicial, pode levar à condução atrioventricular (AV) acelerada, que se manifesta como um intervalo PR curto[84,85]. Embora haja relatos de casos sobre DF com intervalo PR curto e vias acessórias, a condução AV aumentada em vez da pré-excitação ventricular é a causa mais provável do intervalo PR curto[86]. O intervalo PR curto foi identificado em pacientes com DF nos quais a pré-excitação promovida pelas vias acessórias foi excluída[87].

Além disso, uma normalização do intervalo PR foi registrada com TRE[88]. Da mesma forma, na cardiomiopatia de armazenamento de glicogênio PRKAG2, o intervalo PR curto foi causado diretamente pelo armazenamento de glicogênio dentro e ao redor do nó AV, sendo revertido pela depleção de glicogênio no coração[89]. Embora característico, o intervalo PR curto não é comum e foi encontrado em somente em14% dos pacientes com DF[90].

À medida que a DF progride, o acúmulo de GB3 e a fibrose levam ao desenvolvimento de bloqueios AV e de ramo e disfunção do nó sinusal, o que pode exigir um marcapasso. Bradicardia em repouso é comum (72%)[91-94]. Incompetência cronotrópica com exercício, causada pela disfunção nervosa autonômica, também pode ocorrer e contribuir para a insuficiência cardíaca. Portanto, o teste de esforço ou o teste de esforço cardiopulmonar podem ser úteis no diagnóstico diferencial de dispneia[94,95]. Eventos bradiarrítmicos foram relatados em 23% dos pacientes e foram associados à idade, massa do VE, fração de ejeção e deformação do AE[96].

Houve também uma correlação positiva entre a massa do VE na RMC e a duração do QRS. A duração do intervalo PR > 200 ms foi relatada em 3% e a duração do intervalo QRS > 120 ms em 9%. As durações dos intervalos PR e QRS aumentaram com a idade e foram identificadas como preditores independentes da necessidade de um marcapasso. Em um fenótipo de início tardio com envolvimento cardíaco predominante, o bloqueio bifascicular foi relatado em 25,3% dos homens e 5,7% das mulheres, com uma idade média no diagnóstico de 62 anos em homens e 78 anos em mulheres. O bloqueio AV completo foi encontrado em 12,7% dos homens e 1,6% das mulheres, com uma idade média no diagnóstico de 60 anos em homens e 79 anos em mulheres. A frequência de bloqueios de ramo e bloqueio AV completo aumentou com a idade, bem como a duração do intervalo QRS[97].

3.2.2 Taquidisritmias

A deposição de GB3 nos átriose a fibrose subsequente, juntamente com a disfunção diastólica e VE e dilatação atrial, são os mecanismos propostos para o desenvolvimento da fibrilação atrial, que foi relatada em 3% dos pacientes com DF[80,93]. Outro estudo relatou que 3,9% dos pacientes tinham fibrilação atrial persistente e 13,3% tinham fibrilação atrial paroxística, e a idade foi o único preditor independente dessa disritmia[80]. Sua incidência anual foi relatada como

1 por 100 pessoas-ano e a idade e a massa do VE foram preditores independentes de seu desenvolvimento[82].

Um estudo de 1448 pacientes com Fabry não tratados mostrou arritmias ventriculares em 13% dos homens e 20% das mulheres[98], enquanto em estudo posterior, uma TV não sustentada foi relatada em 21%, a TV sustentada em apenas 1% e bradicardia exigindo dispositivo em 6% dos pacientes com Fabry,durante um acompanhamento médio de 3,6 anos, sugerindo um maior impacto de eventos clínicos bradiarrítmicos[99]. O acúmulo de GB3 no sistema de condução cardíaco foi relatado em pacientes com DF que apresentam TV na ausência de HVE, sugerindo que os depósitos de GB3 podem precipitar TV[100]. Porém, o principal mecanismo de TV sustentada na DF parece ser a reentrada relacionada à fibrose miocárdica[101].

De fato, o aumento anual da fibrose durante o acompanhamento foi identificado como o único preditor independente de arritmias ventriculares malignas[48]. Resultados de outro estudo constataram que a MSC ocorreu apenas em pacientes com TV e LGE documentados[102]. Uma revisão sistemática da literatura identificou idade, sexo masculino, HVE, LGE e TV não sustentada como fatores de risco associados a eventos de MSC[49].

Danos no nervo simpático, demonstrados por defeitos de MIBG na parede inferolateral, ocorrem em pacientes com DF sem LGE. Em pacientes com LGE, os defeitos de MIBG são maiores do que as áreas de LGE, sugerindo que os danos no nervo simpático precedem a fibrose miocárdica[103]. Por isso, o MIBG pode ter um papel único na avaliação do risco de arritmia ventricular e MSC[18].

As disritmias ocorrem especialmente em estágios avançados da doença. Os registradores de loop implantáveis (ILR) revelaram disritmias relevantes, incluindo quatro episódios de assistolia, sete de bradicardia, cinco de fibrilação atrial paroxística e cinco de TV (três sustentadas e duas não sustentadas) em 16 pacientes com cardiomiopatia avançada, sem anormalidades no Holter, acompanhados por uma mediana de 1,2 anos. Essas descobertas levaram a novas decisões de tratamento (implantação de marcapasso ou CDI, anticoagulação e interrupção dos betabloqueadores) em mais da metade deles[102,104].

3.2.3 Dispositivos cardíacos

Em um estudo, a taxa anual de implantação de dispositivo cardíaco foi estimada em 1,90 por 100 pessoas-ano. O marcapasso foi necessário em 12,5% dos pacientes, como resultado de bloqueios AV ou disfunção do nó sinusal, e um cardioversor-desfibrilador implantável (CDI) foi colocado em 4,2%, devido à TV não sustentada. A idade no diagnóstico de DF e a idade na última visita de acompanhamento foram associadas a um risco aumentado de anormalidades de ritmo/condução que requerem dispositivo cardíaco[105].

A incidência anual de implantação de dispositivo cardíaco para o tratamento de bradicardia foi de 1,07 por 100 pessoas/ano e a idade e a duração do QRS foram preditores da implantação do dispositivo[82]. Evidências indicam uma incidência cumulativa de 5 anos de implantação de marcapasso de 8%, que é mais de 25 vezes maior do que na população em geral[93]. Pacientes com dispositivos eram mais velhos, tinham maior massa VE, mais tecido cicatricial e maior tamanho atrial. Uma indicação de classe I para implantação de dispositivo foi encontrada em 92% dos pacientes com marcapassos permanentes, mas em apenas 28% dos pacientes com CDI. Além disso, mais 44% dos pacientes tiveram CDI inserido para prevenção primária fora da orientação atual[106].

4. TERAPIAS ESPECÍFICAS PARA DOENÇA DE FABRY

Os tratamentos específicos para DF incluem terapia de reposição enzimática (TRE) e o migalastate – uma chaperona farmacológica, enquanto novas abordagens terapêuticas estão em desenvolvimento[107].

4.1 Terapia de reposição enzimática

A terapia de reposição enzimática (TRE) é administrada intravenosamente quinzenalmente, sendo indicada em pacientes sintomáticos com diagnóstico estabelecido de DF. A TRE mudou a história natural da DF e melhorou a qualidade de vida, por meio do tratamento eficaz da dor neuropática, manifestações gastrointestinais, além da intolerância ao calor e ao exercício. Estudos de acompanhamento de longo prazo e dados de registro mostram que a TRE atrasa a progressão da doença cardíaca e reduz a taxa de eventos cardiovasculares[108-111].

Evidências sugerem que a HVE pode ser prevenida pelo tratamento precoce e a regressão da HVE leve foi relatada em pacientes com fenótipos clássicos e cardíacos, embora as evidências para variantes de DF cardíaca de início tardio sejam limitadas. Na DF cardíaca

avançada, a resposta à TRE é ruim, sem dados sugerindo qualquer efeito na fibrose miocárdica e na progressão da HVE[108-111]. Vários fatores influenciam a resposta cardíaca à TRE, incluindo fenótipo, sexo, momento e dosagem da TRE e desenvolvimento de anticorpos antidrogas (ADA) contra α-Gal A exógena[108-110,112].

4.2 Terapia de acompanhante

Moléculas de chaperona são iminoaçúcares administrados oralmente, que se ligam ao domínio catalítico de α-Gal A e promovem seu dobramento e transporte adequados para o lisossomo. Em doses mais altas podem atuar como inibidores de α-Gal A. A molécula de chaperona migalastate é aprovada para administração em dias alternados em pacientes adultos com variantes GLA amenizáveis, definidas pela presença de atividade residual de α-Gal A de pelo menos 3% do normal e um aumento na atividade de pelo menos 20% na presença de 20 μM de migalastate em linfócitos cultivados de pacientes[113].

Ensaios clínicos e estudos de extensão abertos mostraram que o tratamento com migalastate foi associado a uma diminuição significativa no índice de massa ventricular esquerda[113]. Porém, dados do mundo real mostraram uma discrepância significativa entre a amenabilidade in vitro prevista e o aumento efetivo in vivo na atividade de α-Gal A e resposta clínica em algumas variantes genéticas. Isso pode estar relacionado a limitações intrínsecas do teste de amenabilidade in vitro e possíveis efeitos inibitórios dependentes da dosagem do migalastate. Esses dados sugerem que a resposta bioquímica e clínica à terapia com chaperona deve ser monitorada para confirmar a eficácia clínica[114].

4.3 Gestão de complicações cardíacas e monitoramento

Além das terapias específicas para DF, as terapias convencionais são necessárias para controlar suas manifestações cardiovasculares. Nesse caso, o monitoramento clínico é essencial para avaliar a progressão da doença e requer uma abordagem multidisciplinar. A progressão pode ser variável entre os órgãos de pacientes recebendo TRE, devido a vias secundárias específicas de dano e resposta variável à terapia de diferentes tecidos. Consequentemente, um sistema de pontuação clínica multiparamétrica foi validado[115].

O papel do liso-Gb3 no monitoramento da evolução da doença e eficácia do tratamento ainda é motivo de discussão, embora novos biomarcadores, incluindo microRNAs e isoformas liso-Gb3, estejam sob investigação. O uso de novas técnicas de RMC no monitoramento da DF é promissor. Um estudo mostrou que em pacientes não submetidos a TRE, 1 ano de TRE atenuou a redução de T1, com pequenas reduções na espessura máxima da parede e estabilização do índice de massa ventricular esquerda. Porém, em pacientes com doença avançada e TRE estabelecida, a RMC mostrou um aumento de 1 ano de T2 na área de LGE e piora da deformação longitudinal global[116].

5. ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS INOVADORAS NA DOENÇA DE FABRY

5.1 Mitocôndrias

A disfunção mitocondrial na DF geralmente se manifesta como um declínio na função da cadeia respiratória mitocondrial, déficits bioenergéticos e superprodução de ROS, que estimulam a disfunção celular e promovem a progressão da doença. O direcionamento desses defeitos mitocondriais oferece um potencial promissor para intervenção terapêutica no tratamento da doença. Por exemplo, o tratamento com coenzima Q10 (CoQ10), envolvido tanto na eliminação de ROS quanto na produção de ATP mitocondrial, foi relatado para aliviar a disfunção mitocondrial e reduzir a produção de ROS em macrófagos Gaucher e fibroblastos derivados de pacientes NP-C[117-119]. Análogo sintético da CoQ10, a idebenona tem gerado interesse na terapêutica mitocondrial por sua capacidade de atuar como antioxidante e facilitar a transferência de elétrons para o complexo III da cadeia respiratória mitocondrial, contornando as deficiências do complexo I[120]. Esse mecanismo pode ser benéfico para tratar distúrbios mitocondriais associados a defeitos nas enzimas da cadeia respiratória em DF e outros doenças de depósito lisossomal (DAL)[121,122].

O EPI-743, outro potente análogo da CoQ10 desenvolvido para tratar doenças mitocondriais hereditárias, também mostrou resultados promissores na melhoria da função mitocondrial e do metabolismo energético celular, visando enzimas oxidorredutases importantes, como NAD (P) H: quinona oxidorredutase 1. Isso, por sua vez, restaura os níveis de glutationa, encontrados alterados nos DALs e melhora o status redox mitocondrial[123-126]. A elamipretida, também conhecida como SS-31, é um tetrapeptídeo direcionado às mitocôndrias, que se

mostrou promissor terapêutico na restauração da função mitocondrial e bioenergética em diversos contextos clínicos, incluindo cardiomiopatias, doenças inflamatórias e distúrbios mitocondriais[127-133]. A elamipretida se liga e estabiliza a cardiolipina, um fosfolípido crucial para a montagem e funcionamento ideais da cadeia respiratória mitocondrial. Consequentemente, essa interação leva a uma redução na produção de ROS mitocondrial, aumento da fosforilação oxidativa e aumento da produção de ATP[133,134].

Além disso, a suplementação de tiamina, servindo como cofator tanto para o complexo piruvato desidrogenase mitocondrial quanto para as enzimas do ciclo do TCA, apresenta uma abordagem promissora que justifica uma exploração mais aprofundada. A capacidade da tiamina de estimular a fosforilação oxidativa mitocondrial e aumentar a eficiência da produção de ATP tem um significado particular, dadas as altas taxas glicolíticas e a diminuição da fosforilação oxidativa observada em células de camundongos e pacientes com DF[135-138].

5.2 Antioxidantes

Cada vez mais, o estresse oxidativo é reconhecido como fundamental na patogênese das DALs, incluindo DF. Esse estresse pode desencadear respostas inflamatórias e fibrose, ambas correlacionadas com a progressão da doença e danos aos órgãos[139]. Pesquisas indicam que intervenções voltadas para a redução do estresse oxidativo podem oferecer caminhos terapêuticos promissores para o gerenciamento dessas doenças. Antioxidantes como a N-acetilcisteína (NAC) são conhecidos por normalizar a produção de citocinas pró-inflamatórias em fibroblastos NP-C, potencialmente por meio da restauração do tráfego e mitigação do estresse oxidativo. O antioxidante GSH demonstrou eficácia na atenuação do estresse oxidativo em modelos in vitro de DF renal, enquanto a suplementação de ascorbato diminuiu a hiperperfusão cerebral em pacientes com DF submetidos a TRE[140,141]. O efeito da TRE pode ser aumentado com o uso adjuvante de antioxidantes como vitamina E e ticlopidina, sugerindo que uma abordagem multifacetada pode ser benéfica para pacientes com DF[142-144].

Nanopartículas com propriedades antioxidantes, como a ceria-zircônia revestida com polietilenoglicol, demonstraram sua capacidade de reduzir o acúmulo de glicolipídios, atenuar o estresse oxidativo e reduzir a produção de citocinas pró-fibróticas em células epiteliais e podócitos derivados de pacientes com DF, indicando um papel potencial para tais nanotecnologias no tratamento de DF. Da mesma forma, as nanopartículas de β-ciclodextrina mostraram eficácia na redução do acúmulo de colesterol e na mitigação do estresse oxidativo mitocondrial[145].

6. ESTRATÉGIAS NUTRICIONAIS NO MANEJO DA DOENÇA DE FABRY

6.1 Dieta cetogênica

Conhecida por aumentar os corpos cetônicos como beta-hidroxibutirato e acetoacetato, a dieta cetogênica pode ser considerada um complemento nutricional para pacientes com DF e outros DALs. Estudos associaram essa dieta a níveis séricos mais baixos de marcadores de estresse oxidativo, como malondialdeído (MDA) e 8-OHdG[146]. Foi sugerido um papel imunomodulador para a suplementação de dieta cetogênica e cetona, principalmente de beta-hidroxibutirato. Isso é evidenciado pela redução dos níveis séricos de citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas em pacientes e modelos animais com inflamação crônica, correlacionando-se com benefícios cardiovasculares[147,148].

Vários mecanismos foram propostos para os efeitos benéficos da DK, incluindo a modulação das vias de sinalização inflamatória, como NF-κB, inflamassoma NLRP3 e a via da proteína quinase ativada por mitógeno/quinase regulada por sinal extracelular (MAPK / ERK), todas relatadas como alteradas na DF e outros DALs[149-153]. Além disso, a dieta cetogênica tem sido associada à melhora da função mitocondrial e da produção de ATP[154]. Porém, a dieta cetogênica prolongada em tem sido associada à redução da biogênese mitocondrial e a problemas de saúde, incluindo complicações cardíacas e distúrbios metabólicos, ressaltando a necessidade de pesquisas mais abrangentes e aplicação cuidadosa em intervenções dietéticas de longo prazo[155].

6.2 Suplementação de acetil-dl-leucina

A acetil-dl-leucina, um derivado do aminoácido de cadeia ramificada leucina, demonstrou benefícios terapêuticos em vários LSDs. A administração pré-sintomática em modelos animais da doença NP-C e gangliosidose GM2 (doença de Sandhoff) não apenas atrasou a progressão da doença, mas também prolongou a vida útil, sugerindo um papel

modulador na progressão da doença. Também demonstrou regular positivamente a subunidade piruvato desidrogenase E1-alfa, que está associada a um aumento da conversão de piruvato em acetil-CoA, enquanto regula negativamente a piruvato desidrogenase quinase 2, a enzima responsável por sua inativação[156]. Isso leva a um aumento do influxo de acetil-CoA no ciclo do TCA, aumentando a fosforilação oxidativa mitocondrial e a produção de ATP[157]. Estudos destacaram a eficácia da acetil-dl-leucina, especialmente seu l-enantiômero, no alívio de diferentes sintomas em pacientes com gangliosidose NP-C e GM2[156,158]. Além disso, a combinação de acetil-dl-leucina com terapia de redução de substrato mostrou efeitos sinérgicos, melhorando os resultados terapêuticos em modelos animais e pacientes com NP-C[156].

6.3 Suplementação de ácidos graxos ômega-3

A intervenção nutricional envolvendo ácidos graxos ômega-3, como ácido eicosapentaenoico (EPA), ácido docosaexaenoico (DHA) e ácido alfa-linolênico (ALA), exerce efeitos benéficos em condições clínicas associadas à inflamação crônica e fibrose[159,160]. Em estudos em humanos, a suplementação de ômega-3 foi associada a biomarcadores séricos mais baixos de inflamação e fibrose cardíaca em pacientes com IC isquêmica e naqueles que sofreram infarto agudo do miocárdio[161,162]. Evidências também relataram uma associação entre a diminuição do remodelamento do VE e a melhora da função sistólica, indicando potenciais benefícios clínicos para a saúde cardiovascular. Pesquisas, por sua vez, revelaram que DHA e ALA podem inibir o canal KCa3.1, que está envolvido na remodelação cardíaca e fibrose[163,164]. Essa abordagem oferece possibilidades terapêuticas em diferentes LSDs, onde distúrbios na função do canal KCa3.1 têm sido observados. Na DF, as alterações funcionais do KCa3.1 afetam os fibroblastos e as células endoteliais e estão associadas à fibrose e disfunção endotelial[165]. Em NP-C e GD, a função alterada de KCa3.1 está ligada a respostas imunes e inflamação[165-167].

6.4 Ingestão de flavonoides

Pesquisas indicam o potencial terapêutico da ingestão de flavonoides no tratamento de doenças inflamatórias e fibróticas, principalmente por meio da inibição do inflamassoma MyD88/NF-κB, NLRP3 e das vias de sinalização MAPK/ ERK168-170[168-170]. A ingestão total de flavonoides se correlaciona inversamente com marcadores inflamatórios plasmáticos, como proteína C reativa sérica e citocinas inflamatórias circulantes. Estudos em modelos animais de IC também destacaram as propriedades antifibróticas da suplementação de flavonoides, como na redução da fibrose cardíaca, melhorando assim a função cardíaca[171,172].

Este efeito é obtido modulando a via de sinalização TGF-β/SMAD e ativando os reguladores de informação silenciosos 1 e 5[172-174]. Estudos in vitro também mostram que os flavonoides podem atenuar a ativação de fibroblastos cardíacos induzidos por Ang-II e a produção de MEC, indicando um papel potencial na modulação das respostas fibrogênicas associadas ao RAS[175,176].

A quercetina, um flavonoide dietético, tem sido estudada por seus benefícios cardiovasculares[177]. Ela atenua a hipertrofia cardíaca e a fibrose em modelos de camundongos com IC, aumentando o metabolismo, a dinâmica e a biossíntese da energia mitocondrial[178]. Pesquisas em mitocôndrias isoladas de cérebros e corações de ratos indicam que os flavonoides, incluindo a quercetina, reduzem a produção de ROS mitocondriais visando os principais componentes da cadeia respiratória, especificamente o complexo I e o complexo citocromo c-cardiolipina. Esses mecanismos são promissores para lidar com distúrbios mitocondriais e energéticos associados à DF. Além disso, o chá verde rico em flavonoides, usado junto com a TRE, demonstrou eficácia na redução do estresse oxidativo em pacientes com DF, evidenciado por níveis reduzidos de marcadores de estresse oxidativo como MDA e heme-oxigenase-1[179].

REFERÊNCIAS

1. Pieroni M, Namdar M, Olivotto I, Desnick RJ. Anderson-Fabry disease management: role of the cardiologist. Eur Heart J 2024;45: 1395–1409.

2. Pieroni M, Moon JC, Arbustini E, Barriales-Villa R, Camporeale A, Vujkovac AC et al. Cardiac involvement in Fabry disease: JACC review topic of the week. J Am Coll Cardiol 2021;77:922–936.

3. Ortiz A, Germain DP, Desnick RJ, Politei J, Mauer M, Burlina A et al. Fabry disease revisited: management and treatment recommendations for adult patients. Mol Genet Metab 2018;123:416–427.

4. Ditaranto R, Leone O, Lovato L, Niro F, Cenacchi G, Papa V et al. Correlations between cardiac magnetic resonance and myocardial histologic findings in Fabry disease. JACC Cardiovasc Imaging 2023; 16:1629–1632.

5. Meucci MC, Lillo R, Del Franco A, Monda E, Iannaccone G, Baldassarre R et al. Prognostic implications of the extent of cardiac damage in patients with Fabry disease. J Am Coll Cardiol 2023;82:1524–1534.

6. Pieroni M, Ciabatti M, Graziani F, Camporeale A, Saletti E, Lillo R et al. The heart in Fabry disease: mechanisms beyond storage and forthcoming therapies. Rev Cardiovasc Med 2022;23:196.

7. Linhart A, Elliott PM. The heart in Anderson-Fabry disease and other lysosomal storage disorders. Heart. 2007;93:528–35.

8. Mehta A, Clarke JTR, Giugliani R, Elliott P, Linhart A, Beck M, Sunder-Plassmann G; on behalf of the FOS Investigators. Natural course of Fabry disease: Changing pattern of causes of death in FOS—Fabry Outcome Survey. J Med Genet. 2009;46:548–52.

9. Eng CM, Fletcher J, Wilcox WR, Waldek S, Scott CR, Sillence DO, Breunig F, Charrow J, Germain DP, Nicholls K, et al. Fabry disease: Baseline medical characteristics of a cohort of 1765 males and females in the Fabry Registry. J Inherit Metab Dis. 2007;30:184–92.

10. Waldek S, Patel MR, Banikazemi M, Lemay R, Lee P. Life expectancy and cause of death in males and females with Fabry disease: Findings from the Fabry Registry. Genet Med. 2009;11:790–6.

11. Azevedo O, Marques N, Reis L, Cruz I, Craveiro N, Antunes H, Lourenço C, Gomes R, Guerreiro RA, Faria R, et al. Predictors of Fabry disease in patients with hypertrophic cardiomyopathy: How to guide the diagnostic strategy? Am Heart J. 2020;226:114–26.

12. Doheny D, Srinivasan R, Pagant S, Chen B, Yasuda M, Desnick RJ. Fabry Disease: Prevalence of affected males and heterozygotes with pathogenic GLA mutations identified by screening renal, cardiac and stroke clinics, 1995–2017. J Med Genet. 2018;55:261–8.

13. Mehta A, Widmer U. Natural history of Fabry disease. In: Fabry Disease: Perspectives from 5 Years of FOS. Mehta A, Beck M, Sunder-Plassmann G, eds. Oxford PharmaGenesis: Oxford, UK; 2006. p. 183–8.

14. Kampmann C, Linhart A, Baehner F, Palecek T, Wiethoff CM, Miebach E, Whybra C, Gal A, Bultas J, Beck M. Onset and progression of the Anderson-Fabry disease related cardiomyopathy. Int J Cardiol. 2008;130:367–73.

15. Lidove O, Barbey F, Niu DM, Brand E, Nicholls K, Bizjajeva S, Hughes DA. Fabry in the older patient: Clinical consequences and possibilities for treatment. Mol Genet Metab. 2016;118:319–25.

16. Linhart A, Kampmann C, Zamorano JL, Sunder-Plassmann G, Beck M, Mehta A, Elliott PM; on behalf of European FOS Investigators. Cardiac manifestations of Anderson-Fabry disease: Results from the international Fabry outcome survey. Eur Heart J. 2007;28:1228–35.

17. Linhart A, Palecek T, Bultas J, Ferguson JJ, Hrudová J, Karetová D, Zeman J, Ledvinová J, Poupětová H, Elleder M, et al. New insights in cardiac structural changes in patients with Fabry's disease. Am Heart J. 2000;139:1101–8.

18. Tower-Rader A, Jaber WA. Multimodality Imaging Assessment of Fabry Disease. Circ Cardiovasc Imaging. 2019;12:e009013.

19. Hazari H, Belenkie I, Kryski A, White JA, Oudit GY, Thompson R, Fung T, Dehar N, Khan A. Comparison of Cardiac Magnetic Resonance Imaging and Echocardiography in Assessment of Left Ventricular Hypertrophy in Fabry Disease. Can J Cardiol. 2018;34:1041–7.

20. Kozor R, Grieve SM, Tchan MC, Callaghan F, Hamilton-Craig C, Denaro C, Moon JC, Figtree G. Cardiac involvement in genotype-positive Fabry disease patients assessed by cardiovascular MR. Heart. 2016;102:298–302.

21. Satriano A, Afzal Y, Afzal MS, Hassanabad AF, Wu C, Dykstra S, Flewitt J, Feuchter P, Sandonato R, Heydari B, et al. Neural-Network-Based Diagnosis Using 3-Dimensional Myocardial Architecture and Deformation: Demonstration for the Differentiation of Hypertrophic Cardiomyopathy. Front Cardiovasc Med. 2020;7.

22. Tanaka H, Adachi K, Yamashita Y, Toshima H, Koga Y. Four cases of Fabry's disease mimicking hypertrophic cardiomyopathy. J Cardiol. 1988;18:705–18.

23. Cianciulli TF, Saccheri MC, Fernández SP, Fernández CC, Rozenfeld PA, Kisinovsky I. Apical Left Ventricular Hypertrophy and Mid-Ventricular Obstruction in Fabry Disease. Echocardiography. 2015;32:860–3.

24. Pieroni M, Chimenti C, De Cobelli F, Morgante E, Del Maschio A, Gaudio C, Russo MA, Frustaci A. Fabry's Disease Cardiomyopathy: Echocardiographic detection of endomyocardial glycosphingolipid compartmentalization. J Am Coll Cardiol. 2006;47:1663–71.

25. Mundigler G, Gaggl M, Heinze G, Graf S, Zehetgruber M, Lajic N, Voigtländer T, Mannhalter C, Sunder-Plassmann R, Paschke E, et al. The endocardial binary appearance ('binary sign') is an unreliable marker for echocardiographic detection of Fabry disease in patients with left ventricular hypertrophy. Eur J Echocardiogr. 2011;12.

26. Niemann M, Liu D, Hu K, Herrmann S, Breunig F, Strotmann J, Störk S, Voelker W, Ertl G, Wanner C, et al. Prominent Papillary Muscles in Fabry Disease: A Diagnostic Marker? Ultrasound Med Biol. 2011;37:37–43.

27. Hoigné P, Jost CA, Duru F, Oechslin E, Seifert B, Widmer U, Frischknecht B, Jenni R. Simple criteria for differentiation of Fabry disease from amyloid heart disease and other causes of left ventricular hypertrophy. Int J Cardiol. 2006;111:413–22.

28. Kozor R, Callaghan F, Tchan M, Hamilton-Craig C, A Figtree G, Grieve SM. A disproportionate contribution of papillary muscles and trabeculations to total left ventricular mass makes choice of cardiovascular magnetic resonance analysis technique critical in Fabry disease. J Cardiovasc Magn Reson. 2015;17:22.

29. Al-Arnawoot A, O'Brien C, Karur GR, Nguyen ET, Wasim S, Iwanochko RM, Morel CF, Hanneman K. Clinical Significance of Papillary Muscles on Left Ventricular Mass Quantification Using Cardiac Magnetic Resonance Imaging: Reproducibility and Prognostic Value in Fabry Disease. J Thorac Imaging. 2020.

30. Moon JC, Sachdev B, Elkington AG, McKenna WJ, Mehta A, Pennell DJ, Leed PJ, Elliott PM. Gadolinium enhanced cardiovascular magnetic resonance in Anderson-Fabry disease. Evidence for a disease specific abnormality of the myocardial interstitium. Eur Heart J. 2003;24:2151–5.

31. Moon JC, Sheppard M, Reed E, Lee P, Elliott PM, Pennell DJ. The Histological Basis of Late Gadolinium Enhancement Cardiovascular Magnetic Resonance in a Patient with Anderson-Fabry Disease. J Cardiovasc Magn Reson. 2006;8:479–82.

32. Deva DP, Hanneman K, Li Q, Ng MY, Wasim S, Morel C, Iwanochko RM, Thavendiranathan P, Crean AM. Cardiovascular magnetic resonance demonstration of the spectrum of

morphological phenotypes and patterns of myocardial scarring in Anderson-Fabry disease. J Cardiovasc Magn Reson. 2016;18:1–10.

33. Authors/Task Force Members; Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, Charron P, Hagege AA, Lafont A, Limongelli G, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: The Task Force for the diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2014;35:2733–79.

34. Park JH, Kwon DH, Starling RC, Marwick TH. Role of Imaging in the Detection of Reversible Cardiomyopathy. J Cardiovasc Ultrasound. 2013;21:45–55.

35. Niemann M, Herrmann S, Hu K, Breunig F, Strotmann J, Beer M, Machann W, Voelker W, Ertl G, Wanner C, et al. Differences in Fabry Cardiomyopathy Between Female and Male Patients: Consequences for diagnostic assessment. JACC Cardiovasc Imaging. 2011;4:592–601.

36. Moonen A, Lal S, Ingles J, Yeates L, Semsarian C, Puranik R. Prevalence of Anderson-Fabry disease in a cohort with unexplained late gadolinium enhancement on cardiac MRI. Int J Cardiol. 2020;304:122–4.

37. Weidemann F, Niemann M, Herrmann S, Kung M, Störk S, Waller C, Beer M, Breunig F, Wanner C, Voelker W, et al. A new echocardiographic approach for the detection of non-ischaemic fibrosis in hypertrophic myocardium. Eur Heart J. 2007;28:3020–6.

38. Krämer J, Niemann M, Liu D, Hu K, Machann W, Beer M, Wanner C, Ertl G, Weidemann F. Two-dimensional speckle tracking as a non-invasive tool for identification of myocardial fibrosis in Fabry disease. Eur Heart J. 2013;34:1587–96.

39. Niemann M, Hartmann T, Namdar M, Breunig F, Beer M, Machann W, Herrmann S, Ertl G, Wanner C, Weidemann F. Cross-sectional baseline analysis of electrocardiography in a large cohort of patients with untreated Fabry disease. J Inherit Metab Dis. 2012;36:873–9.

40. Nordin S, Kozor R, Bulluck H, Castelletti S, Rosmini S, Abdel-Gadir A, Baig S, Mehta A, Hughes D, Moon JC. Cardiac Fabry Disease With Late Gadolinium Enhancement Is a Chronic Inflammatory Cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 2016;68:1707–8.

41. Seydelmann N, Liu D, Krämer J, Drechsler C, Hu K, Nordbeck P, Schneider A, Störk S, Bijnens B, Ertl G, et al. High-Sensitivity Troponin: A Clinical Blood Biomarker for Staging Cardiomyopathy in Fabry Disease. J Am Heart Assoc. 2016;5:e002839, Erratum in: J Am Heart Assoc. 2016;5:e002114.

42. Yogasundaram H, Nikhanj A, Putko BN, Boutin M, Jain-Ghai S, Khan A, Auray-Blais C, West ML, Oudit GY. Elevated Inflammatory Plasma Biomarkers in Patients With Fabry Disease: A Critical Link to Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. J Am Heart Assoc. 2018;7:e009098.

43. Augusto JB, Nordin S, Vijapurapu R, Baig S, Bulluck H, Castelletti S, Alfarih M, Knott K, Captur G, Kotecha T, et al. Myocardial Edema, Myocyte Injury, and Disease Severity in Fabry Disease. Circ Cardiovasc Imaging. 2020;13:e010171.

44. Nappi C, Altiero M, Imbriaco M, Nicolai E, Giudice CA, Aiello M, Diomiaiuti CT, Pisani A, Spinelli L, Cuocolo A. First experience of simultaneous PET/MRI for the early detection of cardiac involvement in patients with Anderson-Fabry disease. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2015;42:1025–31.

45. Imbriaco M, Nappi C, Ponsiglione A, Pisani A, Dell'Aversana S, Nicolai E, Spinelli L, Aiello M, Diomiaiuti CT, Riccio E, et al. Hybrid positron emission tomography-magnetic resonance imaging for assessing different stages of cardiac impairment in patients with Anderson–Fabry disease: AFFINITY study group. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2019;20:1004–11.

46. Spinelli L, Imbriaco M, Nappi C, Nicolai E, Giugliano G, Ponsiglione A, Diomiaiuti TC, Riccio E, Duro G, Pisani A, et al. Early Cardiac Involvement Affects Left Ventricular Longitudinal Function in Females Carrying α-Galactosidase A Mutation: Role of Hybrid Positron Emission Tomography and Magnetic Resonance Imaging and Speckle-Tracking Echocardiography. Circ Cardiovasc Imaging. 2018;11:e007019.

47. Weidemann F, Niemann M, Breunig F, Herrmann S, Beer M, Störk S, Voelker W, Ertl G, Wanner C, Strotmann J. Long-Term Effects of Enzyme Replacement Therapy on Fabry Cardiomyopathy: Evidence for a better outcome with early treatment. Circulation. 2009;119:524–9.

48. Krämer J, Niemann M, Störk S, Frantz S, Beer M, Ertl G, Wanner C, Weidemann F. Relation of Burden of Myocardial Fibrosis to Malignant Ventricular Arrhythmias and Outcomes in Fabry Disease. Am J Cardiol. 2014;114:895–900.

49. Baig S, Edward NC, Kotecha D, Liu B, Nordin S, Kozor R, Moon JC, Geberhiwot T, Steeds RP. Ventricular arrhythmia and sudden cardiac death in Fabry disease: A systematic review of risk factors in clinical practice. Europace. 2017;20:f153–61.

50. Sado DM, White SK, Piechnik SK, Banypersad SM, Treibel T, Captur G, Fontana M, Maestrini V, Flett AS, Robson MD, et al. Identification and Assessment of Anderson-Fabry Disease by Cardiovascular Magnetic Resonance Noncontrast Myocardial T1 Mapping. Circ Cardiovasc Imaging. 2013;6:392–8.

51. Nordin S, Kozor R, Baig S, Abdel-Gadir A, Medina-Menacho K, Rosmini S, Captur G, Tchan M, Geberhiwot T, Murphy E, et al. Cardiac Phenotype of Prehypertrophic Fabry Disease. Circ Cardiovasc Imaging. 2018;11:e007168.

52. Camporeale A, Pieroni M, Pieruzzi F, Lusardi P, Pica S, Spada M, Mignani R, Burlina A, Bandera F, Guazzi M, et al. Predictors of Clinical Evolution in Prehypertrophic Fabry Disease. Circ Cardiovasc Imaging. 2019;12:e008424.

53. Pica S, Sado DM, Maestrini V, Fontana M, White SK, Treibel T, Captur G, Anderson S, Piechnik SK, Robson MD, et al. Reproducibility of native myocardial T1 mapping in the assessment of Fabry disease and its role in early detection of cardiac involvement by cardiovascular magnetic resonance. J Cardiovasc Magn Reson. 2014;16:1–9.

54. Vijapurapu R, Nordin S, Baig S, Liu B, Rosmini S, Augusto J, Tchan M, Hughes D, Geberhiwot T, Moon JC, et al. Global longitudinal strain, myocardial storage and hypertrophy in Fabry disease. Heart. 2018;105:470–6

55. Messroghli DR, Moon JC, Ferreira VM, Grosse-Wortmann L, He T, Kellman P, Mascherbauer J, Nezafat R, Salerno M, Schelbert EB, 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;19:1–24.

56. Pagano JJ, Chow K, Khan A, Michelakis E, Paterson I, Oudit GY, Thompson RB. Reduced Right Ventricular Native Myocardial T1 in Anderson-Fabry Disease: Comparison to Pulmonary Hypertension and Healthy Controls. PLoS ONE. 2016;11:e0157565.

57. Nordin S, Kozor R, Medina-Menacho K, Abdel-Gadir A, Baig S, Sado DM, Lobascio I, Murphy E, Lachmann RH, Mehta A, et al. Proposed Stages of Myocardial Phenotype Development in Fabry Disease. JACC Cardiovasc Imaging. 2019;12:1673–83.

58. Kawano M, Takenaka T, Otsuji Y, Teraguchi H, Yoshifuku S, Yuasa T, Yu B, Miyata M, Hamasaki S, Minagoe S, et al. Significance of Asymmetric Basal Posterior Wall Thinning in Patients With Cardiac Fabry's Disease. Am J Cardiol. 2007;99:261–3.

59. Niemann M, Breunig F, Beer M, Hu K, Liu D, Emmert A, Herrmann S, Ertl G, Wanner C, Takenaka T, et al. Tei Index in Fabry Disease. J Am Soc Echocardiogr. 2011;24:1026–32.

60. Liu D, Oder D, Salinger T, Hu K, Müntze J, Weidemann F, Herrmann S, Ertl G, Wanner C, Frantz S, et al. Association and diagnostic utility of diastolic dysfunction and myocardial fibrosis in patients with Fabry disease. Open Heart. 2018;5:e000803.

61. Torralba-Cabeza MÁ, Olivera S, Hughes DA, Pastores GM, Mateo RN, Pérez-Calvo JI. Cystatin C and NT-proBNP as prognostic biomarkers in Fabry disease. Mol Genet Metab. 2011;104:301–7.

62. Wu JC, Ho CY, Skali H, Abichandani R, Wilcox WR, Banikazemi M, Packman S, Sims K, Solomon SD. Cardiovascular manifestations of Fabry disease: Relationships between left ventricular hypertrophy, disease severity, and alpha-galactosidase A activity. Eur Heart J. 2010;31:1088–97.

63. Pieroni M, Chimenti C, Ricci R, Sale P, Russo MA, Frustaci A. Early Detection of Fabry Cardiomyopathy by Tissue Doppler Imaging. Circulation. 2003;107:1978–84.

64. Saccheri MC, Cianciulli TF, Lax JA, Gagliardi JA, Cáceres GL, Quarin AE, Kisinovsky I, Rozenfeld PA, Reisin RC. Aadelfa Two-Dimensional Speckle Tracking Echocardiography for Early Detection of Myocardial Damage in Young Patients with Fabry Disease. Echocardiography. 2013;30.

65. Spinelli L, Giugliano G, Imbriaco M, Esposito G, Nappi C, Riccio E, Ponsiglione A, Pisani A, Cuocolo A, Trimarco B. Left ventricular radial strain impairment precedes hypertrophy in Anderson–Fabry disease. Int J Cardiovasc Imaging. 2020;36:1465–76.

66. Zada M, Lo Q, Boyd AC, Bradley S, Devine K, Denaro CP, Sadick N, Richards DA, Tchan MC, Thomas L. Basal Segmental Longitudinal Strain: A Marker of Subclinical Myocardial Involvement in Anderson-Fabry Disease. J Am Soc Echocardiogr. 2020;24.

67. Shanks M, Thompson RB, Paterson ID, Putko B, Khan A, Chan A, Becher H, Oudit GY. Systolic and Diastolic Function Assessment in Fabry Disease Patients Using Speckle-Tracking Imaging and Comparison with Conventional Echocardiographic Measurements. J Am Soc Echocardiogr. 2013;26:1407–14.

68. Cianciulli TF, Saccheri MC, Rísolo MA, Lax JA, Méndez RJ, Morita LA, Beck MA, Kazelián LR. Mechanical dispersion in Fabry disease assessed with speckle tracking echocardiography. Echocardiography. 2020;37:293–301.

69. Réant P, Testet E, Reynaud A, Bourque C, Michaud M, Rooryck C, Goizet C, Lacombe D, De-Précigout V, Peyrou J, et al. Characterization of Fabry Disease cardiac involvement according to longitudinal strain, cardiometabolic exercise test, and T1 mapping. Int J Cardiovasc Imaging. 2020;36:1333–42.

70. Gruner C, Verocai F, Carasso S, Vannan MA, Jamorski M, Clarke JT, Care M, Iwanochko RM, Rakowski H. Systolic Myocardial Mechanics in Patients with Anderson-Fabry Disease with and without Left Ventricular Hypertrophy and in Comparison to Nonobstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. Echocardiography. 2012;29:810–7.

71. Graziani F, Lillo R, Panaioli E, Spagnoletti G, Pieroni M, Ferrazzi P, Camporeale A, Verrecchia E, Sicignano LL, Manna R, et al. Evidence of evolution towards left midventricular obstruction in severe Anderson–Fabry cardiomyopathy. ESC Heart Fail. 2021;8:725–8.

72. Calcagnino M, O'Mahony C, Coats C, Cardona M, Garcia A, Janagarajan K, Mehta A, Hughes D, Murphy E, Lachmann RH, et al. Exercise-Induced Left Ventricular Outflow Tract Obstruction in Symptomatic Patients with Anderson-Fabry Disease. J Am Coll Cardiol. 2011;58:88–9.

73. Spinelli L, Nicolai E, Acampa W, Imbriaco M, Pisani A, Rao MAE, Scopacasa F, Cianciaruso B, De Luca N, Cuocolo A. Cardiac performance during exercise in patients with Fabry's disease. Eur J Clin Investig. 2008;38:910–7.

74. Niemann M, Breunig F, Beer M, Herrmann S, Strotmann J, Hu K, Emmert A, Voelker W, Ertl G, Wanner C, et al. The right ventricle in Fabry disease: Natural history and impact of enzyme replacement therapy. Heart. 2010;96:1915–9.

75. Graziani F, Laurito M, Pieroni M, Pennestrì F, Lanza GA, Coluccia V, Camporeale A, Pedicino D, Verrecchia E, Manna R, et al. Right Ventricular Hypertrophy, Systolic Function, and Disease Severity in Anderson-Fabry Disease: An Echocardiographic Study. J Am Soc Echocardiogr. 2017;30:282–91.

76. Morris DA, Blaschke D, Canaan-Kühl S, Krebs A, Knobloch G, Walter TC, Haverkamp W. Global cardiac alterations detected by speckle-tracking echocardiography in Fabry disease: Left ventricular, right ventricular, and left atrial dysfunction are common and linked to worse symptomatic status. Int J Cardiovasc Imaging. 2014;31:301–13.

77. Graziani F, Lillo R, Panaioli E, Pieroni M, Camporeale A, Verrecchia E, Sicignano LL, Manna R, Lombardo A, Lanza GA, et al. Prognostic significance of right ventricular hypertrophy and systolic function in Anderson–Fabry disease. ESC Heart Fail. 2020;7:1605–14.

78. Boyd AC, Lo Q, Devine K, Tchan MC, Sillence DO, Sadick N, Richards DA, Thomas L. Left Atrial Enlargement and Reduced Atrial Compliance Occurs Early in Fabry Cardiomyopathy. J Am Soc Echocardiogr. 2013;26:1415–23.

79. Esposito R, Russo C, Santoro C, Cocozza S, Riccio E, Sorrentino R, Pontillo G, Luciano F, Imbriaco M, Brunetti A, et al. Association between Left Atrial Deformation and Brain Involvement in Patients with Anderson-Fabry Disease at Diagnosis. J Clin Med. 2020;9:2741.

80. Shah JS, Hughes DA, Sachdev B, Tome M, Ward D, Lee P, Mehta AB, Elliott PM. Prevalence and Clinical Significance of Cardiac Arrhythmia in Anderson-Fabry Disease. Am J Cardiol. 2005;96:842–6.

81. Coats CJ, Parisi V, Ramos M, Janagarajan K, O'Mahony C, Dawnay A, Lachmann RH, Murphy E, Mehta A, Hughes D, et al. Role of Serum N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide Measurement in Diagnosis of Cardiac Involvement in Patients With Anderson-Fabry Disease. Am J Cardiol. 2013;111:111–7.

82. Patel V, O'Mahony C, Hughes D, Rahman MS, Coats C, Murphy E, Lachmann RH, Mehta A, Elliott PM. Clinical and genetic predictors of major cardiac events in patients with Anderson–Fabry Disease. Heart. 2015;101:961–6.

83. Kampmann C, Wiethoff CM, Whybra C, Baehner FA, Mengel E, Beck M. Cardiac manifestations of Anderson-Fabry disease in children and adolescents. Acta Paediatr. 2008;97:463–9.

84. Frustaci A, Morgante E, Russo MA, Scopelliti F, Grande C, Verardo R, Franciosa P, Chimenti C. Pathology and Function of Conduction Tissue in Fabry Disease Cardiomyopathy. Circ Arrhythmia Electrophysiol. 2015;8:799–805.

85. Roudebush CP, Foerster JM, Bing OHL. The Abbreviated Pr Interval of Fabry's Disease. N Engl J Med. 1973;289:357–8.

86. Omar AR, Harris L, Cameron DA, Chauhan VS. WPW and Fabry's disease: Evidence for atrioventricular and atriohisian accessory pathway conduction. HeartRhythm. 2006;3:S214.

87. Jastrzebski M, Bacior B, Dimitrow PP, Kawecka-Jaszcz K. Electrophysiological study in a patient with Fabry disease and a short PQ interval. Europace. 2006;8:1045–7.

88. Waldek S. PR Interval and the Response to Enzyme-Replacement Therapy for Fabry's Disease. N Engl J Med. 2003;348:1186–7.

89. Wolf CM, Arad M, Ahmad F, Sanbe A, Bernstein SA, Toka O, Konno T, Morley G, Robbins J, Seidman J, et al. Reversibility of PRKAG2 Glycogen-Storage Cardiomyopathy and Electrophysiological Manifestations. Circulation. 2008;117:144–54.

90. Namdar M, Kampmann C, Steffel J, Walder D, Holzmeister J, Lüscher TF, Jenni R, Duru F. PQ Interval in Patients With Fabry Disease. Am J Cardiol. 2010;105:753–6.

91. Mehta J, Tuna N, Moller JH, Desnick RJ. Electrocardiographic and Vectorcardiographic Observations in Fabry's Disease. Adv Cardiol. 1977;21:220–2.

92. Ikari Y, Kuwako K, Yamaguchi T. Fabry's disease with complete atrioventricular block: Histological evidence of involvement of the conduction system. Heart. 1992;68:323–5.

93. O'Mahony C, Coats C, Cardona M, Garcia A, Calcagnino M, Murphy E, Lachmann R, Mehta A, Hughes D, Elliott PM. Incidence and predictors of anti-bradycardia pacing in patients with Anderson-Fabry disease. Europace. 2011;13:1781–8.

94. Lobo T, Morgan J, Bjorksten A, Nicholls K, Grigg L, Centra E, Becker G. Cardiovascular testing in Fabry disease: Exercise capacity reduction, chronotropic incompetence and improved anaerobic threshold after enzyme replacement. Intern Med J. 2008;38:407–14.

95. Powell AW, Jefferies JL, Hopkin RJ, Mays WA, Goa Z, Chin C. Cardiopulmonary fitness assessment on maximal and submaximal exercise testing in patients with Fabry disease. Am J Med Genet Part A. 2018;176:1852–7.

96. Di LZ, Pichette M, Nadeau R, Bichet DG, Poulin F. Severe bradyarrhythmia linked to left atrial dysfunction in Fabry disease: A cross-sectional study. Clin Cardiol. 2018;41:1207–13.

97. Chimenti C, Russo MA, Frustaci A. Atrial biopsy evidence of Fabry disease causing lone atrial fibrillation. Heart. 2010;96:1782–3.

98. Pinderski LJ, Strotmann J. Congestive heart failure in Fabry cardiomyopathy: Natural history experience in an international cohort of 1448 patients. J Heart Lung Transpl. 2006;25:S70.

99. Hanneman K, Karur GR, Wasim S, Wald RM, Iwanochko RM, Morel CF. Left Ventricular Hypertrophy and Late Gadolinium Enhancement at Cardiac MRI Are Associated with Adverse Cardiac Events in Fabry Disease. Radiology. 2020;294:42–9.

100. Frustaci A, Chimenti C. Images in cardiovascular medicine. Cryptogenic Ventricular Arrhythmias and Sudden Death by Fabry Disease: Prominent Infiltration of Cardiac Conduction Tissue. Circulation. 2007;116:e350–1. [CrossRef] [PubMed]

101. Higashi H, Yamagata K, Noda T, Satomi K. Endocardial and epicardial substrates of ventricular tachycardia in a patient with Fabry disease. Heart Rhythm. 2011;8:133–6.

102. Weidemann F, Niemann M, Störk S, Breunig F, Beer M, Sommer C, Herrmann S, Ertl G, Wanner C. Long-term outcome of enzyme-replacement therapy in advanced Fabry disease: Evidence for disease progression towards serious complications. J Intern Med. 2013;274:331–41.

103. Imbriaco M, Pellegrino T, Piscopo V, Petretta M, Ponsiglione A, Nappi C, Puglia M, Dell'Aversana S, Riccio E, Spinelli L, et al. Cardiac sympathetic neuronal damage precedes myocardial fibrosis in patients with Anderson-Fabry disease. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2017;44:2266–73.

104. Weidemann F, Maier SK, Störk S, Brunner T, Liu D, Hu K, Seydelmann N, Schneider A, Becher J, Canan-Kühl S, et al. Usefulness of an Implantable Loop Recorder to Detect Clinically

Relevant Arrhythmias in Patients with Advanced Fabry Cardiomyopathy. Am J Cardiol. 2016;118:264–74.

105. Sené T, Lidove O, Sebbah J, Darondel J-M, Picard H, Aaron L, Fain O, Zenone T, Joly D, Charron P, et al. Cardiac device implantation in Fabry disease: A retrospective monocentric study. Medicine. 2016;95:e4996.

106. Vijapurapu R, Geberhiwot T, Jovanovic A, Baig S, Nordin S, Kozor R, Leyva F, Kotecha D, Wheeldon N, Deegan P, et al. Study of indications for cardiac device implantation and utilisation in Fabry cardiomyopathy. Heart. 2019;105:1825–31.

107. van der Veen SJ, Hollak CEM, van Kuilenburg ABP, Langeveld M. Developments in the treatment of Fabry disease. J Inherit Metab Dis. 2020;43:908–21.

108. Ortiz A, Germain DP, Desnick RJ, et al. Fabry disease revisited: management and treatment recommendations for adult patients. Mol Genet Metab 2018;123:416–27.

109. Ortiz A, Abiose A, Bichet DG, et al. Time to treatment benefit for adult patients with Fabry disease receiving agalsidase b: data from the Fabry Registry. J Med Genet 2016;53:495–502.

110. Linhart A, Germain DP, Olivotto I, et al. An expert consensus document on the management of cardiovascular manifestations of Fabry disease. Eur J Heart Fail 2020;22:1076–96.

111. Germain DP, Elliott PM, Falissard B, et al. The effect of enzyme replacement therapy on clinical outcomes in male patients with Fabry disease: a systematic literature review by a European panel of experts. Mol Genet Metab Rep 2019;19:e100454.
112. Lenders M, Neußer LP, Rudnicki M, et al. Dose dependent effect of enzyme replacement therapy on neutralizing antidrug antibody titers and clinical outcome in patients with Fabry disease. J Am Soc Nephrol 2018;29:2879–89.

113. Germain DP, Hughes DA, Nicholls K, et al. Treatment of Fabry's disease with the pharmacologic chaperone migalastat. N Engl J Med 2016; 375:545–55.

114. Lenders M, Nordbeck P, Kurschat C, et al. Treatment of Fabry's disease with migalastat: outcome from a prospective observational multicenter study (FAMOUS). Clin Pharmacol Ther 2020;108:326–37.

115. Mignani R, Pieroni M, Pisani A, et al. New insights from the application of the FAbry Stabilization indEX in a large population of Fabry cases. Clin Kidney J 2018;12:65–70.

116. Rozenfeld P, Feriozzi S. Contribution of inflammatory pathways to Fabry disease pathogenesis. Mol Genet Metab 2017;122:19–27.

117. Akbari A, Mobini GR, Agah S, Morvaridzadeh M, Omidi A, Potter E, et al. Coenzyme Q10 supplementation and oxidative stress parameters: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. Eur J Clin Pharmacol. 2020;76(11):1483–99.

118. de la Mata M, Cotan D, Oropesa-Avila M, Villanueva-Paz M, de Lavera I, Alvarez-Cordoba M, et al. Coenzyme Q10 partially restores pathological alterations in a macrophage model of Gaucher disease. Orphanet J Rare Dis. 2017;12(1):1–15.

119. Hammerschmidt TG, Donida B, Raabe M, Faverzani JL, de Fatima LF, Machado AZ, et al. Evidence of redox imbalance and mitochondrial dysfunction in Niemann-Pick type C 1 patients: the in vitro effect of combined therapy with antioxidants and β-cyclodextrin nanoparticles. Metab Brain Dis. 2023;38(2):507–18.

120. Giorgio V, Schiavone M, Galber C, Carini M, Da Ros T, Petronilli V, et al. The idebenone metabolite QS10 restores electron transfer in complex I and coenzyme Q defects. Biochim Biophys Acta. 2018;1859(9):901–8.

121. Keatinge M, Bui H, Menke A, Chen YC, Sokol AM, Bai Q, et al. Glucocerebrosidase 1 deficient Danio rerio mirror key pathological aspects of human Gaucher disease and provide evidence of early microglial activation preceding alpha-synuclein-independent neuronal cell death. Hum Mol Genet. 2015;24(23):6640–52.

122. Schondorf DC, Aureli M, McAllister FE, Hindley CJ, Mayer F, Schmid B, et al. iPSC-derived neurons from GBA1-associated Parkinson's disease patients show autophagic defects and impaired calcium homeostasis. Nat Commun. 2014;5:4028.
123. Enns GM, Kinsman SL, Perlman SL, Spicer KM, Abdenur JE, Cohen BH, et al. Initial experience in the treatment of inherited mitochondrial disease with EPI-743. Mol Genet Metab. 2012;105(1):91–102.

124. Pastore A, Petrillo S, Tozzi G, Carrozzo R, Martinelli D, Dionisi-Vici C, et al. Glutathione: a redox signature in monitoring EPI-743 therapy in children with mitochondrial encephalomyopathies. Mol Genet Metab. 2013;109(2):208–14. https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2013.03.011.

125. Torres S, Matias N, Baulies A, Nunez S, Alarcon-Vila C, Martinez L, et al. Mitochondrial GSH replenishment as a potential therapeutic approach for Niemann Pick type C disease. Redox Biol. 2017;11:60–72.

126. Oliveira-Silva JA, Yamamoto JUP, Oliveira RB, Monteiro VCL, Frangipani BJ, Kyosen SO, et al. Oxidative stress assessment by glutathione peroxidase activity and glutathione levels in response to selenium supplementation in patients with mucopolysaccharidosis I, II and VI. Genet Mol Biol. 2019;42(1):1–8..

127. Daubert MA, Yow E, Dunn G, Marchev S, Barnhart H, Douglas PS, et al. Novel mitochondria-targeting peptide in heart failure treatment: a randomized, placebo-controlled trial of elamipretide. Circ Heart Fail. 2017;10(12):e004389.

128. Reid Thompson W, Hornby B, Manuel R, Bradley E, Laux J, Carr J, et al. A phase 2/3 randomized clinical trial followed by an open-label extension to evaluate the effectiveness of elamipretide in Barth syndrome, a genetic disorder of mitochondrial cardiolipin metabolism. Gen Med. 2021;23(3):471–8.

129. Fetisova E, Chernyak B, Korshunova G, Muntyan M, Skulachev VJCMC. Mitochondria-targeted antioxidants as a prospective therapeutic strategy for multiple sclerosis. Curr Med Chem. 2017;24(19):2086–114.

130. Escribano-Lopez I, Diaz-Morales N, Iannantuoni F, Lopez-Domenech S, de Maranon AM, Abad-Jimenez Z, et al. The mitochondrial antioxidant SS-31 increases SIRT1 levels and ameliorates inflammation, oxidative stress and leukocyte-endothelium interactions in type 2 diabetes. Sci Rep. 2018;8(1):15862.

131. Karaa A, Haas R, Goldstein A, Vockley J, Cohen BH. A randomized crossover trial of elamipretide in adults with primary mitochondrial myopathy. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2020;11(4):909–18.

132. Karaa A, Bertini E, Carelli V, Cohen BH, Enns GM, Falk MJ, et al. Efficacy and safety of elamipretide in individuals with primary mitochondrial myopathy: the MMPOWER-3 randomized clinical trial. Neurology. 2023;101(3):e238–52.

133. Koenig MK, Russo SN, McBride KL, Bjornsson HT, Gunnarsdottir BB, Goldstein A, et al. Use of Elamipretide in patients assigned treatment in the compassionate use program: case series in pediatric patients with rare orphan diseases. JIMD Rep. 2023;64(1):65–70.

134. Szeto HH. First-in-class cardiolipin-protective compound as a therapeutic agent to restore mitochondrial bioenergetics. Br J Pharmacol. 2014;171(8):2029–50.

135. Szeto H, Birk AV. Serendipity and the discovery of novel compounds that restore mitochondrial plasticity. Clin Pharmacol Ther. 2014;96(6):672–83.

136. Ciszak EM, Korotchkina LG, Dominiak PM, Sidhu S, Patel MS. Structural basis for flip-flop action of thiamin pyrophosphate-dependent enzymes revealed by human pyruvate dehydrogenase. J Biol Chem. 2003;278(23):21240–6.

137. Mkrtchyan GV, Ucal M, Mullebner A, Dumitrescu S, Kames M, Moldzio R, et al. Thiamine preserves mitochondrial function in a rat model of traumatic brain injury, preventing inactivation of the 2-oxoglutarate dehydrogenase complex. Biochim Biophys Acta. 2018;1859(9):925–31.

138. Ikeda K, Liu X, Kida K, Marutani E, Hirai S, Sakaguchi M, et al. Thiamine as a neuroprotective agent after cardiac arrest. Resuscitation. 2016;105:138–44.

139. Mittal M, Siddiqui MR, Tran K, Reddy SP, Malik AB. Reactive oxygen species in inflammation and tissue injury. Antioxid Redox Signal. 2014;20(7):1126–67.

140. Al-Shukaili A, Al-Abri S, Al-Ansari A, Monteil MA. Effect of N-acetyl-L-cysteine on cytokine production by human peripheral blood mononuclear cells. Sultan Qaboos Univ Med J. 2009;9(1):70–4.

141. Moore DF, Ye F, Brennan ML, Gupta S, Barshop BA, Steiner RD, et al. Ascorbate decreases Fabry cerebral hyperperfusion suggesting a reactive oxygen species abnormality: an arterial spin tagging study. J Magn Reson Imaging: JMRI. 2004;20(4):674–83.

142. Sakuraba H, Igarashi T, Shibata T, Suzuki Y. Effect of vitamin E and ticlopidine on platelet aggregation in Fabry's disease. Clin Genet. 1987;31(5):349–54.

143. Eng CM, Germain DP, Banikazemi M, Warnock DG, Wanner C, Hopkin RJ, et al. Fabry disease: guidelines for the evaluation and management of multi-organ system involvement. Gen Med. 2006;8(9):539–48.

144. Bertoldi G, Carraro G, Ravarotto V, Di Vico V, Baldini Anastasio P, Vitturi N, et al. The effect of green tea as an adjuvant to enzyme replacement therapy on oxidative stress in Fabry disease: a pilot study. Front Nutr. 2022;9:924710.

145. An JH, Hong SE, Yu SL, Kang J, Park CG, Lee HY, et al. Ceria-Zirconia nanoparticles reduce intracellular globotriaosylceramide accumulation and attenuate kidney injury by enhancing the autophagy flux in cellular and animal models of Fabry disease. J Nanobiotechnol. 2022;20(1):125.

146. Poorshiri B, Barzegar M, Afghan M, Shiva S, Shahabi P, Golchinfar Z, et al. The effects of ketogenic diet on beta-hydroxybutyrate, arachidonic acid, and oxidative stress in pediatric epilepsy. Epilepsy Behav: E&B. 2023;140:109106.

147. Saucedo-Orozco H, Voorrips SN, Yurista SR, de Boer RA, Westenbrink BD. SGLT2 inhibitors and ketone metabolism in heart failure. J Lipid Atheroscler. 2022;11(1):1–19.

148. Kim DY, Hao J, Liu R, Turner G, Shi FD, Rho JM. Inflammation-mediated memory dysfunction and effects of a ketogenic diet in a murine model of multiple sclerosis. PLoS ONE. 2012;7(5):e35476.

149. Kim DH, Park MH, Ha S, Bang EJ, Lee Y, Lee AK, et al. Anti-inflammatory action of β-hydroxybutyrate via modulation of PGC-1α and FoxO1, mimicking calorie restriction. Aging. 2019;11(4):1283–304.

150. Youm YH, Nguyen KY, Grant RW, Goldberg EL, Bodogai M, Kim D, et al. The ketone metabolite β-hydroxybutyrate blocks NLRP3 inflammasome-mediated inflammatory disease. Nat Med. 2015;21(3):263–9.

151. Li Y, Zhang X, Ma A, Kang Y. Rational application of β-hydroxybutyrate attenuates ischemic stroke by suppressing oxidative stress and mitochondrial-dependent apoptosis via activation of the Erk/CREB/eNOS pathway. ACS Chem Neurosci. 2021;12(7):1219–27.

152. Park S, Kim JA, Joo KY, Choi S, Choi EN, Shin JA, et al. Globotriaosylceramide leads to K(Ca)3.1 channel dysfunction: a new insight into endothelial dysfunction in Fabry disease. Cardiovas Res. 2011;89(2):290–9.

153. Aflaki E, Moaven N, Borger DK, Lopez G, Westbroek W, Chae JJ, et al. Lysosomal storage and impaired autophagy lead to inflammasome activation in Gaucher macrophages. Aging Cell. 2016;15(1):77–88.

154. Miller VJ, Villamena FA, Volek JS. Nutritional ketosis and mitohormesis: potential implications for mitochondrial function and human health. J Nutr Metab. 2018;2018:5157645.

155. Xu S, Tao H, Cao W, Cao L, Lin Y, Zhao S-M, et al. Ketogenic diets inhibit mitochondrial biogenesis and induce cardiac fibrosis. Signal Transduct Target Ther. 2021;6(1):54.

156. Kaya E, Smith DA, Smith C, Morris L, Bremova-Ertl T, Cortina-Borja M, et al. Acetyl-leucine slows disease progression in lysosomal storage disorders. Brain Communications. 2020;3(1):fcaa148.
157. Nolfi-Donegan D, Braganza A, Shiva S. Mitochondrial electron transport chain: oxidative phosphorylation, oxidant production, and methods of measurement. Redox Biol. 2020;37:101674.

158. Bremova T, Malinova V, Amraoui Y, Mengel E, Reinke J, Kolnikova M, et al. Acetyl-dl-leucine in Niemann-Pick type C: a case series. Neurology. 2015;85(16):1368–75.

159. Calder PCJN. Omega-3 fatty acids and inflammatory processes. Nutrients. 2010;2(3):355–74.

160. Watson H, Stackhouse C. Omega-3 fatty acid supplementation for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2020;4(4):Cd002201.

161. Oikonomou E, Vogiatzi G, Karlis D, Siasos G, Chrysohoou C, Zografos T, et al. Effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids on fibrosis, endothelial function and myocardial performance, in ischemic heart failure patients. Clin Nutr. 2019;38(3):1188–97.

162. Heydari B, Abdullah S, Pottala JV, Shah R, Abbasi S, Mandry D, et al. Effect of omega-3 acid ethyl esters on left ventricular remodeling after acute myocardial infarction: the OMEGA-REMODEL randomized clinical trial. Circulation. 2016;134(5):378–91.

163. Oliván-Viguera A, Lozano-Gerona J, López de Frutos L, Cebolla JJ, Irún P, Abarca-Lachen E, et al. Inhibition of intermediate-conductance calcium-activated K channel (KCa3.1) and fibroblast mitogenesis by α-linolenic acid and alterations of channel expression in the lysosomal storage disorders, Fabry disease, and Niemann Pick C. Front Physiol. 2017;8:39.

164. Ju CH, Wang XP, Gao CY, Zhang SX, Ma XH, Liu C. Blockade of KCa3.1 attenuates left ventricular remodeling after experimental myocardial infarction. Cell Physiol Biochem. 2015;36(4):1305–15.

165. Choi S, Kim JA, Na HY, Cho SE, Park S, Jung SC, et al. Globotriaosylceramide induces lysosomal degradation of endothelial KCa3.1 in Fabry disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2014;34(1):81–9.

166. Giraldo P, Cebolla JJ, Irun P, Lopez de Frutos L, Andrade-Campos M, Köhler RJB. Defective Function of KCa3.1 Channels in Lysosomal Storage Disorders. Blood. 2017;130(1):3562.

167. Ohya S, Kito H. Ca(2+)-activated K(+) channel K(Ca)3.1 as a therapeutic target for immune disorders. Biol Pharm Bull. 2018;41(8):1158–63.

168. Huang W, Li ML, Xia MY, Shao JY. Fisetin-treatment alleviates airway inflammation through inhibition of MyD88/NF-κB signaling pathway. Int J Mol Med. 2018;42(1):208–18.

169. Martínez G, Mijares MR, De Sanctis JB. Effects of flavonoids and its derivatives on immune cell responses. Recent Pat Inflamm Allergy Drug Dis. 2019;13(2):84–104.

170. Hong GE, Kim JA, Nagappan A, Yumnam S, Lee HJ, Kim EH, et al. Flavonoids identified from Korean Scutellaria baicalensis Georgi inhibit inflammatory signaling by suppressing activation of NF-κB and MAPK in RAW 264.7 cells. Evid-based Complement Altern Med: eCAM. 2013;2013:912031.

171. Landberg R, Sun Q, Rimm EB, Cassidy A, Scalbert A, Mantzoros CS, et al. Selected dietary flavonoids are associated with markers of inflammation and endothelial dysfunction in U.S. women. J Nutr. 2011;141(4):618–25.

172. Chun OK, Chung SJ, Claycombe KJ, Song WO. Serum C-reactive protein concentrations are inversely associated with dietary flavonoid intake in U.S. adults. J Nutr. 2008;138(4):753–60.

173. Liu Y, Gao L, Guo S, Liu Y, Zhao X, Li R, et al. Kaempferol alleviates angiotensin II-induced cardiac dysfunction and interstitial fibrosis in mice. Cell Physiol Biochem: Int J Exp Cell Physiol Biochem Pharmac. 2017;43(6):2253–63.

174. Wang Q, Sui X, Sui DJ, Yang P. Flavonoid extract from propolis inhibits cardiac fibrosis triggered by myocardial infarction through upregulation of SIRT1. Evid-based Complement Altern Med: eCAM. 2018;2018:4957573.

175. Chang X, Zhang T, Wang J, Liu Y, Yan P, Meng Q, et al. SIRT5-related desuccinylation modification contributes to quercetin-induced protection against heart failure and high-glucose-prompted cardiomyocytes injured through regulation of mitochondrial quality surveillance. Oxid Med Cell Longev. 2021;2021:5876841.

176. Du Y, Han J, Zhang H, Xu J, Jiang L, Ge W. Kaempferol prevents against Ang II-induced cardiac remodeling through attenuating Ang II-induced inflammation and oxidative stress. J Cardiovasc Pharmacol. 2019;74(4):326–35.

177. Patel RV, Mistry BM, Shinde SK, Syed R, Singh V, Shin HS. Therapeutic potential of quercetin as a cardiovascular agent. Eur J Med Chem. 2018;155:889–904.

178. Chen WJ, Cheng Y, Li W, Dong XK, Wei JL, Yang CH, et al. Quercetin attenuates cardiac hypertrophy by inhibiting mitochondrial dysfunction through SIRT3/PARP-1 pathway. Front Pharmacol. 2021;12:739615.

179. Lagoa R, Graziani I, Lopez-Sanchez C, Garcia-Martinez V, Gutierrez-Merino C. Complex I and cytochrome C are molecular targets of flavonoids that inhibit hydrogen peroxide production by mitochondria. Biochem Biophys Acta. 2011;1807(12):1562–72.

TRATAMENTO DA REGURGITAÇÃO MITRAL FUNCIONAL: DO MANEJO CLÍNICO À INTERVENÇÃO PERCUTÂNEA

Aluisio Proença dos Santos;
Fabio de Jesus Ferreira Amaral;
Glória Elizabete dos Santos Braga;
Juliana Mendes de Mattos;
Manuel Dominguez de La Cruz;
Patricia Faversani Rodrigues Nunes;
Thiago Augusto Costa;
João Carlos Matos Pinto Junior;
Camila Gomes Canzian;
Carlos Arturo Molina Ospino

Resumo A regurgitação mitral funcional (RMF) é uma condição valvar caracterizada pelo refluxo de sangue do ventrículo esquerdo para o átrio esquerdo, em decorrência de alterações estruturais ou funcionais no ventrículo, com válvula mitral estruturalmente normal. Sua fisiopatologia está frequentemente associada à dilatação e disfunção do ventrículo esquerdo, sendo comum em pacientes com insuficiência cardíaca e cardiomiopatias dilatadas. O manejo da RMF representa um desafio clínico, exigindo uma abordagem individualizada que considere a gravidade da insuficiência valvar, a função ventricular e o perfil clínico do paciente. As opções terapêuticas incluem tratamento clínico otimizado para insuficiência cardíaca, intervenções cirúrgicas e procedimentos percutâneos. O tratamento clínico permanece a primeira linha de manejo, com foco no controle dos sintomas e na modulação da remodelação ventricular. A cirurgia, tradicionalmente realizada por meio de anuloplastia ou substituição valvar, é reservada para casos refratários, com evidência de benefício especialmente em pacientes com sintomas persistentes e anatomia favorável. Nos últimos anos, intervenções percutâneas, como o reparo transcateter com clipe mitral (ex: MitraClip), emergiram como alternativas promissoras para pacientes de alto risco cirúrgico. Estudos como o COAPT demonstraram redução significativa na hospitalização por insuficiência cardíaca e melhora da qualidade de vida em pacientes com RMF secundária moderada a grave, quando tratados com MitraClip associado à terapia medicamentosa otimizada. As indicações atuais para intervenção consideram a gravidade da regurgitação, a resposta ao tratamento clínico, a fração de ejeção ventricular e a presença de sintomas refratários. As diretrizes enfatizam a importância da avaliação multidisciplinar, envolvendo equipe de cardiologia clínica, imagem cardiovascular e cardiologia intervencionista, para uma tomada de decisão baseada em evidências e centrada no paciente.

Palavras-chave: Regurgitação da valva mitral. Insuficiência cardíaca. Terapia por cateterismo cardíaco. Procedimentos cirúrgicos cardíacos. Diretrizes clínicas.

1. INTRODUÇÃO

Definida como regurgitação mitral (RM), a regurgitação mitral funcional ou secundária (RMF) corresponde, principalmente, a anormalidades funcionais das câmaras cardíacas esquerdas. A principal base fisiopatológica da RM secundária é a perturbação no equilíbrio entre as forças de fechamento e a fixação dos folhetos mitrais, o que leva à coaptação pobre ou incompleta[1,2]. As duas principais formas morfológicas de RMF são a RMF atrial e ventricular. Na RM funcional do ventrículo esquerdo (RMFV), o ventrículo esquerdo (VE) sofre remodelação e disfunção regional ou global, resultando na fixação apical dos folhetos mitrais. Tem sido associada a inúmeras doenças – isquêmicas ou não – que afetam os miócitos do ventrículo esquerdo[3].

A regurgitação mitral funcional atrial (RMFA), por sua vez, se refere a uma condição menos comum, em que a RM, causada pelo aumento anular, está associada à dilatação do átrio esquerdo (AE), enquanto o tamanho e a função do VE são preservados[4]. A diferenciação de pacientes selecionados em diferentes tipos de estudos se concentra nas múltiplas vias fisiopatológicas envolvidas – relacionadas à doença cardíaca isquêmica e não isquêmica – e no reconhecimento da gravidade da RM, além da falta de dados longitudinais, que dificultam o tratamento dos verdadeiros dados epidemiológicos em relação à RM secundária, ainda mais para a RMFA[4,5]. A RMFA está associada à fibrilação atrial (FA), enquanto a cardioversão em ritmo

sinusal parece estar relacionada a uma melhora na gravidade da RM, ou insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp) do VE[6-8].

A sobrecarga atrial esquerda desempenha um papel importante na promoção da patogênese da RMFA. Segundo a classificação de Carpentier, isso inclui tanto o tipo I (aumento do anel) quanto o tipo IIIb (restrição do folheto posterior)[9]. Porém, a apresentação usual é a RM central, principalmente nos estágios iniciais da dilatação atrial esquerda, embora a RMFA também possa se apresentar com ancoragem do folheto posterior, pseudoprolapso do folheto anterior e jato excêntrico grave no estágio avançado[11].

2. FISIOPATOLOGIA E EPIDEMIOLOGIA DA REGURGITAÇÃO MITRAL FUNCIONAL

2.1. Epidemiologia e evidências prognósticas

A RM é uma das valvulopatias mais comuns no mundo. Foi relatado que cerca de 2% da população global sofre de RM, com estimativas indicando um aumento nos próximos anos, atingindo quase 5 milhões de pessoas, somente nos Estados Unidos, até 2030[12,13]. Conforme mencionado, a RMF conta com dois fenótipos distintos, cada um com um histórico fisiopatológico diferenciado, que que apontam para o espectro de seu diagnóstico. Essa observação se tornou evidente, pois alguns pacientes com RMF não apresentavam disfunção ventricular esquerda (VE) significativa, enquanto a RM estava relacionada à dilatação do anel mitral secundária à fibrilação atrial (FA), que melhorou após a restauração do ritmo sinusal. Por isso, houve vários esforços para avaliar a epidemiologia específica da RMFA e RMFV. As taxas relatadas de RMFA em estudos de coorte pequenos e de centro único, avaliando pacientes com RM ou FA e FE preservada, mostraram uma taxa de RMFA entre 8 e 27%, com índices maiores naqueles com FA de longa data[14,15].

Uma análise do National Echo Database of Australia forneceu uma estimativa em larga escala de RMFA em pacientes com diagnóstico ecocardiográfico de RMF. Compreendendo cerca de 14.000 pacientes, este estudo identificou que a RMFA é evidente em 40% e a RMVF em 60% dos diagnósticos de RMF, indicando que a verdadeira prevalência de RMFA pode ser maior do que se pensava a princípio[16]. Esses achados são consistentes com coortes menores, que encontraram uma prevalência de 32 a 41% entre pacientes com RMF[15,17].

Juntamente com o exame da prevalência desse fenótipo, os pesquisadores também questionaram se havia uma diferença prognóstica nesses indivíduos. O estudo do Australian Database[16] verificou que, após o ajuste de idade, sexo, FA e hipertensão pulmonar, a RMFA teve um prognóstico melhor do que a RMVF. Em uma mediana de 65 meses de acompanhamento, a morte cardiovascular ocorreu em 51% da RMFA e 57% da RMVF, enquanto a mortalidade cumulativa de 5 anos por todas as causas e cardiovascular foi maior na RMVF, em comparação com a RMFA. Resultados semelhantes revelam o aumento da mortalidade tanto da RMVF quanto da RMFA, em comparação à população em geral, mas mostram taxas de mortalidade e IC maiores[15].

Em comparação com a RM degenerativa, a RMFA teve pior sobrevida e aumentou as hospitalizações por IC. Esses pacientes também apresentaram menor probabilidade de passar por intervenções mitrais[18]. Apesar do aumento de eventos em comparação com pacientes sem RMFA, em pacientes com RMAF leve a moderada, a regressão da patologia é mais comum do que sua progressão, sendo sua a progressão associada apenas a um nível univariado, com eventos de mortalidade. Outros fatores não associados à RMFA, como idade avançada, doença pulmonar, acidente vascular cerebral isquêmico, enchimento do VE e pressão sistólica do ventrículo direito foram relacionados à mortalidade nesta coorte. A progressão da RMFA foi associada a um índice de volume do AE aumentado por gênero feminino e a uma fração de ejeção do AE diminuída (na ausência de FA)[19].

2.2 Fisiopatologia da regurgitação mitral funcional

Alterações do átrio esquerdo (AE) e do anel mitral, promovidas pela presença de FA, são os principais aspectos da RMFA. As mudanças patológicas na válvula mitral, que resultam em RM, exigem uma compreensão de algumas características anatômicas e dinâmicas mitrais. O anel mitral, por exemplo, é uma estrutura paraboloide hiperbólica – em forma de sela –, que separa anatomicamente o átrio e o ventrículo esquerdos. É dividido em uma parte anterior e posterior, com a parte anterior acoplada ao anel aórtico e a parte posterior independentemente relacionada ao fluxo de entrada do VE e às regiões do átrio esquerdo[20]. Seu formato está relacionado ao menor estresse do folheto da válvula mitral durante a sístole cardíaca[21]. Ele é composto principalmente de tecido fibroso, limitando assim sua capacidade de contração ativa.

Assim, o anel mostra três tipos de movimento passivo: translação anular, contração anular e dobramento anular, que são facilitados pela contração ventricular e atrial, na sístole e diástole, respectivamente[20].

A contração atrial influencia a proporção da translação anular durante a diástole final, pois a contração das fibras anulares atriais atrai o anel para longe do ápice do VE, facilitando assim um aumento adicional no volume do VE. Na contração anular, que ocorre durante a sístole atrial e ventricular, o papel do átrio tem sido questionado. Porém, pesquisadores relatam que a contração pré-sistólica é responsável por mais de 50% da diminuição da área do anel e é baseada em uma contração para dentro do aparelho mitral. Isso é devido às fibras circunferenciais do AE, que contraem passivamente a parte interna do anel durante a diástole tardia, seguida por uma contração para dentro, semelhante do anel externo no início da sístole, em que ocorre a contração das fibras do VE[22-24]. O dobramento anular também pode ter a contribuição de um elemento atrial. Mas, essa mecânica específica não é totalmente compreendida. Por meio desses movimentos, o anel mitral auxilia na coaptação do folheto mitral e na redução das forças de fechamento da válvula mitral[21].

O acoplamento atrioventricular, por sua vez, é essencial para a função normal do anel e a coaptação adequada dos folhetos da válvula mitral. A FA afeta a capacidade do átrio de se contrair, resultando em uma perda do chute atrial e levando à mecânica anular baseada no ventrículo. A perda da contribuição contrátil atrial durante a diástole foi considerada uma das responsáveis pela patogênese e progressão da RMFA, promovendo a má coaptação do folheto e a coaptação tardia. Assim, a perda da redução do tamanho anular durante a diástole final resulta em uma área anular maior, o que aumenta o desequilíbrio anel-folheto e causa regurgitação do volume sanguíneo[21].

Estudos de ecocardiografia, comparando RMFA com indivíduos controle de FA, relacionaram a presença de alteração fracionária da área anular mitral reduzida com a presença de regurgitação[25-27]. Deferm et al[28] observaram, em indivíduos com FA, que a dinâmica anular mitral diminui na FA persistente, em comparação ao ritmo sinusal, e está relacionada à limitação da contração anular pré-sistólica, presente no ritmo sinusal, mas ausente na FA. Diferenças no dobramento anular entre os dois grupos também foram avaliadas, mas não atingiram significância estatística.

Após a restauração do ritmo sinusal, foram registradas melhorias na gravidade da RM. A contratilidade reduzida do anel mitral em pacientes com RMFA foi relatada por Bai et al[29], que também encontraram evidências sobre o achatamento do aparelho em forma de sela, assim como por Cong et al[30], que constataram que uma relação reduzida entre a altura anular e a largura comissural, indicando achatamento da sela, é um preditor independente da gravidade da RM na FA. Esses resultados mostram que, no contexto da FA e da ausência do elemento atrial do movimento anular, a redução do movimento anular e a alteração do dobramento anular aumentam o desequilíbrio da área do anel e da coaptação dos folhetos, além do estresse aplicado aos folhetos durante a sístole, resultando em RM.

Outra implicação fisiopatológica em pacientes com FA e RM é a dilatação anular, secundária à dilatação atrial. É bem conhecido que alterações atriais estruturais em indivíduos com FA causam dilatação do AE[31]. Isso resulta em dilatação anular, aumenta a área da valva mitral e, quando expandida patologicamente, interrompe a coaptação fisiológica dos folhetos mitrais. Porém, foi demonstrado que os folhetos mitrais não são estáticos, mas têm a capacidade de aumentar em comprimento em modelos animais de RM funcional, ligados à transição endotelial-mesenquimal[32].

Estudos clínicos, por sua vez, indicam que em pacientes com FA que desenvolvem RM, a remodelação insuficiente está relacionada à progressão da doença. Nesse caso, Kim et al[33] aumentaram a área do folheto mitral em pacientes com FA, em comparação aos controles, em compensação à dilatação anular. Eles verificaram que essa adaptação foi menor em pacientes que desenvolveram RM, mostrando que não apenas a dilatação anular, mas que também o platô de mecanismos compensatórios leva à regurgitação[33].

Em seu estudo, Kagiyama et al[11] relataram que em pacientes com RMFA, a área do anel não foi um preditor independente de RM, embora uma pequena proporção de área total do folheto/área do anel tenha indicado uma resposta insuficiente de remodelação do folheto. Apesar desses achados, ainda existe uma lacuna na evidência sobre preditores ou marcadores de resposta suficiente de remodelação do folheto, que precisa ser analisada mais detalhadamente em ensaios futuros.

As relações anatômicas locais entre o AE, VE, anel/folheto posterior e dilatação anular associada à RMFA podem explicar ainda mais o desenvolvimento da RM. Segundo Silbiger[34] –

em relação ao aumento do AE e sobre como o anel posterior, ao contrário do anel anterior bem ancorado, separa internamente de forma anatômica e independente a margem do AE da parte externa da entrada livre do VE –, quando ocorre qualquer aumento, o anel mitral posterior tem que ser deslocado em direção à crista da entrada do VE. Isso resulta em uma área de coaptação do folheto posterior diminuída e uma distância anulopapilar aumentada, que amarra o folheto mitral posterior, o que é descrito como amarração do folheto atriogênico.

Em concordância com a teoria de Silbiger[34], Machino-Ohtsuka et al[27] identificaram que, em pacientes com FA que desenvolveram qualquer grau de RM e tinham função sistólica normal, a área do anel era maior, assim como o ângulo de ancoragem – ângulo entre o plano anular e a linha que conecta o anel e o ponto de coaptação – e o ângulo de não planaridade do folheto mitral posterior. Comparando pacientes com RMFA, FA sem RM e controles, Ito et al[35] encontraram um ângulo de coaptação do folheto anular-anterior diminuído na coorte de RMFA e um ângulo maior da ponta do folheto anular-posterior, com o folheto posterior curvado em direção ao VE. Isso indica que a constatação de Silbiger[34] é ecocardiograficamente evidente em alguns pacientes. Mas, as diferentes definições do ângulo de ancoragem podem limitar a aplicabilidade desses achados. Conforme sugerido por pesquisadores, este subtipo fisiopatológico, apesar de clinicamente identificado, é raro e pode indicar uma remodelação mais avançada do AE, considerando os diâmetros aumentados do AE relatados[36].

Um modelo patoanatômico de progressão de RMFA foi descrito por Farhan et al[10], sendo, no estágio inicial, um aumento leve do AE pode capaz de causar um ligeiro aumento do anel, o que permite que o folheto posterior coapte com o anterior. Apesar de o folheto posterior ainda estar no plano anular, a maior dilatação faz com que a altura da coaptação diminua. A progressão da doença promove o deslocamento do folheto posterior e o alargamento do ângulo do folheto posterior, obstruindo a coaptação. Por fim, ocorre um deslocamento adicional do folheto posterior, provocando uma redução maior da altura e um alargamento do ângulo. Nos estágios mais recentes, nota-se o movimento paradoxal da parede póstero-basal do VE. Esta descrição mecanicista fornece uma visão geral, principalmente, da fixação do folheto atriogênico e da progressão da doença AFMR. Porém, a patogênese da RMFA é multifatorial e o efeito cumulativo de todos esses parâmetros leva à manifestação da doença[10].

A fisiopatologia da RMFA, portanto, é complicada e não pode ser explicada por um único mecanismo. A dinâmica anular mitral prejudicada, secundária à perda da contração atrial, dilatação direta promovendo má coaptação e ausência de aumento do folheto combinados resultam em RM sem disfunção do VE. No entanto, alguns pesquisadores observam que a RMFA não pode ser explicada inteiramente por alterações atriais, em vez de uma combinação de disfunção ventricular e atrial[37].

Tang et al[37] avaliaram pacientes com RMFA, FA e controle, em relação à sua dinâmica atrial e ventricular, e encontraram uma dinâmica pré-sistólica diminuída na RMFA e FA. Concomitantemente, eles observaram uma dinâmica ventricular esquerda prejudicada apenas na coorte de RMFA. Os preditores independentes de RM incluíram tanto atrial (aprofundamento da sela) quanto ventricular (deformação longitudinal global do VE). Essa análise apoia que a desregulação da mecânica atrial não pode explicar sozinha a progressão da dinâmica prejudicada associada à FA para RM clinicamente evidente.

3. CONSIDERAÇÕES PROGNÓSTICAS

A RMF está associada a maior mortalidade cardiovascular em pacientes com IC com FE reduzida (ICFEr). Estudos demonstraram que pacientes com ICFEr e RMF significativa apresentam função atrial esquerda prejudicada, maior enchimento do VE e pressões pulmonares, maior incidência de disfunção ventricular direita e pior estado clínico geral. Em pacientes com IM sem elevação do segmento ST (IAMSSST), a presença e o grau de RM foram associados a pior prognóstico a longo prazo, especialmente após o primeiro evento de síndrome coronariana aguda[38,39].

Também foi demonstrado que a RMF é como um preditor independente de morte e transplante cardíaco em pacientes com sintomas menos graves (IC não avançada) de IC, indicando que ela desempenha um papel importante na fase inicial da IC[40]. Ao comparar a RM cinco dias, um mês e 20 meses após o IM, a gravidade da RM no início foi associada a maiores volumes diastólicos e sistólicos finais do VE, aumento do índice de esfericidade e redução da FE e pior função do VE, indicando maior probabilidade de resultados adversos[41].

Estudos demonstraram que a RMF significativa se desenvolveu em aproximadamente 50% dos pacientes após um IM e está associada a mais mortes e complicações do que a combinação de todas as outras consequências do IM[42]. Além disso, ela foi associada a mais

mortes e complicações, do que a combinação de todas as outras consequências do IM, e a mais hospitalizações e pior prognóstico a longo prazo do que pacientes com IC crônica, mas sem RMF significativa[42-44].

4. AVALIAÇÃO POR IMAGEM

4.1 Ecocardiograma

O ecocardiograma é o principal método diagnóstico de avaliação. A ecocardiografia fornece uma avaliação abrangente da função sistólica e diastólica do VE, morfologia do anel mitral e da válvula mitral (VM), tamanho do átrio esquerdo e função do ventrículo direito. A gravidade da RM é avaliada pela integração de avaliações qualitativas e quantitativas. As avaliações qualitativas incluem morfologia da VM, imagem de fluxo em cores e avaliação Doppler de onda contínua do jato da RM. Os jatos funcionais da RM são centrais se houver dilatação anular mais simétrica ou direcionados posteriormente quando houver restrição do folheto mitral posterior[45,46].

A análise de convergência de fluxo é o método mais utilizado para quantificar a regurgitação mitral, onde a imagem de fluxo colorido proximal ao orifício regurgitante é usada para medir a área de superfície de isovelocidade proximal (PISA). Este método permite a medição da área efetiva do orifício regurgitante (EROA) e do volume regurgitante (RVol). O método PISA é o método mais quantitativo e aplica o princípio de que o sangue que se aproxima de um orifício circular formará uma concha hemisférica concêntrica de velocidade crescente e área de superfície decrescente[45,46].

Porém, a limitação deste método é a suposição de que a EROA tem formato circular. Esta constatação é problemática no cenário de RMF, onde o orifício tende a ter formato ovoide. Além disso, é importante que o sinal Doppler de onda colorida esteja bem alinhado com o jato regurgitante para medir a EORA e o desalinhamento com um jato excêntrico levará à velocidade subestimada e superestimação da EROA pelo PISA[45,46].

A quantificação da RMF, usando o método EROA, tem sido um tópico de muita controvérsia. Diretrizes do American College of Cardiology e da American Heart Association (ACC/AHA) diminuíram o limite para RMF grave para EROA ≥0,2 cm ou volume regurgitante (VR) ≥30 mL, com base em estudos que demonstram um aumento do risco de mortalidade com EROA ≥0,2 cm2[47-49]. Essa mudança no limite da EROA resulta do fato de que o volume sistólico total do VE (VS) pode ser reduzido no cenário de cardiomiopatia. Assim, o volume de RM resultante provavelmente seria menor do que na RM primária na maioria dos casos. Além disso, como o ERO na RMF é elíptico e dinâmico, e como o método 2D PISA assume um orifício redondo e estático, as medidas da largura da EROA e da vena contracta podem ser subestimadas[50,51].

Houve muito debate sobre a validade da mudança nos critérios e se os critérios de quantificação para RMF deveriam ser baseados apenas no prognóstico[50-53]. Assim, o ACC/AHA divulgou uma atualização de suas diretrizes, afirmando que os critérios de limite para RMF deveriam agora ser os mesmos que para RM primária (EROA ≥0,4 cm2, RVol ≥60 mL, fração regurgitante ≥50%)[54]. As diretrizes da European Society of Cardiology (ESC), por sua vez, mantiveram o limite de RM secundária EROA ≥0,2 cm2, e um estudo sugeriu que o corte ideal poderia ser EROA ≥0,3 cm2[55].

De forma alternativa, o método de contrato de veia pode ser usado para quantificar a RMF. A vena contracta se refere à largura do jato regurgitante quando ele escapa do orifício regurgitante, refletindo a área do orifício regurgitante. A vena contracta na regurgitação mitral isquêmica (RMI) é alongada ao longo da linha de coaptação mitral, e uma largura média da vena contracta é obtida a partir de 4 câmaras e 2 câmaras com vena contracta <0,3 cm, considerada RM leve, e >0,7 cm, considerada RM grave. Com a RMF, a principal limitação para a avaliação da vena contracta é que o orifício é em forma de fenda ou elíptico. Portanto, o método de contrato de veia tende a subestimar a gravidade da RM[32].

A ecocardiografia 3D fornece uma avaliação mais abrangente da VM em comparação à ecocardiografia 2D e delineia melhor a relação espacial entre VM e VE e o formato bimodal/em sela do anel mitral. Pode ser usada para medir a profundidade de coaptação, a área de tenda e o ângulo subtendido pelo folheto VM posterior. Esses detalhes permitem que a etiologia da RMF seja elucidada. Por exemplo, na RMI, normalmente o músculo papilar (MP) posteriomedial é deslocado, levando à amarração assimétrica e ao fechamento restrito da porção medial do folheto posterior, e a RM não isquêmica geralmente envolve o deslocamento de ambos os MPs, levando à RM central e até mesmo comprimentos de amarração demonstrados na imagem 3D[56]. A câmera de eco 3D supera as suposições de uma área de orifício regurgitante circular,

permitindo a planimetria direta da vena contracta, independentemente do formato do orifício ou do número de jatos[57].

4.2 Ressonância magnética cardíaca

A ressonância magnética cardíaca (RMC) é considerada padrão ouro na quantificação do tamanho, da função ventricular e da remodelação ventricular[58]. A RM também pode ser quantificada pela RMC, derivando o volume regurgitante mitral e a fração de RM como a diferença calculada entre o VS do VE (determinado pela segmentação endocárdica de imagens cine) e o volume de fluxo aórtico direto, usando imagens de contraste de fase em retenção respiratória. A fração regurgitante mitral é calculada usando a equação: (RMV/VE VR) × 100%. Este método foi apresentado em várias publicações anteriores, como tendo excelente reprodutibilidade (menor variabilidade em comparação à ecocardiografia)[59].

A RMC fornece avaliação superior do aparelho mitral subvalvar, assim como a caracterização do tecido do miocárdio, o que pode ser um componente essencial para entender a etiologia da cardiomiopatia subjacente e a saúde geral do miocárdio. A presença de anormalidades globais do movimento da parede com deslocamento igual do MP pode fazer com que a RM pareça semelhante à RM funcional não isquêmica e a localização e a gravidade da fibrose miocárdica do VE com cardiomiopatia isquêmica podem impactar a progressão da RMC funcional isquêmica[60-62].

A RMC pode ser usada para quantificar com precisão a RM e prever resultados em pacientes submetidos à intervenção cirúrgica de VM para RM. Por exemplo, a avaliação de viabilidade com imagens de RMC demonstrou que pacientes com RM e grande carga cicatricial apresentam maior risco de mortalidade após intervenção cirúrgica[63]. Dados de um estudo apresentaram uma nova interação entre a quantificação de RMI por RM e o tamanho do miocárdio, em que a taxa de risco de pacientes com RMI significativa (fração regurgitante mitral ≥35%) e tamanho pequeno de infarto do miocárdio foi de 1,51, enquanto para pacientes com R MI significativa e MIS grande (≥30%) foi de 5,41[64].

Este estudo demonstrou que o risco associado à RMI é descrito de forma mais abrangente como uma interação entre a gravidade da RMI e o tamanho do infarto do miocárdio, quantificado pela RMC. A fibrose miocárdica, avaliada pela RMC, foi demonstrada como um preditor significativo da remodelação do VE após terapia de cardio-ressincronização (TRC) e a gravidade da RM está associada ao aumento da fibrose miocárdica difusa, independentemente da presença de quantificação do realce tardio com gadolínio (LGE). Embora a RMC forneça uma avaliação abrangente da RMF, suas limitações incluem qualidade de imagem abaixo do ideal em pacientes com arritmias cardíacas, marcapassos e desfibriladores cardioversores implantáveis, incapacidade de realizar apneia adequada e claustrofobia[64].

4.3 Tomografia computadorizada cardíaca

A tomografia computadorizada cardíaca (TCC) também pode ser usada na avaliação de RM e fornecer medidas volumétricas precisas das dimensões da câmara e avaliação da VM e da geometria anular mitral. A TCC cine, por sua vez, pode avaliar a função do VE, embora a resolução temporal seja inferior à da ecocardiografia e da RMC e exija um tempo de exposição significativamente aumentado à radiação. O exame exerce um papel importante para o planejamento pré-procedimental para intervenções de substituição percutânea de MV, sendo rotineiramente solicitada como parte da avaliação pré-procedimental para substituição percutânea de VM, que está atualmente em desenvolvimento e sendo implantadas como parte de vários ensaios de pesquisa[65].

Em relação à substituição percutânea de VM por cateter, estudos demonstraram a importância do planejamento pré-procedimental com o uso da TCC para prever o risco de obstrução do trato de saída do ventrículo esquerdo (TSVE), que tem sido associado ao aumento da mortalidade processual[65]. Por meio de imagens de TC cardíaca, um neo-LVOT pode ser reconstruído com software de pós-processamento dedicado, e uma área de menos de 2cm2 aumenta o risco de obstrução[66].

5. CONSIDERAÇÕES TERAPÊUTICAS

5.1 Terapia medicamentosa

A terapia medicamentosa visa principalmente otimizar a remodelação do VE. Orientada por diretrizes para IC (GDMT), ela é normalmente o tratamento de primeira linha para pacientes com RMF[67]. Betabloqueadores e inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) são

recomendados para todos os pacientes com RMF com disfunção do VE, para reduzir ou reverter a remodelação do VE e, assim, diminuir a gravidade da RM[68,69].

A combinação sacubitril/Valsartana demonstrou melhorar de forma significativa a remodelação sistólica do VE e RM menos relevante[70]. Entre os pacientes com RM funcional secundária, essa combinação reduziu a RM em maior extensão, demosntrada pela diminuição do ERO e do volume regurgitante do que valsartana isoladamente[71].

Os diuréticos também podem reduzir os sintomas da doença. No entanto, nenhum estudo mais recente relatou seus efeitos na prevenção da progressão da doença subjacente. Poucos estudos de coorte de pequeno porte demonstraram efeitos benéficos de vasodilatadores farmacológicos, como nitroprussiato, nitratos e hidralazina no tratamento de RM grave. Os pacientes apresentaram melhora hemodinâmica e dos sintomas, menor pressão venosa central e melhora geral do débito cardíaco[72].

5.2 Terapia de ressincronização cardíaca

Embora a GDMT para RM secundária seja importante na redução da pós-carga e no tratamento dos sintomas de IC, a terapia de ressincronização cardíaca (TRC) também demonstrou ser eficaz no tratamento da RM. Trata-se de uma recomendação de classe I para pacientes em ritmo sinusal com sintomas de classe funcional II a IV da NYHA na GDMT com FEVE ≤35%, bloqueio do ramo esquerdo e QRS ≥150 ms. A TRC pode ter efeito benéfico na RM secundária por meio da reversão da remodelação do VE, melhorando a função sistólica do VE e restaurando a contração ventricular síncrona[73].

Pacientes com alto risco cirúrgico com RM secundária podem se beneficiar da TRC, conforme relatado por van Bommel et al[74], onde pacientes com RMF grave, submetidos a TRC, tiveram redução significativa na RM medida pela largura da vena contracta, EROA, área de tenda, volume do átrio esquerdo e área do jato com sobrevida superior após a TRC. Porém, o benefício da TRC pode ser limitado em pacientes com RMI, uma vez que esses pacientes tendem a ter dilatação do VE e fixação do folheto ou cicatriz na ponta do eletrodo de estimulação do VE, o que pode impedir a ressincronização[75].

5.3 Procedimento cirúrgico

A anuloplastia VM é uma técnica cirúrgica em que o alvo primário é a dilatação do anel mitral. Introduzida pela primeira vez em 1968, por Alain Carpentier, esse procedimento envolve o uso de um anel rígido ou semirrígido para reduzir o diâmetro do anel à sua geometria nativa. Isso unirá o anel e os folhetos e os alinhará para atingir uma linha central de coaptação[76]. A RM recorrente é um resultado frequente após a anuloplastia VM para pacientes com RM secundária, com fatores de risco de recorrência que incluem RM pré-operatória grave, jatos múltiplos ou centralmente direcionados, maior quantidade de dilatação do VE, amarração simétrica do folheto anterior, altura de coaptação ≥11 mm e presença de aneurisma/discinesia basal. O reparo da VM está associado a menor mortalidade perioperatória, enquanto a substituição fornece melhor correção a longo prazo com menor risco de recorrência[77].

Estudos na população de RMI mostraram que a substituição da VM é uma opção adequada para aqueles com RMI crônica com função VE prejudicada. No entanto, nenhuma diferença significativa foi encontrada na remodelação reversa do VE ou na sobrevivência em pacientes submetidos ao reparo da VM, em comparação aos pacientes submetidos à substituição da VM[78]. Embora tenha havido estudos mostrando menores taxas de recorrência de RM após a substituição em comparação ao reparo, uma meta-análise sugeriu que o reparo da VM pode estar associado à melhora da sobrevivência a curto e longo prazo[79].

Ainda não há benefício claro na mortalidade ao comparar ambas as intervenções cirúrgicas em RM secundária isquêmica ou não isquêmica. As diretrizes do ACC/AHA sobre doença cardíaca valvar recomendam a cirurgia de VM para RMF grave crônica que estão passando por CABG ou substituição da válvula aórtica, uma substituição de VM com preservação de cordas, em vez de reparo de VM para pacientes gravemente sintomáticos com RMI grave crônica, apesar da GDMT como indicação de classe IIA. Ao comparar o reparo da VM com a substituição, a RM ocorreu com mais frequência no grupo de reparo, resultando em mais sintomas de IC e internações. Em pacientes submetidos ao reparo, foi observado risco precoce de aumento de eventos neurológicos e arritmias supraventriculares[54].

5.4 Terapia percutânea

A abordagem percutânea minimamente invasiva para corrigir RM ganhou popularidade e interesse nos últimos anos. O dispositivo MitraClip – inspirado na técnica de reparo de VM de

ponta a ponta, realizada pela sutura das bordas principais das vieiras dos folhetos mitrais no local da regurgitação, criando um orifício duplo VM – é indicado a pacientes com alto risco cirúrgico. Este é um sistema de reparo de folheto de ponta a ponta com um clipe distribuível que agarra os folhetos A2/P2 no local da regurgitação, criando o orifício duplo[80].

O estudo EVEREST II foi um dos primeiros estudos a comparar o MitraClip com o reparo ou substituição cirúrgica de VM em pacientes com regurgitação grave. Os resultados mostraram que o MitraClip não foi tão eficaz quanto a cirurgia para resolução completa de RM ou remodelação do VE. Mas, demonstrou um melhor perfil de segurança em 30 dias em comparação com a cirurgia. No entanto, 73% dos pacientes neste estudo tinham RM primária e apenas 27% tinham RM secundária[81,82]. O estudo Transcather Mitral Valve Interventions (TRAMI) incluiu 1.064 pacientes que, mais tarde, foram tratados com MitraClip. Entre os pacientes, 71% tinham RMF com sintomas de IC classe III/IV da NYHA. Não houve mortes durante o procedimento e, no acompanhamento de 3 meses, cerca de 66% dos pacientes permaneceram na classe I/II da NYHA[83].

Dois grandes ensaios clínicos randomizados de controle (ERCs) do MitraClip avaliaram o benefício de sobrevivência em pacientes com RMF e demonstraram resultados conflitantes e geraram controvérsias. Um deles foi o MitraClip Device for severe functional/secondary mitral regurgitation (MITRA-FR), sobre reparo percutâneo com o dispositivo MitraClip para regurgitação mitral secundária/funcional grave, e o outro foi o ensaio Cardiovascular Outcomes Assessment of MitraClip Percutaneous Therapy for Heart Failure Patients with Functional Mitral Regurgitation (COAPT)[84].

O ensaio MITRA-FR foi um ensaio clínico randomizado multicêntrico que comparou o MitraClip à terapia médica ideal em pacientes com RM secundária crônica e grave – definida como RV ≥30 mL/batimento ou EROA ≥22 mm2 – em que todos os pacientes foram considerados inoperáveis. Os resultados deste estudo não mostraram nenhuma diferença significativa no desfecho primário de morte composta por qualquer causa ou hospitalização por IC não planejada em 12 meses. Além disso, relatou maiores taxas de acidente vascular cerebral, insuficiência renal e hemorragia no grupo de intervenção[84].

Porém, as críticas a este estudo consideram que a cardiomiopatia subjacente, em vez da RM, foi o verdadeiro fator subjacente aos resultados mais precários em pacientes com RM grave. Um número maior de pacientes também apresentou RM residual após o procedimento MitraClip, teve maior taxa de falha de implantação do dispositivo e altas taxas de mortalidade e re-hospitalização da coorte, gerando preocupações, pois a população inscrita estava simplesmente doente demais para se beneficiar de qualquer intervenção[84].

Estudo randomizado e multicêntrico de MitraClip, em pacientes com IC sintomática com RM moderada a grave ou grave com sintomas NYHA II-IVa, o COAPT também foi apresentou resultados contrastantes. O desfecho primário foi hospitalizações por IC em 24 meses, e os pacientes no braço MitraClip demonstraram taxas menores de hospitalizações por IC do que os pacientes no braço GDMT, com melhores pontuações de qualidade de vida, capacidade funcional, grau de RM e remodelação do VE no braço de intervenção. Os resultados apresentaram uma redução em hospitalizações recorrentes e mortalidade por todas as causas após a colocação percutânea de MitraClip, em comparação com a terapia medicamentosa sozinha. De forma geral, os pacientes do COAPT eram mais saudáveis do que os do MITRA-FR e tiveram que apresentar GDMT com tolerância máxima antes da inscrição, o que pode representar uma coorte mais seletiva[85].

O estudo COAPT também incluiu pacientes com remodelação VE menos adversa e os pacientes apresentaram menores taxas de RM residual no braço de intervenção, o que pode explicar o benefício positivo de sobrevivência, em contraste aos estudos MITRA-FR e EVEREST II. Os resultados do COPAT levaram à aprovação do MitraClip pela FDA para o tratamento de RMF. Porém, com os dados conflitantes dos estudos MITRA-FR e COAPT, muitas questões permanecem sobre os critérios ideais de seleção de pacientes, sendo improvável que todos aqueles com FMR se beneficiem igualmente do reparo da VM[85].

O reparo de folheto de ponta a ponta é o único tratamento transcateter recomendado para RMF. Mas, existem novos dispositivos em desenvolvimento para reparo percutâneo de VM, como o sistema de contorno mitral Carillon e o Cardioband, entre outros[86]. Dispositivos como o Neochord, que são menos invasivos, já estão em uso para reparo de VM. Normalmente, o reparo de VM é realizado com o paciente em parada cardioplégica, para permitir a exposição da VM. Dispositivos de substituição de VM transcateter para RMF estão em desenvolvimento. Mas, esses dispositivos são frequentemente volumosos e limitados ao método de entrega transapical. Por fim, o MV-in-valve transcateter e o anel valve-in-valve, usando dispositivos de implantação

de válvula aórtica transcateter, são atualmente estratégias alternativas, que podem ser adotadas em pacientes com intervenção cirúrgica prévia de VM, que são considerados de alto risco cirúrgico na RMF significativa[87-89].

REFERÊNCIAS

1. Levine RA, Schwammenthal E. Ischemic mitral regurgitation on the threshold of a solution. Circulation. 2005;112:745-758.

2. Otsuji Y, Handschumacher MD, Schwammenthal E, Jiang L, Song JK, Guerrero JL, et al. Insights from three-dimensional echocardiography into the mechanism of functional mitral regurgitation. Circulation. 1997;96:1999-2008.

3. Akashi J, Otsuji Y, Nishimura Y, Levine RA, Kataoka M. Updated pathophysiological overview of functional MR (ventricular and atrial). Gen Thorac Cardiovasc Surg. 2024.

4. Asgar AW, Mack MJ, Stone GW. Secondary mitral regurgitation in heart failure. J Am Coll Cardiol. 2015;65:1231-1248.

5. Sannino A, Smith RL, Schiattarella GG, Trimarco B, Esposito G, Grayburn PA. Survival and cardiovascular outcomes of patients with secondary mitral regurgitation. JAMA Cardiol. 2017;2:1130.

6. Klimek K, Tworek M, Klocek K, Dołęga J, Majta G, Marcinkiewicz K, et al. Functional tricuspid regurgitation and efficacy of electrical cardioversion in patients with atrial fibrillation and atrial functional mitral regurgitation. Cardiol J. 2024.

7. Gertz ZM, Raina A, Saghy L, Zado ES, Callans DJ, Marchlinski FE, et al. Evidence of atrial functional mitral regurgitation due to atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol. 2011;58:1474-1481.

8. Zoghbi WA, Levine RA, Flachskampf F, Grayburn P, Gillam L, Leipsic J, et al. Atrial functional mitral regurgitation. JACC Cardiovasc Imaging. 2022;15:1870-1882.

9. Fan Y, Wan S, Wong RHL, Lee APW. Atrial functional mitral regurgitation: mechanisms and surgical implications. Asian Cardiovasc Thorac Ann. 2020;28:421-426.

10. Farhan S, Silbiger JJ, Halperin JL, Zhang L, Dukkipati SR, Vogel B, et al. Pathophysiology, echocardiographic diagnosis, and treatment of atrial functional mitral regurgitation. J Am Coll Cardiol. 2022;80:2314-2330.

11. Kagiyama N, Hayashida A, Toki M, Fukuda S, Ohara M, Hirohata A, et al. Insufficient leaflet remodeling in patients with atrial fibrillation. Circ Cardiovasc Imaging. 2017;10:e005451.

12. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. Lancet. 2006;368:1005-1011.
13. Santangelo G, Bursi F, Faggiano A, Moscardelli S, Simeoli PS, Guazzi M, et al. The global burden of valvular heart disease: from clinical epidemiology to management. J Clin Med. 2023;12:2178.

14. Abe Y, Akamatsu K, Ito K, Matsumura Y, Shimeno K, Naruko T, et al. Prevalence and prognostic significance of functional mitral and tricuspid regurgitation despite preserved left ventricular ejection fraction in atrial fibrillation patients. Circ J. 2018;82:1451-1458.

15. Dziadzko V, Dziadzko M, Medina-Inojosa JR, Benfari G, Michelena HI, Crestanello JA, et al. Causes and mechanisms of isolated mitral regurgitation in the community: clinical context and outcome. Eur Heart J. 2019;40:2194-2202.

16. Moonen A, Ng MKC, Playford D, Strange G, Scalia GM, Celermajer DS. Atrial functional mitral regurgitation: prevalence, characteristics and outcomes from the National Echo Database of Australia. Open Heart. 2023;10:e002180.

17. Kim K, Kitai T, Kaji S, Pak M, Toyota T, Sasaki Y, et al. Outcomes and predictors of cardiac events in medically treated patients with atrial functional mitral regurgitation. Int J Cardiol. 2020;316:195-202.

18. Mesi O, Gad MM, Crane AD, Ramchand J, Puri R, Layoun H, et al. Severe atrial functional mitral regurgitation: clinical and echocardiographic characteristics, management and outcomes. JACC Cardiovasc Imaging. 2021;14:797-808.

19. Naser JA, Alexandrino FB, Harada TI, Michelena HI, Borlaug BA, Eleid MF, et al. The natural history of atrial functional mitral regurgitation. J Am Coll Cardiol. 2024;83:1495-1507.

20. Silbiger JJ. Anatomy, mechanics, and pathophysiology of the mitral annulus. Am Heart J. 2012;164:163-176.

21. Salgo IS, Gorman JH, Gorman RC, Jackson BM, Bowen FW, Plappert T, et al. Effect of annular shape on leaflet curvature in reducing mitral leaflet stress. Circulation. 2002;106:711-717.

22. Timek A, Miller D. Experimental and clinical assessment of mitral annular area and dynamics: what are we actually measuring? Ann Thorac Surg. 2001;72:966-974.

23. Mihaila S, Muraru D, Miglioranza MH, Piasentini E, Peluso D, Cucchini U, et al. Normal mitral annulus dynamics and its relationships with left ventricular and left atrial function. Int J Cardiovasc Imaging. 2015;31:279-290.

24. Silbiger JJ, Bazaz R. The anatomic substrate of mitral annular contraction. Int J Cardiol. 2020;306:158-161.

25. Itabashi Y, Mihara H, Berdejo J, Utsunomiya H, Shiota T. Distant position of chordae from coaptation causes mitral regurgitation in patients with atrial fibrillation. J Heart Valve Dis. 2016;25:323-331.

26. Ring L, Dutka DP, Wells FC, Fynn SP, Shapiro LM, Rana BS. Mechanisms of atrial mitral regurgitation: insights using 3D transoesophageal echo. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2013;15:500-508.

27. Machino-Ohtsuka T, Seo Y, Ishizu T, Sato K, Sugano A, Yamamoto M, et al. Novel mechanistic insights into atrial functional mitral regurgitation—3-dimensional echocardiographic study. Circ J. 2016;80:2240-2248.

28. Deferm S, Bertrand PB, Verhaert D, Verbrugge FH, Dauw J, Thoelen K, et al. Mitral annular dynamics in AF versus sinus rhythm. JACC Cardiovasc Imaging. 2022;15:1-13.

29. Bai W, Chen Y, Zhong Y, Deng L, Li D, Zhu W, et al. Assessment of mitral valve geometry in nonvalvular atrial fibrillation patients with or without ventricular dysfunction: insights from high volume rate three-dimensional transesophageal echocardiography. Int J Cardiovasc Imaging. 2023;39:2427-2436.

30. Cong T, Gu J, Lee APW, Shang Z, Sun Y, Sun Q, et al. Quantitative analysis of mitral valve morphology in atrial functional mitral regurgitation using real-time 3-dimensional echocardiography. Cardiovasc Ultrasound. 2018;16:13.

31. Thijssen VL, Ausma J, Liu GS, Allessie MA, van Eys GJ, Borgers M. Structural changes of atrial myocardium during chronic atrial fibrillation. Cardiovasc Pathol. 2000;9:17-28.

32. Dal-Bianco JP, Aikawa E, Bischoff J, Guerrero JL, Handschumacher MD, Sullivan S, et al. Active adaptation of the tethered mitral valve. Circulation. 2009;120:334-342.

33. Kim DH, Heo R, Handschumacher MD, Lee S, Choi YS, Kim KR, et al. Mitral valve adaptation to isolated annular dilation. JACC Cardiovasc Imaging. 2019;12:665-677.

34. Silbiger JJ. Does left atrial enlargement contribute to mitral leaflet tethering in patients with functional mitral regurgitation? Proposed role of atriogenic leaflet tethering. Echocardiography. 2014;31:1310-1311.

35. Ito K, Abe Y, Takahashi Y, Shimada Y, Fukumoto H, Matsumura Y, et al. Mechanism of atrial functional mitral regurgitation in patients with atrial fibrillation: a study using three-dimensional transesophageal echocardiography. J Cardiol. 2017;70:584-590.

36. Kagiyama N, Mondillo S, Yoshida K, Mandoli GE, Cameli M. Subtypes of atrial functional mitral regurgitation: imaging insights into their mechanisms and therapeutic implications. JACC Cardiovasc Imaging. 2020;13:820-835.

37. Tang Z, Fan YT, Wang Y, Jin CN, Kwok KW, Lee APW. Mitral annular and left ventricular dynamics in atrial functional mitral regurgitation: a three-dimensional and speckle-tracking echocardiographic study. J Am Soc Echocardiogr. 2019;32:503-513.

38. Asgar AW, Mack MJ, Stone GW. Secondary mitral regurgitation in heart failure: pathophysiology, prognosis, and therapeutic considerations. J Am Coll Cardiol 2015;65:1231-48.

39. Palmiero G, Melillo E, Ferro A, et al. Significant functional mitral regurgitation affects left atrial function in heart failure patients: haemodynamic correlations and prognostic implications. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2019;20:1012-9.

40. Bursi F, Barbieri A, Grigioni F, et al. Prognostic implications of functional mitral regurgitation according to the severity of the underlying chronic heart failure: a long-term outcome study. Eur J Heart Fail 2010;12:382-8.

41. Amigoni M, Meris A, Thune JJ, et al. Mitral regurgitation in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both: prognostic significance and relation to ventricular size and function. Eur Heart J 2007;28:326-33.

42. Bursi F, Enriquez-Sarano M, Nkomo VT, et al. Heart failure and death after myocardial infarction in the community: the emerging role of mitral regurgitation. Circulation 2005;111:295-301.

43. Grigioni F, Enriquez-Sarano M, Zehr KJ, et al. Ischemic mitral regurgitation: long-term outcome and prognostic implications with quantitative Doppler assessment. Circulation 2001;103:1759-64.

44. Nickenig G, Schueler R, Dager A, et al. Treatment of Chronic Functional Mitral Valve Regurgitation With a Percutaneous Annuloplasty System. J Am Coll Cardiol 2016;67:2927-36.

45. Grayburn PA, Weissman NJ, Zamorano JL. Quantitation of mitral regurgitation. Circulation 2012;126:2005-17.

46. Bargiggia GS, Tronconi L, Sahn DJ, et al. A new method for quantitation of mitral regurgitation based on color flow Doppler imaging of flow convergence proximal to regurgitant orifice. Circulation 1991;84:1481-9.

47. Dalton JE, Kattan MW. Recent advances in evaluating the prognostic value of a marker. Scand J Clin Lab Invest Suppl 2010;242:59-62.

48. Lancellotti P, Troisfontaines P, Toussaint AC, et al. Prognostic importance of exercise-induced changes in mitral regurgitation in patients with chronic ischemic left ventricular dysfunction. Circulation 2003;108:1713-7.

49. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2014;129:2440-92.

50. Buck T, Plicht B, Kahlert P, et al. Effect of dynamic flow rate and orifice area on mitral regurgitant stroke volume quantification using the proximal isovelocity surface area method. J Am Coll Cardiol 2008;52:767-78.

51. Vittinghoff E, McCulloch CE. Relaxing the rule of ten events per variable in logistic and Cox regression. Am J Epidemiol 2007;165:710-8.

52. Antonelli P, Chiumello D, Cesana BM. Statistical methods for evidence-based medicine: the diagnostic test. Part II. Minerva Anestesiol 2008;74:481-8.

53. Ogundimu EO, Altman DG, Collins GS. Adequate sample size for developing prediction models is not simply related to events per variable. J Clin Epidemiol 2016;76:175-82.

54. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2017;70:252-89.

55. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. European Heart Journal 2017;38:2739-91.

56. Veronesi F, Corsi C, Sugeng L, et al. Quantification of mitral apparatus dynamics in functional and ischemic mitral regurgitation using real-time 3-dimensional echocardiography. J Am Soc Echocardiogr 2008;21:347-54.

57. Thavendiranathan P, Liu S, Datta S, et al. Quantification of chronic functional mitral regurgitation by automated 3-dimensional peak and integrated proximal isovelocity surface area and stroke volume techniques using real-time 3-dimensional volume color Doppler echocardiography: in vitro and clinical validation. Circ Cardiovasc Imaging 2013;6:125-33.

58. Kwon DH, Hachamovitch R, Popovic ZB, et al. Survival in patients with severe ischemic cardiomyopathy undergoing revascularization versus medical therapy: association with end-systolic volume and viability. Circulation 2012;126:S3-8.

59. Krieger EV, Lee J, Branch KR, et al. Quantitation of mitral regurgitation with cardiac magnetic resonance imaging: a systematic review. Heart 2016;102:1864-70.

60. Chinitz JS, Chen D, Goyal P, et al. Mitral apparatus assessment by delayed enhancement CMR: relative impact of infarct distribution on mitral regurgitation. JACC Cardiovasc Imaging 2013;6:220-34.

61. Hagendorff A, Doenst T, Falk V. Echocardiographic assessment of functional mitral regurgitation: opening Pandora's box? ESC Heart Fail 2019;6:678-85.

62. Agricola E, Oppizzi M, Maisano F, et al. Echocardiographic classification of chronic ischemic mitral regurgitation caused by restricted motion according to tethering pattern. Eur J Echocardiogr 2004;5:326-34.

63. Kusunose K, Obuchowski NA, Gillinov M, et al. Predictors of Mortality in Patients With Severe Ischemic Cardiomyopathy Undergoing Surgical Mitral Valve Intervention. Journal of the American Heart Association 2017;6:e007163.

64. Cavalcante JL, Kusunose K, Obuchowski NA, et al. Prognostic Impact of Ischemic Mitral Regurgitation Severity and Myocardial Infarct Quantification by Cardiovascular Magnetic Resonance. JACC Cardiovasc Imaging 2020;13:1489-501.

65. Yoon SH, Bleiziffer S, Latib A, et al. Predictors of Left Ventricular Outflow Tract Obstruction After Transcatheter Mitral Valve Replacement. JACC Cardiovasc Interv 2019;12:182-93.

66. Kohli K, Wei ZA, Yoganathan AP, et al. Transcatheter Mitral Valve Planning and the Neo-LVOT: Utilization of Virtual Simulation Models and 3D Printing. Curr Treat Options Cardiovasc Med 2018;20:99.

67. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, 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 Thorac Cardiovasc Surg 2014;148:e1-132.

68. Levine AB, Muller C, Levine TB. Effects of high-dose lisinopril-isosorbide dinitrate on severe mitral regurgitation and heart failure remodeling. Am J Cardiol 1998;82:1299-301, a10.

69. Comin-Colet J, Sanchez-Corral MA, Manito N, et al. Effect of carvedilol therapy on functional mitral regurgitation, ventricular remodeling, and contractility in patients with heart failure due to left ventricular systolic dysfunction. Transplant Proc 2002;34:177-8.

70. Bayard G, Da Costa A, Pierrard R, et al. Impact of sacubitril/valsartan on echo parameters in heart failure patients with reduced ejection fraction a prospective evaluation. Int J Cardiol Heart Vasc 2019;25:100418.

71. Kang DH, Park SJ, Shin SH, et al. Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor for Functional Mitral Regurgitation. Circulation 2019;139:1354-65.

72. Rosario LB, Stevenson LW, Solomon SD, et al. The mechanism of decrease in dynamic mitral regurgitation during heart failure treatment: importance of reduction in the regurgitant orifice size. J Am Coll Cardiol 1998;32:1819-24.

73. 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. J Am Coll Cardiol 2013;62:e147-239.

74. van Bommel RJ, Marsan NA, Delgado V, et al. Cardiac resynchronization therapy as a therapeutic option in patients with moderate-severe functional mitral regurgitation and high operative risk. Circulation 2011;124:912-9.

75. Kang DH, Sun BJ, Kim DH, et al. Percutaneous versus surgical revascularization in patients with ischemic mitral regurgitation. Circulation 2011;124:S156-62.

76. Nicolini F, Agostinelli A, Vezzani A, et al. Surgical treatment for functional ischemic mitral regurgitation: current options and future trends. Acta Biomed 2015;86:17-26.

77. Bach DS, Bolling SF. Improvement Following Correction of Secondary Mitral Regurgitation in End-Stage Cardiomyopathy With Mitral Annuloplasty. The American Journal of Cardiology 1996;78:966-9.

78. Acker MA, Parides MK, Perrault LP, et al. Mitral-valve repair versus replacement for severe ischemic mitral regurgitation. N Engl J Med 2014;370:23-32.

79. Vassileva CM, Boley T, Markwell S, et al. Meta-analysis of short-term and long-term survival following repair versus replacement for ischemic mitral regurgitation. Eur J Cardiothorac Surg 2011;39:295-303.

80. Alfieri O, Maisano F, De Bonis M, et al. The double-orifice technique in mitral valve repair: a simple solution for complex problems. J Thorac Cardiovasc Surg 2001;122:674-81.

81. Feldman T, Kar S, Elmariah S, et al. Randomized Comparison of Percutaneous Repair and Surgery for Mitral Regurgitation: 5-Year Results of EVEREST II. J Am Coll Cardiol 2015;66:2844-54.

82. Glower DD, Kar S, Trento A, et al. Percutaneous mitral valve repair for mitral regurgitation in high-risk patients: results of the EVEREST II study. J Am Coll Cardiol 2014;64:172-81.

83. Schillinger W, Hunlich M, Baldus S, et al. Acute outcomes after MitraClip therapy in highly aged patients: results from the German TRAnscatheter Mitral valve Interventions (TRAMI) Registry. EuroIntervention 2013;9:84-90.

84. Obadia JF, Messika-Zeitoun D, Leurent G, et al. Percutaneous Repair or Medical Treatment for Secondary Mitral Regurgitation. N Engl J Med 2018;379:2297-306.

85. Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, et al. Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure. N Engl J Med 2018;379:2307-18.

86. Prendergast BD, Baumgartner H, Delgado V, et al. Transcatheter heart valve interventions: where are we? Where are we going? Eur Heart J 2019;40:422-40.

87. Eleid MF, Cabalka AK, Williams MR, et al. Percutaneous Transvenous Transseptal Transcatheter Valve Implantation in Failed Bioprosthetic Mitral Valves, Ring Annuloplasty, and Severe Mitral Annular Calcification. JACC Cardiovasc Interv 2016;9:1161-74.

88. Frerker C, Schmidt T, Schluter M, et al. Transcatheter implantation of aortic valve prostheses into degenerated mitral valve bioprostheses and failed annuloplasty rings: outcomes according to access route and Mitral Valve Academic Research Consortium (MVARC) criteria. EuroIntervention 2016;12:1520-6.

89. Wilbring M, Alexiou K, Tugtekin SM, et al. Pushing the limits-further evolutions of transcatheter valve procedures in the mitral position, including valve-in-valve, valve-in-ring, and valve-in-native-ring. J Thorac Cardiovasc Surg 2014;147:210-9.

TRATAMENTO PERCUTÂNEO DA INSUFICIÊNCIA TRICÚSPIDE: EVIDÊNCIAS RECENTES E DESAFIOS CLÍNICOS

Halim Abdu Neme Makhluf;
Bárbara Fernandes Maranhão;
Fabrícia Coutinho Nammur Guena;
Graziela Fumie Nogata;
Karen Karoliny Santini;
Marcelo Vianna de Lima;
Patrícia Almeida Lira Santos Veiga;
Thiago Rabello Santos;
Camila Gomes Canzian;
Tarcísio Esdras de Araújo Moura

Resumo: A regurgitação da válvula tricúspide (RVT) é uma condição frequentemente negligenciada, mas com impacto clínico significativo, especialmente em pacientes com doença cardíaca avançada. Tradicionalmente, o tratamento cirúrgico era a principal opção terapêutica, porém está associado a alta morbimortalidade, sobretudo em pacientes com comorbidades. Nesse contexto, os procedimentos percutâneos emergem como uma alternativa promissora, menos invasiva e com resultados cada vez mais encorajadores. O tratamento percutâneo da RVT inclui diferentes abordagens, como a anuloplastia transcateter, os dispositivos de coaptação de folhetos e as próteses valvares heterotópicas. A escolha da técnica depende de fatores anatômicos, etiologia da regurgitação (primária ou secundária), grau de dilatação do anel tricúspide e função ventricular direita. Entre as tecnologias mais utilizadas, destaca-se o sistema de clip transcateter, adaptado da experiência com a válvula mitral, que promove redução significativa da regurgitação com melhora clínica e funcional dos pacientes. Estudos recentes demonstram melhora nos desfechos clínicos, como redução de hospitalizações por insuficiência cardíaca, melhora da classe funcional da New York Heart Association (NYHA) e da qualidade de vida. Ainda assim, desafios persistem, como a seleção adequada de pacientes, a complexidade anatômica da válvula tricúspide e a carência de evidências robustas a longo prazo. O avanço das técnicas e dispositivos, aliado à maior conscientização sobre a importância da intervenção precoce na RVT, tem impulsionado o desenvolvimento da terapêutica percutânea. A abordagem multidisciplinar e a individualização do tratamento são fundamentais para o sucesso da intervenção. Embora ainda em evolução, o tratamento percutâneo da regurgitação tricúspide representa uma mudança de paradigma na cardiologia intervencionista, oferecendo nova esperança para pacientes previamente considerados inoperáveis ou de alto risco cirúrgico.

Palavras-chave: Regurgitação da válvula tricúspide. Procedimentos cirúrgicos minimamente invasivos. Cateterismo cardíaco. Válvula tricúspide. Insuficiência cardíaca direita.

1. INTRODUÇÃO

A regurgitação tricúspide (RT), uma condição comum na população idosa, normalmente causada por doença cardíaca esquerda ou hipertensão pulmonar, enquanto a RT primária e isolada é menos frequente[1]. Sua história natural é difícil de prever, com a evolução temporal de RT leve para RT significativa sendo variável. Além disso, o grau de RT funcional depende da pré-carga do ventrículo direito (VD) – ou seja, do estado do volume intravascular –, pós-carga e função sistólica do VD, podendo a RT grave ser mascarada pela ausência de sintomas[2]. A RT grave está associada a resultados negativos, pois os pacientes em terapia médica isolada têm uma taxa de sobrevida livre de eventos de 63,9% em cerca de um ano[3].

Mesmo assim, somente uma pequena parcela de pacientes passa por reparo ou substituição cirúrgica da válvula tricúspide (TV). Isso pode ser parcialmente atribuído à crença errônea de que corrigir a doença primária – a exemplo da doença da válvula cardíaca esquerda – pode levar a uma melhora na RT secundária[4,5]. Além disso, o alto risco operatório pode impedir muitos pacientes de tratamento cirúrgico. Porém, a taxa relatada de mortalidade hospitalar após cirurgia de RT é variável – entre 10 a 38% de mortalidade hospitalar. Encaminhamentos tardios podem ser responsáveis por essa variabilidade, destacando assim a importância do momento ideal para intervenção[6,7].

As diretrizes, nesse caso, foram atualizadas e recomendam a cirurgia para RT leve ou moderada associada à cirurgia da válvula do lado esquerdo, se o anel estiver dilatado ou na

presença de insuficiência cardíaca. Mas, essas recomendações de classe IIa/Iib (nível de evidência C) são apoiadas por uma base de evidências limitada e pela falta de ensaios randomizados, comparando cirurgia versus terapia médica. A RT isolada é excluída dessas recomendações com apenas RT sintomática grave ou com disfunção inicial do ventrículo direito, sendo uma indicação para cirurgia[8,9].

O papel da terapia medicamentosa ideal não é abordado nas diretrizes. Enquanto diuréticos fornecem alívio dos sintomas, inibidores da ECA ou betabloqueadores não demonstraram nenhum benefício prognóstico na doença cardíaca direita. Determinar a estratégia de tratamento ideal para esses pacientes é complexo. O desenvolvimento de opções de tratamento percutâneo menos invasivas oferece novas estratégias para pacientes de alto risco ou inoperáveis. Elas não estão incluídas nas diretrizes atuais, pois seu papel no tratamento de RT grave ainda precisa ser totalmente elucidado[8,9].

2. INTERVENÇÕES TRICÚSPIDES PERCUTÂNEAS

Apesar da relação entre RT grave e mortalidade, o tratamento cirúrgico é oferecido apenas a um pequeno grupo de pacientes. Isso se deve à mortalidade hospitalar significativa desses pacientes, que apresentam disfunção ventricular direita avançada, com múltiplas comorbidades coexistentes. Várias estratégias de tratamento de reparo e substituição percutânea menos invasivas foram desenvolvidas para essa coorte de alto risco subtratada[10]. Nos últimos anos, foram publicados os primeiros relatórios em humanos, programas clínicos compassivos e estudos de viabilidade iniciais para terapias transcateter da válvula tricúspide (TTVT)[11-18]. Porém, esses tratamentos transcateter foram reservados para pacientes com um perfil de alto risco, que apresentam um estágio avançado de doença[19].

Além disso, não há estudos randomizados comparando TTVT vs. terapia medicamentosa ideal. O pequeno número de pacientes inscritos nesses estudos limita a capacidade de verificar o impacto clínico real desses procedimentos nos resultados clínicos. Dados coletados em vários registros de pacientes tratados com diferentes dispositivos podem superar algumas dessas limitações ao relatarem resultados encorajadores. Primeiramente, a intervenção percutânea de VT tem uma alta taxa geral de sucesso do procedimento (quase 90%), que está associada a uma maior sobrevivência e redução de hospitalizações por insuficiência cardíaca em comparação à terapia médica ideal sozinha, independentemente da gravidade da RT, classe NYHA e disfunção do VD no início do estudo[20].

Uma baixa taxa de complicações relacionadas ao procedimento – 2% de conversão para cirurgia de coração aberto –, assim como uma taxa média de mortalidade em 30 dias de 5,1%, se comparam favoravelmente à cirurgia isolada de TV[6,21]. Mas, a definição de sucesso do procedimento usada nesses estudos (redução do grau RT ≥1) conta com limitações, devido à ausência de grupos de controle para comparação e de dados sobre o prognóstico[22].

A melhora acentuada no estado funcional – avaliado como classe funcional NYHA ou distância de caminhada de 6 minutos – e nos índices de qualidade de vida dificilmente é explicada se apenas uma redução modesta no grau RT for obtida, portanto com um potencial para efeito placebo. Com isso, é necessária uma validação adicional do TTVT em coortes maiores e ensaios randomizados, com acompanhamento prolongado antes de expandir as indicações e potenciais recomendações de diretrizes. Nesse sentido, escolher o dispositivo certo para o paciente certo no momento certo é crucial para garantir o sucesso do procedimento e resultados clínicos benéficos, tanto agudos quanto de longo prazo[22].

3. PERFIL DO PACIENTE SUBMETIDO À TERAPIA TRANSCATETER DA VÁLVULA TRICÚSPIDE

Considerando a complexidade da anatomia da VT, os múltiplos mecanismos envolvidos na RT e sua variação potencial ao longo do curso da doença, a consideração da TVTT requer uma avaliação multidisciplinar sobre os riscos potenciais, benefícios esperados, adequação anatômica e questões técnicas. Identificar o candidato clínico ideal exige nesse caso avaliar os seguintes aspectos[21,23-33]:

1. A disponibilidade de imagens de boa qualidade é essencial para o planejamento pré-procedimental e orientação intraprocedimental. A ecocardiografia transesofágica focada na VT deve ser realizada por um médico treinado – para localizar vistas transesofágicas profundas e transgástricas de eixo curto – e experiente em reconstruções tridimensionais (3D), que podem auxiliar na visualização e compreensão da anatomia complexa da VT

A imagem da VT, no entanto, pode ser desafiadora e quando as janelas ecocardiográficas são subótimas, a opção transcateter deve ser reconsiderada. A presença de outros dispositivos protéticos, incluindo válvulas e dispositivos eletrônicos, pode gerar artefatos capazes de piorar a qualidade da imagem. Uma alternativa para o monitoramento intraprocedimental é a ecocardiografia intracardíaca, cuja aplicação na prática clínica ainda é limitada devido à pouca experiência e desafios técnicos, como a ausência de vistas multiplanares. Isso inviabiliza a orientação do procedimento para Clips e Cardioband. O desenvolvimento da tecnologia ecocardiografia intracardíaca para incorporar visualização 3D pode superar essa limitação[23].

2. A avaliação do estado global e do perfil de risco do paciente precisa ser baseada em uma avaliação clínica e instrumental combinada. A presença de comorbidades significativas que reduzem a expectativa de vida pode limitar o benefício potencial de qualquer tratamento intervencionista. Da mesma forma, corrigir a RT quando a doença está muito avançada pode ser inútil. Clinicamente, nos estágios finais da doença, a presença de danos aos órgãos, incluindo disfunção hepática e renal, devido à congestão venosa grave, assim como a presença de sintomas e sinais de baixo débito cardíaco, como fadiga, astenia e baixa capacidade funcional, devem ser excluídos, pois se correlacionam com resultados piores[24.]

A avaliação da função do ventrículo direito (VD) e do estado vascular pulmonar também deve ser realizada. A correção da RT em um VD gravemente disfuncional pode precipitar insuficiência cardíaca direita aguda decorrente da incompatibilidade repentina da pós-carga. A remodelação do VD é uma característica distintiva da RT patológica, que ocorre na RT primária para acomodar a sobrecarga de volume ou na RT secundária para superar a sobrecarga de pressão associada à hipertensão pulmonar. Geralmente começa como um mecanismo adaptativo para manter o débito cardíaco, mas depois se transforma em uma resposta mal adaptativa, resultando em disfunção do VD. Mas, interpretar os parâmetros ecocardiográficos da função do VD – excursão sistólica do plano anular tricúspide (TAPSE), doppler tecidual S', alteração de área fracionada (FAC) – é desafiador no cenário de RT grave, por serem influenciados pelas condições de carga[25].

As pressões sistólicas da artéria pulmonar (PSAP) estimadas pela ecocardiografia, por sua vez, podem ser erroneamente baixas quando o volume sistólico é reduzido. Avaliar a função ventricular e pulmonar é difícil, dada a dependência estrita do desempenho do VD em sua pós-carga. Para superar essa limitação, o cateterismo cardíaco direito (CCD) deve ser considerado. Mais do que medir a pressão pulmonar, a resistência vascular pulmonar (RVP) pode ser determinada, o que reflete a remodelação vascular pulmonar. O desempenho sistólico do VD em um determinado grau de pós-carga – denominado acoplamento ventrículo direito à artéria pulmonar (VD-AP) – pode ser medido pela análise dos loops de pressão-volume. A razão de acoplamento ventricular-vascular é uma variável que quantifica a interação entre a contratilidade ventricular e a pós-carga vascular, fornecendo uma medida adicional da eficiência cardiovascular[26]. Substitutos não invasivos de ressonância magnética e ecocardiográficos do acoplamento VD-AP também foram propostos[27,28].

3. A avaliação anatômica combinando ecocardiografia com tomografia computadorizada (TC), para avaliar a viabilidade técnica e a estratégia do procedimento, é necessária. Considerações anatômicas importantes incluem[24]:

- o tamanho e a angulação da veia cava superior e inferior em relação ao aparelho de VT para selecionar o melhor acesso vascular;
- o espaço disponível para navegação do dispositivo nas câmaras certas;
- geometria da zona de aterrissagem;
- identificação de estruturas adjacentes, especialmente o trajeto da artéria coronária direita (ACD), que podem ser potencialmente danificadas durante o procedimento.

4. Um dispositivo apropriado deve ser selecionado, com considerações dadas à etiologia subjacente, assim como ao estágio da doença. Um algoritmo fácil distingue entre etiologias primárias e secundárias[21]. Para RT primária, a substituição valvar é a estratégia escolhida, principalmente para etiologias reumáticas. A literatura ainda é limitada, sob a forma de relatos de casos demonstrando o uso bem-sucedido do MitraClip para prolapso de folheto ou RT induzida por eletrodo na ausência de dilatação anular extrema[29,30].

Por outro lado, RT secundária ou funcional em seus estágios iniciais pode ser facilmente abordada por meio de estratégias de anuloplastia. À medida que a doença progride e com o aumento da fixação do folheto, dispositivos de ponta a ponta, sozinhos ou em combinação com sistemas de anuloplastia para um efeito sinérgico, podem ser a estratégia de tratamento preferida. Se a função do VD for preservada, a substituição da válvula ortotópica também pode ser considerada[31]. Caso a remodelação do VD seja extensa, a implantação da válvula heterotópica é preferida como estratégia paliativa em casos selecionados[32,33].

4. SELEÇÃO DO DISPOSITIVO

Tanto a etiologia subjacente quanto os critérios anatômicos específicos devem ser considerados durante a escolha do dispositivo apropriado. A anuloplastia foi projetada para reduzir as dimensões anulares e promover a coaptação dos folhetos, sendo mais eficaz nos estágios iniciais do processo da doença. Com base na experiência cirúrgica, os sistemas baseados em anéis percutâneos fornecem resultados mais eficazes e duráveis em comparação aos sistemas baseados em sutura. À medida que a dilatação anular piora, há uma diminuição progressiva na coaptação dos folhetos. Volumes de tendas com mais de 1,68 mL, assim como diâmetros anulares anteroposteriores maiores que 36 mm são preditivos de RT persistente ou recorrente após anuloplastia[36].

Nesse caso, estratégias de reparo combinadas devem ser consideradas e algumas experiências bem-sucedidas foram relatadas[37]. Para anéis maiores, uma estratégia de substituição de válvula pode ser mais eficaz. A bioprótese autoexpansível NaviGate está disponível em quatro tamanhos, adequados para diâmetros anulares que variam de 36 a 52 mm, com sobredimensionamento mínimo recomendado. Diferentes tecnologias que imitam o reparo cirúrgico de ponta a ponta estão disponíveis atualmente. Até agora, o MitraClip tem sido o dispositivo mais usado para corrigir RT e, com isso, apresenta a maior base de evidências[31].

Besler et al[38] analisaram dados de 117 pacientes tratados por reparo percutâneo de ponta a ponta e identificaram que uma área de orifício regurgitante efetiva (EROA) menor, área de tenda, vena contracta (VC) e lacuna de coaptação, juntamente com uma localização de jato central/anteroseptal, foram preditores bem-sucedidos do procedimento na análise univariada. No modelo multivariado, apenas os dois últimos fatores previram independentemente o sucesso do reparo RT transcateter. Os valores de corte propostos para os preditores univariados foram 0,6cm2 para EROA, 2,1cm2 para área de tenda e 11mm para VC. Por outro lado, um valor de corte para uma lacuna de coaptação de 7,2mm foi apontado como o melhor discriminador para reparo bem-sucedido.

O resultado do tratamento declinou linearmente com a magnitude da lacuna de coaptação, produzindo uma taxa de sucesso de <30%, com uma lacuna de mais de 10 mm. Nenhum dos pacientes com uma lacuna de coaptação combinada de mais de 7,2 mm e localização do jato não central/não ântero-septal obteve sucesso no procedimento. Os autores concluíram que uma lacuna de coaptação maior dificulta a colocação bem-sucedida do clipe ou pode levar à colocação do clipe em uma posição errada, longe do jato regurgitante principal. Uma localização do jato regurgitante não central/não ântero-septal também reflete um procedimento tecnicamente mais desafiador[38].

Um modelo experimental ex-vivo de RT funcional observou que o corte anterosseptal foi mais eficaz na redução da RT em comparação com a preensão posterosseptal ou preensão anteroposterior, que geralmente é ineficaz e ocasionalmente prejudicial[34]. A colocação do corte nas linhas de coaptação anterosseptal e posterosseptal pode neutralizar as forças de tração para fora do anel, enquanto o corte ao longo da linha anteroposterior é capaz de piorar a coaptação com o folheto septal, trazendo a linha de coaptação entre os folhetos anterior e posterior sob tensão[35].

O desenvolvimento do novo MitraClip XTR, com braços 3 mm mais longos em comparação ao seu antecessor NTR, permitiu tratar lacunas de coaptação maiores. Braun et al[39] relataram os resultados de 31 pacientes tratados com MitraClip XTR para RT funcional, entre os quais 16 pacientes (52%) tiveram uma lacuna de coaptação ≥ 7 mm. O sucesso do procedimento foi alcançado em 87% do total de casos e em 75% daqueles com lacunas maiores, com uma RT residual de 30 dias ≤ 2 de 69 e 43%, respectivamente. É importante ressaltar que eles observaram uma taxa significativa de descolamento de clipe de folheto único em pacientes com lacuna de coaptação ≥ 7 mm – 3 no hospital e 1 posteriormente.

Assim, a implantação de clipes maiores em lacunas de coaptação mais amplas não garante melhores resultados. Pelo contrário, pode levar à inserção incompleta do folheto e

possivelmente à laceração. Considerando-se que os folhetos de VT são geralmente finos e frágeis, folhetos mais longos seriam mais adequados para o clipe XTR maior, pois a porção do clipe que segura o folheto com a maior força corresponde ao seu segmento mais proximal. Como alternativa, a implantação de um segundo clipe NTR menor adjacente ao clipe XTR terapêutico pode promover estabilidade, diminuir a tensão nos folhetos e reduzir a probabilidade de laceração. Mas, essa possibilidade precisa ser validada em estudos maiores[40].

O sistema Pascal é outro sistema de reparo percutâneo de ponta a ponta semelhante ao MitraClip. Suas vantagens potenciais são a possibilidade de captura independente do folheto, o que pode facilitar a preensão, bem como o espaçador central, que pode melhorar a correção da RT nos casos mais graves[41]. Porém, em uma experiência de uso compassivo, apesar de uma redução efetiva da RT, uma incidência baixa, mas não desprezível, de descolamento do folheto ainda foi observada em 2 dos 28 pacientes[14].

Existem menos dados sobre o tratamento percutâneo de RT na presença de dispositivos elétricos cardíacos implantáveis (DCEIs), que são encontrados em até 1/3 dos pacientes submetidos a tratamento transcateter para RT funcional e os eletrodos do dispositivo são, eles próprios, uma causa frequente de RT significativa[19,42]. A presença de um eletrodo de marcapasso é um dos preditores clínicos de RT recorrente após anuloplastia cirúrgica, principalmente devido ao impacto residual do folheto ou subvalvar. Além disso, a presença de um eletrodo apresenta desafios técnicos específicos em termos de imagem do procedimento e posicionamento do dispositivo[24].

Descobertas do registro TriValve em 470 pacientes comparando DCEIs (26%) com pacientes não DCEIs (74%) encontraram viabilidade comparável, sucesso agudo do procedimento, segurança e resultados de curto prazo entre os dois grupos. Por isso, a presença de um eletrodo de marcapasso por meio da VT não deve impedir uma opção transcateter para corrigir RT. Quando confrontado com um eletrodo atrial e um ventricular, é importante colocar o cateter guia e o sistema de entrega entre ou medialmente aos eletrodos para permitir espaço suficiente para manobrar o dispositivo no átrio direito e evitar emaranhamento. Uma estratégia, que pode ser considerada com sistemas de reparo de ponta a ponta, é a bicuspidalização de folhetos opostos e/ou isolamento do eletrodo do marcapasso[43].

A substituição percutânea da VT também parece ser viável em pacientes com DCEIs. O risco de danos ao eletrodo durante procedimentos de válvula em válvula, como consequência do deslocamento para fora e do aprisionamento dos eletrodos entre a válvula nova e a nativa, parece ser insignificante[44].

5. TERAPIA MEDICAMENTOSA PARA REGURGITAÇÃO TRICÚSPIDE

A terapia medicamentosa continua sendo a principal abordagem para o tratamento da RT sintomática na maioria dos pacientes. O uso de diuréticos é o pilar da terapia para TR e é uma recomendação de classe IIa nas diretrizes atuais do American College of Cardiology/ American Heart Association (ACC/AHA). Os diuréticos melhoram a sobrecarga de volume e, por isso, melhoram os sintomas da RT. As diretrizes atuais também recomendam tratar a causa primária da insuficiência cardíaca, ou seja, vasodilatadores pulmonares para reduzir as pressões elevadas da artéria pulmonar; terapia medicamentosa orientada por diretrizes para insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFEr); e de controle do ritmo para fibrilação atrial (FA), como recomendação de classe IIa onde a RT é considerada secundária a uma causa primária de insuficiência cardíaca[45].

6. TERAPIA CIRÚRGICA PARA REGURGITAÇÃO TRICÚSPIDE

O tratamento de RT moderada a grave pode incluir reparo ou substituição de VT – abordagem cirúrgica ou transcateter. Para pacientes submetidos à cirurgia de válvula do lado esquerdo com RT grave, a cirurgia concomitante de VT é uma recomendação de classe I nas diretrizes atuais da ACC/AHA. Mas, em pacientes sintomáticos com RT primária ou secundária grave isolada, a cirurgia é uma recomendação de classe IIa, sob a doença cardíaca valvar atual para reduzir os sintomas e prevenir hospitalizações recorrentes. Recentemente, o advento de opções percutâneas para tratamento de RT ampliou as possibilidades de tratamento[45].

O benefício relativo da cirurgia vs. terapia medicamentosa permanece obscuro, e a abordagem ideal para o tratamento de RT permanece discutível, dada a escassez de evidências sobre os resultados a longo prazo. Há uma tendência clara para o reparo na cirurgia de RT funcional, com estimativas de quase 89% do total de casos. Porém, algumas conclusões gerais sobre o prognóstico de RT foram feitas a partir de estudos observacionais. A princípio, a taxa geral de tratamento cirúrgico para RT é baixa. Em uma análise retrospectiva de 3.276 pacientes

com RT grave isolada, apenas uma pequena proporção (5%) dos pacientes com RT grave foi submetida à cirurgia[46].

Também existem evidências emergentes mostrando maior sobrevida para subgrupos de RT primárias e secundárias submetidos à cirurgia de VT isolada (reparo ou substituição), mas são conflitantes[46,47]. Além disso, a mortalidade hospitalar para cirurgia de VT isolada é alta (8,8%), embora os resultados possam melhorar ao longo do tempo[48,50]. Para contribuir com a tomada de decisão clínica, uma pontuação de risco foi proposta para prever o risco cirúrgico com cirurgia de VT isolada[51]. A mortalidade após a substituição da VT, por sua vez, parece ser significativamente maior do que após o reparo da VT, o que pode refletir viés de seleção, pois o reparo pode ser reservado para pacientes mais jovens e menos comórbidos[48]. Por fim, não parece haver diferença na sobrevida de pacientes submetidos à cirurgia em comparação com a terapia medicamentosa para pacientes com RT grave isolada, mas um subconjunto de pacientes de alto risco pode obter maior benefício da cirurgia[46,52].

7. TERAPIAS PERCUTÂNEAS EMERGENTES

As primeiras modalidades de terapia percutânea envolveram a colocação de válvulas bioprotéticas na veia cava superior e inferior dos pacientes para tratar sintomas associados à RT. Nos últimos anos, o advento da tecnologia transcateter específica para VT permitiu a expansão do tratamento percutâneo disponível para RT. A maioria dos dados permanece observacional com números relativamente pequenos de pacientes, mas os resultados são promissores[53,54].

Desafios dos processos relacionados à terapia RT percutânea incluem a visualização difícil da VT por ecocardiografia transesofágica, assim como o tamanho do anel tricúspide, que, frequentemente, conta com uma grande lacuna de coaptação em RT grave. Ao comparar a terapia VT percutânea, também não há um padrão ouro do ponto de vista cirúrgico, e não há um consenso universal quanto à melhor abordagem cirúrgica – reparo vs. substituição. Para atender a alguns desses desafios, múltiplas abordagens transcateter para tratar RT e insuficiência cardíaca estão atualmente sob investigação ou em fases piloto de uso[53,54].

O TriValve Registry[55,56] apresentou os resultados de 472 pacientes, em 22 centros mundiais, que passaram por intervenção de VT transcateter. Os resultados pareados por propensão demonstraram que os pacientes submetidos à intervenção tricúspide transcateter para RT moderada ou maior tiveram maior sobrevivência e redução de hospitalização por insuficiência cardíaca quando comparados ao grupo controle de terapia médica. As terapias transcateter avaliadas neste estudo foram variadas, incluindo MitraClip (66% dos casos), FORMA, Cardioband, TriCinch, Trialign, implante de válvula cava, Pascal e NaviGate. Alguns desses dispositivos não estão mais no mercado.

O dispositivo de anuloplastia atualmente no mercado é o Cardioband, que corresponde a um sistema de redução anular administrado por cateter, que imita a abordagem cirúrgica[57]. O estudo multicêntrico e prospectivo TRI-REPAIR[58] avaliou os resultados do reparo Cardioband em 30 pacientes com RT funcional sintomática moderada ou maior e risco cirúrgico elevado. O acompanhamento em 2 anos demonstrou redução persistente do diâmetro anular septolateral da VT e no grau de RT, e melhorias na classe NYHA e nas pontuações KCCQ.

O estudo TriBAND[59], por sua vez, analisou os casos de 61 pacientes com RT funcional sintomática grave ou maior e demonstrou 100% de sucesso do dispositivo, 78% de redução da RT em pelo menos um grau, redução no diâmetro anular da VT, assim como 1,6% de mortalidade por todas as causas e melhoria da classe NYHA e da pontuação KCCQ em 30 dias. Embora esses resultados sejam favoráveis, o número geral de pacientes é pequeno, e mais estudos são necessários.

O sistema de substituição de válvula EVOQUE[60,61] é o primeiro sistema transfemoral baseado em cateter para substituição de VT, consistindo de uma estrutura de nitinol autoexpansível, folhetos de pericárdio bovino e uma saia de tecido com nove âncoras ventriculares. Segurança do procedimento e desempenho de 30 dias foram demonstrados em um pequeno número de pacientes tratados na primeira experiência de uso compassivo em humanos, com durabilidade de até 1 ano. O estudo prospectivo de braço único TRISCEND[62] inscreveu 56 pacientes com RT sintomática moderada ou maior, apesar da terapia medicamentosa, com redução robusta em RT. A taxa de eventos adversos principais foi de 26,8% em 30 dias, em grande parte devido a complicações hemorrágicas, mas também a uma morte e duas embolizações do dispositivo.

O reparo transcateter edge-to-edge (TEER) com o TriClip é baseado em ampla experiência com TEER no espaço mitral, com o dispositivo TriClip tendo um design semelhante

ao seu equivalente mitral, o MitraClip. O estudo TRILUMINATE[63,64] é um estudo internacional, prospectivo e de braço único que investiga a segurança e o desempenho do TriClip em pacientes com RT moderada ou mais. Em 86 pacientes inscritos, os resultados de 1 ano demonstraram redução sustentada da RT, remodelação ventricular direita reversa significativa e melhor estado funcional. De forma geral, os principais eventos e a mortalidade por todas as causas foram de 7,1% em 1 ano[63].

O dispositivo PASCAL é o outro dispositivo TEER disponível no mercado. No estudo de viabilidade inicial CLASP TR[65], 34 pacientes com RT sintomática, apesar da terapia médica ideal, foram tratados com o sistema de reparo de válvula transcateter PASCAL. A taxa de implante foi de 85%, com 52% de RT moderada ou menos e taxa de eventos adversos graves de 5,9%. Assim como outras técnicas de redução de RT, houve melhorias significativas na classe funcional NYHA, capacidade de caminhada de 6 minutos e pontuações KCCQ. Os resultados do teste CLASP II TR demonstraram resultados favoráveis em 1 ano, com melhora significativa em RT, classe NYHA e pontuação KCCQ. O sistema de reparo de válvula transcateter PASCAL hoje é aprovado para comercialização nos Estados Unidos pela FDA.

O benefício clínico do TEER tricúspide em comparação com a terapia médica isolada permanece incerto. O TRILUMINATE Pivotal[66] é o primeiro ensaio clínico randomizado internacional a comparar o TEER com o sistema de reparo de TV transcateter TriClip vs. terapia medicamentosa isolada em 350 pacientes com RT grave. Os resultados iniciais favoreceram o grupo TEER, com 87% dos pacientes no grupo TEER e 4,8% daqueles no grupo controle apresentando RT moderada ou menor em 30 dias. Em 1 ano, a pontuação de qualidade de vida do KCCQ mudou em uma média ± DP de 12,3 ± 1,8 pontos no grupo TEER vs. 0,6 ± 1,8 pontos no grupo de terapia medicamentosa. O TEER foi considerado seguro, pois 98,3% dos pacientes no grupo TEER estavam livres de eventos adversos importantes em 30 dias. Os pacientes inscritos neste ensaio serão acompanhados por 4 anos.

8. RESULTADOS SATISFATÓRIOS DE PROCEDIMENTO

Dados do estudo TRILUMINATE[67] indicam que 42% dos pacientes tratados apresentam RT grave em 6 meses de acompanhamento. Há uma lacuna significativa no conhecimento referente aos potenciais preditores de RT residual após o uso de dispositivos de plastia de folhetos. Dados retrospectivos indicam que pacientes com remodelação valvar mais avançada – grande lacuna de coaptação, grande área de tenda, maior área efetiva de orifício regurgitante – e com jatos regurgitantes originários da comissura septal-posterior têm menos probabilidade de se beneficiar da intervenção TriClip em termos de resultado ecocardiográfico[56].

No entanto, estudos futuros com foco em preditores de falha de procedimento são necessários para otimizar os resultados obtidos até o momento, assim como cateteres de entrega específicos para facilitar a intervenção de VT. O TriClip tem um novo sistema de entrega e cateter guia projetados especificamente para intervenção tricúspide. Essas inovações ajudam o cirugião a ter um alinhamento mais fácil com a VT e uma gama mais ampla de manobras, reduzindo assim o tempo do procedimento e expandindo a possibilidade de intervenção[56,67].

8.1 Estenose pós-procedimento

Os dispositivos de plastia de folhetos têm o potencial efeito negativo de criar uma redução iatrogênica na área da VT. Embora o risco de estenose significativa seja teórico devido à grande área, os resultados de registros retrospectivos mostram que um gradiente transtricúspide >3 mmHg foi encontrado em 17,2% dos pacientes, embora sem qualquer impacto negativo na sobrevida de 1 ano. No estudo TRILUMINATE, 7% dos pacientes apresentaram um gradiente médio > 5 mmHg, mas sem qualquer consequência clínica. Mas, a questão da estenose iatrogênica da VT precisa de mais investigação com estudos futuros maiores[67].

9. DESCOLAMENTO DO DISPOSITIVO

Os dispositivos de plastia de folhetos melhoram a coaptação dos folhetos, aplicando uma força de tensão sobre os folhetos da válvula. Essa força de coaptação é distribuída ao longo dos folhetos e do anel, resultando em uma redução da área da válvula e das dimensões anulares. Em pacientes com remodelação grave da VT, o uso de dispositivos de plastia de folhetos pode resultar em tração excessiva ao longo do ponto de inserção do dispositivo com o consequente risco de descolamento do dispositivo. Certas tecnologias falharam, em consequência às taxas dramáticas de descolamento do dispositivo e dispositivos de segunda geração estão sendo desenvolvidos para superar esse problema[68].

Registros retrospectivos relatam uma taxa de descolamento de 12,9 e 7,1% com os dispositivos Mitraclip XTR e PASCAL, respectivamente, enquanto no estudo TRILUMINATE (Mitraclip NTR) a taxa de fixação de dispositivo de folheto único foi de 7%. São necessárias avaliações adicionais das causas, mecanismos e tratamento subsequente dessa condição[67,70].

10. SUBSTITUIÇÃO DA VÁLVULA TRICÚSPIDE TRANSCATETER

Relatórios demonstraram que a TTVT pode potencialmente abolir a RT com uma taxa aceitável de complicações[39,60]. Pelo menos 100 casos de TTVT já foram realizados no mundo e, na maioria dos casos, um acesso transatrial direto foi escolhido. Experiências preliminares sugerem um perfil de segurança satisfatório e bons resultados ecocardiográficos. Mesmo que essa tecnologia pareça promissora, uma série de questões técnicas precisam ser abordadas:

10.1 Necessidade de viabilidade e estudos em humanos

Estudos iniciais sobre experiências iniciais com substituição de TVT são limitados e sem qualquer adjudicação de evento externo ou análise centralizada do corelab para resultados ecocardiográficos. É necessária avaliação rigorosa e relato de resultados em ensaios de viabilidade iniciais[18,70].

10.2 Acompanhamentos prolongados

A maioria dos estudos sobre TTVR relatam acompanhamento de curto prazo, geralmente de 30 dias. Estudos que avaliam o desempenho de médio e longo prazo dessas válvulas são garantidos. Além disso, questões relativas à durabilidade da válvula, trombose da válvula e regime antitrombótico apropriado pós-implantação permanecem sem solução[39,60].

10.3 Dimensionamento da válvula e via de acesso

Dispositivos de primeira geração para TTVT são frequentemente caracterizados pela falta de um sistema de entrega direcionável, o que torna a abordagem da V Tdesafiadora. Frequentemente, uma abordagem transatrial ou um corte cirúrgico, mesmo para acesso transjugular e transfemoral, é necessária. Aspectos do dimensionamento da válvula e seleção da prótese ainda precisam ser determinados[39,60].

10.4 Válvulas heterotópicas

As válvulas heterotópicas foram desenvolvidas para criar uma neoválvula, que bloqueia o refluxo e a estase sanguínea relacionada à RT. No entanto, as válvulas heterotópicas não tratam a RT e não previnem a remodelação negativa do ventrículo direito. Poucos estudos estão disponíveis sobre o acompanhamento de pacientes tratados com essa tecnologia[71].

Mesmo que o procedimento seja menos desafiador em comparação com as tecnologias dedicadas à VT, estudos futuros são necessários para estabelecer o real benefício dessa tecnologia não tratar diretamente a doença da TV. Especificamente, um benefício sintomático persistente deve ser demonstrado, enquanto o risco de trombose e o regime antitrombótico ideal para esses dispositivos devem ser estabelecidos[71].

REFERÊNCIAS

1. Topilsky Y, Maltais S, Medina Inojosa J, Oguz D, Michelena H, Maalouf J, et al. Burden of tricuspid regurgitation in patients diagnosed in the community setting. JACC Cardiovasc Imaging. 2019;12:433–42.

2. Prihadi EA, van der Bijl P, Gursoy E, Abou R, Vollema EM, Hahn RT, et al. Development of significant tricuspid regurgitation over time and prognostic implications: new insights into natural history. Eur Heart J. 2018;39:3574–81.

3. Nath J, Foster E, Heidenreich PA. Impact of tricuspid regurgitation on long-term survival. J Am Coll Cardiol. 2004;43:405–9.

4. Tornos Mas P, Rodríguez-Palomares JF, Antunes MJ. Secondary tricuspid valve regurgitation: a forgotten entity. Heart. 2015;101:1840–8.

5. Braunwald NS, Ross J, Morrow AG. Conservative management of tricuspid regurgitation in patients undergoing mitral valve replacement. Circulation. 1967;35(4 Suppl):163–9.

6. Vassileva CM, Shabosky J, Boley T, Markwell S, Hazelrigg S. Tricuspid valve surgery: the past 10 years from the Nationwide Inpatient Sample (NIS) database. J Thorac Cardiovasc Surg. 2012;143:1043–9.

7. Dreyfus J, Ghalem N, Garbarz E, Cimadevilla C, Nataf P, Vahanian A, et al. Timing of referral of patients with severe isolated tricuspid valve regurgitation to surgeons (from a French nationwide database). Am J Cardiol. 2018;122:323–6.

8. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al. ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. Eur Heart J. 2017;38:2739–91.

9. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Guyton RA, et al. 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. Circulation. 2014;129:e521–643.

10. Curio J, Demir OM, Pagnesi M, Mangieri A, Giannini F, Weisz G, et al. Update on the current landscape of transcatheter options for tricuspid regurgitation treatment. Interv Cardiol. 2019;14:54–61.

11. Campelo-Parada F, Perlman G, Philippon F, Ye J, Thompson C, Bedard E, et al. First-in-man experience of a novel transcatheter repair system for treating severe tricuspid regurgitation. J Am Coll Cardiol. 2015;66:2475–83..

12. Perlman G, Praz F, Puri R, Ofek H, Ye J, Philippon F, et al. Transcatheter tricuspid valve repair with a new transcatheter coaptation system for the treatment of severe tricuspid regurgitation: 1-year clinical and echocardiographic results. JACC Cardiovasc Interv. 2017;10:1994–2003.

13. Nickenig G, Kowalski M, Hausleiter J, Braun D, Schofer J, Yzeiraj E, et al. Transcatheter treatment of severe tricuspid regurgitation with the edge-to-edge Mitraclip technique. Circulation. 2017;135:1802–14.

14. Fam NP, Braun D, von Bardeleben RS, Nabauer M, Ruf T, Connelly KA, et al. Compassionate use of the PASCAL transcatheter valve repair system for severe tricuspid regurgitation: a multicenter, observational, first-in-human experience. JACC Cardiovasc Interv. 2019;12:2488–95.

15. Hahn RT, Meduri CU, Davidson CJ, Lim S, Nazif TM, Ricciardi MJ, et al. Early feasibility study of a transcatheter tricuspid valve annuloplasty: SCOUT trial 30-day results. J Am Coll Cardiol. 2017;69:1795–806.

16. Laule M, Stangl V, Sanad W, Lembcke A, Baumann G, Stangl K. Percutaneous transfemoral management of severe secondary tricuspid regurgitation with Edwards Sapien XT bioprosthesis: first-in-man experience. J Am Coll Cardiol. 2013;61:1929–31.

17. Lauten A, Figulla HR, Unbehaun A, Fam N, Schofer J, Doenst T, et al. Interventional treatment of severe tricuspid regurgitation: early clinical experience in a multicenter, observational, first-in-man study. Circ Cardiovasc Interv. 2018;11:e006061.

18. Navia JL, Kapadia S, Elgharably H, Harb SC, Krishnaswamy A, Unai S, et al. First-in-human implantations of the Navigate bioprosthesis in a severely dilated tricuspid annulus and in a failed tricuspid annuloplasty ring. Circ Cardiovasc Interv. 2017;10:e005840.

19. Taramasso M, Hahn RT, Alessandrini H, Latib A, Attinger-Toller A, Braun A, et al. The international multicenter Trivalve registry: which patients are undergoing transcatheter tricuspid repair? JACC Cardiovasc Interv. 2017;10:1982–90.

20. Taramasso M, Benfari G, van der Bijl P, Alessandrini H, Attinger-Toller A, Biasco L, et al. Transcatheter versus medical treatment of patients with symptomatic severe tricuspid regurgitation. J Am Coll Cardiol. 2019;74:2998–3008.

21. Asmarats L, Puri R, Latib A, Navia JL, Rodés-Cabau J. Transcatheter tricuspid valve interventions: landscape, challenges, and future directions. J Am Coll Cardiol. 2018;71:2935–56.

22. Nickenig G, Weber M, Lurz P, von Bardeleben RS, Sitges M, Sorajja P, et al. Transcatheter edge-to-edge repair for reduction of tricuspid regurgitation: 6-month outcomes of the TRILUMINATE single-arm study. Lancet. 2019;394:2002–11.

23. Muraru D, Hahn RT, Soliman OI, Faletra FF, Basso C, Badano LP. 3-dimensional echocardiography in imaging the tricuspid valve. JACC Cardiovasc Imaging. 2019;12:500–15.

24. Taramasso M, Gavazzoni M, Pozzoli A, Dreyfus GD, Bolling SF, George I, et al. Tricuspid regurgitation: predicting the need for intervention, procedural success, and recurrence of disease. JACC Cardiovasc Imaging. 2019;12:605–21.

25. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, 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;23:685–713.

26. Ghio S, Gavazzi A, Campana C, Inserra C, Klersy C, Sebastiani R, et al. Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. J Am Coll Cardiol. 2001;37:183–8.

27. Breeman KTN, Dufva M, Ploegstra MJ, Kheyfets V, Willems TP, Wigger J, et al. Right ventricular-vascular coupling ratio in pediatric pulmonary arterial hypertension: a comparison between cardiac magnetic resonance and right heart catheterization measurements. Int J Cardiol. 2019;293:211–7.

28. Guazzi M, Dixon D, Labate V, Beussink-Nelson L, Bandera F, Cuttica MJ, et al. RV contractile function and its coupling to pulmonary circulation in heart failure with preserved ejection fraction: stratification of clinical phenotypes and outcomes. JACC Cardiovasc Imaging. 2017;10:1211–21.

29. Braun D, Nabauer M, Massberg S, Hausleiter J. Transcatheter repair of primary tricuspid valve regurgitation using the Mitraclip system. JACC Cardiovasc Interv. 2016;9:e153–4.

30. Fam NP, Connelly KA, Hammerstingl C, Ong G, Wassef AWA, Ross HJ, et al. Transcatheter tricuspid repair with Mitraclip for severe primary tricuspid regurgitation. J Invasive Cardiol. 2016;28:E223–4.

31. Hahn RT, George I, Kodali SK, Nazif T, Khalique OK, Akkoc D, et al. Early single-site experience with transcatheter tricuspid valve replacement. JACC Cardiovasc Imaging. 2019;12:416–29.

32. Figulla HR, Kiss K, Lauten A. Transcatheter interventions for tricuspid regurgitation - heterotopic technology: Tricvalve. EuroIntervention. 2016;12:Y116–8.

33. Lauten A, Doenst T, Hamadanchi A, Franz M, Figulla HR. Percutaneous bicaval valve implantation for transcatheter treatment of tricuspid regurgitation: clinical observations and 12-month follow-up. Circ Cardiovasc Interv. 2014;7:268–72.

34. Vismara R, Gelpi G, Prabhu S, Romitelli P, Troxler LG, Mangini A, et al. Transcatheter edge-to-edge treatment of functional tricuspid regurgitation in an ex vivo pulsatile heart model. J Am Coll Cardiol. 2016;68:1024–33.

35. Hausleiter J, Braun D, Orban M, Latib A, Lurz P, Boekstegers P, et al. Patient selection, echocardiographic screening and treatment strategies for interventional tricuspid repair using the edge-to-edge repair technique. EuroIntervention. 2018;14:645–53..

36. Min SY, Song JM, Kim JH, Jang MK, Kim YJ, Song H, et al. Geometric changes after tricuspid annuloplasty and predictors of residual tricuspid regurgitation: a real-time three-dimensional echocardiography study. Eur Heart J. 2010;31:2871–80.

37. Sugiura A, Weber M, Sinning JM, Werner N, Nickenig G. Staged transcatheter valve repair via MitraClip XTR after cardioband for tricuspid regurgitation. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2019;20:118.

38. Besler C, Orban M, Rommel KP, Braun D, Patel M, Hagl C, et al. Predictors of procedural and clinical outcomes in patients with symptomatic tricuspid regurgitation undergoing transcatheter edge-to-edge repair. JACC Cardiovasc Interv. 2018;11:1119–28.

39. Braun D, Rommel KP, Orban M, Latib A, Lurz P, Boekstegers P, et al. Acute and short-term results of transcatheter edge-to-edge repair for severe tricuspid regurgitation using the Mitraclip XTR system. JACC Cardiovasc Interv. 2019;12:604–5.

40. Andreas M, Russo M, Taramasso M, Zuber M, Mascherbauer J. Novel transcatheter clip device (MitraClip XTR) enables significant tricuspid annular size reduction. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2019;20:1070..

41. Fam NP, Ho EC, Zahrani M, Samargandy S, Connelly KA. Transcatheter tricuspid valve repair with the PASCAL system. JACC Cardiovasc Interv. 2018;11:407–8.

42. Addetia K, Harb SC, Hahn RT, Kapadia S, Lang RM. Cardiac implantable electronic device lead-induced tricuspid regurgitation. JACC Cardiovasc Imaging. 2019;12:622–36.

43. Taramasso M, Gavazzoni M, Pozzoli A, Allessandrini H, Latib A, Attinger-Toller A, et al. Outcomes of TTVI in patients with pacemaker or defibrillator leads: data from the Trivalve registry. JACC Cardiovasc Interv. 2020;13:554–64.

44. Eleid MF, Asirvatham SJ, Cabalka AK, Hangler DJ, Noseworthy PA, Taggart NW, et al. Transcatheter tricuspid valve-in-valve in patients with transvalvular device leads. Catheter Cardiovasc Interv. 2016;87:E160–5.

45. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, et al. 2020 ACC/AHA guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association joint committee on clinical practice guidelines. Circulation 2021;143:e72–227.

46. Axtell AL, Bhambhani V, Moonsamy P, et al. Surgery does not improve survival in patients with isolated severe tricuspid regurgitation. J Am Coll Cardiol 2019;74:715–25.

47. Wang TKM, Mentias A, Akyuz K, et al. Effect of tricuspid valve repair or replacement on survival in patients with isolated severe tricuspid regurgitation. Am J Cardiol 2022;162:163–9.

48. Zack CJ, Fender EA, Chandrashekar P, et al. National trends and outcomes in isolated tricuspid valve surgery. J Am Coll Cardiol 2017;70:2953–60.

49. Vassileva CM, Shabosky J, Boley T, et al. Tricuspid valve surgery: the past 10 years from the Nationwide Inpatient Sample (NIS) database. J Thorac Cardiovasc Surg 2012;143:1043–9.

50. Kilic A, Saha-Chaudhuri P, Rankin JS, Conte JV. Trends and outcomes of tricuspid valve surgery in North America: an analysis of more than 50,000 patients from the Society of Thoracic Surgeons database. Ann Thorac Surg 2013;96:1546–52.

51. Dreyfus J, Audureau E, Bohbot Y, et al. TRI-SCORE: a new risk score for in-hospital mortality prediction after isolated tricuspid valve surgery. Eur Heart J 2022;43:654–62.

52. Zhan Y, Debs D, Khan MA, et al. Natural history of functional tricuspid regurgitation quantified by cardiovascular magnetic resonance. J Am Coll Cardiol 2020;76:1291–301.

53. Lauten A, Figulla HR, Unbehaun A, et al. Interventional treatment of severe tricuspid regurgitation: early clinical experience in a multicenter, observational, first-in-man study. Circ: Cardiovascular Interventions 2018;11:e006061.

54. Estévez-Loureiro R, Sánchez-Recalde A, Amat-Santos IJ, et al. 6-month outcomes of the TricValve system in patients with tricuspid regurgitation: the TRICUS EURO study. JACC Cardiovasc Interv 2022;15:1366–77.

55. Taramasso M, Benfari G, van der Bijl P, et al. Transcatheter versus medical treatment of patients with symptomatic severe tricuspid regurgitation. J Am Coll Cardiol 2019;74:2998–3008.

56. Mehr M, Taramasso M, Besler C, et al. 1-year outcomes after edge-to-edge valve repair for symptomatic tricuspid regurgitation: results from the TriValve registry. JACC Cardiovasc Interv 2019;12:1451–61.

57. Miller M, Thourani VH, Whisenant B. The Cardioband transcatheter annular reduction system. Ann Cardiothorac Surg 2018;7:741–7.

58. Nickenig G, Weber M, Schüler R, et al. Tricuspid valve repair with the Cardioband system: two-year outcomes of the multicentre, prospective TRI-REPAIR study. EuroIntervention 2021;16:e1264–71.

59. Nickenig G, Friedrichs KP, Baldus S, et al. Thirty-day outcomes of the Cardioband tricuspid system for patients com sintoma funcional tricuspid regurgitation: the TriBAND study. EuroIntervention 2021;17:809–17.

60. Fam NP, von Bardeleben RS, Hensey M, et al. Transfemoral transcatheter tricuspid valve replacement with the EVOQUE system: a multicenter, observational, first-in-human experience. JACC Cardiovasc Interv 2021;14:501–11.

61. Webb JG, Chuang AM, Meier D, et al. Transcatheter tricuspid valve replacement with the EVOQUE system: 1-year outcomes of a multicenter, first-in-human experience. JACC Cardiovasc Interv 2022;15:481–91.

62. Kodali S, Hahn RT, George I, et al. Transfemoral tricuspid valve replacement in patients with tricuspid regurgitation. JACC Cardiovasc Interv 2022;15:471–80.

63. Lurz P, Stephan von Bardeleben R, Weber M, et al. Transcatheter edge-to-edge repair for treatment of tricuspid regurgitation. J Am Coll Cardiol 2021;77:229–39.

64. Nickenig G, Weber M, Lurz P, et al. Transcatheter edge-to-edge repair for reduction of tricuspid regurgitation: 6-month outcomes of the TRILUMINATE single-arm study. Lancet 2019;394:2002–11.

65. Kodali S, Hahn RT, Eleid MF, et al. Feasibility study of the transcatheter valve repair system for severe tricuspid regurgitation. J Am Coll Cardiol 2021;77:345–56.

66. Sorajja P, Whisenant B, Hamid N, et al. Transcatheter repair for patients with tricuspid regurgitation. N Engl J Med 2023;388:1833–42

68. Khan JM, Rogers T, Schenke WH, Greenbaum AB, Babaliaros VC, Paone G, et al. Transcatheter pledget-assisted suture tricuspid annuloplasty (PASTA) to create a double-orifice valve. Catheter Cardiovasc Interv. 2018;92:175–84.

69. Kapadia SR. Navigate transcatheter tricuspid valve replacement, early findings – technology and clinical updates. In: TCT Congress 09/2019. San Francisco, CA; 2019.
70. Peng C. A new, non-radial force transcatheter tricuspid valve replacement (LuX Medical). In: TCT Congress 09/2019. San Francisco, CA; 2019.

71. O'Neill BP, Wheatley G, Bashir R, Edmundowicz D, O'Murchu B, O'Neill W, et al. Study design and rationale of the heterotopic implantation of the Edwards-Sapien XT transcatheter valve in the inferior vena cava for the treatment of severe tricuspid regurgitation (HOVER) trial. Catheter Cardiovasc Interv. 2016;88:287–93.

TELEMEDICINA EM CARDIOLOGIA: AVANÇOS, DESAFIOS E PERSPECTIVAS PARA A CONSULTA REMOTA

Maria Yannick De Montreuil Carmona;
Bárbara Fernandes Maranhão;
Fabrícia Coutinho Nammur Guena;
Graziela Fumie Nogata;
Karen Karoliny Santini;
Marcelo Vianna de Lima;
Patrícia Almeida Lira Santos Veiga;
Thiago Rabello Santos;
Marcella dos Santos Pinto Chagas;
Geraldo José Bensabath Filho;
Romero Gomes de Lima

Resumo A telemedicina tem se consolidado como uma importante ferramenta no cuidado cardiovascular, especialmente após o impulso causado pela pandemia de COVID-19. Em cardiologia, a consulta remota tem permitido ampliar o acesso a especialistas, reduzir filas de espera e oferecer continuidade do cuidado em regiões remotas ou com escassez de recursos. Entre as principais vantagens da telemedicina destacam-se a conveniência para o paciente, a redução de custos com deslocamentos e internações, e a possibilidade de acompanhamento regular de pacientes com doenças cardiovasculares crônicas, como hipertensão arterial e insuficiência cardíaca. Além disso, a utilização de tecnologias como dispositivos portáteis para monitoramento da pressão arterial, frequência cardíaca e eletrocardiogramas tem contribuído para diagnósticos mais precisos e intervenções precoces. Contudo, existem limitações importantes a serem consideradas. A ausência do exame físico completo pode comprometer a acurácia diagnóstica em alguns casos, exigindo uma triagem criteriosa para definição da melhor modalidade de atendimento. A falta de infraestrutura tecnológica adequada, tanto por parte dos pacientes quanto dos serviços de saúde, representa uma barreira significativa, sobretudo em populações mais vulneráveis. Questões relacionadas à privacidade, confidencialidade dos dados e segurança da informação também são desafios éticos e legais que precisam ser enfrentados com regulamentação apropriada e investimento em sistemas seguros.
A interação médico-paciente na teleconsulta, embora eficaz em muitos casos, pode ser limitada pela falta de contato humano direto, afetando a construção da empatia e da confiança, especialmente em pacientes idosos ou com baixo letramento digital. Portanto, embora a telemedicina em cardiologia apresente benefícios consideráveis, ela deve ser vista como uma ferramenta complementar ao atendimento presencial, com diretrizes claras sobre suas indicações e limitações. O uso criterioso, aliado à capacitação dos profissionais e à inclusão digital dos pacientes, é essencial para garantir qualidade, equidade e segurança na assistência remota em cardiologia.

Palavras-chave: Telemedicina. Cardiologia. Serviços de saúde remotos. Cuidados cardiovasculares. Tecnologia da informação em saúde.

1. INTRODUÇÃO

Tecnologias avançadas com serviços de rede de qualidade permitem que indivíduos melhorem a prestação de cuidados de saúde e os tornem disponíveis para mais pessoas. A telemedicina é uma tecnologia benéfica que pode facilitar o tratamento preventivo e auxiliar a manutenção da saúde a longo prazo. Isso é verdadeiro para aqueles que enfrentam dificuldades financeiras ou regionais para receber tratamento de qualidade. A telemedicina tem o potencial de tornar os cuidados de saúde mais eficazes, organizados e disponíveis[1-3].

A pesquisa nesta área ainda está em estágios iniciais, mas se expandindo. Por exemplo, o atendimento por telefone e o telemonitoramento de sinais vitais em pessoas com doenças cardíacas diminuíram o risco de mortalidade e hospitalização e aumentaram a qualidade de vida. Existem várias razões convincentes para as pessoas obterem um diagnóstico ou plano de recuperação. Isso pode fazer com que os pacientes se sintam seguros de que estão recebendo um tratamento de qualidade. Trata-se de uma excelente alternativa para tratar

transtornos emocionais. Ela elimina algumas das causas que impedem os pacientes de receber o tratamento adequado[1-3].

Também permite que os pacientes recebam atenção médica na conveniência do médico. Isso pode significa que uma pessoa não precisa necessariamente deixar seu ambiente de trabalho ou providenciar cuidados infantis. Ir ao consultório médico corresponde à espera em ambientes fechados com outras pessoas, o que, muitas vezes, pode causar infecção. Isso é especialmente arriscado para pessoas que têm problemas médicos crônicos ou um sistema imunológico enfraquecido e evita a possibilidade de contrair uma infecção no ambiente hospitalar[4,5].

Provedores de serviços de telemedicina, por sua vez, podem ter taxas de despesas gerais mais baixas e descobrir que a telemedicina complementa sua renda, permitindo que cuidem de mais pacientes. Quando os profissionais atendem aos pacientes on-line não são expostos às infecções do próprio paciente, o que garante satisfação pela manutenção da saúde de ambos[4,5].

Esse recurso melhorou a capacidade dos profissionais de saúde de cuidar de muitas pessoas sem estarem fisicamente presentes. Embora a videoconferência introdutória tenha levado muitos profissionais à telessaúde, a nova onda de tecnologias de telemedicina mostra que tem muito mais a oferecer. Por exemplo, durante a consulta, os médicos podem usar o processamento de linguagem natural para fazer anotações automaticamente. O conhecimento coletado pelos instrumentos de saúde pode ser enviado a uma plataforma de nuvem, onde o provedor de saúde o consolida. Essas informações são então enviadas ao sistema utilizados por esse profissional para gerenciamento de pacientes. Os avanços mais recentes em tecnologias de telemedicina incluem a inteligência artificial (IA), para que os médicos possam atuar de forma mais eficaz. Essa tecnologia mantém os pacientes atualizados com dispositivos vestíveis e outros recursos de rastreamento remoto[6-8].

A telemedicina é muito promissora para pacientes em áreas remotas. O efeito mais significativo é fornecido em vários países, onde as instalações de saúde são escassas e indisponíveis. Para garantir um histórico médico preciso, pacientes e médicos devem ter segurança de acesso. Algumas clínicas podem fornecer consultas virtuais com um médico por meio de videoconferência on-line. Quando uma visita pessoal não é necessária, esse tipo de consulta permite que eles continuem recebendo tratamento de um médico habitual[9-11].

Visitas baseadas na web com um médico ou enfermeiro são outra forma de consulta interativa. Como parte de suas ofertas de assistência médica, grandes corporações têm acesso a consultórios médicos automatizados. Por outro lado, um call center de enfermagem é composto por enfermeiros que usam um formato de perguntas e respostas para oferecer conselhos sobre tratamento em casa[9-11].

Outro recurso importante é a garantia de que os pacientes administrem o uso de seus medicamentos e relembrem suas consultas. Os pacientes também podem descrever seus sintomas aos médicos por e-mail, fazer uma série de autotestes e se inscrever em serviços de treinamento passo a passo, adaptados à sua condição específica. Para todos os cenários, a tecnologia eletrônica de saúde torna o controle de doenças crônicas mais fácil, simplesmente colocando aplicativos de monitoramento de cuidados e smartphones nas mãos dos pacientes[12,13].

2. UMA DEFINIÇÃO DE TELEMEDICINA

Telemedicina é um serviço relacionado à saúde que oferece auxilio por meio de tecnologias de informação eletrônica e telecomunicação. Refere-se a toda a coleção de entregas projetadas para habilitar pacientes e seus médicos. Tem uma variedade de usos, incluindo consultas on-line de pacientes, controle remoto, enfermagem de telessaúde e reabilitação física e psiquiátrica remota. Permite melhores escolhas de cuidados de saúde, aumenta a qualidade e o desempenho do serviço de emergência, reduz o tempo para fazer um diagnóstico e economiza custos para médicos e pacientes, otimizando procedimentos clínicos e reduzindo despesas de viagem para hospitais[14,15].

A telemedicina aumentou o acesso a instalações de saúde de alta qualidade. Os pacientes agora contam com serviços clínicos mais personalizados. Eles também podem conhecer os melhores provedores médicos usando software de aplicativo de vídeo, as consultas podem ser feitas à distância e os clínicos têm ferramentas mais adequadas para rede, armazenamento de dados, gerenciamento de relatórios e aproveitamento das habilidades específicas uns dos outros. Isso melhora a qualidade da prática médica, permitindo que os médicos gastem menos tempo e forneçam mais cuidados aos pacientes[15,16].

Também permite que especialistas em saúde privada melhorem a experiência do paciente, que deixam de enfrentar um longo tempo de espera, e facilita o acesso a informações do paciente de forma mais conveniente e eficiente em arquivos eletrônicos. As consultas remotas possibilitam que o médico otimize seu atendimento e dedique seu tempo para tratar um número maior de pessoas[15,16].

3. SISTEMAS DE SAÚDE E TELEMEDICINA

Os crescentes custos com saúde e a necessidade de melhor tratamento estão motivando mais hospitais a avaliar os benefícios da telemedicina, com o objetivo de melhorar as relações médico-paciente, principalmente os mais distantes, e aprimorar o uso das instalações de saúde. A telemedicina também promove melhor conectividade, o que resulta em menos readmissões hospitalares e pacientes aderindo aos planos de tratamento prescritos. A maior vantagem de contato da telemedicina se estende à comunicação médico-médico também, já que ela ajuda a construir redes de suporte para a troca de experiências e fornece melhores serviços de saúde. A telemedicina é uma forma de oferecer tratamento geralmente por meio de bate-papo por vídeo. Embora ainda existam obstáculos e críticas técnicas, a telemedicina pode complementar e aprimorar a experiência geral do paciente[17-19].

4. A TELECARDIOLOGIA

A telecardiologia está gradualmente emergindo como um componente significativo dos cuidados cardiovasculares modernos, oferecendo inúmeros benefícios ao integrar a telemedicina à prática cardiológica. Um dos benefícios significativos da telecardiologia é a melhoria do acesso aos serviços de saúde e a conveniência que ela proporciona, principalmente para pacientes em áreas geograficamente isoladas ou rurais ou fisicamente limitadas, como pessoas com deficiência ou mesmo infecções transmissíveis[20].

Ao eliminar a necessidade de viagens extensas, a telecardiologia reduz significativamente o tempo e os custos associados, tornando mais fácil para os pacientes comparecerem às consultas e melhorando o comportamento de busca de saúde e seus resultados[21]. Além disso, a flexibilidade das consultas de telemedicina, que podem ser agendadas à noite ou nos fins de semana, acomoda as agendas lotadas dos pacientes, aumentando ainda mais a acessibilidade. Isso é benéfico para aqueles que, de outra forma, poderiam renunciar a check-ups regulares devido a desafios logísticos, garantindo cuidados contínuos e consistentes[22].

Além da conveniência, a telecardiologia melhora o gerenciamento do paciente. Por meio dessa tecnologia, os cardiologistas podem rastrear os sinais vitais e detectar sinais precoces de complicações, permitindo intervenções oportunas com o uso do monitoramento remoto, como eletrocardiogramas (ECGs) e monitores de pressão arterial. O compartilhamento de dados da vida real com os médicos contribui para que os pacientes sejam notificados sobre sinais de alerta e padrões de ritmo anormais, fornecendo uma intervenção especializada oportuna antes de resultados potencialmente fatais, melhorando assim os índices globais de saúde[23].

O avanço tecnológico, por meio de tecnologia vestível e aplicativos móveis de saúde, contribui para um feedback em tempo real e gera uma população de pacientes mais engajada e informada. Essa abordagem proativa é essencial no gerenciamento de condições cardiovasculares crônicas, melhorando a adesão à medicação e educando os pacientes sobre práticas de autogerenciamento. Por isso, resultados clínicos promissores são associados à telecardiologia, incluindo redução de reinternações hospitalares, melhor qualidade de vida e aumento da satisfação do paciente, com a detecção precoce de doenças cardíacas, comportamento de busca de saúde e intervenção precoce[23].

As capacidades de intervenção precoce para condições como insuficiência cardíaca e arritmias revelam que os problemas potenciais são resolvidos antes que se transformem em condições mais graves[24]. Isso também prova ser custo-efetivo, pois reduz os gastos com saúde com menos internações hospitalares e uso mais eficiente de recursos especializados. A telecardiologia, portanto, é uma parte vital da medicina preventiva, pois gera economias significativas a longo prazo, limitando procedimentos médicos caros e o custo de procurar serviços de saúde, como transporte, horários de trabalho perdidos e visitas ao pronto-socorro[25].

Mas ela não é isenta de desafios potenciais. O risco de agravamento da disparidade em saúde continua a ser uma preocupação significativa, especialmente entre as populações de baixa renda, devido ao custo de implementação, infraestruturas tecnológicas que suportam a telemedicina e alfabetização em saúde necessária para operação e conscientização. Além disso,

as preocupações com os dados confidenciais dos pacientes e com a privacidade representam barreiras à sua adoção. A integração da telecardiologia com os modelos tradicionais de atendimento presencial ajuda a criar uma abordagem coesa e abrangente para o gerenciamento da saúde cardiovascular[25].

5. INOVAÇÕES TECNOLÓGICAS EM TELECARDIOLOGIA

O universo da telecardiologia continua a evoluir com os avanços tecnológicos. Inovações tecnológicas significativas, principalmente em dispositivos de monitoramento remoto, podem ser observadas. Os avanços nas telecomunicações, incluindo a melhoria da largura de banda e da internet, facilitaram consultas por vídeo de alta qualidade, transmissão e análise de dados em tempo real e protocolos de segurança robustos. Isso aprimorou ainda mais a videoconferência precisa e confiável, tornando as consultas em tempo real e a transmissão segura de dados mais confiáveis. Esses avanços permitem que os cardiologistas realizem exames e consultas virtuais completas, que são equivalentes a visitas presenciais, ampliando assim o acesso a cuidados especializados e intervenções oportunas[23].

Uma área da telecardiologia que está ganhando mais atenção é a plataforma de telerreabilitação, que fornece um programa de reabilitação cardíaca remoto e estruturado, incluindo orientação de exercícios e monitoramento do progresso, especialmente em pacientes com eventos cardíacos significativos, como infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca ou arritmias de debilitação. Esse recurso auxilia no processo de recuperação, assim como na prevenção secundária. A plataforma de telerreabilitação aumenta o envolvimento e a reabilitação do paciente devido à sua conveniência e menos preocupações logísticas, que podem dificultar a participação pessoal. Isso contribuiu para a aceitação de programas de cardiorreabilitação e consequentemente a melhores resultados de saúde[26].

Tecnologias emergentes como a realidade virtual para exercícios imersivos de reabilitação cardíaca e o desenvolvimento de dispositivos de monitoramento implantáveis também recursos promissores para a evolução da telecardiologia, com a realização de possíveis cirurgias remotas e cuidados preventivos mais personalizados, que serão uma realidade no futuro. Essas inovações reforçam o impacto transformador da tecnologia avançada nos cuidados cardiovasculares, o que melhora os resultados e expande o acesso a intervenções que salvam vidas. O uso de telemedicina e serviços móveis ajuda a preencher a lacuna geográfica entre pacientes e profissionais de saúde, assim como o comportamento de busca de saúde, o que é fundamental para a recuperação cardiovascular[27].

Ao mesmo tempo, a IA emergiu como um componente relevante na telecardiologia, aprimorando o diagnóstico por imagem, particularmente na análise de dados de ECG e detecção de anormalidades, o que aprimora o diagnóstico precoce e a intervenção de patologias cardíacas. Os algoritmos de IA podem processar rapidamente grandes quantidades de dados cardiovasculares, incluindo a identificação de padrões de alerta, capazes de indicar condições potencialmente fatais, como fibrilação atrial ou infarto do miocárdio, com precisão significativa[28].

Essa capacidade otimizou a precisão do diagnóstico e facilitou as intervenções oportunas, o que gera um valor prognóstico crítico para o gerenciamento de eventos cardíacos agudos e condições crônicas. A análise preditiva orientada por IA pode antecipar a identificação de possíveis problemas de saúde, facilitando o uso de medidas preventivas que podem melhorar os resultados dos pacientes e, por sua vez, reduzir os custos de saúde[28].

A integração de tecnologias de saúde móvel (mHealth) expandiu ainda mais o escopo da telecardiologia. Os aplicativos para smartphones agora desempenham um papel essencial na coleta de dados, adesão à medicação e educação do paciente, capacitando-os a participar ativamente de seus cuidados. Esses aplicativos podem monitorar sinais vitais, servir como lembretes para o uso de medicamentos, aperfeiçoando assim a adesão à medicação e oferecendo recursos educacionais sobre o gerenciamento de doenças cardíacas. Ao promover uma abordagem colaborativa para os cuidados de saúde, as tecnologias de mHealth ajudam pacientes e provedores a trabalharem juntos e de forma mais eficaz para gerenciar a saúde cardiovascular[28].

A cardiotecnologia vestível é outro recurso potencial da telecardiologia, com o advento de dispositivos como smartwatches e rastreadores de fitness, que usam sensores embutidos capazes de monitorar a frequência cardíaca e os níveis de atividade, além de detectar ritmos cardíacos irregulares, como fibrilação atrial, potencialmente melhorando o comportamento precoce de busca de saúde, intervenção e resultados favoráveis. Esses dispositivos também podem fornecer dados de saúde contínuos, que são compartilhados com profissionais de saúde em tempo real, permitindo um atendimento mais responsivo e personalizado. É importante

observar que alguns desses dispositivos podem armazenar informações que são compartilhadas com o cardiologista durante as consultas, auxiliando no diagnóstico e tratamento de condições médicas. A capacidade de monitoramento contínuo é particularmente benéfica para pacientes com condições cardiovasculares crônicas, pois permite a detecção precoce de possíveis problemas e intervenções oportunas[29].

Além dessas inovações, as melhorias na computação em nuvem agora facilitam o acesso e a análise de grandes conjuntos de dados armazenados, usados para rastrear os resultados dos pacientes ao longo do tempo, identificar tendências e formular planos de tratamento personalizados. Isso também colabora para uma melhor comunicação e compartilhamento de dados entre os profissionais de saúde e aprimora a abordagem de saúde coordenada e colaborativa[29].

6. MAIS DETALHES SOBRE OS DISPOSITIVOS DISPONÍVEIS

6.1 Dispositivos eletrônicos cardíacos implantáveis

Dispositivos eletrônicos implantáveis permanentes têm sido usados em cardiologia por muitas décadas – primeiro marcapassos cardíacos, depois desfibriladores cardíacos implantáveis (CDI) e dispositivo de terapia de ressincronização cardíaca (TRC). A abordagem mais direta para monitoramento remoto é adquirir dados de um dispositivo já implantado por meio de um transmissor (fornecido para o paciente) e tecnologia de comunicação que permite transferência remota de dados. Nos últimos anos, foi desenvolvida uma funcionalidade de smartphone, que permite a comunicação com dispositivos implantados via Bluetooth[30].

Por muito tempo, essa aquisição de dados tem sido usada para detectar problemas técnicos, como nível baixo de bateria, disfunção do eletrodo ou defeitos de isolamento. Atualmente, o dispositivo também pode ser usado para avaliar o estado clínico dos pacientes, como alterações na frequência cardíaca (incluindo o início de arritmias), frequência respiratória ou atividade física. O monitoramento remoto pode levar à otimização adicional dos eletrodos do CDI e menores chances de choque inapropriado[31].

Teoricamente, estratégias de monitoramento remoto podem resultar em menos visitas ao hospital ou clínica – somente quando necessário vs. de acordo com o cronograma – e na detecção oportuna de eventos adversos[32]. Como consequência, o monitoramento remoto deve resultar em menor custo de atendimento e em maiores taxas de sobrevivência ou, pelo menos, em melhor qualidade de vida. A maioria dos especialistas concorda que essas transmissões devem ocorrer a cada três meses, o que é mais frequente do que as visitas de acompanhamento recomendadas. O tipo de dados transmitidos e a frequência da transmissão dependem do tipo de dispositivo, das indicações para sua implantação (prevenção secundária vs. primária) e do estado clínico do paciente[32].

Resultados de vários estudos clínicos parecem apoiar este conceito. O ensaio IN-TIME[33] é um dos poucos que demonstrou benefícios clínicos reais para pacientes monitorados remotamente, como menor mortalidade. Os pacientes que mais se beneficiaram foram aqueles com histórico de fibrilação atrial (FA). De fato, o início da FA foi o evento que mais levou à intervenção médica.

Em uma meta-análise de pacientes com insuficiência cardíaca (IC) e um CDI com função de telemonitoramento, a mortalidade por todas as causas e as hospitalizações foram significativamente reduzidas[34]. Resultados semelhantes foram fornecidos pelos estudos EFFECT[35] e ALTITUDE[36]. De acordo com os achados, o monitoramento remoto de dispositivos implantáveis é indicado em casos de suspeita de FA, em pacientes com IC e baixa fração de ejeção e quando há problemas técnicos conhecidos com o dispositivo ou qualquer um de seus componentes.

Também foi identificado que a monitorização remota resulta em custos mais baixos sem comprometer a sobrevivência do paciente[37]. Esta descoberta em si é muito importante, dado o número cada vez maior de pacientes com IC e a quantidade de recursos humanos e econômicos necessários para os diagnosticar e tratar. Qualquer solução que possa levar a custos mais baixos ou a uma melhor alocação de recursos resultaria em economias significativas regionais ou nacionais[38]. A padronização dos dados registados por dispositivos de diferentes fabricantes é um problema persistente. É necessário permitir um acesso descomplicado aos dados para todos os médicos, uma vez que a incapacidade de alguns profissionais de saúde de adquirir determinados dados pode comprometer a segurança do paciente[39].

6.2 Dispositivos vestíveis

Outra abordagem para monitoramento remoto é usar um dispositivo vestível externo, que foi projetado especificamente para essa finalidade. Avanços recentes em eletrônicos de chipset e tecnologia de sensores tornaram esses dispositivos acessíveis e eficientes. Eles podem fornecer informações que levam à intervenção médica ou hospitalização. Além disso, eles tornam o atendimento remoto possível, aumentando assim os padrões de saúde para populações rurais[40,41].

Um sistema de monitoramento remoto por meio de um dispositivo vestível é geralmente é composto por quatro elementos: o próprio dispositivo, uma rede, uma interface de comunicação, que permite a transferência de dados, e uma plataforma analítica, que integra grandes quantidades de dados e identifica informações importantes. Os primeiros dispositivos vestíveis usados para monitoramento remoto cardíaco foram monitores Holter. Atualmente, seu tamanho e tempo limitado de operação os tornam muito menos eficientes do que os designs mais recentes. As novas soluções podem ser divididas em dois grupos: aquelas que combinam um sensor e um transmissor de sinal remoto e aquelas que exigem outro dispositivo (geralmente um smartphone) para transmissão remota de dados[42].

O design dos sensores usados para dispositivos vestíveis pode variar, mas eles consistem em adesivos ou pulseiras e, às vezes, em uma sonda conectada ao telefone. Na maioria das vezes, registram o eletrocardiograma (ECG) e a pressão arterial e, em alguns casos, também a saturação de oxigênio. Além do sinal de ECG padrão, o método mais comumente usado para registrar a frequência cardíaca é o balistocardiograma, que detecta o movimento repetitivo do corpo causado pela ejeção de sangue a cada batimento cardíaco[43].

Outras técnicas, como fonocardiografia e sismocardiografia, também são usadas e podem fornecer sinais significativos. Há também um sistema para registrar ECG por meio de um único eletrodo torácico. Ele provou ser mais eficiente na detecção de arritmias do que o monitoramento Holter padrão – possivelmente devido à sua bateria de 14 dias de duração. Este sistema só permite que os dados sejam analisados após o término do período de gravação[43,44].

Existem também vários dispositivos disponíveis comercialmente, que permitem que os dados sejam analisados em tempo real tanto para o médico remoto quanto para o paciente. No Apple Heart Study[45,46], um sistema baseado em smartwatch identificou com sucesso frequências cardíacas irregulares em 0,5% da população do estudo, composta por 419.237 pacientes. O monitoramento remoto de ECG baseado em patch subsequente – oi realizado com sucesso em 450 pacientes com FC irregular – revelou FA em 33% desses casos. O progresso feito no campo de dispositivos vestíveis pode ser ilustrado pela introdução de têxteis de monitoramento de ECG e, em seguida, desfibriladores cardioversores vestíveis que podem ser mais adequados para alguns subconjuntos de pacientes do que os CDIs convencionais[47,48].

6.3 Sistemas baseados em smartphones

Dados de ECG, pressão arterial (PA), frequência cardíaca (FC) e peso corporal podem ser obtidos por um dispositivo externo e transferidos para um smartphone compatível. Além disso, os fabricantes de smartphones também oferecem medições de FC e PA usando apenas a câmera do telefone. Este método usa fotopletismografia – luz infravermelha absorvida de forma diferente por diferentes tecidos. O detector é capaz de medir a quantidade de sangue que flui pelas artérias. As medições de FC assim obtidas provaram ser confiáveis e correlacionadas bem com o ECG[49].

Existem designs baseados em smartphones – usando sistemas de sensores de diodo-câmera – que demonstraram mais de 90% de precisão, sensibilidade e especificidade na detecção de FA, bem como contrações atriais e ventriculares prematuras[50,51]. Os sistemas de oximetria de pulso para smartphones, baseados em câmera e sonda, também provaram ser não inferiores aos métodos padrão[52]. Embora o manguito inflável clássico continue sendo um padrão ouro para medição da PA, existem vários designs baseados em smartphones que usam vários tipos de sensores com resultados precisos. Eles incluem acelerômetros, sensores de dedo, sensores microfluídicos, além de sismo e balistocardiografia[53,54]. Também foram feitas tentativas de usar dados derivados de sistemas de monitoramento remoto para estimar a aptidão cardiorrespiratória e a exposição ao estresse – parâmetros importantes na quantificação do risco de insuficiência cardíaca e eventos isquêmicos, respectivamente[55,56].

Em uma pesquisa conduzida por Sohn et al[57], 60% dos pacientes com IC mostraram interesse em um aplicativo de smartphone projetado para eles. O interesse no dispositivo foi correlacionado com o estágio mais avançado da doença e negativamente correlacionado com a idade do paciente. Em um estudo conduzido entre profissionais de saúde na Austrália, foram

identificados elementos-chave de um sistema baseado em smartphone para monitorar pacientes após síndrome coronariana aguda (SCA). Eles incluíram educação sobre dieta e sintomas, medição de peso e pressão arterial, além do monitoramento de dor e estado emocional. Os participantes identificaram a importância da videoconferência em tempo real. A idade avançada e os baixos níveis de educação foram identificados como obstáculos potenciais ao uso generalizado de sistemas baseados em smartphone[58].

Os níveis mais altos de precisão diagnóstica foram obtidos usando smartphones modernos de ponta, portanto, mais caros, e algoritmos de processamento de dados muito sofisticados, incluindo aprendizado de máquina, para discernir sinal de artefato[59]. Espera-se que em condições da vida real – como, por exemplo, o uso generalizado de designs de smartphones mais antigos e simples – a qualidade dos dados seja menor. Consequentemente, a medição da pressão arterial usando apenas um smartphone ainda é considerada não confiável e propensa a erros na literatura científica[60].

7. BENEFÍCIOS DO MONITORAMENTO REMOTO

Como em qualquer outro campo da medicina, evidências de ensaios clínicos são necessárias para avaliar de forma confiável tratamentos administrados ou modalidades de diagnóstico em termos de benefícios para o paciente – se não em termos de sobrevivência, pelo menos em relação à qualidade de vida. Existem três principais áreas da cardiologia onde as evidências em apoio ao monitoramento remoto parecem ser as mais fortes: gerenciamento de fatores de risco cardiovascular, detecção e tratamento de arritmias e monitoramento de pacientes com insuficiência cardíaca[61-88].

7.1 Gestão de fatores de risco

Dado o enorme número de mortes que podem ser atribuídas à doença arterial coronariana (DAC), a identificação e (quando possível) a modificação de fatores predisponentes bem conhecidos da aterosclerose foi proposta como a estratégia de prevenção eficaz. Vários fatores de risco cardiovascular, como pressão arterial, peso corporal ou nível de atividade física, são relativamente fáceis de medir, quantificar e modificar – tudo isso os tornam alvos ideais para monitoramento e intervenção remotos[61].

As intervenções de saúde móvel foram positivamente correlacionadas com menor PA, cessação do tabagismo e aumento da atividade física, todos considerados fatores de risco relavantes da DAC[61]. Em alguns estudos, as teleconsultas levaram a reduções mensuráveis dos fatores de risco de DAC[62]. No estudo de Margolis et al[63], as medições de pressão arterial controladas remotamente resultaram em valores de pressão arterial mais baixos, em comparação com o tratamento padrão.

Burke et al[64] avaliaram ensaios com intervenções bem-sucedidas, por meio de aplicativos de smartphone para redução de peso, níveis de lipídios, pressão arterial, atividade física e cessação do tabagismo. Porém, nota-se que em muitos casos um dispositivo adicional foi necessário, a exemplo do aparelho de ECG. A comunicação eficiente por meio de transmissão de voz, site, transmissão de mensagens ou face a face foi importante para que a intervenção fosse eficiente. Metodologias diversas e tamanhos de amostra pequenos, no entanto, dificultaram a comparação ou generalização dos resultados. Abordar apenas um fator de risco de DAC – o que a maioria dos aplicativos fazem – também é insuficiente para reduzir substancialmente um risco aumentado da doença.

7.2 Detecção e gerenciamento de arritmia

O registro e a análise de ECG foram um dos primeiros métodos testados no cenário de gerenciamento remoto. Como a identificação automática do ritmo cardíaco agora pode ser realizada com alto grau de confiança, espera-se que a detecção de arritmia possa ser realizada com sucesso via monitoramento remoto. No ensaio REM HF[65], realizado em pacientes com IC e um dispositivo implantado, o monitoramento remoto de pacientes com fibrilação atrial (FA) foi comparado ao tratamento padrão. O uso de monitoramento remoto resultou em mais intervenções (visitas, hospitalizações, etc.), mas não foram detectadas diferenças na mortalidade entre o grupo monitoramento remoto e o grupo de tratamento padrão.

Na subanálise dos pacientes com FA deste ensaio, vários parâmetros foram levados em consideração. A FA detectada foi qualificada como nenhuma, paroxística ou contínua. A carga de FA (quantidade de tempo gasto com FA) e a incidência de FA subclínica (não sentida pelo paciente) também foram analisadas[66]. Porém, o uso de anticoagulação e a incidência de eventos tromboembólicos não foram analisados especificamente. Conforme apontado por especialistas

que analisaram os resultados do estudo REM HF, é razoável pensar que pacientes com FA se beneficiam do monitoramento remoto, mas os benefícios não são o tipo de eventos que foram pré-especificados para serem analisados neste estudo[67].

Esses efeitos potenciais podem incluir, por exemplo, a detecção mais precoce de FA nova ou subclínica, melhor avaliação de sintomas potencialmente relacionados à FA, avaliações mais detalhadas do potencial agravamento da insuficiência cardíaca e análise mais detalhada da razão de estimulação biventricular em pacientes com TRC[68].

Foi demonstrado que o monitoramento remoto é superior ao monitoramento Holter convencional no diagnóstico de FA em pacientes após acidente vascular cerebral ou ataque isquêmico transitório (AIT)[69]. Porém, nem todos os episódios de alta frequência atrial detectados por uma única derivação representam FA. Ainda não foi determinado se os pacientes com essas arritmias detectadas apenas pelo monitoramento remoto estão de fato em maior risco de acidente vascular cerebral e devem receber tratamento anticoagulante[70]. Existem ensaios em andamento para responder a essa questão, mas até agora o significado da FA silenciosa ainda é desconhecido[71,72]. Segundo especialistas, o monitoramento remoto de ECG é particularmente benéfico para pacientes com sintomas de ocorrência rara (menos de uma vez por dia) que podem ser causados por arritmias[73].

7.3 Monitoramento de pacientes com insuficiência cardíaca

Houve uma série de estudos avaliando o monitoramento remoto de pacientes com IC. Em muitos, foram usados dispositivos exclusivos ou ferramentas analíticas que foram projetados para essa finalidade. Como exemplo, um algoritmo especial Heart Logic[74] foi desenvolvido para diagnosticar condições relacionadas à IC. O sistema provou ser capaz de detectar eventos clinicamente relevantes, e a estratégia baseada em alertas pareceu mais eficiente do que um esquema de acompanhamento padrão baseado em cronograma. Da mesma forma, no programa Triage HF plus[75], um dispositivo vestível combinado com uma entrevista por telefone provou ser uma estratégia viável e útil para pacientes com IC.

O TIM HF[76] e o TIM HF2[77] foram grandes ensaios que avaliaram o monitoramento remoto de pacientes com insuficiência cardíaca. No TIM HF, o monitoramento remoto de pacientes ambulatoriais com IC crônica não foi associado a uma redução na mortalidade por todas as causas, quando comparado ao tratamento padrão, enquanto o TIM HF2 constatou que uma intervenção estruturada de gerenciamento remoto de pacientes, quando usada em uma população bem definida de insuficiência cardíaca, pode reduzir a porcentagem de dias perdidos devido a admissões hospitalares cardiovasculares não planejadas e mortalidade por todas as causas.

No maior estudo que avaliou o benefício da RM em pacientes com IC – o REM HF[65] – não foram encontradas diferenças significativas entre os pacientes que usaram monitoramento remoto e aqueles no plano de tratamento padrão. Os desfechos analisados neste estudo incluíram morte e hospitalização, resultantes de causas cardiovasculares e não cardiovasculares. O monitoramento remoto também foi comparado ao tratamento padrão no estudo RESULT[78]. Ambos os grupos demonstraram mortalidade semelhante, mas a incidência de hospitalizações foi menor no grupo de tratamento remoto.

Um programa de reabilitação híbrida que consiste em visitas padrão e monitoramento remoto do treinamento foi testado no estudo de Piotrowicz et al[79]. Ele provou ser mais eficaz do que o tratamento padrão – em termos de aumento do consumo de oxigênio e pontuação em um questionário de qualidade de vida. As taxas de mortalidade e hospitalização não foram diferentes de um grupo que passou por um programa de reabilitação padrão. A telerreabilitação híbrida é segura e viável para pacientes com vários níveis de IC[80]. Foi a única solução segura e recomendada durante a pandemia de COVID-19[81]. Por outro lado, no estudo BEAT HF[82], realizado em pacientes hospitalizados por IC, as ligações telefônicas combinadas de coaching de saúde e o telemonitoramento não reduziram as readmissões de 180 dias.

Em alguns casos de pacientes com IC sintomática, a monitorização invasiva dos parâmetros hemodinâmicos é indicada. O sensor de insuficiência cardíaca CardioMEMS é um dispositivo implantado que mede a pressão da artéria pulmonar e envia os resultados para um transmissor externo. Seu uso se mostrou seguro, reduziu o número de hospitalizações e resultou em melhor qualidade de vida[83,84]. Outros dispositivos implantáveis que medem a pressão do ventrículo direito e a pressão do átrio esquerdo também foram propostos[85]. Uma abordagem que está sendo avaliada é a medição não invasiva dos parâmetros hemodinâmicos em função da impedância torácica[86].

Esses estudos permitem concluir que não há benefícios claros do monitoramento remoto em termos de mortalidade geral. Várias razões foram observadas, incluindo seleção de pacientes – inclusão de pacientes de baixo risco com baixa taxa de eventos – e problemas de conformidade. Porém, para alguns subgrupos ou até mesmo para a maioria dos pacientes, o monitoramento remoto pode melhorar a qualidade de vida, por exemplo, devido à hospitalização ou visitas clínicas menos frequentes. Ao que tudo indica, programas de monitoramento remoto bem estruturados, como designs híbridos que consistem em visitas padrão e atendimento remoto, podem ser os mais úteis[65,76-79].

7.4 Monitoramento de Isquemia e Síndromes Coronárias Agudas

Isquemia e síndromes coronárias agudas são, pelo menos em alguns casos, relativamente fáceis de detectar na análise automática de ECG. Portanto, é possível notar que até agora não há provas de que o monitoramento remoto para alterações isquêmicas seja benéfico para os pacientes. Por exemplo, em um estudo conduzido por Saleem et al[87], a telemetria de internação não forneceu nenhuma informação útil para prever eventos coronários de curto prazo ou mortalidade, ou para prever mortalidade de longo prazo em pacientes de baixo risco hospitalizados com dor no peito. Considera-se que a detecção de um único evento coronário agudo possa exigir o monitoramento de um grande grupo de pacientes por um longo período, o que contrasta com a detecção de episódios de FA – que em alguns pacientes podem ocorrer várias vezes por semana. Por isso, espera-se que estudos de grandes grupos pesquisados por um longo período possam de fato provar a validade do conceito.

7.5 Dispositivos e programas para grupos pré-especificados de pacientes

Em colaboração com centros clínicos, alguns fabricantes, desenvolveram dispositivos ou conjuntos de dispositivos especialmente projetados para o monitoramento remoto de subgrupos pré-especificados de pacientes cardiológicos. Um sistema de vários dispositivos, incluindo monitor de pressão arterial, termômetro, balança, relógio de contagem de passos, dispositivo de ECG de derivação única, dispositivo de ECG de 12 derivações e oxímetro de pulso foi proposto para monitorar remotamente pacientes pós-enxerto de revascularização do miocárdio[88].

Da mesma forma, um programa baseado em smartphone foi proposto para pacientes pós-SCA. Ele inclui monitoramento de dor e peso corporal, consultas dietéticas e comunicação online com um profissional de saúde[58]. Esses dispositivos usados em grupos selecionados têm o potencial de demonstrar benefícios reais para os grupos nos quais são usados[58,88].

8. RESULTADOS DE PROGRAMAS E INICIATIVAS EM TELECARDIOLOGIA

A adoção da telemedicina ganhou reconhecimento desde a pandemia da COVID-19, devido a um sistema de saúde saturado na época, e seu uso se tornou proeminente por meio de esforços globais para reduzir a propagação do vírus. Porém, essa não foi exatamente a sua origem. A telemedicina foi fundamental no gerenciamento de grandes surtos epidêmicos históricos, como a epidemia de síndrome respiratória aguda grave (SARS) em Taiwan, as pandemias de gripe H1N1 e H7N9 na China e os surtos de síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS). Semelhante à adoção durante a pandemia de COVID-19, ela foi usada como um meio alternativo de vigilância de doenças, monitoramento de pacientes e acompanhamento, ao mesmo tempo em que continha a propagação da doença. Por meio da telemedicina, os pacientes ainda podem acessar o sistema de saúde remotamente e com segurança, sem se expor ao vírus[89,90].

Na África Subsaariana, os programas de telemedicina historicamente apoiaram e fortaleceram a prestação de cuidados de saúde, a educação em saúde do paciente e do profissional e a prevenção e vigilância de doenças[89,90]. Por exemplo, semelhante a outras pandemias, a telemedicina desempenhou um papel crítico durante o surto do vírus Ebola, ajudando a limitar a propagação da doença, ao mesmo tempo em que forneceu uma plataforma para vigilância e tratamento de emergência. A primeira adoção da telemedicina na ocorreu na Etiópia em 1980, sob o projeto HealthNet[89].

Nos Estados Unidos, a telemedicina continua a exercer impacto na cardiologia, em parte devido à prevalência de doenças cardiovasculares. Programas de monitoramento domiciliar para pacientes cardiológicos provaram ser eficazes, especialmente para aqueles com condições cardíacas crônicas, como insuficiência cardíaca ou ritmos cardíacos anormais[91]. Esses programas facilitam a videoconferência, a aquisição de dados em tempo real e o compartilhamento com médicos para interpretação e gerenciamento[92]. Dispositivos de

telemedicina, monitores de pressão arterial e cardioversores-desfibriladores implantáveis, reduziram as taxas de mortalidade. Alguns programas de monitoramento de telemedicina domiciliar reduziram as reinternações hospitalares em 44% e economizaram mais de US$ 10 milhões[92,93], além de aprimorarem a eficiência da saúde, permitindo que a equipe médica atenda a mais pacientes simultaneamente[92].

Durante a pandemia de COVID-19, muitos hospitais e clínicas fizeram a transição para a telemedicina para mitigar a propagação do vírus. Dados de um estudo registraram uma redução de 80% nas visitas presenciais e um aumento de 683% nas visitas de telemedicina entre março e abril de 2020. As unidades de terapia intensiva eletrônicas (e-UTIs) permitiram que os médicos monitorassem e gerenciassem grandes cargas de pacientes simultaneamente[94]. Unidades móveis de saúde domiciliar também estão sendo desenvolvidas para avaliar e gerenciar com segurança os pacientes que podem voltar para casa, reduzindo a saturação e a superlotação das salas de emergência[92].

Na cardiologia, a telemedicina revolucionou o gerenciamento de condições cardiovasculares crônicas por meio do monitoramento remoto de pacientes e gerenciamento em tempo real. Pacientes com insuficiência cardíaca, arritmias e hipertensão se beneficiam do monitoramento remoto e da transmissão de dados em tempo real para seus profissionais de saúde. Esse monitoramento contínuo permite intervenções oportunas, reduzindo o risco de eventos adversos potencialmente fatais. Por exemplo, dispositivos cardíacos implantáveis podem transmitir dados sem fio para profissionais de saúde, o que permite a detecção precoce de arritmias e outros eventos cardíacos, levando a ajustes imediatos no tratamento e melhores resultados para os pacientes[92].

Além disso, a telemedicina facilita a reabilitação cardíaca, um componente essencial do cuidado de pacientes em recuperação de eventos cardíacos. A telecardiologia fornece aos pacientes planos de exercícios personalizados, recomendações dietéticas e consultas virtuais regulares com profissionais de saúde por meio de programas remotos de reabilitação cardíaca. Essa abordagem ajudou a melhorar a adesão aos protocolos de reabilitação e melhorar a recuperação, especialmente para pacientes remotos, isolados ou carentes[26].

Também se mostrou valiosa em regiões rurais e carentes com acesso limitado a cuidados especializados em cardiologia. Consultas e diagnósticos remotos permitem que os cardiologistas estendam seus conhecimentos a pacientes que, de outra forma, enfrentariam barreiras significativas ao atendimento. Essa maior acessibilidade, certamente, tem o potencial de reduzir as disparidades nos resultados de saúde cardiovascular[92].

REFERÊNCIAS

1. Wilson LS, Maeder AJ. Recent directions in telemedicine: review of trends in research and practice. Healthcare Inform Res. 2015;21(4):213.

2. Hajesmaeel-Gohari S, Bahaadinbeigy K. The most used questionnaires for evaluating telemedicine services. BMC Med Inform Decis Mak. 2021;21(1):1.
3. Lupton D, Maslen S. Telemedicine and the senses: a review. Sociol Health Illn. 2017;39(8):1557–71.

4. Sarhan F. Telemedicine in healthcare. 1: exploring its uses, benefits and disadvantages. Nurs Times. 2009;105(42):10–3.

5. Moghadas A, Jamshidi M, Shaderam M. Telemedicine in healthcare system. In: World Automation Congress; 2008; IEEE; 2008:1–6.

6. Chunara R, Zhao Y, Chen J, Lawrence K, Testa PA, Nov O, Mann DM. Telemedicine and healthcare disparities: a cohort study in a large healthcare system in New York City during COVID-19. J Am Med Inform Assoc. 2021;28(1):33–41.

7. Flumignan CD, Rocha AP, Pinto AC, Milby KM, Batista MR, Atallah A.N., Saconato H. What do Cochrane systematic reviews say about telemedicine for healthcare? Sao Paulo Med J. 2019;137(2):184–92.

8. Kaspar BJ. Legislating for a new age in medicine: defining the telemedicine standard of care to improve healthcare in Iowa. Iowa Law Rev. 2013;99:839.

9. Rockwell KL, Gilroy AS. Incorporating telemedicine as part of COVID-19 outbreak response systems. Am J Manag Care. 2020;26(4):147–8.

10. Bashshur R, Shannon G, Krupinski E, Grigsby J. The taxonomy of telemedicine. Telemed e-Health. 2011;17(6):484–94.

11. Funderskov KF, Boe Danbjørg D, Jess M, Munk L, Olsen Zwisler AD, Dieperink KB. Telemedicine in specialised palliative care: healthcare professionals and their perspectives on video consultations—a qualitative study. J Clin Nurs. 2019;28(21–22):3966–76.

12. Lokkerbol J, Adema D, Cuijpers P, Reynolds III CF, Schulz R, Weehuizen R, Smit F. Improving the cost-effectiveness of a healthcare system for depressive disorders by implementing telemedicine: a health economic modeling study. Am J Geriatr Psychiatry. 2014;22(3):253–62.

13. Charles BL. Telemedicine can lower costs and improve access. Healthc Financ Manag. 2000;54(4):66.
14. Weinstein RS, Lopez AM, Joseph BA, Erps KA, Holcomb M, Barker GP, Krupinski EA. Telemedicine, telehealth, and mobile health applications that work: opportunities and barriers. Am J Med. 2014;127(3):183–7.

15. Parimbelli E, Bottalico B, Losiouk E, Tomasi M, Santosuosso A, Lanzola G, Quaglini S, Bellazzi R. Trusting telemedicine: a discussion on risks, safety, legal implications and liability of involved stakeholders. Int J Med Inform. 2018;112:90–8.
16. Wang X, Zhang Z, Zhao J, Shi Y. Impact of telemedicine on healthcare service system considering patients' choice. Discrete Dyn Nat Soc. 2019;2019.

17. Albahri AS, Alwan JK, Taha ZK, Ismail SF, Hamid RA, Zaidan AA, Albahri OS, Zaidan BB, Alamoodi AH, Alsalem MA. IoT-based telemedicine for disease prevention and health promotion: state-of-the-art. J Netw Comput Appl. 2021;173:102873.

18. Bashshur RL, Shannon GW, Krupinski EA, Grigsby J, Kvedar JC, Weinstein RS, Sanders JH, Rheuban KS, Nesbitt TS, Alverson DC, Merrell RC. National telemedicine initiatives: essential to healthcare reform. Telemed e-Health. 2009;15(6):600–10.

19. Manchanda S. Telemedicine–getting care to patients closer to home. Am J Respir Crit Care Med. 2020;201(12):P26–P27.

20. Kuehn BM. Telemedicine helps cardiologists extend their reach. Circulation. 2016;134:1189-91.

21. Gruca TS, Pyo TH, Nelson GC. Providing cardiology care in rural areas through visiting consultant clinics. J Am Heart Assoc. 2016;5:002909.

22. LaGanga LR, Lawrence SR. Clinic overbooking to improve patient access and increase provider productivity. Decision Sciences. 2007;38:251-76.

23. Brahmbhatt DH, Cowie MR. Remote management of heart failure: an overview of telemonitoring technologies. Card Fail Rev. 2019;5:86-92.

24. Zhu Y, Gu X, Xu C. Effectiveness of telemedicine systems for adults with heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. Heart Fail Rev. 2020;25:231-43.

25. Dixon P, Hollinghurst S, Edwards L, et al. Cost-effectiveness of telehealth for patients with raised cardiovascular disease risk: evidence from the Healthlines randomised controlled trial. BMJ Open. 2016;6:e012352.

26. Zhong W, Fu C, Xu L, Sun X, Wang S, He C, Wei Q. Effects of home-based cardiac telerehabilitation programs in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis. BMC Cardiovasc Disord. 2023;23:101.

27. Callaghan NI, Hadipour-Lakmehsari S, Lee SH, Gramolini AO, Simmons CA. Modeling cardiac complexity: advancements in myocardial models and analytical techniques for physiological investigation and therapeutic development in vitro. APL Bioeng. 2019;3:011501.

28. Siontis KC, Noseworthy PA, Attia ZI, Friedman PA. Artificial intelligence-enhanced electrocardiography in cardiovascular disease management. Nat Rev Cardiol. 2021;18:465-78.

29. Kalahasty G, Alimohammad R, Mahajan R, et al. A brief history of remote cardiac monitoring. Cardiac Electrophysiology Clinics. 2013;5:275-82.

30. Piotrowicz R, Krzesiński P, Balsam P, Piotrowicz E, Kempa M, Lewicka E, Główczyńska R, Grabowski M, Kołtowski Ł, Peller M, et al. Telemedicine solutions in cardiology: A joint expert opinion by the Information Technology and Telemedicine Committee of the Polish Cardiac Society, the Section of Noninvasive Electrocardiology and Telemedicine of the Polish Cardiac Society, and the Clinical Research Committee of the Polish Academy of Sciences (short version, 2021). Kardiol Pol. 2021;79:227–41.

31. Chatterjee NA, Singh JP. Making sense of remote monitoring studies in heart failure. Eur Heart J. 2017;38:2361–3.

32. Varma N, Epstein AE, Irimpen A, Schweikert R, Love C. Efficacy and safety of automatic remote monitoring for implantable cardioverter-defibrillator follow-up. Circulation. 2010;122:325–32.

33. Slotwiner D, Varma N, Akar JG, Annas G, Beardsall M, Fogel RI, Galizio NO, Glotzer TV, Leahy RA, Love CJ, et al. HRS expert consensus statement on remote interrogation and monitoring for cardiovascular implantable electronic devices. Heart Rhythm. 2015;12:e69–100.

34. Hindricks G, Taborsky M, Glikson M, Heinrich U, Schumacher B, Katz A, Brachmann J, Lewalter T, Goette A, Block M, et al. Implant-based multiparameter telemonitoring of patients with heart failure (IN-TIME): A randomised controlled trial. Lancet. 2014;384:583–90.

35. Inglis SC, Clark RA, McAlister FA, Stewart S, Cleland JGF. Which components of heart failure programs are effective? A systematic review and meta-analysis of the outcomes of structured telephone support or telemonitoring as the primary component of chronic heart failure management in 8323 patients: Abridged Cochrane review. Eur J Heart Fail. 2011;13:1028–40.

36. Saxon LA, Hayes DL, Gilliam FR, Heidenreich PA, Day J, Seth M, Meyer TE, Jones PW, Boehmer JP. Long-term outcome after ICD and CRT implantation and influence of remote device follow-up: The ALTITUDE survival study. Circulation. 2010;122:2359–67.

37. De Simone A, Leoni L, Luzi M, Amellone C, Stabile G, La Rocca V, Capucci A, D'onofrio A, Ammendola E, Accardi F, et al. Remote monitoring improves outcome after ICD implantation: The clinical efficacy in the management of heart failure (EFFECT) study. Europace. 2015;17:1267–75.

38. Guedon-Moreau L, Lacroix D, Sadoul N, Clementy J, Kouakam C, Hermida JS, Aliot E, Kacet S. Costs of remote monitoring vs. ambulatory follow-ups of implanted cardioverter defibrillators in the randomized ECOST study. Europace. 2014;16:1181–8.

39. Klersy C, Boriani G, De Silvestri A, Mairesse GH, Braunschweig F, Scotti V, Balduini A, Cowie MR, Leyva F, Health Economics Committee of the European Heart Rhythm Association. Effect of telemonitoring of cardiac implantable electronic devices on healthcare utilization: A meta-analysis of randomized controlled trials in patients with heart failure. Eur J Heart Fail. 2016;18:195–204.

40. Van der Velde ET, Atsma DE, Foeken H, Witteman TA, Hoekstra WHGJ. Remote monitoring of patients with implanted devices: Data exchange and integration. Eur J Prev Cardiol. 2013;20:8–12.

41. Kuehn BM. Telemedicine helps cardiologists extend their reach. Circulation. 2016;134:1189–91.

42. Sana F, Isselbacher EM, Singh JP, Heist EK, Pathik B, Armoundas AA. Wearable devices for ambulatory cardiac monitoring: JACC state-of-the-art review. J Am Coll Cardiol. 2020;75:1582–92.

43. Hu Y, Kim EG, Cao G, Liu S, Xu Y. Physiological acoustic sensing based on accelerometers: A survey for mobile healthcare. Ann Biomed Eng. 2014;42:2264–77.

44. Barrett PM, Komatireddy R, Haaser S, Topol S, Sheard J, Encinas J, Fought AJ, Topol EJ. Comparison of 24-hour Holter monitoring with 14-day novel adhesive patch electrocardiographic monitoring. Am J Med. 2014;127:95.e11–95.e17.

45. Carpenter A, Frontera A. Smart-watches: A potential challenger to the implantable loop recorder? Europace. 2016;18:791–3.

46. Turakhia MP, Desai M, Hedlin H, Rajmane A, Talati N, Ferris T, Desai S, Nag D, Patel M, Kowey P, et al. Rationale and design of a large-scale, app-based study to identify cardiac arrhythmias using a smartwatch: The Apple Heart Study. Am Heart J. 2019;207:66–75.

47. Pagola J, Juega J, Francisco-Pascual J, Moya A, Sanchis M, Bustamante A, Penalba A, Usero M, Cortijo E, Arenillas JF, et al. Yield of atrial fibrillation detection with TextileWearable Holter from the acute phase of stroke: Pilot study of Crypto-AF registry. Int J Cardiol. 2018;251:45–50.

48. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, Bryant WJ, Callans DJ, Curtis AB, Deal BJ, Dickfeld T, Field ME, Fonarow GC, et al. 2017 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: Executive summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. Heart Rhythm. 2018;15:e190–252.

49. Gregoski MJ, Mueller M, Vertegel A, Shaporev A, Jackson BB, Frenzel RM, Sprehn SM, Treiber FA. Development and validation of a smartphone heart rate acquisition application for health promotion and wellness telehealth applications. Int J Telemed Appl. 2012;2012:696324.

50. McManus DD, Lee J, Maitas O, Esa N, Pidikiti R, Carlucci A, Harrington J, Mick E, Chon KH. A novel application for the detection of an irregular pulse using an iPhone 4S in patients with atrial fibrillation. Heart Rhythm. 2013;10:315–9.

51. McManus DD. PULSESMART: Pulse-based arrhythmia discrimination using a novel smartphone application. J Cardiovasc Electrophysiol. 2016;48:923–30.

52. Tomlinson S, Behrmann S, Cranford J, Louie M, Hashikawa A. Accuracy of smartphone-based pulse oximetry compared with hospital-grade pulse oximetry in healthy children. Telemed J E Health. 2017;24:527–35.

53. Chandrasekhar A, Kim CS, Naji M, Natarajan K, Hahn JO, Mukkamala R. Smartphone-based blood pressure monitoring via the oscillometric fingerpressing method. Sci Transl Med. 2018;10:eaap8674.

54. Digiglio P, Li R, Wang W, Pan T. Microflotronic arterial tonometry for continuous wearable noninvasive hemodynamic monitoring. Ann Biomed Eng. 2014;42:2278–88.

55. Altini M, Casale P, Penders J, Ten Velde G, Plasqui G, Amft O. Cardiorespiratory fitness estimation using wearable sensors: Laboratory and free-living analysis of context-specific submaximal heart rates. J Appl Physiol. 2016;120:1082–96.

56. Betti S, Molino Lova R, Rovini E, Acerbi G, Santarelli L, Cabiati M, Del Ry S, Cavallo F. Evaluation of an integrated system of wearable physiological sensors for stress monitoring in working environments by using biological markers. IEEE Trans Biomed Eng. 2017;65:1748–58.

57. Sohn A, Speier W, Lan E, Aoki K, Fonarow G, Ong M, Arnold C. Assessment of heart failure patients' interest in mobile health apps for self-care: Survey study. JMIR Cardio. 2019;3:e14332.

58. Bashi N, Hassanzadeh H, Varnfield M, Wee Y, Walters D, Karunanithi M. Multidisciplinary smartphone-based interventions to empower patients with acute coronary syndromes: Qualitative study on health care providers' perspectives. JMIR Cardio. 2018;2:e10183.

59. Hong S, Zhou Y, Shang J, Xiao C, Sun J. Opportunities and challenges of deep learning methods for electrocardiogram data: A systematic review. Comput Biol Med. 2020;122:103801.

60. Bruining N, Caiani E, Chronaki C, Guzik P, van der Velde E. Acquisition and analysis of cardiovascular signals on smartphones: Potential, pitfalls and perspectives: By the task force of the e-Cardiology Working Group of European Society of Cardiology. Eur J Prev Cardiol. 2014;21:4–13.

61. Piette JD, List J, Rana GK, Townsend W, Striplin D, Heisler M. Mobile health devices as tools for worldwide cardiovascular risk reduction and disease management. Circulation. 2015;132:2012–27.

62. Chow CK, Redfern J, Hillis GS, Thakkar J, Santo K, Hackett ML, Jan S, Graves N, de Keizer L, Barry T, et al. Effect of lifestyle-focused text messaging on risk factor modification in patients with coronary heart disease: A randomized clinical trial. JAMA. 2015;314:1255–63.

63. Margolis KL, Asche SE, Bergdall AR, Dehmer SP, Groen SE, Kadrmas HM, Kerby TJ, Klotzle KJ, Maciosek MV, Michels RD, et al. Effect of home blood pressure telemonitoring and pharmacist management on blood pressure control: A cluster randomized clinical trial. JAMA. 2013;310:46–56.

64. Burke LE, Ma J, Azar KMJ, Bennett GG, Peterson ED, Zheng Y, Riley W, Stephens J, Shah SH, Suffoletto B, et al. Current science on consumer use of mobile health for cardiovascular disease prevention: A scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2015;132:1157–1213.

65. Zakeri R, Morgan JM, Phillips P, Kitt S, Ng GA, McComb JM, Williams S, Wright DJ, Gill JS, Seed A, et al. REM-HF Investigators. Impact of remote monitoring on clinical outcomes for patients with heart failure and atrial fibrillation: Results from the REM-HF trial. Eur J Heart Fail. 2020;22:543–53.

66. Zakeri R, Morgan JM, Phillips P, Kitt S, Ng GA, McComb JM, Williams S, Wright DJ, Gill JS, Seed A, et al. Prevalence and prognostic significance of device-detected subclinical atrial fibrillation in patients with heart failure and reduced ejection fraction. Int J Cardiol. 2020;312:64–70.

67. Boriani G, Imberti JF, Vitolo M. Atrial fibrillation and remote monitoring through cardiac implantable electronic devices in heart failure patients. Eur J Heart Fail. 2020;22:554–6.

68. Boriani G, Da Costa A, Quesada A, Ricci RP, Favale S, Boscolo G, Clementy N, Amori V, Mangoni di S Stefano L, Burri H. Effects of remote monitoring on clinical outcomes and use of healthcare resources in heart failure patients with biventricular defibrillators: Results of the MORE-CARE multicentre randomized controlled trial. Eur J Heart Fail. 2017;19:416–25.

69. Sposato LA, Cipriano LE, Saposnik G, Ruíz Vargas E, Riccio PM, Hachinski V. Diagnosis of atrial fibrillation after stroke and transient ischaemic attack: A systematic review and meta-analysis. Lancet Neurol. 2015;14:377–87.

70. Bertaglia E, Blank B, Blomström-Lundqvist C, Brandes A, Cabanelas N, Dan GA, Dichtl W, Goette A, de Groot JR, Lubinski A, et al. Atrial high-rate episodes: Prevalence, stroke risk, implications for management, and clinical gaps in evidence. Europace. 2019;21:1459–67.

71. Kirchhof P, Blank BF, Calvert M, Camm AJ, Chlouverakis G, Diener HC, Goette A, Huening A, Lip GYH, Simantirakis E, et al. Probing oral anticoagulation in patients with atrial high rate episodes: Rationale and design of the Non-vitamin K antagonist Oral anticoagulants in patients with Atrial High rate episodes (NOAH-AFNET 6) trial. Am Heart J. 2017;190:12–8.

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

73. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, Conti JB, Ellinor PT, Ezekowitz MD, Field ME, et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. J Am Coll Cardiol. 2014;64:e1–76.

74. Santini L, D'Onofrio A, Dello Russo A, Calo L, Pecora D, Favale S, Petracci B, Molon G, Bianchi V, De Ruvo E, et al. Prospective evaluation of the multisensor heart logic algorithm for heart failure monitoring. Clin Cardiol. 2020;43:691–7.

75. Ahmed FZ, Taylor JK, Green C, Moore L, Goode A, Black P, Howard L, Fullwood C, Zaidi A, Seed A, et al. Triage-HF plus: A novel device-based remote monitoring pathway to identify worsening heart failure. ESC Heart Fail. 2020;7:107–16.

76. Koehler F, Winkler S, Schieber M, Sechtem U, Stangl K, Bohm M, Boll H, Kim SS, Koehler K, Lucke S, et al. Telemedical interventional monitoring in heart failure (TIM-HF), a randomized, controlled intervention trial investigating the impact of telemedicine on mortality in ambulatory patients with heart failure: Study design. Eur J Heart Fail. 2010;12:1354–62. [CrossRef]

77. Koehler F, Koehler K, Deckwart O, Prescher S, Wegscheider K, Kirwan B-A, Winkler S, Vettorazzi E, Bruch L, Oeff M, et al. Efficacy of telemedical interventional management in patients with heart failure (TIM-HF2): A randomised, controlled, parallel-group, unmasked trial. Lancet. 2018;392:1047–57.

78. Tajstra M, Sokal A, Gadula-Gacek E, Kurek A, Wozniak A, Niedziela J, Adamowicz-Czoch E, Rozentryt P, Milewski K, Jachec W, et al. Remote supervision to decrease hospitalization rate (RESULT) study in patients with implanted cardioverter-defibrillator. Europace. 2020;22:769–76.

79. Piotrowicz E, Pencina MJ, Opolski G, Zareba W, Banach M, Kowalik I, Orzechowski P, Szalewska D, Pluta S, Glowczynska R, et al. Effects of a 9-week hybrid comprehensive telerehabilitation program on long-term outcomes in patients with heart failure: The telerehabilitation in heart failure patients (TELEREH-HF) randomized clinical trial. JAMA Cardiol. 2019;5:300–8.

80. Piotrowicz E, Baranowski R, Bilinska M, Stepnowska M, Piotrowska M, Wójcik A, Korewicki J, Chojnowska L, Malek LA, Klopotowski M, et al. A new model of home-based telemonitored cardiac rehabilitation in patients with heart failure: Effectiveness, quality of life, and adherence. Eur J Heart Fail. 2010;12:164–71.

81. Scherrenberg M, Wilhelm M, Hansen D, Völler H, Cornelissen V, Frederix I, Kemps H, Dendale P. The future is now: A call for action for cardiac telerehabilitation in the COVID-19 pandemic from the secondary prevention and rehabilitation section of the European Association of Preventive Cardiology. Eur J Prev Cardiol. 2021;28:524–40.

82. Ong MK, Romano PS, Edgington S, Aronow HU, Auerbach AD, Black JT, De Marco T, Escarce JJ, Evangelista LS, Hanna B, et al. Better effectiveness after transition-heart failure (BEAT-HF) research group. Effectiveness of remote patient monitoring after discharge of hospitalized patients

with heart failure: The Better Effectiveness after Transition—Heart Failure (BEAT-HF) randomized clinical trial. JAMA Intern Med. 2016;176:310–8.

83. Abraham WT, Stevenson LW, Bourge RC, Lindenfeld JA, Bauman JG, Adamson PB. Sustained efficacy of pulmonary artery pressure to guide adjustment of chronic heart failure therapy: Complete follow-up results from the CHAMPION randomised trial. Lancet. 2016;387:453–61.

84. Angermann CE, Assmus B, Anker SD, Asselbergs FW, Brachmann J, Brett ME, Brugts JJ, Ertl G, Ginn G, Hilker L, et al. Pulmonary artery pressure-guided therapy in ambulatory patients with symptomatic heart failure: The CardioMEMS European Monitoring Study for Heart Failure (MEMS-HF). Eur J Heart Fail. 2020;22:1891–901.

85. Kuck KH, Bordachar P, Borggrefe M, Boriani G, Burri H, Leyva F, Schauerte P, Theuns D, Thibault B, Document Reviewers, et al. New devices in heart failure: An European Heart Rhythm Association report: Developed by the European Heart Rhythm Association; endorsed by the Heart Failure Association. Europace. 2014;16:109–28.
86. Shochat MK, Shotan A, Blondheim DS, Kazatsker M, Dahan I, Asif A, Rozenman Y, Kleiner I, Weinstein JM, Frimerman A, et al. Non-invasive lung IMPEDANCE-guided preemptive treatment in chronic heart failure patients: A randomized controlled trial (IMPEDANCE-HF Trial). J Card Fail. 2016;22:713–22.

87. Saleem MA, McClung JA, Aronow WS, Kannam H. Inpatient telemetry does not need to be used in the management of older patients hospitalized with chest pain at low risk for in-hospital coronary events and mortality. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2005;60:605–6.

88. Biersteker TE, Boogers MJ, van Wijngaarden RAFdL, Groenwold RHH, Trines SA, van Alem AP, Kirchhof CJHJ, van Hof N, Klautz RJM, Schalij MJ, et al. Use of smart technology for the early diagnosis of complications after cardiac surgery: The box 2.0 study protocol. JMIR Res Protoc. 2020;9:e16326.

89. Dodoo JE, Al-Samarraie H, Alsswey A. The development of telemedicine programs in Sub-Saharan Africa: progress and associated challenges. Health Technol (Berl). 2022;12:33-46.

90. Ohannessian R. Telemedicine: potential applications in epidemic situations. European Research in Telemedicine/La Recherche Européenne en Télémédecine. 2015;4:95-8.

91. Venkatachalam KL, Asirvatham SJ. State of the art in remote monitoring technology. Cardiac Electrophysiology Clinics. 2013;5:365-70.

92. Hyder MA, Razzak J. Telemedicine in the United States: an introduction for students and residents. J Med Internet Res. 2020;22:e20839.

93. Kulshreshtha A, Kvedar JC, Goyal A, Halpern EF, Watson AJ. Use of remote monitoring to improve outcomes in patients with heart failure: a pilot trial. Int J Telemed Appl. 2010;2010:870959.

94. Mann DM, Chen J, Chunara R, Testa PA, Nov O. COVID-19 transforms health care through telemedicine: evidence from the field. J Am Med Inform Assoc. 2020;27:1132-5.

AVANÇOS NO TRATAMENTO DO CHOQUE CARDIOGÊNICO COM DISPOSITIVOS DE SUPORTE CIRCULATÓRIO

Bárbara Aparecida de Souza e Souza;
Fabrício Argenton Sofiato;
Hector Rodriguéz Alonso;
Karina Magaly Fraga Silva Palmeira;
Marcio Dias da Costa;
Paula Garcia Fadel;
Thiago Rêgo da Silva;
Mônica Alves Mesquita de Amorim;
Marcella dos Santos Pinto Chagas;
Geraldo José Bensabath Filho;
Romero Gomes de Lima

Resumo O choque cardiogênico é uma condição clínica grave caracterizada pela falência do ventrículo em manter a perfusão tecidual adequada, com alta mortalidade, mesmo com suporte intensivo. Na era contemporânea, a abordagem do choque cardiogênico evoluiu com a incorporação de dispositivos de suporte circulatório mecânico (SCM), como o balão intra-aórtico (BIA), dispositivos de assistência ventricular percutânea (como o Impella®), oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) e dispositivos de assistência ventricular de longa duração. Essas tecnologias possibilitam suporte hemodinâmico temporário ou prolongado, oferecendo uma ponte para a recuperação miocárdica, transplante cardíaco ou implante definitivo de dispositivo. O manejo do choque cardiogênico exige avaliação clínica e hemodinâmica criteriosa, com utilização de ferramentas como o ecocardiograma e o cateter de artéria pulmonar, além de protocolos padronizados de estratificação e tratamento. A seleção apropriada do tipo de assistência ventricular depende de fatores como etiologia do choque, função biventricular, presença de disfunção respiratória associada e prognóstico global do paciente. A abordagem multidisciplinar é fundamental, envolvendo cardiologistas, intensivistas, cirurgiões cardíacos, perfusionistas e equipe de enfermagem especializada. O conceito de “centros de choque cardiogênico” e o uso de algoritmos baseados em evidências têm contribuído para a melhoria dos desfechos clínicos. Estudos recentes demonstram que a implementação precoce de dispositivos de suporte mecânico, em contextos adequadamente selecionados, pode reduzir a mortalidade e melhorar a função cardíaca residual. No entanto, a decisão terapêutica deve considerar riscos, custos e complicações, como sangramentos, infecções e tromboses. O desenvolvimento de novas tecnologias e a consolidação de registros multicêntricos têm sido fundamentais para refinar as indicações e otimizar o manejo. Assim, na era das assistências ventriculares, o choque cardiogênico deixa de ser uma sentença terminal e passa a ser uma condição potencialmente reversível, desde que diagnosticada e tratada precocemente com estratégias individualizadas e centradas no paciente.

Palavras-chave: Choque Cardiogênico. Assistência Ventricular. Dispositivos de Assistência Circulatória. Insuficiência Cardíaca Avançada. Oxigenação por Membrana Extracorpórea

1. INTRODUÇÃO

Choque cardiogênico (CC) é a forma mais grave de insuficiência cardíaca (IC), apresentando comprometimento cardíaco crítico que resulta em baixo débito cardíaco (DC) e hipoperfusão tecidual, causando disfunção de órgão final[1]. Várias definições de CC foram usadas em ensaios clínicos, com a maioria exigindo hipotensão persistente ou suporte inotrópico para manter pressão arterial (PA) adequada, características de baixa perfusão tecidual identificadas por níveis elevados de lactato sérico ou função orgânica reduzida, incluindo estado mental alterado ou produção reduzida de urina[2]. A causa mais comum de CC tem sido o infarto do miocárdio agudo (IMA), em particular, o infarto do miocárdio com elevação do segmento ST (IAMCSST)[3].

CC complicando IAM (IAM-CC) ocorre em 5% a 10% dos pacientes que apresentam IAM. Embora o uso mais difundido de revascularização aguda tenha reduzido a mortalidade a longo prazo por CC nessa população, a mortalidade hospitalar de IAM-CC permanece alta, em torno de 40%[4-6]. Registros mais recentes revelam que a prevalência de CC devido à insuficiência

cardíaca descompensada aguda (CC-ICAD) aumentou, sendo agora a etiologia mais comum de CC, e tem mortalidade igualmente alta[7,8]. Outras causas de CC incluem miocardite aguda, defeito estrutural ou valvar agudo (ruptura do músculo papilar, insuficiência aórtica aguda), arritmia e trauma cardíaco direto[9,10].

A incidência de CC aumenta com a idade, e a idade avançada está associada a uma sobrevida mais baixa[11,12]. As mulheres têm maior mortalidade por CC em comparação aos homens, e parte disso pode ser explicada por uma disparidade na intensidade dos tratamentos oferecidos[13-19].

O prognóstico de CC está intimamente relacionado à gravidade do choque e ao nível estabelecido da síndrome de disfunção de múltiplos órgãos. A declaração de consenso de especialistas clínicos da Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI) sobre a classificação de CC, publicada em 2019, foi atualizada em 2022. Cinco estágios SCAI-CC classificam o CC de acordo com sua gravidade, variando de A-E[20,21]:

- **A –** pacientes estáveis com condições cardíacas agudas, que os colocam em risco de CC;
- **B –** pré-choque com hipotensão;
- **C –** choque clássico com sinais de hipoperfusão;
- **D –** deterioração apesar da(s) intervenção(ões) inicial(is) de suporte adequada(s); e
- **E –** choque extremo.

Outros modificadores incluem parada cardíaca com coma – por qualquer período de tempo –, o que confere um resultado pior em qualquer estágio SCAI. Os pacientes podem mudar de um estágio SCAI para outro, com uma mudança proporcional em seu perfil de risco. Evidências sugerem que as mudanças precoces são comuns e, mais importante, o prognóstico está vinculado ao estágio SCAI em 24 horas, pois poucos pacientes mudam seu estágio SCAI ainda mais[22,23]. O tratamento da SCAI geralmente exige muitos recursos e é melhor administrado por uma equipe multidisciplinar em uma unidade de terapia intensiva cardíaca (UTI). O objetivo é melhorar o desempenho cardíaco, restaurando a função cardíaca o mais rápido possível, ao mesmo tempo em que dá suporte ao fluxo sanguíneo rico em oxigênio para os órgãos finais. Isso geralmente requer medicamentos vasoativos, revascularização precoce do IAM, ventilação mecânica invasiva, com escalonamento para terapia de substituição renal e suporte circulatório mecânico (SCM)[24].

Apesar dos múltiplos avanços na prestação de cuidados e avanços tecnológicos, a morbidade e mortalidade geral associadas ao choque cardiogênico permanecem altas. A mortalidade aguda é relatada em 30% a 50%, e isso não mudou nas últimas três décadas[25,26]. Ao mesmo tempo, os custos gerais das intervenções e cuidados ao paciente estão aumentando à medida que a incidência continua a aumentar[27,28].

2. FISIOPATOLOGIA DO CHOQUE CARDIOGÊNICO

O CC pode se desenvolver de forma aguda ou subaguda e ser precipitado por muitas etiologias, como IAM, casos de insuficiência cardíaca (IC) complicados por CC, miocardite aguda, disfunção valvular, choque do ventrículo direito ou choque pós-diotomia. O IAM é o modelo arquetípico usado para compreender sua fisiopatologia[29,30]. A deterioração hemodinâmica progressiva que leva ao CC resulta de uma redução crítica na massa contrátil, devido ao miocárdio isquêmico ou necrótico. A diminuição resultante no débito cardíaco reduz a PA e a pressão de perfusão coronária e aumenta a pressão diastólica final do ventrículo esquerdo. Esse ciclo vicioso exacerba a isquemia miocárdica, prejudicando ainda mais a função ventricular esquerda e o débito cardíaco[30].

Para compensar o débito cardíaco reduzido, uma série de respostas neuro-humorais é ativada. A ativação simpática aumenta a frequência cardíaca, a contratilidade miocárdica e a resistência vascular sistêmica, redirecionando o fluxo sanguíneo para órgãos vitais. A ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e a liberação do hormônio antidiurético promovem retenção de fluidos e vasoconstrição[30].

Esses mecanismos compensatórios, no entanto, podem ocasionar descompensação. A hipóxia tecidual, a acidose e a depleção dos estoques de ATP prejudicam a função celular. A perda da integridade endotelial vascular e a trombose microvascular contribuem para a falência de múltiplos órgãos. A inflamação sistêmica e a produção prejudicada de óxido nítrico agravam ainda mais a disfunção miocárdica e a vasoconstrição. Essa espiral descendente resulta em diminuição da perfusão tecidual, acidose láctica e morte[29-31].

3. EPIDEMIOLOGIA E PROGNÓSTICO

Há uma década, 80% dos casos de CC estavam associados ao IAM, com uma prevalência estimada em torno de 5%. Porém, as definições em evolução e os avanços nos cuidados agudos e na reperfusão precoce no IAM diminuíram significativamente a sua incidência[32,33]. Atualmente, outras causas de CC estão aumentando. Dados de um registro americano com mais de 140.000 pacientes com CC de várias etiologias indicam que a proporção relacionada ao IAM caiu de 65,3% para 45,6% entre 2005 e 2014[32].

Além disso, em um conjunto de dados contemporâneos de unidades de terapia intensiva (UTIs), dos Estados Unidos e do Canadá, mostram que apenas um terço dos casos de CC estavam relacionados ao IAM, enquanto o restante incluía cardiomiopatia isquêmica sem síndromes coronárias agudas (18%), cardiomiopatia não isquêmica (28%) e outras causas, como, por exemplo, arritmias ventriculares ou doença cardíaca valvar (17%)[33].

O CC continua prevalente, sendo responsável por 2 a 5% das apresentações agudas de IC e 14 a 16% nas UTIs[34,35]. Apesar dos avanços, a taxa de mortalidade hospitalar para CC continua elevada, variando de 30 a 60%, com quase metade das mortes ocorrendo nas primeiras 24 horas. A taxa de mortalidade de um ano é de 50 a 60%, com um pico de incidência durante os primeiros 30 a 60 dias após o diagnóstico[36,37].

4. HETEROGENEIDADE DA SÍNDROME CLÍNICA DO CHOQUE CARDIOGÊNICO

4.1 Abordagem tradicional: perfis clínicos/hemodinâmicos

A abordagem tradicional do CC classifica os pacientes de acordo com a etiologia subjacente, o tempo (agudo vs. agudo ou crônico), o perfil hemodinâmico e a extensão da disfunção orgânica[38]. O CC relacionada ao IAM-CC agora representa menos de um terço dos casos, com a maioria relacionada à descompensação aguda na insuficiência cardíaca crônica[39]. Como os pacientes com insuficiência cardíaca crônica podem ter mecanismos compensatórios mais bem adaptados do que aqueles que apresentam patologia de novo, os resultados nesses grupos diferem significativamente[40]. Além disso, os perfis hemodinâmicos variam em relação ao CO, resistência vascular sistêmica (RVS) e pressões de enchimento cardíaco, dependendo da patologia e acuidade subjacentes e das diferentes estratégias de tratamento[41].

A maioria dos pacientes com CC apresenta baixo DC com extremidades frias, RVS alta e pressões de enchimento cardíaco. Pacientes acometidos também podem ser euvolêmicos com baixo DC, sendo predominantemente observado na insuficiência cardíaca aguda sobre crônica. A CC vasodilatadora está associada a uma resposta inflamatória sistêmica e maior risco de mortalidade[42]. A disfunção ventricular direita (VD) e biventricular estão relacionadas a piores resultados clínicos quando comparadas à disfunção sistólica isolada do ventrículo esquerdo. A hemodinâmica e o envolvimento ventricular/pulmonar impactam na escolha de estratégias de monitoramento e terapêuticas, incluindo o uso de SCM agudo[38,43].

4.2 Abordagem atual: estadiamento da gravidade do choque SCAI

Conforme mencionado, o sistema de estadiamento de choque cardiogênico da Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI-CC) foi projetado para fornecer uma abordagem simples e padronizada para classificar o CC de acordo com sua gravidade, variando de A-E[20]. Numerosos estudos observacionais confirmaram a associação entre o estágio SCAI e a mortalidade. A parada cardíaca constitui uma variável de característica específica. Um sistema de estadiamento SCAI-CC atualizado foi posteriormente publicado, recomendando fenotipagem mais aprofundada, incluindo fatores de risco (em grande parte não modificáveis), escore vasopressor/inotrópico, grau de desarranjo metabólico, acuidade de início e patologia uni / biventricular com / sem envolvimento pulmonar[21].

Embora haja um avanço significativo na estratificação, existem várias limitações para o estadiamento SCAI, incluindo que a gravidade classificada pode ser[44]:

- altamente dinâmica, a resposta às intervenções pode ser variável (benéfica / neutra / prejudicial); e
- o momento da avaliação / reavaliação carece de consenso, especialmente quando se considera seu uso para critérios de inclusão de ensaios clínicos.

A classificação SCAI não encontra etiologia de choque nem idade. Também é importante notar que as condições do CC mudam rapidamente e que essas mudanças temporais dificilmente podem ser refletidas em uma classificação rígida. Outra limitação da classificação

SCAI é que vários elementos dentro do estadiamento permanecem sujeitos à interpretação variável[44].

4.3 Abordagem futura da CS: fenótipos biológicos/biomarcadores

As abordagens clínicas e de gravidade não abordam totalmente as assinaturas mecanicistas subjacentes, o impacto da heterogeneidade biológica do CC e a resposta do hospedeiro[45]. Pesquisas baseadas em biomarcadores de resposta do hospedeiro destacaram importante heterogeneidade molecular – correspondente à inflamação, fibrose miocárdica e disfunção endotelial – dentro do espectro do CC[46,47]. Os avanços em inteligência artificial (IA) e aprendizado de máquina estão fornecendo caminhos interessantes. O aprendizado de máquina não supervisionado (agnóstico ao resultado) identifica diferentes classes em pacientes com CC – como não congestionados, cardiorrenais e cardiometabólicos – com base em dados laboratoriais disponíveis prontamente, associados à mortalidade precoce independentemente da classificação SCAI[48-50].

A granularidade aprimorada dos dados biológicos com biomarcador baseado em ômica, juntamente com a IA, pode identificar outros fenótipos de CC, refletindo diferentes assinaturas mecanicistas subjacentes (endótipos), não aparentes para o clínico à beira do leito[50-54]. Esses endótipos podem permitir o enriquecimento prognóstico e preditivo – ao identificar os pacientes com maior probabilidade de se beneficiar de uma determinada intervenção – e uma impressão digital biológica que pode sugerir terapia personalizada, incluindo imunomodulação e paralelos à mudança de paradigma na medicina intensiva em geral, passando de síndromes para uma abordagem individualizada do paciente[54].

5. DIAGNÓSTICO E AVALIAÇÃO LABORATORIAL

O diagnóstico de CC deve integrar os achados dos sintomas apresentados, exame físico, parâmetros hemodinâmicos e laboratoriais, bem como modalidades de imagem e ser baseado na definição fornecida anteriormente[21]. A avaliação laboratorial do CC é baseada principalmente em marcadores de hipoperfusão tecidual e lesão de órgãos-alvo. O lactato representa o padrão de referência na avaliação laboratorial da hipoperfusão e hipóxia tecidual[55,56]. Embora o aumento dos níveis de lactato esteja associado a resultados ruins, a evidência para a sua depuração como um biomarcador de resultado é menos clara[57-60].

A incompatibilidade tecidual na demanda e entrega de oxigênio no CC resulta em baixas saturações de oxigênio no sangue que retornam ao coração e podem ser medidas como saturação venosa mista de oxigênio (SvO2) da porta distal de um cateter de artéria pulmonar (CAP) ou como saturação venosa central de oxigênio (SvcO2) de um cateter venoso central na veia cava superior. Ambos SvO2 e ScvO2 são marcadores de desequilíbrio de fornecimento / consumo de oxigênio e, por isso, indiretamente de CO inadequado[61].

Diferença arteriovenosa no DC2 a partir da amostragem de sangue venoso e arterial misto/central também pode ser usado para detectar pacientes com CO inadequado (delta CO2 ≥ 6 mmHg). Porém, as evidências para usar esse parâmetro ainda são limitadas. A gasometria arterial fornece mais informações e orientações sobre oxigenação e ventilação, distúrbios ácido-básicos, eletrólitos e estado metabólico[62,63].

Além disso, os biomarcadores que refletem danos a órgãos devem ser medidos pelo menos diariamente para detectar e monitorar danos em órgãos sensíveis à perfusão. A medição diária da creatinina sérica e do débito urinário auxilia na detecção de lesão renal aguda, juntamente com novos biomarcadores renais, quando prontamente disponíveis[64,65]. Pacientes com CC que sofrem de hepatite isquêmica têm um prognóstico ruim[66,67]. O comprometimento hepático também pode ser observado como hepatopatia congestiva no CC. Peptídeos natriuréticos (NT-proBNP) e marcadores de lesão miocárdica (troponinas cardíacas) podem fornecer informações prognósticas adicionais, além da fisiopatologia subjacente. Hemograma completo, painéis metabólicos padrão, assim como laboratórios de coagulação precisam ser coletados com frequência, especialmente em pacientes tratados com SCM[68,69].

6. MONITORIZAÇÃO HEMODINÂMICA

O monitoramento não invasivo (hemodinâmico) de rotina para pacientes admitidos com CC inclui monitoramento contínuo por eletrocardiograma, oximetria de pulso e monitoramento da frequência respiratória. A medição da pressão venosa central, o monitoramento invasivo da pressão arterial e o débito urinário são considerados monitoramento invasivo padrão no CC[70,71]. De interesse potencial também é a determinação de dióxido de carbono expirado (ETCO2) em paciente ventilado com CC indicativo de circulação prejudicada e desfecho[72]. A colocação do

cateter de artéria pulmonar (CAP) permite a mensuração direta das pressões cardiopulmonares e da saturação venosa mista utilizada para o cálculo das resistências vasculares e do IC[73].

O uso rotineiro de CAP caiu em desuso após nenhum benefício de sobrevida demonstrado em estudos controlados randomizados (ECRs) – não especificamente em CC – durante o início dos anos 2000, embora os critérios de inclusão e exclusão de ensaios relevantes sejam uma questão de debate, já que muitos deles excluíram pacientes com CC. Mas, com o manejo baseado em protocolo do CC se tornando mais padronizado, está se tornando importante que o uso do CAP para derivar o débito cardíaco (CPO) e o índice de pressão da artéria pulmonar possa estratificar a gravidade do choque precocemente e orientar a terapia avançada no CC com melhores resultados clínicos, levando a um ressurgimento no uso desses monitores[70,71].

Além disso, as medidas repetidas do CAP podem ajudar no descongestionamento dinâmico no CC[74]. Foi demonstrado que o uso de CAP por profissionais experientes está associado a melhores resultados. A quantificação e a potencial redução farmacológica da resistência vascular sistêmica também têm um papel no manejo de pacientes com CC. Embora vários parâmetros possam ser derivados do CAP, a potência cardíaca (CPO) tem fortes valores diagnósticos e prognósticos e o índice de pulsatilidade da artéria pulmonar (PAPi) ajuda a caracterizar ainda mais a função cardíaca direita. Várias técnicas de CO minimamente ou não invasivas estão disponíveis, mas as evidências a favor da aplicação de rotina são escassas[75,76].

Nas mãos de um clínico treinado, a ecocardiografia transtorácica e transesofágica (ETT e TOE) não é apenas uma ferramenta diagnóstica, mas também uma modalidade confiável, prontamente disponível e não invasiva para medir o DC, suas alterações e outros parâmetros da função cardíaca[77-79]. A aplicação da ecocardiografia varia entre os centros à luz das escassas evidências. Mas, a integral velocidade-tempo e sua mudança ao longo do curso do tratamento na via de saída do ventrículo esquerdo é uma ferramenta confiável para avaliar o débito cardíaco[80].

7. RESULTADOS RECENTES

Como o CC é uma via final comum para muitas patologias cardíacas agudas e crônicas, incluindo IAM, miocardite, doença valvar, insuficiência cardíaca aguda descompensada e arritmias, estimar sua incidência e seu resultado é desafiador. Os procedimentos cirúrgicos comuns para CC intra ou perioperatórias – que levam ao implante de suporte de vida extracorpóreo (ECLS) não planejado – correspondem à cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM) isolada, cirurgia valvar isolada, cirurgia da aorta torácica e uma combinação de revascularização do miocárdio e cirurgia valvar ou outra cirurgia, levando a uma mortalidade intra-hospitalar de 63%[81].

No IAM-CC, as taxas de mortalidade têm se mantido estáveis em torno de 40–50%, tanto nos dados de registro quanto nos ECRs[82-88]. Antes das terapias de reperfusão, as taxas de mortalidade superavam 80%[89]. A falta de uniformidade das definições, mesmo entre os ECRs, limita ainda mais a análise confiável das tendências temporais. Porém, é provável que haja uma incidência crescente de CC aguda descompensada relacionada à insuficiência cardíaca (ADHF-CC) entre pacientes com insuficiência ventricular de longa duração[90,91]. Como a maioria dos ECRs não incluiu esses pacientes, há uma escassez de dados sobre o manejo e os resultados. As taxas de mortalidade parecem ser semelhantes às do IAM-CC, mas com internações hospitalares mais longas, maior probabilidade de necessidade de suporte biventricular e terapias personalizadas[92,93].

8. TRATAMENTO CAUSAL

Os tratamentos causais buscam corrigir a patologia subjacente e incluem intervenções cirúrgicas ou valvares percutâneas agudas, como, por exemplo, regurgitação aórtica aguda na endocardite bacteriana ou regurgitação mitral aguda[94]. Na maioria dos casos de CC, a estabilização com vasopressores e inotrópicos, avaliando a necessidade de SCM ou transplante cardíaco, continua sendo a estratégia clínica mais comum. No IAM-CC caracterizado por isquemia e depressão profunda da contratilidade miocárdica, o foco terapêutico é a revascularização imediata[95].

Essa indicação tem como base o estudo Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock (SHOCK)[96], que mostrou que a mortalidade em 6 meses foi reduzida para pacientes que foram randomizados para revascularização precoce em comparação com o tratamento padrão. No caso de indicação óbvia de revascularização, como infarto do miocárdio com elevação do segmento ST (STEMI), a ativação pré-hospitalar das equipes de ICP e também de CC tem potencial para melhorar o manejo. Nas diretrizes atuais da

European Society of Cardiology (ESC) sobre síndrome coronariana aguda (SCA), isso se refere a uma recomendação 1B para angiografia coronária imediata e ICP da artéria relacionada ao infarto ou cirurgia de revascularização do miocárdio de emergência se a ICP não for viável[97].

Juntamente com a recomendação de ICP, apenas para artéria relacionada ao infarto (IRA) durante o procedimento índice, com base no ensaio CULPRIT-SHOCK[98], esses são os únicos tratamentos benéficos recomendados pelas diretrizes baseadas em evidências. Aparentemente os benefícios da revascularização completa não superam os danos pelo aumento da duração do procedimento e do uso do meio de contraste em pacientes com CC. De forma geral, o tratamento e o manejo (causal) devem ser realizados por uma equipe multidisciplinar, para planejar o tratamento e sua ordem. As equipes de choque cardiogênico melhoram a identificação precoce, a fenotipagem e o manejo adequado, aprimorando assim os resultados na CC. Tavazzi et al[99] consideram o gerenciamento de CC heterogêneo e que, muitas vezes, ele não adere às recomendações atuais, que também podem ser melhoradas por equipes dedicadas[100].

9. PARADA CARDIORRESPIRATÓRIA

A parada cardiorrespiratória (PCR) é o estágio extremo do espectro na CC, sendo a PCR concomitante com o CC comum. Cerca de metade de todos os pacientes com CC experimentam uma PCR antes de sua hospitalização[101]. Por outro lado, o CC é comum após a PCR, devido a uma combinação da condição que causou a PCR e o atordoamento miocárdico devido à isquemia global[102]. Dados de estudos de PCR sobre metas de pressão arterial podem oferecer alguns insights sobre o uso de vasopressores no CC. Existe uma correlação conhecida entre o uso de vasopressores e a mortalidade na CC, mas se houver um fator causal, ele ainda é desconhecido[103]. Em pacientes sem retorno da circulação espontânea (RCE), a implementação da ressuscitação cardiopulmonar extracorpórea (ECPR) é uma opção de tratamento que auxilia na estabilização de pacientes selecionados. No entanto, a evidência atual é heterogênea com um estudo multicêntrico negativo[104].

10. TRATAMENTO MEDICAMENTOSO NO CHOQUE CARDIOGÊNICO

O tratamento medicamentoso no CC pode ser dividido em medicamentos causais específicos e de suporte. Nem todos os medicamentos estão disponíveis mundialmente e seu uso é restrito a determinados países. No IAM-CC, por exemplo, o IAM é o gatilho causal. Os medicamentos podem ajudar a reduzir a área do infarto e, posteriormente, manter o vaso aberto[105]. No IAM-CC, o miocárdio não acometido pelo infarto pode ser hipercontrátil funcional e compensatório. A miocardite inflamatória aguda pode precisar de terapia imunossupressora. Porém, a maioria dos casos de CC compartilha alguns aspectos de manejo farmacológico de suporte. Nesse caso, o volume sistólico como parâmetro-chave depende da pré-carga, pós-carga, contratilidade e frequência cardíaca. Todos esses fatores isolados podem ser influenciados farmacologicamente em uma direção ou outra. Há evidências de que a fenotipagem hemodinâmica completa pode estar associada a um melhor resultado[106].

A forma mais comum de otimizar a pré-carga é o gerenciamento de fluidos. Direcionar o descongestionamento por meio da excreção aprimorada de sal e água é uma abordagem racional para melhorar os resultados e sintomas. Os diuréticos, ao promoverem a excreção de água, sódio e cloreto, reduzem as pressões de enchimento ventricular, a retenção de líquidos e o edema pulmonar em caso de sobrecarga de volume. Os diuréticos de alça intravenosa também induzem vasodilatação rápida, diminuindo a pressão do átrio direito e a PCWP, sendo associados a melhores resultados quando o paciente atingiu o estado euvolêmico, embora bolus altos apresentem o risco de vasoconstrição reflexa[107-109].

Os diuréticos de alça intravenosa – incluindo furosemida, bumetamida ou torsemida, dependendo da disponibilidade local – são os diuréticos mais usados, sem que nenhuma diferença tenha sido demonstrada entre eles no contexto de insuficiência cardíaca aguda. O uso de terapia dupla ou tripla pela combinação de hidroclorotiazida ou acetazolamida e/ou um antagonista do receptor mineralocorticoide parece interessante para reduzir a congestão de forma mais rápida e eficaz, mesmo considerando uma possível deterioração transitória da função renal. Mas, a diurese cuidadosa para evitar a hipovolemia é essencial. O teste dinâmico da sensibilidade à pré-carga, como a elevação passiva da perna, pode ajudar a prever a capacidade de resposta a fluidos. Ao abordar a hipovolemia central sem congestão e hemodinâmica melhorada após um teste de elevação da perna, as soluções cristaloides são benéficas[107-109].

A pós-carga depende principalmente de vasos de resistência e estresse na parede do ventrículo esquerdo. Os vasopressores são os principais agentes para estabilizar a resistência

vascular sistêmica, por meio do aumento da pressão arterial, com o objetivo de aumentar a perfusão para órgãos vitais – no CC, particularmente o aumento da pressão diastólica melhora a perfusão da artéria coronária. O vasopressor mais usado é a norepinefrina, recomendada pela ESC e pela American Heart Association (AHA), embora seu nível de evidência seja bastante baixo[110]. Por isso, seu uso deve ser limitado à menor duração e menor dose, pois a crescente necessidade de vasopressor está relacionada à maior mortalidade no IAM-CC, independentemente do CPO[111-114].

A norepinefrina tem efeitos vasoconstritores e inotrópicos[115]. Teoricamente, isso pode ocasionar aumento da pós-carga do ventrículo esquerdo e do consumo de oxigênio do miocárdio. A vasopressina como alternativa não oferece efeitos inotrópicos positivos e pode estar associada à vasoconstrição coronariana, mas pode oferecer vantagens em pacientes selecionados com hipertensão pulmonar, devido ao seu menor efeito sobre a resistência vascular pulmonar[116-118]. A dopamina, por sua vez, não é terapia de primeira linha em muitas etiologias. A pós-carga do ventrículo esquerdo pode ser reduzida por vasodilatadores – especialmente em caso de RVS aumentada documentada (nitratos, nitroprussiato de sódio e peptídeos natriuréticos) – e que comumente usados na insuficiência cardíaca aguda, embora não haja ECRs na CC e seu manuseio e manejo sejam mais difíceis nesse contexto. Além disso, os diuréticos podem apoiar o gerenciamento do descongestionamento em caso de hipervolemia[119].

A contratilidade pode ser modificada positivamente com o uso de inotrópicos, mesmo que seu impacto no resultado continue sendo um tópico de debate contínuo. A escolha dos inotrópicos de primeira linha ainda exige um consenso claro[120]. Não há evidências que apoiem a eficácia de qualquer terapia inotrópica específica na redução da mortalidade de pacientes hemodinamicamente instáveis com CC. Nem a ESC nem a AHA fazem recomendações definitivas, enfatizando a ausência de evidências que favoreçam um inotrópico em detrimento de outro. Na prática, o uso de inotrópicos varia muito, e análises retrospectivas indicam taxas de mortalidade mais altas ou nenhum efeito positivo associado à maioria deles. As escolhas individuais devem ser feitas como uma abordagem adaptada ao paciente e à doença[121,122].

Embora a dobutamina seja comumente usada como agente primário, os inibidores da levosimendana e da fosfodiesterase (PDE)-III podem ser uma opção alternativa ou adicional quando ela se mostra ineficaz, mas os dados disponíveis são conflitantes. Análises Cochrane encontraram evidências insuficientes para estabelecer a superioridade de qualquer vasopressor ou inotrópico em termos de mortalidade[123]. Embora as diretrizes da ESC de 2016 para insuficiência cardíaca recomendem a dobutamina como um inotrópio de primeira linha, as diretrizes atuais não fazem recomendações específicas[124,125]. Estudos indicam desfechos favoráveis com o uso de dobutamina em comparação com dopamina ou epinefrina. O levosimendan, um sensibilizador de cálcio, aumenta a inotropia cardíaca e reduz a pós-carga, demonstrando um efeito duradouro e benefícios potenciais no IAM-CC refratário a catecolaminas e outros casos específicos, como insuficiência cardíaca direita[126,127]. Também pode oferecer efeitos benéficos em pacientes com uso prévio de betabloqueadores[128].

A epinefrina e a norepinefrina foram comparadas em um pequeno ECR e em grandes estudos observacionais, e demonstraram ter uma evolução do índice cardíaco semelhante ao desfecho primário de eficácia, mas maior incidência de choque refratário no grupo da epinefrina como principal desfecho de segurança. Porém, o estudo incluiu apenas 57 pacientes e a necessidade de um CAP pode ter levado a um viés de seleção[129].

Os inibidores seletivos da PDE-III, como a enoximona e a milrinona, aumentam o DC, mas carecem de evidências que deem suporte ao seu uso em pacientes gravemente enfermos, exceto em casos específicos, como hipertensão pulmonar, para tratar também a contratilidade e a pós-carga do ventrículo direito. A combinação de inibidores da PDE-III com dobutamina pode ter um efeito inotrópico positivo mais pronunciado, mas recomenda-se cautela em relação aos potenciais efeitos vasodilatadores sinérgicos ou em combinação com levosimendana. O estudo DOREMI não encontrou diferença entre milrinona e dobutamina, não considerando nenhum motivo para mudar a prática atual de usar a dobutamina como agente inotrópico de primeira escolha[130,131].

Outras abordagens medicamentosas gerais de suporte incluem o controle do nível de glicose no sangue, fornecimento adequado de oxigênio, profilaxia para úlcera de estresse e alimentação enteral precoce, além de inibidores plaquetários e anticoagulação. Em seu estudo, Bruno et al[117] oferecem uma visão abrangente com foco somente no tratamento farmacológico no CC.

11. DISPOSITIVOS DE SUPORTE CIRCULATÓRIO MECÂNICO NO CHOQUE CARDIOGÊNICO

O suporte circulatório mecânico temporário (tMCS) é uma opção potencial para aumentar a perfusão de órgãos-alvo em pacientes com CC de novo ou refratário. Ele fornece intervenção hemodinâmica de curto prazo, com duração de horas a semanas, geralmente é gerenciado em um sistema hub-and-spoke disponível em centros terciários e serve como ponte para decisão, ponte para recuperação, ponte para LVAD (dispositivo de assistência ventricular esquerda) ou ponte para transplante. Várias configurações de tMCS oferecem suporte circulatório parcial ou completo, incluindo plataformas percutâneas, cirúrgicas e híbridas com e sem oxigenação[132].

Múltiplas combinações, como oxigenação por membrana extracorpórea venoarterial (ECMO-VA) com bombas de fluxo microaxial (Impella®), conhecidas como ECMella ou ECPella; ECMO-VA com uma bomba de balão intra-aórtico (BIA); bomba de fluxo microaxial do ventrículo direito e esquerdo (BiPella); e dispositivos de suporte da artéria atrial-femoral esquerda (TandemHeart™ ou CentriMag™), com um Impella do ventrículo esquerdo (VE) são viáveis, atendendo a necessidades específicas, como suporte pulmonar. Esses dispositivos operam por meio de mecanismos distintos, fornecendo vários tipos e níveis de suporte hemodinâmico, cada um associado a complicações potenciais específicas. Uma compreensão completa do perfil de risco/benefício de cada dispositivo é fundamental para determinar seu papel no gerenciamento de diferentes estágios e etiologias do CC. A terapia individualizada, levando em consideração os riscos e benefícios individuais, ainda deve aderir a planos de manejo homogêneos, o que é um debate contínuo no CC, especialmente no campo do tMCS[133].

O BIA há muito tempo confere algum baixo grau de suporte ventricular esquerdo por aumento da pressão arterial diastólica e redução da pós-carga, o que, no entanto, não pode ser confirmado em ECRs[134,135]. Devido à sua facilidade de inserção, custo-efetividade e perfil favorável de eventos adversos, ele tem sido muito utilizado apesar da falta de evidências. Essa bomba de deslocamento de volume controlada por eletrocardiograma (ECG) é colocada percutaneamente na aorta descendente, aumentando a perfusão coronariana durante a diástole e reduzindo a pós-carga durante a sístole. Em comparação com o controle, não foi capaz de aumentar significativamente o CO ou qualquer outra variável hemodinâmica em ECRs[136,137].

ECRs em larga escala sobre o uso de BIA no IAM-CC não mostraram benefícios de sobrevida em comparação com a terapia médica138. Evidências suficientes para seu benefício em outras etiologias, incluindo insuficiência cardíaca aguda ou aguda crônica com CC e CC com complicações mecânicas pós-IAM, possivelmente servindo como ponte para recuperação ou ponte para LVAD ou transplante de coração, não estão disponíveis[138].

O Impella – que conta com bombas de fluxo axial transvalvar, variando de 3,5 a 5,5 L/min – tem conquistado interesse na disfunção grave do CC e do VE. Dispositivos mais novos, como o Impella 5.5, buscam oferecer suporte completo ao VE, embora faltem ECRs que demonstrem benefícios de sobrevida em pacientes com CC. Embora as evidências gerais sejam limitadas, seu uso cresce diante das vantagens de tempos de suporte mais longos e menos complicações no local de acesso. Dois pequenos ECRs, ISAR-SHOCK e IMPRESS-in-severe-shock, avaliando os dispositivos Impella 2.5 e CC, não mostraram nenhum benefício de sobrevida[139,140]. Estudos que abrangem mais de 100.000 pacientes não encontraram nenhum benefício de sobrevida ou mortalidade ainda maior com taxas de complicações mais altas consistentes, como sangramento maior e isquemia de membros[141-145].

O estudo Danish-German cardiogenic shock trial (DanGer Shock)[146] avaliou em 360 pacientes, altamente selecionados com IAM-CC com IAMCSST anterior sem alto risco de lesão cerebral hipóxica, o uso do Impella® CP versus o suporte padrão de Impella, sendo Impella® CP associado a melhor resultado em 180 dias. Apesar do longo período de recrutamento, dos critérios de inclusão estreitos e de várias questões em aberto, como o maior aumento relatado na mortalidade de 30 dias para 6 meses em pacientes controle, o menor tempo de UTI no braço de controle e a maior terapia renal substitutiva relatada no braço tMCS ativo, o estudo apoia o uso de tMCS em pacientes selecionados.

O TandemHeart™ é um dispositivo de suporte da artéria atrial esquerda para a artéria femoral, fornecendo até 4 L/min. A extração de sangue diretamente do átrio esquerdo reduz efetivamente a PCWP e a pressão diastólica final do VE. Porém, seu fluxo arterial retrógrado aumenta a pós-carga durante a sístole, resultando em alteração mínima ou ligeira diminuição no consumo de oxigênio do miocárdio. Apesar de um estudo indicar nenhuma vantagem de sobrevida sobre o BIA no manejo do IAM-CC, o dispositivo tem valor potencial em casos específicos que requerem suporte elevado de CO. Isso engloba cenários como regurgitação

mitral, hipertensão pulmonar grave, descompressão do VD ou quando o dispositivo Impella é inadequado, como na estenose aórtica grave ou na presença de uma válvula aórtica mecânica. Um benefício adicional é sua capacidade de incorporar um oxigenador no circuito de retorno arterial[147,148].

O ProtekDuo, por sua vez, é uma cânula de duplo lúmen inserida percutaneamente pela veia jugular interna direita para alcançar a artéria pulmonar. Conectado a uma bomba extracorpórea, ele serve como um dispositivo percutâneo de assistência ventricular direita (RVAD). Em pacientes com falha do VD, o ProtekDuo oferece suporte isolado do VD e pode fornecer até 5 L / min de fluxo, e um oxigenador pode ser integrado[149].

Fornecendo fluxos de até 6 L/min, a ECMO-VA pode fornecer assistência respiratória e circulatória completa. Predominante utilizada, a ECMO-VA periférica é a configuração que envolve a canulação venosa com uma cânula de múltiplos estágios no átrio direito, direcionando o sangue para uma bomba extracorpórea e oxigenador de membrana. O sangue oxigenado é bombeado retrogradamente pela artéria femoral para a aorta descendente[150,151]. Configurações cirúrgicas centrais menos comuns incluem canulação no átrio direito ou artéria pulmonar, com colocação de cânula de retorno na aorta ascendente. Além disso, a cânula venosa de múltiplos estágios pode ser colocada sob orientação fluoroscópica no átrio esquerdo pelo septo interatrial, drenando assim os átrios esquerdo e direito combinados para apoiar a circulação, enquanto também descarrega indiretamente o ventrículo esquerdo[152].

A ECMO-VA é cada vez mais usada em CC refratário e explorado para reanimação cardiopulmonar extracorpórea (RCPe)[153]. O estudo ECLS-SHOCK, envolvendo IAM-CC, avaliou a ECMO-VA de rotina precoce juntamente com o tratamento padrão. Os resultados não revelaram diferença significativa na morte por todas as causas em 30 dias entre os grupos. Esses dados também estão de acordo com o estudo ECMO-CS[154]. Isso é confirmado por uma meta-análise de dados de pacientes individuais de 4 ECRs, que não mostrou um benefício de mortalidade em choque cardiogênico por infarto agudo do miocárdio, ao mesmo tempo em que identificou maior sangramento e complicações isquêmicas periféricas[155]. Nesse caso, o papel da VA-ECMO seria limitado a pacientes com insuficiência respiratória grave concomitante, insuficiência biventricular ou parada cardíaca. O uso de ECMO com descarga de LV ainda precisa ser verificado[156].

A utilização do dispositivo tMCS no CC exige protocolos padronizados, levando a práticas variadas. O momento ideal para iniciar e escalar dispositivos tMCS, incluindo a seleção ideal de pacientes, ainda permanece indefinido. Os tMCS visam oferecer suporte hemodinâmico e não para tratar o CC, e todos os dispositivos oferecem suporte hemodinâmico variável sem abordar a etiologia do CC. Por isso, distinguir a etiologia (IAM vs. insuficiência cardíaca) também é relevante. Reconhecer a instabilidade hemodinâmica, diferenciar entre choque univentricular e biventricular e avaliar a insuficiência respiratória para a seleção do dispositivo SCM[157].

Diante da falta de evidências de redução da mortalidade em ECRs, o tMCS deve ser usado de forma restrita, com base em decisões avançadas da equipe de choque. Atualmente, um algoritmo tMCS não é suportado por evidências, mas foi uma proposta potencial na etapa de seleção. Sendo assim, o tMCS é considerado com CC e evidência de volume sistólico prejudicado, apesar do suporte farmacológico ideal. Potencialmente, a ECMO-VA deve ser selecionada em não choque cardiogênico por infarto agudo do miocárdio, choque cardiogênico por infarto agudo do miocárdio com parada cardiorrespiratória ou insuficiência biventricular e Impella em etiologias isoladas de insuficiência ventricular esquerda sem parada cardíaca[158].

Portanto, os médicos devem ter em mente as múltiplas questões específicas da avaliação do dispositivo tMCS em ECRs[158]:

- é um desafio padronizar seu uso, especialmente em relação ao gerenciamento do dispositivo, incluindo estratégia de anticoagulação, configurações específicas e experiência do médico. O exemplo do manejo da anticoagulação, terapia antitrombótica e potencial hemólise – um dos principais fatores de desfecho adverso – mostra que os esquemas de tratamento diferem amplamente, contribuindo para eventos isquêmicos e sangramento e, portanto, mortalidade em mãos inexperientes;
- é difícil selecionar a comparação apropriada com outro dispositivo ou combinação de vasopressores/inotrópicos e o momento ideal de implementação;
- ensaios de dispositivos controlados por placebo são impossíveis de projetar.

REFERÊNCIAS

1. van Diepen S, Katz JN, Albert NM, et al. Contemporary management of cardiogenic shock: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation 2017;136:e232-68.

2. Vahdatpour C, Collins D, Goldberg S. Cardiogenic shock. J Am Heart Assoc 2019;8:e011991.

3. Hollenberg SM, Kavinsky CJ, Parrillo JE. Cardiogenic shock. Ann Intern Med 1999;131:47-59.

4. Kolte D, Khera S, Aronow WS, et al. Trends in incidence, management, and outcomes of cardiogenic shock complicating ST-elevation myocardial infarction in the United States. J Am Heart Assoc 2014;3:e000590.

5. de Luca L, Olivari Z, Farina A, et al. Temporal trends in the epidemiology, management, and outcome of patients with cardiogenic shock complicating acute coronary syndromes. Eur J Heart Fail 2015;17: 1124-32.

6. Aissaoui N, Puymirat E, Delmas C, et al. Trends in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. Eur J Heart Fail 2020;22: 664-72.

7. Osman M, Syed M, Patibandla S, et al. Fifteen-year trends in incidence of cardiogenic shock hospitalization and in-hospital mortality in the United States. J Am Heart Assoc 2021;10:e021061.

8. Luk AC, Rodenas-Alesina E, Scolari FL, et al. Patient outcomes and characteristics in a contemporary quaternary Canadian cardiac intensive care unit. CJC Open 2022;4:763-71.

9. Berg DD, Bohula EA, van Diepen S, et al. Epidemiology of shock in contemporary cardiac intensive care units. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2019;12:e005618.

10. Kosaraju A, Pendela VS, Hai O. Cardiogenic shock. In: StatPearls. Treasure Island (FL). StatPearls Publishing, April 7, 2023.

11. Kanwar M, Thayer KL, Garan AR, et al. Impact of age on outcomes in patients with cardiogenic shock. Front Cardiovasc Med 2021;8:688098.

12. Brahmbhatt DH, Scolari F, Vishram-Nielsen JK, et al. Older patients presenting with cardiogenic shock have worse outcomes: insights from a quaternary referral center registry. Circulation 2023;148(1): A16235.

13. Arnold JH, Perl L, Assali A, et al. The impact of sex on cardiogenic shock outcomes following ST elevation myocardial infarction. J Clin Med 2023;12:6259.
14. Ton VK, Kanwar MK, Li B, et al. Impact of female sex on cardiogenic shock outcomes: a Cardiogenic Shock Working Group report. JACC Heart Fail 2023;11:1742-53.

15. Fisher T, Hill N, Kalakoutas A, et al. Sex differences in treatments and outcomes of patients with cardiogenic shock: a systematic review and epidemiological meta-analysis. Crit Care 2024;28:192.
16. Abdel-Qadir HM, Ivanov J, Austin PC, Tu JV, Dzavik V. Sex differences in the management and outcomes of Ontario patients with cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. Can J Cardiol 2013;29:691-6.

17. Bloom JE, Andrew E, Nehme Z, et al. Gender disparities in cardiogenic shock treatment and outcomes. Am J Cardiol 2022;177:14-21.

18. Yan I, Schrage B, Weimann J, et al. Sex differences in patients with cardiogenic shock. ESC Heart Fail 2021;8:1775-83.

19. Vallabhajosyula S, Ya'Qoub L, Singh M, et al. Sex disparities in the management and outcomes of cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction in the young. Circ Heart Fail 2020;13:e007154.

20. Baran DA, Grines CL, Bailey S, et al. SCAI clinical expert consensus statement on the classification of cardiogenic shock: this document was endorsed by the American College of Cardiology (ACC), the American Heart Association (AHA), the Society of Critical Care Medicine (SCCM), and the Society of Thoracic Surgeons (STS) in April 2019. Catheter Cardiovasc Interv 2019;94:29-37.

21. Naidu SS, Baran DA, Jentzer JC, et al. SCAI shock stage classification expert consensus update: a review and incorporation of validation studies: this statement was endorsed by the American College of Cardiology (ACC), American College of Emergency Physicians (ACEP), American Heart Association (AHA), European Society of Cardiology (ESC) Association for Acute Cardiovascular Care (ACVC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT), Society of Critical Care Medicine (SCCM), and Society of Thoracic Surgeons (STS) in December 2021. J Am Coll Cardiol 2022;79:933-46.

22. Pham HM, Van HD, Hoang LB, Phan PD, Tran VH. Distribution and 24-hour transition of SCAI shock stages and their association with 30- day mortality in acute myocardial infarction. Medicine (Baltimore) 2023;102:e34689.

23. Morici N, Frea S, Bertaina M, et al. SCAI stage reclassification at 24 h predicts outcome of cardiogenic shock: Insights from the ALTSHOCK- 2 registry. Catheter Cardiovasc Interv 2023;101:22-32.

24. Laghlam D, Benghanem S, Ortuno S, et al. Management of cardiogenic shock: a narrative review. Ann Intensive Care 2024;14:45.
25. Bengtson JR, Kaplan AJ, Pieper KS, et al. Prognosis in cardiogenic shock after acute myocardial infarction in the interventional era. J Am Coll Cardiol 1992;20:1482-9.

26. Sterling LH, Fernando SM, Talarico R, et al. Long-term outcomes of cardiogenic shock complicating myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2023;82:985-95.

27. van Diepen S, Katz JN, Albert NM, Henry TD, Jacobs AK, Kapur NK, Kilic A, Menon V, Ohman EM, Sweitzer NK, et al. Contemporary Management of Cardiogenic Shock: A Scientific Statement from the American Heart Association. Circulation. 2017;136:e232–e268.

28. Sarma D, Jentzer JC. Cardiogenic Shock: Pathogenesis, Classification, and Management. Crit Care Clin. 2024;40:37–56.

29. Brown L. Cardiac Intensive Care. Amsterdam: Elsevier; 2019.

30. Chioncel O, Parissis J, Mebazaa A, Thiele H, Desch S, Bauersachs J, Harjola V, Antohi E, Arrigo M, Ben Gal T, 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;22:1315–1341.

31. Harjola VP, Lassus J, Sionis A, Køber L, Tarvasmäki T, Spinar J, Parissis J, Banaszewski M, Silva-Cardoso J, Carubelli V, et al. Clinical picture and risk prediction of short-term mortality in cardiogenic shock. Eur J Heart Fail. 2015;17:501–509.

32. Shah M, Patnaik S, Patel B, Ram P, Garg L, Agarwal M, Agrawal S, Arora S, Patel N, Wald J, et al. Trends in mechanical circulatory support use and hospital mortality among patients with acute myocardial infarction and non-infarction related cardiogenic shock in the United States. Clin Res Cardiol. 2018;107:287–303.

33. Berg DD, Bohula EA, van Diepen S, Katz JN, Alviar CL, Baird-Zars VM, Barnett CF, Barsness GW, Burke JA, Cremer PC, et al. Epidemiology of Shock in Contemporary Cardiac Intensive Care Units. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2019;12:e005618.

34. Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, Chioncel O, Leiro MC, Drozdz J, Fruhwald F, Gullestad L, Logeart D, Fabbri G, et al. EURObservational Research Programme: Regional

differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). Eur J Heart Fail. 2013;15:808–817.

35. Oliva F, Mortara A, Cacciatore G, Chinaglia A, Di Lenarda A, Gorini M, Metra M, Senni M, Maggioni AP, Tavazzi L, et al. Acute heart failure patient profiles, management and in-hospital outcome: Results of the Italian Registry on Heart Failure Outcome. Eur J Heart Fail. 2012;14:1208–1217.

36. Chioncel O, Mebazaa A, Harjola VP, Coats AJ, Piepoli MF, Crespo-Leiro MG, Laroche C, Seferovic PM, Anker SD, Ferrari R, et al. Clinical phenotypes and outcome of patients hospitalized for acute heart failure: The ESC Heart Failure Long-Term Registry. Eur J Heart Fail. 2017;19:1242–1254.

37. Shah RU, de Lemos JA, Wang TY, Chen AY, Thomas L, Sutton NR, Fang JC, Scirica BM, Henry TD, Granger CB. Post-Hospital Outcomes of Patients with Acute Myocardial Infarction with Cardiogenic Shock: Findings from the NCDR. J Am Coll Cardiol. 2016;67:739–747.

38. Sarma D, Jentzer JC, Soussi S. Cardiogenic shock: a major challenge for the clinical trialist. Curr Opin Crit Care. 2023.

39. Berg DD, et al. Epidemiology of shock in contemporary cardiac intensive care units: data from the critical care cardiology trials network registry. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2019;12(3):e005618.

40. Bhatt AS, et al. De novo vs acute-on-chronic presentations of heart failure-related cardiogenic shock: insights from the critical care cardiology trials network registry. J Card Fail. 2021;27(10):1073–1081.

41. van Diepen S, et al. Contemporary management of cardiogenic shock: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2017;136(16):e232–e268.

42. Jentzer JC, et al. Systemic inflammatory response syndrome is associated with increased mortality across the spectrum of shock severity in cardiac intensive care patients. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2020;13(12):e006956.

43. Burstein B, et al. Biventricular function and shock severity predict mortality in cardiac ICU patients. Chest. 2022;161(3):697–709.

44. Jentzer JC, et al. Advances in the staging and phenotyping of cardiogenic shock: part 1 of 2. JACC Adv. 2022;1(4):100120.

45. Lawler PR, Mehra MR. Advancing from a “hemodynamic model” to a “mechanistic disease-modifying model” of cardiogenic shock. Elsevier. 2018;1285–1288.

46. Soussi S, et al. Distinct host-response signatures in circulatory shock: a narrative review. Intens Care Med Exp. 2023;11(1):50.

47. Soussi S, et al. Clinical phenotypes of cardiogenic shock survivors: insights into late host responses and long-term outcomes. ESC Heart Fail. 2023.

48. Zweck E, et al. Phenotyping cardiogenic shock. J Am Heart Assoc. 2021;10(14):e020085.

49. Zweck E, et al. Clinical course of patients in cardiogenic shock stratified by phenotype. JACC Heart Fail. 2023.

50. Jentzer JC, et al. Validation of cardiogenic shock phenotypes in a mixed cardiac intensive care unit population. Catheter Cardiovasc Interv. 2022;99(4):1006–1014.

51. Meijers WC, et al. Circulating heart failure biomarkers beyond natriuretic peptides: review from the Biomarker Study Group of the Heart Failure Association (HFA), European Society of Cardiology (ESC). Eur J Heart Fail. 2021;23(10):1610–1632.

52. Soussi S, et al. Evaluation of biomarkers in critical care and perioperative medicine: a clinician's overview of traditional statistical methods and machine learning algorithms. Anesthesiology. 2021;134(1):15–25.

53. Jentzer JC, et al. Machine learning approaches for phenotyping in cardiogenic shock and critical illness: part 2 of 2. JACC Adv. 2022;1(4):100126.

54. Mebazaa A, Soussi S. Precision medicine in cardiogenic shock: we are almost there! 2023, American College of Cardiology Foundation, Washington DC. p. 1316–1319.

55. Vincent JL. Serial blood lactate levels reflect both lactate production and clearance. Crit Care Med. 2015;43(6):e209.

56. Fuernau G. Lactate and other biomarkers as treatment target in cardiogenic shock. Curr Opin Crit Care. 2019;25(4):403–409.

57. Fuernau G, et al. Arterial lactate in cardiogenic shock: prognostic value of clearance versus single values. JACC Cardiovasc Interv. 2020;13(19):2208–2216.

58. Park IH, et al. Clinical significance of lactate clearance in patients with cardiogenic shock: results from the RESCUE registry. J Intens Care. 2021;9(1):63.

59. Slottosch I, et al. Lactate and lactate clearance as valuable tools to evaluate ECMO therapy in cardiogenic shock. J Crit Care. 2017;42:35–41.

60. Levy B, et al. Serial daily lactate levels association with 30-day outcome in cardiogenic shock patients treated with VA-ECMO: a post-hoc analysis of the HYPO-ECMO study. Ann Intens Care. 2024;14(1):43.

61. Alkhouli M, et al. Clinical utility of central venous saturation for the calculation of cardiac index in cardiac patients. J Card Fail. 2014;20(10):716–722.

62. McDonald CI, et al. Elevated venous to arterial carbon dioxide gap and anion gap are associated with poor outcome in cardiogenic shock requiring extracorporeal membrane oxygenation support. ASAIO J. 2021;67(3):263–269.

63. Mathew R, et al. Optimal perfusion targets in cardiogenic shock. JACC Adv. 2022;1(2):100034.
64. Koreny M, et al. Prognosis of patients who develop acute renal failure during the first 24 hours of cardiogenic shock after myocardial infarction. Am J Med. 2002;112(2):115–119.

65. Fuernau G, et al. Prognostic impact of established and novel renal function biomarkers in myocardial infarction with cardiogenic shock: a biomarker substudy of the IABP-SHOCK II-trial. Int J Cardiol. 2015;191:159–166.

66. Beer BN, et al. Incidence of hypoxic hepatitis in patients with cardiogenic shock and association with mortality. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. 2023;12(10):663–670.

67. Jung C, et al. Incidence, laboratory detection and prognostic relevance of hypoxic hepatitis in cardiogenic shock. Clin Res Cardiol. 2017;106(5):341–349.

68. Jarai R, et al. Early assessment of outcome in cardiogenic shock: relevance of plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and interleukin-6 levels. Crit Care Med. 2009;37(6):1837–1844.

69. Schupp T, et al. Cardiac Troponin I but not N-Terminal Pro-B-Type natriuretic peptide predicts outcomes in cardiogenic shock. J Pers Med. 2023;13(9):1348.

70. van Diepen S, et al. Contemporary management of cardiogenic shock: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2017;136(16):e232–e268.

71. Zeymer U, et al. Acute cardiovascular care association position statement for the diagnosis and treatment of patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: a document of the Acute Cardiovascular Care Association of the European Society of Cardiology. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. 2020;9(2):183–197.

72. Aminiahidashti H, et al. Applications of End-Tidal Carbon Dioxide (ETCO2) monitoring in emergency department; a narrative review. Emerg (Tehran). 2018;6(1):e5.

73. Bertaina M, et al. Pulmonary artery catheter monitoring in patients with cardiogenic shock: time for a reappraisal? Card Fail Rev. 2022;8:e15.

74. Ortega-Hernandez JA, et al. Dynamic invasive hemodynamic congestion profile impacts acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock outcomes: a real-world single-center study. J Card Fail. 2023;29(5):745–756.

75. Lim HS. Cardiac power output revisited. Circulation: Heart Fail. 2020;13(10):e007393.

76. Arya VK, Al-Moustadi W, Dutta V. Cardiac output monitoring - invasive and noninvasive. Curr Opin Crit Care. 2022;28(3):340–347.

77. Mercado P, et al. Transthoracic echocardiography: an accurate and precise method for estimating cardiac output in the critically ill patient. Crit Care. 2017;21(1):136.

78. Vieillard-Baron A, et al. A decade of progress in critical care echocardiography: a narrative review. Intens Care Med. 2019;45(6):770–788.

79. Wong A, Chew M, Hernandez G. Using ultrasound in ICU. Intens Care Med. 2023;49(5):563–565.

80. Morales G, et al. Feasibility of very early identification of cardiogenic shock by semi-automated ultrasound exam in the emergency department. Cureus. 2022;14(10):e30927.

81. Raffa GM, et al. In-hospital outcome of post-cardiotomy extracorporeal life support in adult patients: the 2007–2017 Maastricht experience. Crit Care Resusc. 2017;19(Suppl 1):53–61.

82. Redfors B, et al. Angiographic findings and survival in patients undergoing coronary angiography due to sudden cardiac arrest in Western Sweden. Resuscitation. 2015;90:13–20.

83. Thiele H, et al. Intra-aortic balloon counterpulsation in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock (IABP-SHOCK II): final 12 month results of a randomised, open-label trial. The Lancet. 2013;382(9905):1638–1645.

84. Thiele H, et al. Extracorporeal life support in infarct-related cardiogenic shock. N Engl J Med. 2023;389:1286–1297.

85. Wayangankar SA, et al. Temporal trends and outcomes of patients undergoing percutaneous coronary interventions for cardiogenic shock in the setting of acute myocardial infarction: a report from the CathPCI Registry. Cardiovasc Interv. 2016;9(4):341–351.

86. Babaev A, et al. Trends in management and outcomes of patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. JAMA. 2005;294(4):448–454.

87. Peters EJ, et al. Characteristics, treatment strategies and outcome in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: a contemporary Dutch Cohort. J Clin Med. 2023;12(16):5221.

88. Lang CN, et al. Cardiogenic shock: incidence, survival and mechanical circulatory support usage 2007–2017-insights from a national registry. Clin Res Cardiol. 2021;110:1421–1430.

89. Killip III T, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit: a two year experience with 250 patients. Am J Cardiol. 1967;20(4):457–464.

90. Bertaina M, et al. Differences between cardiogenic shock related to acute decompensated heart failure and acute myocardial infarction. ESC Heart Fail. 2023;10(6):3472–3482.

91. Shah M, et al. Trends in mechanical circulatory support use and hospital mortality among patients with acute myocardial infarction and non-infarction related cardiogenic shock in the United States. Clin Res Cardiol. 2018;107:287–303.

92. Tehrani BN, et al. A standardized and comprehensive approach to the management of cardiogenic shock. Heart Fail. 2020;8(11):879–891.

93. Lim HS, Howell N. Cardiogenic shock due to end-stage heart failure and acute myocardial infarction: characteristics and outcome of temporary mechanical circulatory support. Shock. 2018;50(2):167–172.

94. Delgado V, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of endocarditis: Developed by the task force on the management of endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and the European Association of Nuclear Medicine (EANM). Eur Heart J. 2023;44(39):3948–4042.

95. Bangalore S, et al. Outcomes with invasive vs conservative management of cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. Am J Med. 2015;128(6):601–608.

96. Hochman JS, et al. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. N Engl J Med. 1999;341(9):625–634.

97. Byrne RA, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes: Developed by the task force on the management of acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2023;44(38):3720–3826.

98. Herion FX, et al. Multidisciplinary cardiogenic shock team approach improves the long-term outcomes of patients suffering from refractory cardiogenic shock treated with short-term mechanical circulatory support. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. 2023;12(12):821–830.

99. Tavazzi G, et al. Epidemiology, monitoring, and treatment strategy in cardiogenic shock. A multinational cross-sectional survey of ESC-acute cardiovascular care association research section. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. 2022;11(9):706–711.

100. Van Edom CJ, et al. European practices on antithrombotic management during percutaneous mechanical circulatory support in adults: A survey of the Association for Acute CardioVascular Care (ACVC) of the ESC and the European branch of the Extracorporeal Life Support Organization (EuroELSO). Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. 2024.

101. Thiele H, et al. Intraaortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. N Engl J Med. 2012;367(14):1287–1296.

102. Ruiz-Bailén M, et al. Reversible myocardial dysfunction after cardiopulmonary resuscitation. Resuscitation. 2005;66(2):175–181.

103. Thayer KL, et al. Invasive hemodynamic assessment and classification of in-hospital mortality risk among patients with cardiogenic shock. Circulation: Heart Fail. 2020;13(9):e007099.

104. Suverein MM, et al. Early extracorporeal CPR for refractory out-of-hospital cardiac arrest. N Engl J Med. 2023;388(4):299–309.

105. Ledwoch J, et al. Drug-eluting stents versus bare-metal stents in acute myocardial infarction with cardiogenic shock. Heart. 2017;103(15):1177–1184.

106. Bertaina M, et al. Prognostic implications of pulmonary artery catheter monitoring in patients with cardiogenic shock: a systematic review and meta-analysis of observational studies. J Crit Care. 2022;69:154024.

107. Mullens W, et al. Acetazolamide in acute decompensated heart failure with volume overload. N Engl J Med. 2022;387(13):1185–1195.

108. Trullàs JC, Casado J, Morales-Rull JL. Combination diuretic therapy in acute heart failure. Eur Heart J. 2023;44(22):2047–2047.

109. Mentz RJ, et al. Effect of torsemide vs furosemide after discharge on all-cause mortality in patients hospitalized with heart failure: the TRANSFORM-HF randomized clinical trial. JAMA. 2023;329(3):214–223.

110. Kattan E, Ibarra-Estrada M, Jung C. Knowing the ropes of vasopressor dosing: a focus on norepinephrine. Intens Care Med. 2024.

111. Lu X, et al. Norepinephrine use in cardiogenic shock patients is associated with increased 30-day mortality. ESC Heart Fail. 2022;9(3):1875–1883.

112. Mebazaa A, et al. Management of cardiogenic shock complicating myocardial infarction. Intens Care Med. 2018;44(6):760–773.

113. Jung C, et al. Acute microflow changes after stop and restart of intra-aortic balloon pump in cardiogenic shock. Clin Res Cardiol. 2009;98(8):469–475.

114. Basir MB, et al. Vasopressors independently associated with mortality in acute myocardial infarction and cardiogenic shock. Catheter Cardiovasc Interv. 2022;99(3):650–657.

115. Beurton A, et al. Beneficial effects of norepinephrine alone on cardiovascular function and tissue oxygenation in a pig model of cardiogenic shock. Shock. 2016;46(2):214–218.

116. Asfar P, Radermacher P. Vasopressin and ischaemic heart disease: more than coronary vasoconstriction? Crit Care. 2009;13(4):169.

117. Bruno RR, et al. Pharmacological treatment of cardiogenic shock–A state of the art review. Pharmacol Ther. 2022;240:108230.

118. Cleasby C, et al. The effect of vasopressin and hydrocortisone on cytokine trajectories. Intens Care Med. 2023;49(2):241–243.

119. Chioncel O, 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(8):1315–1341.

120. Scheeren TWL, et al. Current use of inotropes in circulatory shock. Ann Intens Care. 2021;11(1):21.

121. Gao F, Zhang Y. Inotrope use and intensive care unit mortality in patients with cardiogenic shock: an analysis of a large electronic intensive care unit database. Front Cardiovasc Med. 2021;8:696138.

122. Karami M, et al. Vasopressors and inotropes in acute myocardial infarction related cardiogenic shock: a systematic review and meta-analysis. J Clin Med. 2020;9(7):2051.

123. Uhlig K, et al. Inotropic agents and vasodilator strategies for the treatment of cardiogenic shock or low cardiac output syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2020;11(11):Cd009669.

124. Ponikowski P, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2016;37(27):2129–2200.

125. Authors/Task Force M, et al. 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 J Heart Fail. 2021;24(1):4–131.

126. Follath F, et al. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomised double-blind trial. Lancet. 2002;360(9328):196–202.

127. Rokyta R, Pechman V. The effects of Levosimendan on global haemodynamics in patients with cardiogenic shock. Neuro Endocrinol Lett. 2006;27(1–2):121–7.

128. Mebazaa A, et al. Levosimendan vs dobutamine: outcomes for acute heart failure patients on β-blockers in SURVIVE. Eur J Heart Fail. 2009;11(3):304–311.

129. Levy B, et al. Epinephrine versus norepinephrine for cardiogenic shock after acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol. 2018;72(2):173–182.

130. Mathew R, et al. Milrinone as compared with dobutamine in the treatment of cardiogenic shock. N Engl J Med. 2021;385(6):516–525.

131. Parlow S, et al. Inotrope versus placebo therapy in cardiogenic shock: Rationale and study design of the CAPITAL DOREMI2 trial. Am Heart J. 2023;262:83–89.

132. Pladet LC, et al. Prognostic models for mortality risk in patients requiring ECMO. Intens Care Med. 2023;49(2):131–141.

133. Vandenbriele C, Tavazzi G, Price S. Caution with conclusions and context of mechanical circulatory devices. JAMA Intern Med. 2023;183(3):277.

134. Prondzinsky R, et al. Intra-aortic balloon counterpulsation in patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock - the prospective, randomized IABP SHOCK Trial for attenuation of multi-organ dysfunction syndrome. Crit Care Med. 2010;38(1):152–160.

135. Prondzinsky R, et al. Hemodynamic effects of intra-aortic balloon counterpulsation in patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: the prospective, randomized IABP shock trial. Shock. 2012;37(4):378–384.

136. Thiele H, et al. Intraaortic balloon counterpulsation in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. Final 12-month results of the randomised IntraAortic Balloon Pump in cardiogenic shock II (IABP-SHOCK II) Trial. Lancet. 2013;382:1638–1645.

137. den Uil CA, et al. Mechanical circulatory support devices improve tissue perfusion in patients with end-stage heart failure or cardiogenic shock. J Heart Lung Transplant. 2009;28(9):906–911.

138. Seyfarth M, et al. A randomized clinical trial to evaluate the safety and efficacy of a percutaneous left ventricular assist device versus intra-aortic balloon pumping for treatment of cardiogenic shock caused by myocardial infarction. J Am Coll Cardiol. 2008;52(19):1584–1588.

139. Ouweneel DM, et al. Impella CP versus intra-aortic balloon pump support in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. The IMPRESS in Severe Shock trial. J Am Coll Card. 2017;69:278–287.

140. Schrage B, et al. Impella support for acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: a matched-pair IABP-SHOCK II trial 30-day mortality analysis. Circulation. 2019;139:1249–1258.

141. Dhruva SS, et al. Association of use of intravascular microaxial left ventricular assist device vs intra-aortic balloon pump on in-hospital mortality and major bleeding among patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. JAMA. 2020;323(8):734–745.

142. Amin AP, et al. The evolving landscape of Impella use in the United States among patients undergoing percutaneous coronary intervention with mechanical circulatory support. Circulation. 2020;141(4):273–284.

143. Almarzooq ZI, et al. Comparative effectiveness of percutaneous microaxial left ventricular assist device vs intra-aortic balloon pump or no mechanical circulatory support in patients with cardiogenic shock. JAMA Cardiol. 2023. Available from: https://doi.org/10.1001/jamacardio.2023.1643.

144. Miller PE, et al. Clinical outcomes and cost associated with an intravascular microaxial left ventricular assist device vs intra-aortic balloon pump in patients presenting with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. JAMA Intern Med. 2022;182:926–933.

145. Kim Y, et al. Outcomes of mechanical circulatory support for acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. Catheter Cardiovasc Interv. 2022;99(3):658–663.

146. Udesen NJ, et al. Rationale and design of DanGer shock: Danish-German cardiogenic shock trial. Am Heart J. 2019;214:60–68.

147. Moller JE, et al. Microaxial flow pump or standard care in infarct-related cardiogenic shock. N Engl J Med. 2024;390(15):1382–1393.

148. Thiele H, et al. Percutaneous short-term active mechanical support devices in cardiogenic shock: a systematic review and collaborative meta-analysis of randomized trials. Eur Heart J. 2017;38:3523–3531.

149. Thiele H, et al. Randomized comparison of intraaortic balloon support versus a percutaneous left ventricular assist device in patients with revascularized acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. Eur Heart J. 2005;26:1276–1283.

150. Ravichandran AK, et al. Outcomes with the Tandem protek duo dual-lumen percutaneous right ventricular assist device. ASAIO J. 2018;64:570–572.

151. Stephens AF, et al. ECMO PAL: using deep neural networks for survival prediction in venoarterial extracorporeal membrane oxygenation. Intens Care Med. 2023;49(9):1090–1099.

152. Fernando SM, et al. Age and associated outcomes among patients receiving venoarterial extracorporeal membrane oxygenation–analysis of the Extracorporeal Life Support Organization registry. Intens Care Med. 2023;49(12):1456–1466.

153. Low CJW, et al. Mechanical circulatory support for cardiogenic shock: a network meta-analysis of randomized controlled trials and propensity score-matched studies. Intens Care Med. 2024;50(2):209–221.

154. Ostadal P, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in the therapy of cardiogenic shock: Results of the ECMO-CS Randomized Clinical Trial. Circulation. 2023;147(6):454–464.

155. Zeymer U, et al. Veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation in patients with infarct-related cardiogenic shock - an individual patient data meta-analysis of randomised trials. Lancet. 2023;402(10410):1338–1346.

156. Ling RR, Low CJW, Ramanathan K. Mechanical left-ventricular unloading in extracorporeal cardiopulmonary resuscitation: a state of clinical equipoise. Crit Care Med. 2024;52(3):512–515.

157. Basir MB, et al. Improved outcomes associated with the use of shock protocols: Updates from the National Cardiogenic Shock Initiative. Cathet Cardiovasc Interv. 2019;93(7):1173–1183.

158. De Backer D, et al. Mechanical circulatory support in cardiogenic shock: microaxial flow pumps for all and VA-ECMO consigned to the museum? Crit Care. 2024;28(1):203.
. Wilson LS, Maeder AJ. Recent directions in telemedicine: review of trends in research and practice. Healthcare Inform Res. 2015;21(4):213.

2. Hajesmaeel-Gohari S, Bahaadinbeigy K. The most used questionnaires for evaluating telemedicine services. BMC Med Inform Decis Mak. 2021;21(1):1.
3. Lupton D, Maslen S. Telemedicine and the senses: a review. Sociol Health Illn. 2017;39(8):1557–71.

4. Sarhan F. Telemedicine in healthcare. 1: exploring its uses, benefits and disadvantages. Nurs Times. 2009;105(42):10–3.

5. Moghadas A, Jamshidi M, Shaderam M. Telemedicine in healthcare system. In: World Automation Congress; 2008; IEEE; 2008:1–6.

6. Chunara R, Zhao Y, Chen J, Lawrence K, Testa PA, Nov O, Mann DM. Telemedicine and healthcare disparities: a cohort study in a large healthcare system in New York City during COVID-19. J Am Med Inform Assoc. 2021;28(1):33–41.

7. Flumignan CD, Rocha AP, Pinto AC, Milby KM, Batista MR, Atallah A.N., Saconato H. What do Cochrane systematic reviews say about telemedicine for healthcare? Sao Paulo Med J. 2019;137(2):184–92.

8. Kaspar BJ. Legislating for a new age in medicine: defining the telemedicine standard of care to improve healthcare in Iowa. Iowa Law Rev. 2013;99:839.

9. Rockwell KL, Gilroy AS. Incorporating telemedicine as part of COVID-19 outbreak response systems. Am J Manag Care. 2020;26(4):147–8.

10. Bashshur R, Shannon G, Krupinski E, Grigsby J. The taxonomy of telemedicine. Telemed e-Health. 2011;17(6):484–94.

11. Funderskov KF, Boe Danbjørg D, Jess M, Munk L, Olsen Zwisler AD, Dieperink KB. Telemedicine in specialised palliative care: healthcare professionals and their perspectives on video consultations—a qualitative study. J Clin Nurs. 2019;28(21–22):3966–76.

12. Lokkerbol J, Adema D, Cuijpers P, Reynolds III CF, Schulz R, Weehuizen R, Smit F. Improving the cost-effectiveness of a healthcare system for depressive disorders by implementing telemedicine: a health economic modeling study. Am J Geriatr Psychiatry. 2014;22(3):253–62.

13. Charles BL. Telemedicine can lower costs and improve access. Healthc Financ Manag. 2000;54(4):66.
14. Weinstein RS, Lopez AM, Joseph BA, Erps KA, Holcomb M, Barker GP, Krupinski EA. Telemedicine, telehealth, and mobile health applications that work: opportunities and barriers. Am J Med. 2014;127(3):183–7.

15. Parimbelli E, Bottalico B, Losiouk E, Tomasi M, Santosuosso A, Lanzola G, Quaglini S, Bellazzi R. Trusting telemedicine: a discussion on risks, safety, legal implications and liability of involved stakeholders. Int J Med Inform. 2018;112:90–8.

16. Wang X, Zhang Z, Zhao J, Shi Y. Impact of telemedicine on healthcare service system considering patients' choice. Discrete Dyn Nat Soc. 2019;2019.

17. Albahri AS, Alwan JK, Taha ZK, Ismail SF, Hamid RA, Zaidan AA, Albahri OS, Zaidan BB, Alamoodi AH, Alsalem MA. IoT-based telemedicine for disease prevention and health promotion: state-of-the-art. J Netw Comput Appl. 2021;173:102873.

18. Bashshur RL, Shannon GW, Krupinski EA, Grigsby J, Kvedar JC, Weinstein RS, Sanders JH, Rheuban KS, Nesbitt TS, Alverson DC, Merrell RC. National telemedicine initiatives: essential to healthcare reform. Telemed e-Health. 2009;15(6):600–10.

19. Manchanda S. Telemedicine–getting care to patients closer to home. Am J Respir Crit Care Med. 2020;201(12):P26–P27.

20. Kuehn BM. Telemedicine helps cardiologists extend their reach. Circulation. 2016;134:1189-91.

21. Gruca TS, Pyo TH, Nelson GC. Providing cardiology care in rural areas through visiting consultant clinics. J Am Heart Assoc. 2016;5:002909.

22. LaGanga LR, Lawrence SR. Clinic overbooking to improve patient access and increase provider productivity. Decision Sciences. 2007;38:251-76.

23. Brahmbhatt DH, Cowie MR. Remote management of heart failure: an overview of telemonitoring technologies. Card Fail Rev. 2019;5:86-92.

24. Zhu Y, Gu X, Xu C. Effectiveness of telemedicine systems for adults with heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. Heart Fail Rev. 2020;25:231-43.

25. Dixon P, Hollinghurst S, Edwards L, et al. Cost-effectiveness of telehealth for patients with raised cardiovascular disease risk: evidence from the Healthlines randomised controlled trial. BMJ Open. 2016;6:e012352.

26. Zhong W, Fu C, Xu L, Sun X, Wang S, He C, Wei Q. Effects of home-based cardiac telerehabilitation programs in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis. BMC Cardiovasc Disord. 2023;23:101.

27. Callaghan NI, Hadipour-Lakmehsari S, Lee SH, Gramolini AO, Simmons CA. Modeling cardiac complexity: advancements in myocardial models and analytical techniques for physiological investigation and therapeutic development in vitro. APL Bioeng. 2019;3:011501.

28. Siontis KC, Noseworthy PA, Attia ZI, Friedman PA. Artificial intelligence-enhanced electrocardiography in cardiovascular disease management. Nat Rev Cardiol. 2021;18:465-78.

29. Kalahasty G, Alimohammad R, Mahajan R, et al. A brief history of remote cardiac monitoring. Cardiac Electrophysiology Clinics. 2013;5:275-82.

30. Piotrowicz R, Krzesiński P, Balsam P, Piotrowicz E, Kempa M, Lewicka E, Główczyńska R, Grabowski M, Kołtowski Ł, Peller M, et al. Telemedicine solutions in cardiology: A joint expert opinion by the Information Technology and Telemedicine Committee of the Polish Cardiac Society, the Section of Noninvasive Electrocardiology and Telemedicine of the Polish Cardiac Society, and the Clinical Research Committee of the Polish Academy of Sciences (short version, 2021). Kardiol Pol. 2021;79:227–41.

31. Chatterjee NA, Singh JP. Making sense of remote monitoring studies in heart failure. Eur Heart J. 2017;38:2361–3.

32. Varma N, Epstein AE, Irimpen A, Schweikert R, Love C. Efficacy and safety of automatic remote monitoring for implantable cardioverter-defibrillator follow-up. Circulation. 2010;122:325–32.

33. Slotwiner D, Varma N, Akar JG, Annas G, Beardsall M, Fogel RI, Galizio NO, Glotzer TV, Leahy RA, Love CJ, et al. HRS expert consensus statement on remote interrogation and monitoring for cardiovascular implantable electronic devices. Heart Rhythm. 2015;12:e69–100.

34. Hindricks G, Taborsky M, Glikson M, Heinrich U, Schumacher B, Katz A, Brachmann J, Lewalter T, Goette A, Block M, et al. Implant-based multiparameter telemonitoring of patients with heart failure (IN-TIME): A randomised controlled trial. Lancet. 2014;384:583–90.

35. Inglis SC, Clark RA, McAlister FA, Stewart S, Cleland JGF. Which components of heart failure programs are effective? A systematic review and meta-analysis of the outcomes of structured telephone support or telemonitoring as the primary component of chronic heart failure management in 8323 patients: Abridged Cochrane review. Eur J Heart Fail. 2011;13:1028–40.

36. Saxon LA, Hayes DL, Gilliam FR, Heidenreich PA, Day J, Seth M, Meyer TE, Jones PW, Boehmer JP. Long-term outcome after ICD and CRT implantation and influence of remote device follow-up: The ALTITUDE survival study. Circulation. 2010;122:2359–67.

37. De Simone A, Leoni L, Luzi M, Amellone C, Stabile G, La Rocca V, Capucci A, D'onofrio A, Ammendola E, Accardi F, et al. Remote monitoring improves outcome after ICD implantation: The clinical efficacy in the management of heart failure (EFFECT) study. Europace. 2015;17:1267–75.

38. Guedon-Moreau L, Lacroix D, Sadoul N, Clementy J, Kouakam C, Hermida JS, Aliot E, Kacet S. Costs of remote monitoring vs. ambulatory follow-ups of implanted cardioverter defibrillators in the randomized ECOST study. Europace. 2014;16:1181–8.

39. Klersy C, Boriani G, De Silvestri A, Mairesse GH, Braunschweig F, Scotti V, Balduini A, Cowie MR, Leyva F, Health Economics Committee of the European Heart Rhythm Association. Effect of telemonitoring of cardiac implantable electronic devices on healthcare utilization: A meta-analysis of randomized controlled trials in patients with heart failure. Eur J Heart Fail. 2016;18:195–204.

40. Van der Velde ET, Atsma DE, Foeken H, Witteman TA, Hoekstra WHGJ. Remote monitoring of patients with implanted devices: Data exchange and integration. Eur J Prev Cardiol. 2013;20:8–12.

41. Kuehn BM. Telemedicine helps cardiologists extend their reach. Circulation. 2016;134:1189–91.

42. Sana F, Isselbacher EM, Singh JP, Heist EK, Pathik B, Armoundas AA. Wearable devices for ambulatory cardiac monitoring: JACC state-of-the-art review. J Am Coll Cardiol. 2020;75:1582–92.

43. Hu Y, Kim EG, Cao G, Liu S, Xu Y. Physiological acoustic sensing based on accelerometers: A survey for mobile healthcare. Ann Biomed Eng. 2014;42:2264–77.

44. Barrett PM, Komatireddy R, Haaser S, Topol S, Sheard J, Encinas J, Fought AJ, Topol EJ. Comparison of 24-hour Holter monitoring with 14-day novel adhesive patch electrocardiographic monitoring. Am J Med. 2014;127:95.e11–95.e17.

45. Carpenter A, Frontera A. Smart-watches: A potential challenger to the implantable loop recorder? Europace. 2016;18:791–3.

46. Turakhia MP, Desai M, Hedlin H, Rajmane A, Talati N, Ferris T, Desai S, Nag D, Patel M, Kowey P, et al. Rationale and design of a large-scale, app-based study to identify cardiac arrhythmias using a smartwatch: The Apple Heart Study. Am Heart J. 2019;207:66–75.

47. Pagola J, Juega J, Francisco-Pascual J, Moya A, Sanchis M, Bustamante A, Penalba A, Usero M, Cortijo E, Arenillas JF, et al. Yield of atrial fibrillation detection with TextileWearable Holter from the acute phase of stroke: Pilot study of Crypto-AF registry. Int J Cardiol. 2018;251:45–50.

48. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, Bryant WJ, Callans DJ, Curtis AB, Deal BJ, Dickfeld T, Field ME, Fonarow GC, et al. 2017 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: Executive summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. Heart Rhythm. 2018;15:e190–252.

49. Gregoski MJ, Mueller M, Vertegel A, Shaporev A, Jackson BB, Frenzel RM, Sprehn SM, Treiber FA. Development and validation of a smartphone heart rate acquisition application for health promotion and wellness telehealth applications. Int J Telemed Appl. 2012;2012:696324.

50. McManus DD, Lee J, Maitas O, Esa N, Pidikiti R, Carlucci A, Harrington J, Mick E, Chon KH. A novel application for the detection of an irregular pulse using an iPhone 4S in patients with atrial fibrillation. Heart Rhythm. 2013;10:315–9.

51. McManus DD. PULSESMART: Pulse-based arrhythmia discrimination using a novel smartphone application. J Cardiovasc Electrophysiol. 2016;48:923–30.

52. Tomlinson S, Behrmann S, Cranford J, Louie M, Hashikawa A. Accuracy of smartphone-based pulse oximetry compared with hospital-grade pulse oximetry in healthy children. Telemed J E Health. 2017;24:527–35.

53. Chandrasekhar A, Kim CS, Naji M, Natarajan K, Hahn JO, Mukkamala R. Smartphone-based blood pressure monitoring via the oscillometric fingerpressing method. Sci Transl Med. 2018;10:eaap8674.

54. Digiglio P, Li R, Wang W, Pan T. Microflotronic arterial tonometry for continuous wearable noninvasive hemodynamic monitoring. Ann Biomed Eng. 2014;42:2278–88.

55. Altini M, Casale P, Penders J, Ten Velde G, Plasqui G, Amft O. Cardiorespiratory fitness estimation using wearable sensors: Laboratory and free-living analysis of context-specific submaximal heart rates. J Appl Physiol. 2016;120:1082–96.

56. Betti S, Molino Lova R, Rovini E, Acerbi G, Santarelli L, Cabiati M, Del Ry S, Cavallo F. Evaluation of an integrated system of wearable physiological sensors for stress monitoring in working environments by using biological markers. IEEE Trans Biomed Eng. 2017;65:1748–58.

57. Sohn A, Speier W, Lan E, Aoki K, Fonarow G, Ong M, Arnold C. Assessment of heart failure patients' interest in mobile health apps for self-care: Survey study. JMIR Cardio. 2019;3:e14332.

58. Bashi N, Hassanzadeh H, Varnfield M, Wee Y, Walters D, Karunanithi M. Multidisciplinary smartphone-based interventions to empower patients with acute coronary syndromes: Qualitative study on health care providers' perspectives. JMIR Cardio. 2018;2:e10183.

59. Hong S, Zhou Y, Shang J, Xiao C, Sun J. Opportunities and challenges of deep learning methods for electrocardiogram data: A systematic review. Comput Biol Med. 2020;122:103801.

60. Bruining N, Caiani E, Chronaki C, Guzik P, van der Velde E. Acquisition and analysis of cardiovascular signals on smartphones: Potential, pitfalls and perspectives: By the task force of the e-Cardiology Working Group of European Society of Cardiology. Eur J Prev Cardiol. 2014;21:4–13.

61. Piette JD, List J, Rana GK, Townsend W, Striplin D, Heisler M. Mobile health devices as tools for worldwide cardiovascular risk reduction and disease management. Circulation. 2015;132:2012–27.

62. Chow CK, Redfern J, Hillis GS, Thakkar J, Santo K, Hackett ML, Jan S, Graves N, de Keizer L, Barry T, et al. Effect of lifestyle-focused text messaging on risk factor modification in patients with coronary heart disease: A randomized clinical trial. JAMA. 2015;314:1255–63.

63. Margolis KL, Asche SE, Bergdall AR, Dehmer SP, Groen SE, Kadrmas HM, Kerby TJ, Klotzle KJ, Maciosek MV, Michels RD, et al. Effect of home blood pressure telemonitoring and pharmacist management on blood pressure control: A cluster randomized clinical trial. JAMA. 2013;310:46–56.

64. Burke LE, Ma J, Azar KMJ, Bennett GG, Peterson ED, Zheng Y, Riley W, Stephens J, Shah SH, Suffoletto B, et al. Current science on consumer use of mobile health for cardiovascular disease prevention: A scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2015;132:1157–1213.

65. Zakeri R, Morgan JM, Phillips P, Kitt S, Ng GA, McComb JM, Williams S, Wright DJ, Gill JS, Seed A, et al. REM-HF Investigators. Impact of remote monitoring on clinical outcomes for patients with heart failure and atrial fibrillation: Results from the REM-HF trial. Eur J Heart Fail. 2020;22:543–53.

66. Zakeri R, Morgan JM, Phillips P, Kitt S, Ng GA, McComb JM, Williams S, Wright DJ, Gill JS, Seed A, et al. Prevalence and prognostic significance of device-detected subclinical atrial fibrillation in patients with heart failure and reduced ejection fraction. Int J Cardiol. 2020;312:64–70.

67. Boriani G, Imberti JF, Vitolo M. Atrial fibrillation and remote monitoring through cardiac implantable electronic devices in heart failure patients. Eur J Heart Fail. 2020;22:554–6.

68. Boriani G, Da Costa A, Quesada A, Ricci RP, Favale S, Boscolo G, Clementy N, Amori V, Mangoni di S Stefano L, Burri H. Effects of remote monitoring on clinical outcomes and use of healthcare resources in heart failure patients with biventricular defibrillators: Results of the MORE-CARE multicentre randomized controlled trial. Eur J Heart Fail. 2017;19:416–25.
69. Sposato LA, Cipriano LE, Saposnik G, Ruíz Vargas E, Riccio PM, Hachinski V. Diagnosis of atrial fibrillation after stroke and transient ischaemic attack: A systematic review and meta-analysis. Lancet Neurol. 2015;14:377–87.

70. Bertaglia E, Blank B, Blomström-Lundqvist C, Brandes A, Cabanelas N, Dan GA, Dichtl W, Goette A, de Groot JR, Lubinski A, et al. Atrial high-rate episodes: Prevalence, stroke risk, implications for management, and clinical gaps in evidence. Europace. 2019;21:1459–67.

71. Kirchhof P, Blank BF, Calvert M, Camm AJ, Chlouverakis G, Diener HC, Goette A, Huening A, Lip GYH, Simantirakis E, et al. Probing oral anticoagulation in patients with atrial high rate episodes: Rationale and design of the Non-vitamin K antagonist Oral anticoagulants in patients with Atrial High rate episodes (NOAH-AFNET 6) trial. Am Heart J. 2017;190:12–8.

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

73. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, Conti JB, Ellinor PT, Ezekowitz MD, Field ME, et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. J Am Coll Cardiol. 2014;64:e1–76.

74. Santini L, D'Onofrio A, Dello Russo A, Calo L, Pecora D, Favale S, Petracci B, Molon G, Bianchi V, De Ruvo E, et al. Prospective evaluation of the multisensor heart logic algorithm for heart failure monitoring. Clin Cardiol. 2020;43:691–7.

75. Ahmed FZ, Taylor JK, Green C, Moore L, Goode A, Black P, Howard L, Fullwood C, Zaidi A, Seed A, et al. Triage-HF plus: A novel device-based remote monitoring pathway to identify worsening heart failure. ESC Heart Fail. 2020;7:107–16.

76. Koehler F, Winkler S, Schieber M, Sechtem U, Stangl K, Bohm M, Boll H, Kim SS, Koehler K, Lucke S, et al. Telemedical interventional monitoring in heart failure (TIM-HF), a randomized, controlled intervention trial investigating the impact of telemedicine on mortality in ambulatory patients with heart failure: Study design. Eur J Heart Fail. 2010;12:1354–62. [CrossRef]

77. Koehler F, Koehler K, Deckwart O, Prescher S, Wegscheider K, Kirwan B-A, Winkler S, Vettorazzi E, Bruch L, Oeff M, et al. Efficacy of telemedical interventional management in patients with heart failure (TIM-HF2): A randomised, controlled, parallel-group, unmasked trial. Lancet. 2018;392:1047–57.

78. Tajstra M, Sokal A, Gadula-Gacek E, Kurek A, Wozniak A, Niedziela J, Adamowicz-Czoch E, Rozentryt P, Milewski K, Jachec W, et al. Remote supervision to decrease hospitalization rate (RESULT) study in patients with implanted cardioverter-defibrillator. Europace. 2020;22:769–76.

79. Piotrowicz E, Pencina MJ, Opolski G, Zareba W, Banach M, Kowalik I, Orzechowski P, Szalewska D, Pluta S, Glowczynska R, et al. Effects of a 9-week hybrid comprehensive telerehabilitation program on long-term outcomes in patients with heart failure: The telerehabilitation in heart failure patients (TELEREH-HF) randomized clinical trial. JAMA Cardiol. 2019;5:300–8.

80. Piotrowicz E, Baranowski R, Bilinska M, Stepnowska M, Piotrowska M, Wójcik A, Korewicki J, Chojnowska L, Malek LA, Klopotowski M, et al. A new model of home-based telemonitored cardiac rehabilitation in patients with heart failure: Effectiveness, quality of life, and adherence. Eur J Heart Fail. 2010;12:164–71.

81. Scherrenberg M, Wilhelm M, Hansen D, Völler H, Cornelissen V, Frederix I, Kemps H, Dendale P. The future is now: A call for action for cardiac telerehabilitation in the COVID-19 pandemic from the secondary prevention and rehabilitation section of the European Association of Preventive Cardiology. Eur J Prev Cardiol. 2021;28:524–40.

82. Ong MK, Romano PS, Edgington S, Aronow HU, Auerbach AD, Black JT, De Marco T, Escarce JJ, Evangelista LS, Hanna B, et al. Better effectiveness after transition-heart failure (BEAT-HF) research group. Effectiveness of remote patient monitoring after discharge of hospitalized patients with heart failure: The Better Effectiveness after Transition—Heart Failure (BEAT-HF) randomized clinical trial. JAMA Intern Med. 2016;176:310–8.

83. Abraham WT, Stevenson LW, Bourge RC, Lindenfeld JA, Bauman JG, Adamson PB. Sustained efficacy of pulmonary artery pressure to guide adjustment of chronic heart failure therapy: Complete follow-up results from the CHAMPION randomised trial. Lancet. 2016;387:453–61.

84. Angermann CE, Assmus B, Anker SD, Asselbergs FW, Brachmann J, Brett ME, Brugts JJ, Ertl G, Ginn G, Hilker L, et al. Pulmonary artery pressure-guided therapy in ambulatory patients with symptomatic heart failure: The CardioMEMS European Monitoring Study for Heart Failure (MEMS-HF). Eur J Heart Fail. 2020;22:1891–901.

85. Kuck KH, Bordachar P, Borggrefe M, Boriani G, Burri H, Leyva F, Schauerte P, Theuns D, Thibault B, Document Reviewers, et al. New devices in heart failure: An European Heart Rhythm Association report: Developed by the European Heart Rhythm Association; endorsed by the Heart Failure Association. Europace. 2014;16:109–28.

86. Shochat MK, Shotan A, Blondheim DS, Kazatsker M, Dahan I, Asif A, Rozenman Y, Kleiner I, Weinstein JM, Frimerman A, et al. Non-invasive lung IMPEDANCE-guided preemptive treatment in chronic heart failure patients: A randomized controlled trial (IMPEDANCE-HF Trial). J Card Fail. 2016;22:713–22.

87. Saleem MA, McClung JA, Aronow WS, Kannam H. Inpatient telemetry does not need to be used in the management of older patients hospitalized with chest pain at low risk for in-hospital coronary events and mortality. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2005;60:605–6.

88. Biersteker TE, Boogers MJ, van Wijngaarden RAFdL, Groenwold RHH, Trines SA, van Alem AP, Kirchhof CJHJ, van Hof N, Klautz RJM, Schalij MJ, et al. Use of smart technology for the early diagnosis of complications after cardiac surgery: The box 2.0 study protocol. JMIR Res Protoc. 2020;9:e16326.

89. Dodoo JE, Al-Samarraie H, Alsswey A. The development of telemedicine programs in Sub-Saharan Africa: progress and associated challenges. Health Technol (Berl). 2022;12:33-46.

90. Ohannessian R. Telemedicine: potential applications in epidemic situations. European Research in Telemedicine/La Recherche Européenne en Télémédecine. 2015;4:95-8.

91. Venkatachalam KL, Asirvatham SJ. State of the art in remote monitoring technology. Cardiac Electrophysiology Clinics. 2013;5:365-70.

92. Hyder MA, Razzak J. Telemedicine in the United States: an introduction for students and residents. J Med Internet Res. 2020;22:e20839.

93. Kulshreshtha A, Kvedar JC, Goyal A, Halpern EF, Watson AJ. Use of remote monitoring to improve outcomes in patients with heart failure: a pilot trial. Int J Telemed Appl. 2010;2010:870959.

94. Mann DM, Chen J, Chunara R, Testa PA, Nov O. COVID-19 transforms health care through telemedicine: evidence from the field. J Am Med Inform Assoc. 2020;27:1132-5.

ALTERAÇÕES HORMONAIS DA MENOPAUSA E SUA INFLUÊNCIA NO RISCO CARDIOVASCULAR

Bárbara Aparecida de Souza e Souza;
Fabrício Argenton Sofiato;
Hector Rodriguéz Alonso;
Karina Magaly Fraga Silva Palmeira;
Marcio Dias da Costa;
Paula Garcia Fadel;
Thiago Rêgo da Silva;
Nikolas Alexandro Martins Moreira Bastos;
Guilherme Pena Moreira;
Acácio Silva Campos Filho;
Cristiane Perlingeiro Cormack Ferraz

Resumo A menopausa representa uma fase de transição fisiológica na vida da mulher, caracterizada pela cessação definitiva da menstruação e pela redução acentuada na produção de estrogênios ovarianos. Esse declínio hormonal está associado a uma série de alterações metabólicas e hemodinâmicas que impactam diretamente a saúde cardiovascular. Diversos estudos demonstram que, após a menopausa, há um aumento significativo na incidência de doenças cardiovasculares entre as mulheres, incluindo hipertensão arterial, dislipidemias, resistência à insulina, obesidade abdominal e doença arterial coronariana. O estrogênio exerce um efeito protetor sobre o sistema cardiovascular ao promover a vasodilatação, melhorar o perfil lipídico e modular a resposta inflamatória. Com a sua diminuição, observa-se, entre outros, um aumento da rigidez arterial e alterações no metabolismo de lipídios e glicose. Além disso, a menopausa está frequentemente associada a um estilo de vida menos ativo e a mudanças no padrão alimentar, fatores que contribuem para o aumento do risco cardiovascular. A terapia hormonal pode ser considerada em determinados casos para amenizar os sintomas da menopausa e possivelmente mitigar o risco cardiovascular, embora sua indicação deva ser cuidadosa e individualizada, considerando os fatores de risco de cada paciente. A prevenção e o controle de fatores modificáveis, como tabagismo, sedentarismo, hipertensão, obesidade e alimentação inadequada, são fundamentais para a promoção da saúde cardiovascular na pós-menopausa. Assim, compreender a relação entre menopausa e risco cardiovascular é essencial para o desenvolvimento de estratégias eficazes de prevenção, diagnóstico precoce e manejo adequado das doenças cardiovasculares em mulheres nessa fase da vida. A atuação multiprofissional e a educação em saúde desempenham papéis fundamentais nesse contexto, promovendo a qualidade de vida e a longevidade com saúde.

Palavras-chave: Menopausa. Doenças cardiovasculares. Fatores de risco. Terapia de reposição hormonal. Saúde da mulher.

1. INTRODUÇÃO

Processo biológico natural que marca o fim do ciclo reprodutivo da mulher – em torno de 45 a 55 anos de idade –, a menopausa é caracterizada pelo término da menstruação e declínio nos níveis hormonais, particularmente estrogênio e progesterona, enquanto o envelhecimento cardiovascular corresponde às mudanças estruturais e funcionais no sistema cardiovascular conforme as pessoas envelhecem. Essas mudanças podem incluir alterações nos vasos sanguíneos, função cardíaca e saúde cardiovascular geral[1,2].

A menopausa é considerada uma fase crítica na vida das mulheres e está associada a várias alterações fisiológicas e hormonais. Essas alterações também incluem um risco aumentado de doenças cardiovasculares (DCV), como doença arterial coronariana (DAC), insuficiência cardíaca e acidente vascular cerebral (AVC). Compreender o impacto da menopausa na saúde cardiovascular é relevante para o desenvolvimento de estratégias eficazes para a prevenção, detecção precoce e o tratamento de DVCs nessa população, com o objetivo principal de melhorar o atendimento e os resultados das pacientes que se encontram nessa fase[3,4].

2. MENOPAUSA E ENVELHECIMENTO CARDIOVASCULAR

2.1 Alterações nos níveis hormonais durante a menopausa

A menopausa é caracterizada por um declínio significativo na produção de hormônios ovarianos, principalmente estrogênio e progesterona. O estrogênio, em particular, desempenha um papel importante na manutenção da saúde cardiovascular em mulheres na pré-menopausa. Durante a menopausa, uma diminuição acentuada nos níveis de estrogênio circulante leva ao desequilíbrio hormonal e subsequentes alterações fisiológicas no sistema cardiovascular[5,6].

- **Declínio do estrogênio –** o estrogênio desempenha um papel inportante na manutenção da saúde cardiovascular, exercendo vários efeitos cardioprotetores. A princípio, ele promove vasodilatação ao aumentar a produção de óxido nítrico e prostaciclina, levando à melhora da função endotelial e ao aumento do fluxo sanguíneo. Ele contribui para perfis lipídicos favoráveis ao elevar os níveis de colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL) e reduzir os níveis de colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL). Esse efeito modificador de lipídios ajuda a prevenir o desenvolvimento de aterosclerose e reduz o risco de eventos cardiovasculares[7,8].
  Também conta com propriedades anti-inflamatórias e pode inibir a expressão de moléculas de adesão e citocinas pró-inflamatórias, atenuando assim a inflamação na parede arterial. Além disso, inibe a proliferação e migração de células musculares lisas, o que ajuda a manter a integridade da parede arterial e reduz o risco de formação de placas e estreitamento dos vasos. Porém, o declínio dos níveis de estrogênio durante a menopausa interrompe esses mecanismos cardioprotetores, contribuindo potencialmente para o aumento do risco cardiovascular observado em mulheres na pós-menopausa[7,8].
- **Declínio da progesterona –** embora os níveis de progesterona diminuam em menor extensão do que o estrogênio durante a menopausa, seu declínio é igualmente significativo na saúde cardiovascular. A progesterona exibe efeitos vasodilatadores ao elevar a produção de óxido nítrico e estimular o relaxamento dos vasos sanguíneos. Essa vasodilatação contribui para a manutenção da pressão arterial normal[9,10].
  Assim como o estrogênio, a progesterona tem efeitos anti-inflamatórios e pode modular o sistema renina-angiotensina-aldosterona, que desempenha um papel importante na regulação da pressão arterial. O declínio dos níveis de progesterona durante a menopausa pode estimular ainda mais as alterações cardiovasculares associadas à deficiência de estrogênio, colaborando para o aumento do risco cardiovascular em mulheres na pós-menopausa[9,10].

2.2 Fatores de risco cardiovascular associados à menopausa

A menopausa está associada a vários fatores de risco cardiovascular, alguns diretamente influenciados por alterações hormonais. Esses fatores contribuem para o desenvolvimento e progressão de doenças cardiovasculares em mulheres na menopausa[11,12], conforme mencionados abaixo e detalhados posteriormente:

- **Dislipidemia –** a menopausa é frequentemente acompanhada por alterações desfavoráveis nos perfis lipídicos, incluindo níveis aumentados de colesterol total, colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) e triglicerídeos, além de níveis diminuídos de colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL-C). Essas alterações no metabolismo lipídico contribuem para o desenvolvimento de dislipidemia, um importante fator de risco para aterosclerose e eventos cardiovasculares. Níveis elevados de LDL-C e triglicerídeos e HDL-C reduzido promovem a formação de placas nas paredes arteriais e prejudicam a função vascular[13,14].
- **Hipertensão –** a incidência de hipertensão tende a aumentar após a menopausa. O estrogênio protege a saúde vascular promovendo a vasodilatação, aumentando a produção de óxido nítrico e regulando a pressão arterial. Porém, durante a menopausa, os níveis de estrogênio diminuem, levando à perda de seus efeitos protetores. Esse desequilíbrio hormonal contribui para a disfunção endotelial, rigidez arterial e aumento geral da pressão arterial, aumentando assim o risco de desenvolver hipertensão[15,16].
- **Resistência à insulina e diabetes –** a menopausa também está associada a um risco maior de resistência à insulina e ao desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2 (DM2). A deficiência de estrogênio nessa fase afeta a sensibilidade à insulina e o metabolismo da glicose. Ela prejudica a capacidade do corpo de utilizar a insulina de forma eficaz, levando à resistência à insulina. Além disso, a deficiência de estrogênio

está ligada a alterações na secreção de adipocina, como aumento de adipocinas pró-inflamatórias e diminuição da produção de adipocinas anti-inflamatórias. Essas alterações contribuem ainda mais para a resistência à insulina, metabolismo de glicose prejudicado e um risco aumentado de diabetes e DCVs[17,18].

- **Obesidade e alteração da composição corporal –** menopausa também está relacionada a alterações na composição corporal, incluindo aumento na adiposidade central (gordura abdominal) e mudança para uma maior porcentagem de gordura corporal. Flutuações hormonais e alterações metabólicas durante a menopausa influenciam essas alterações. O aumento do acúmulo de gordura abdominal, particularmente adiposidade visceral, está associado a distúrbios metabólicos, como resistência à insulina, dislipidemia e inflamação crônica de baixo grau. Essas alterações, combinadas com as adipocinas pró-inflamatórias liberadas pelo tecido adiposo, contribuem para um risco aumentado de DCVs[19,20].

2.3 Impacto da menopausa na estrutura e função cardiovascular

Disfunção endotelial – o estrogênio é relevante para manter a função endotelial ideal para a saúde cardiovascular. Ele promove a vasodilatação, inibe a inflamação e previne o estresse oxidativo dentro do endotélio. Porém, o declínio nos níveis de estrogênio durante a menopausa pode levar à disfunção endotelial. Essa disfunção é caracterizada pela redução da biodisponibilidade do óxido nítrico, vasodilatação prejudicada, aumento da vasoconstrição e estímulo a um estado pró-inflamatório e pró-trombótico. Essas alterações contribuem para o desenvolvimento da aterosclerose, regulação prejudicada do fluxo sanguíneo e aumento do risco de eventos cardiovasculares[21].

Rigidez arterial – a menopausa está associada ao aumento da rigidez arterial, que se refere à perda de elasticidade e complacência nas paredes arteriais. Considera-se que a deficiência de estrogênio seja um fator-chave do enrijecimento arterial. À medida que os níveis de estrogênio diminuem, as paredes arteriais se tornam mais rígidas, levando a alterações na velocidade da onda de pulso (PWV) e no índice de aumento. O aumento da rigidez arterial tensiona o coração e os vasos sanguíneos, resultando em pressão arterial sistólica elevada, perfusão coronária prejudicada e aumento da carga de trabalho cardiovascular. Essas alterações contribuem para o desenvolvimento e progressão de DCVs, como hipertensão e insuficiência cardíaca[22,23].

Remodelação cardíaca – mulheres na pós-menopausa frequentemente passam por remodelação cardíaca, que se refere a mudanças estruturais e funcionais no coração. Essas mudanças incluem alterações na estrutura e função do ventrículo esquerdo. Considera-se que a deficiência de estrogênio e os desequilíbrios hormonais associados à menopausa desempenham um papel significativo na remodelação cardíaca. Mulheres na pós-menopausa podem apresentar aumento da massa ventricular esquerda, redução da função diastólica – correspondente ao comprometimento na capacidade do coração de relaxar e se encher de sangue durante a fase de relaxamento – e contratilidade miocárdica prejudicada, com a capacidade reduzida do músculo cardíaco de se contrair efetivamente. Essas mudanças na estrutura e função cardíaca aumentam o risco de insuficiência cardíaca e outras complicações cardiovasculares em mulheres na menopausa[24].

3. HORMÔNIOS SEXUAIS FEMININOS

Também conhecido como 17-beta-estradiol ou estrogênio, o estradiol (E2) é a forma mais comum de estrogênios circulantes, sendo considerado o principal hormônio sexual feminino. Menos abundantes, estrona (E1) e o estriol (E3) são outras duas formas existentes. Seus papéis se tornam mais proeminentes durante a gestação, quando são produzidos pela placenta em grandes quantidades[25].

Os estrogênios, assim como outros hormônios sexuais, são liberados do colesterol durante a biossíntese do estrogênio[26]. O E2 é considerado o principal produto desse processo, que desempenha um papel importante antes da menopausa e a importância do E1 cresce após a menopausa[27]. Sintetizado principalmente pelos ovários, corpo lúteo e placenta, o E2 também é produzido por outros tecidos, como o cérebro, tecido adiposo, osso, endotélio vascular e células musculares lisas da aorta. Sua parcela sintetizada nas gônadas funciona, em sua maioria, como um fator hormonal que influencia os tecidos distais, enquanto os compartimentos não gonadais atuam localmente no tecido em que é sintetizado. A produção extragonadal de E2 é relevante, pois continua sendo a única fonte de E2 endógeno em mulheres na pós-menopausa[25].

Dislipidemia e acúmulo de colesterol são mais comuns durante a menopausa, o que pode estar associado a uma deficiência de estrogênio[28]. Mas, relatórios mostram que o estrogênio sérico independente, o hormônio folículo estimulante (FSH) pode aumentar a produção de colesterol no fígado. Um estudo realizado com 278 mulheres descobriu que em mulheres na perimenopausa, os níveis séricos de FSH, colesterol total (CT) e colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) eram mais altos em comparação a mulheres na pré-menopausa, apesar dos resultados semelhantes nos níveis séricos de estrogênio[29]. Outro estudo envolvendo 588 mulheres na pós-menopausa confirmou que níveis mais altos de FSH estavam associados a níveis mais altos de CT e LDL-C[30]. Em um grupo de 400 mulheres na pós-menopausa que apresentaram valores semelhantes de FSH, CT e LDL-C no soro, uma melhora significativa no nível de lipídios foi observada apenas em mulheres após terapia hormonal, cuja concentração de FSH diminuiu em cerca de 30%[31].

Os esteroides sexuais têm um grande efeito no risco de DAC. A perda de hormônios ovarianos leva a um aumento do LDL-C, triglicerídeos e uma diminuição do colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL-C)[32]. Esses dados sugerem que o bloqueio da sinalização do FSH reduz os níveis de colesterol sérico ao inibir a biossíntese do colesterol hepático[29].

4. TERAPIA HORMONAL

Resultados de estudos sobre terapia hormonal pós-menopausa e risco de DCV ainda permanecem controversos[33]. De acordo com dados disponíveis, a terapia hormonal oral ou transdérmica não aumenta o risco de DCV. Pelo contrário, estudos observacionais mostraram o efeito cardioprotetor benéfico, que pode ser obtido mesmo com o uso de baixas doses de terapia hormonal oral – o efeito de 0,3 mg/dia de estrogênio equino conjugado oral foi semelhante em comparação com uma dose padrão de 0,625 mg/dia. O uso de terapia hormonal pode atrasar a progressão da espessura da camada íntima-média das artérias carótidas, o que por sua vez leva à aterosclerose e à calcificação coronária[33,35].

Por outro lado, os ensaios clínicos que confirmam os benefícios cardioprotetores da terapia hormonal na prevenção primária ainda não foram reconhecidos. Além disso, dados recentes sugerem que a terapia hormonal oral e transdérmica, de forma dose-dependente e independente da formulação da TH, pode aumentar o risco de tromboembolismo e acidente vascular cerebral[33].

Para essas doenças, o estrogênio transdérmico em uma dose <50 μg/dia em combinação com progesterona micronizada parece ser uma escolha inócua. Os resultados consideram que, em baixas doses, a TH transdérmica e oral parece ser segura em relação ao risco de DCV em mulheres na menopausa e durante os primeiros anos (por exemplo, 10 anos) após a menopausa. Eles também sugerem que a terapia hormonal pode aliviar a maioria dos fatores de risco de DCV em graus variados, incluindo obesidade visceral, dislipidemia e hemostasia da glicose. Dependendo do tipo de estrogênio, dose, via de administração e tipo de progestogênio, TC, LDL-C, Lp(a) podem ser reduzidos e a concentração de HDL-C pode ser aumentada[36-38].

Quando o estrogênio oral é usado, observa-se um aumento nos níveis de triglicerídeos. Mas, quando administrado por via transdérmica, os níveis de triglicerídeos podem diminuir ou permanecer os mesmos[36,37]. Além disso, o estrogênio transdérmico não tem efeito no sistema de coagulação e não está associado a um risco aumentado de tromboembolia venosa (TEV)[39].

Medicamentos não hormonais são recomendados como terapia de primeira linha para mulheres com risco tromboembólico basal aumentado. Caso eles não forneçam o resultado esperado, considera-se a aplicação transdérmica de estradiol sozinho ou com progesterona micronizada. Quando a terapia hormonal é iniciada há mais de 10 anos após a menopausa (>60 anos), devido aos riscos de DAC, TEV e acidente vascular cerebral, recomenda-se que ela seja usada pelo menor tempo possível e na menor dose possível. A administração transdérmica é altamente recomendada. No entanto, a farmacoterapia individualizada deve ser aplicada ao prescrever a terapia hormonal, o que inclui avaliação do risco de DCV basal[33].

A maioria das sociedades científicas internacionais concorda que o início precoce da terapia hormonal em pacientes com menopausa prematura ou cirúrgica está associado a benefícios cardiovasculares[40], conforme mostram os dados da Tabela 1[37].

Tabela 1 – Comparação da administração transdérmica de E2 e administração oral de estrogênio.

Administração transdérmica de E2	Entrega de estrogênio oral
E2 não metabolizado, em doses mais baixas, diretamente na corrente sanguínea	Metabolismo hepático de primeira passagem
↓ ou ↔ TG	↑ TG
↓ LDL/HDL	↓↓ LDL/HDL
↔ Fatores de coagulação	↑ Fatores de coagulação
↔ Fatores inflamatórios	↑ Fatores inflamatórios
↑ Entrega de E2 para tecidos não hepáticos	↓ Entrega de CE para tecidos não hepáticos

5. ESTROGÊNIOS, RECEPTORES DE ESTROGÊNIO E SISTEMA CARDIOVASCULAR

Dados crescentes destacam que a síntese e a sinalização de estrogênios podem ser específicas para células e tecidos. Isso prova que os estrogênios não são apenas hormônios sexuais puramente femininos para o crescimento e funcionamento dos órgãos gonadais. Os estrogênios desempenham funções importantes em tecidos extragonadais, como o fígado, os músculos e o cérebro. O tratamento com estrogênio é avaliado em ensaios clínicos para lidar com doenças relacionadas à idade. Porém, devido a grandes discrepâncias nos resultados das pesquisas, surge a questão se a terapia com estrogênio é benéfica ou prejudicial[27].

Por isso, é importante compreender o mecanismo exato do impacto do estrogênio em tecidos individuais do corpo. Entender o estrogênio tecidual específico da célula e dos receptores de estrogênio permite avaliar as mudanças fisiológicas e patológicas durante o envelhecimento, além de ser importante para o desenvolvimento de novos agentes terapêuticos para a prevenção e tratamento de DCVs e outras doenças relacionadas à idade, como a doença de Parkinson (DP), a doença de Alzheimer (DA) e a osteoporose[27].

Os estrogênios desempenham um papel importante no desenvolvimento inicial das características sexuais primárias e secundárias. Além disso, são importantes para o desenvolvimento embrionário e fetal das redes cerebrais. Os estrogênios têm dois tipos de receptores: receptores nucleares clássicos (ERα e ERβ) e novos receptores de membrana da superfície celular (GPR30 e ER-X). Esses dois tipos de receptores de estrogênio são expressos com entregas específicas de tecido e célula. Ensaios sugerem que os estrogênios cerebrais são neuroprotetores devido à ação dos receptores de membrana da superfície celular e receptores nucleares. Os estrogênios ovarianos desempenham um papel fundamental no gerenciamento do sistema reprodutivo, como puberdade, fertilidade e ciclo estral, principalmente por meio da interação com receptores nucleares de estrogênio[27].

Durante o período reprodutivo, os estrogênios secretados pelos ovários têm um efeito protetor no metabolismo lipídico e nas funções do endotélio vascular. Os níveis mais baixos de estrogênio na pós-menopausa contribuem para o aumento do tônus vascular por meio de mecanismos endócrinos e autonômicos, que ligam a vasodilatação dependente de óxido nítrico prejudicada[41,42].

A atuação específica de células e tecidos dos estrogênios, assim como de seus receptores, proporcionam um envelhecimento saudável[27]. Atualmente, há muitas evidências das propriedades protetoras do estrogênio endógeno contra DCVs. A princípio, ele é conhecido por seu efeito positivo nos perfis lipídicos plasmáticos, além das propriedades antiplaquetárias e antioxidantes[43].

5.1 Papel protetor dos estrogênios

Em mulheres na pré-menopausa, os estrogênios são sintetizados principalmente nos ovários, corpo lúteo e placenta. Também são produzidos por órgãos como o cérebro, pele, fígado e coração. Três formas principais de estrogênios são estrona (E1), estradiol (E2 ou 17β-estradiol)

e estriol (E3)[44]. Conforme mencionado, o risco de DCVs aumenta após a menopausa, quando o nível de estrogênios começa a cair[45].

Considera-se que o papel protetor contra DCVs em mulheres durante a idade fértil esteja pelo menos parcialmente relacionado ao E2, pois os níveis endógenos de E2 e a expressão dos receptores de estrogênio variam muitos entre os sexos. O E2 está envolvido em sua ação cardioprotetora, aumentando a angiogênese e a vasodilatação e reduzindo espécies reativas de oxigênio (ROS), estresse oxidativo e fibrose. Esses mecanismos levam o E2 a limitar a remodelação cardíaca e reduzir a hipertrofia cardíaca. Mesmo que o uso do E2 como um agente terapêutico em humanos seja controverso, atingir receptores de estrogênio específicos no sistema cardiovascular poderia criar novas opções terapêuticas, com foco no uso seguro do E2 para proteção do sistema cardiovascular[25].

5.2 Papel protetor do estradiol (E2)

O papel protetor do E2 nas DCVs está associado à diminuição da fibrose, estimulação da angiogênese e vasodilatação, melhora da função mitocondrial e redução do estresse oxidativo[25]. Estudos mostram que mulheres que passaram pela menopausa prematura tiveram um risco significativamente maior de um evento cardiovascular não fatal antes dos 60 anos, mas não depois dos 70 anos, em comparação com mulheres que atingiram a menopausa entre 50 e 51 anos de idade. Mulheres na menopausa precoce requerem monitoramento rigoroso na prática clínica. Além disso, a idade em que uma mulher atinge a menopausa pode ser considerada um fator importante na avaliação do risco de DCVs[46].

Mulheres que atingiram a menopausa com menos de 40 anos foram categorizadas como menopausa prematura, entre 40 a 44 anos como menopausa precoce, 45 a 49 anos como relativamente precoce, 50 a 51 anos como categoria de referência, 52 a 54 anos como relativamente tardia e 55 anos ou mais como menopausa tardia. Mais de 300 mil mulheres foram incluídas nesta análise, realizada em cinco países – Austrália, Escandinávia, Estados Unidos, Japão e Reino Unido – e regiões[46].

A transição da menopausa é caracterizada por mudanças ativas nos níveis de hormônio folículo-estimulante e estradiol. Pesquisas feitas pelo Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) e pelo Melbourne Women's Midlife Health Project relataram uma diminuição no nível de estradiol dois anos antes do período menstrual final (FMP) e um aumento no hormônio folículo-estimulante seis anos antes[47].

5.3 Doença cardiovascular

As mulheres sofrem de DAC alguns anos mais tarde do que os homens têm uma probabilidade maior de apresentar placas estáveis, além de lesões microvasculares. Porém, estudos têm demonstrado que o gênero não afeta o resultado do tratamento da hipertensão. Os homens adoecem com mais frequência e são diagnosticados com DCV mais cedo do que as mulheres na pré-menopausa. Após a menopausa, a incidência de DCV em mulheres aumenta significativamente[48].

Estudos epidemiológicos relataram que as mulheres adoecem e morrem com mais frequência de DCV em comparação aos homens. A maioria deles destaca as diferenças de gênero na farmacocinética de medicamentos para DCV. As diferenças na absorção de medicamentos podem vir do pH gástrico mais alto em mulheres e do maior tempo de trânsito gastrointestinal. Diferenças também foram observadas nas enzimas glutationa S-transferase gastrointestinal e citocromo P450. As mulheres têm uma porcentagem maior de gordura corporal, mas pesam menos do que os homens, o que pode ter uma distribuição diferente dos medicamentos no corpo. No entanto, no campo da farmacoterapia, ainda há uma falta de achados consistentes de gênero[49,50].

O risco aumenta significativamente na meia-idade, o que interfere na menopausa. Esta observação sugere que a transição da menopausa contribui para um risco aumentado de DCVs[40,51]. Estudos anteriores sobre mulheres na menopausa forneceram uma melhor compreensão da relação entre a transição da menopausa e as DCVs. Pesquisas conduzidas por mais de 20 anos reconheceram diferentes padrões de mudança nos hormônios sexuais endógenos e alterações desfavoráveis na distribuição de gordura corporal, lipídios e lipoproteínas, da mesma forma em medidas estruturais e funcionais da saúde dos vasos sanguíneos durante o período de transição da menopausa[52].

Os resultados consideram esse período como um momento de colisão com o risco de DCV, o que reforça a importância do monitoramento da saúde e da potencial intervenção na meia-idade[40]. Evidências epidemiológicas mostram que os fatores de risco mais comuns para

DCV em mulheres na menopausa são obesidade central, dislipidemia aterogênica, intolerância à glicose e hipertensão[53].

6. MENOPAUSA E DOENÇAS CARDIOVASCULARES

O aumento da sensibilidade ao sódio durante a menopausa, que leva à retenção de líquidos no corpo, causando inchaço nos braços e pernas, também pode contribuir para o risco cardiovascular[54].

6.1 Hipertensão

A hipertensão é um dos fatores de risco para DCVs, afetando uma parcela crescente da população mundial e sendo uma das principais causas de morbidade e mortalidade em todo o mundo. A rigidez aórtica é considerada como causa de morte por eventos cardiovasculares. A degradação da fibra de elastina, o acúmulo de colágeno, a reestruturação dos elementos celulares e o acúmulo de cálcio na parede vascular, assim como a rigidez arterial, levam à adaptação mecânica da parede arterial desencadeada pela hipertensão[55,56].

Mudanças nos níveis hormonais do sistema vascular e alterações metabólicas decorrentes do processo de envelhecimento podem ser diretamente influenciadas pelo aumento da pressão arterial, que é mais comum em mulheres na pós-menopausa[32]. Porém, não está claro se isso é consequência do envelhecimento, que reduz a flexibilidade vascular, ou da menopausa[26]. Por esse motivo, vários fatores adicionais devem ser levados em consideração, como tabagismo, sedentarismo ou obesidade[57].

Além de armazenar energia, o tecido adiposo também é um órgão endócrino que produz adipocinas como leptina, resistina, adiponectina e interleucina 6[58]. A leptina é um dos biomarcadores considerados como fator de inflamação e responsável pela interação com a parede arterial. Seus receptores são encontrados na aorta e nos vasos sanguíneos, e seu nível está relacionado à quantidade de tecido adiposo. Estudos têm demonstrado que níveis mais elevados de leptina no plasma levam à obesidade, hipertensão e outras DCVs[56].

As diretrizes disponíveis para o tratamento da hipertensão devem ser seguidas. Porém, a taxa de mulheres com pressão alta é geralmente subdiagnosticada e subtratada. Em países desenvolvidos, estima-se que 30% das mulheres adultas sofrem de hipertensão. Mulheres mais jovens têm um risco cardiovascular absoluto menor em comparação com as mais velhas. Mesmo assim, o tratamento eficaz da hipertensão deve ocorrer em qualquer idade. A hipertensão ocorre com duas vezes mais frequência em mulheres na pós-menopausa do que em mulheres na pré-menopausa. A hipertensão moderada ou limítrofe (<140/90 mm Hg) em mulheres afeta a disfunção endotelial e gera dificuldades cardiovasculares em comparação aos homens[45].

Dados de uma meta-análise confirmaram que mulheres com menopausa precoce (menos de 45 anos) apresentaram maior risco de hipertensão arterial em comparação amulheres com menopausa e mais de 45 anos[59]. Isso provavelmente se deve à diminuição dos níveis de estrogênio, que por sua vez causa a produção de fatores vasoconstritores, ou seja, endotelina e angiotensinogênio, assim como uma menor proporção de estrogênio para androgênio durante a menopausa[60].

6.2 Distúrbios lipídicos

As mulheres têm um nível mais alto de concentração de colesterol total >6,5 mmol/l em comparação com homens de 50 anos ou mais, segundo dados de um estudo conduzido no Reino Unido. Níveis elevados de colesterol são um dos fatores de risco para DCVs[45]. Os principais achados relacionados às diferenças no perfil lipídico em mulheres antes e depois da menopausa indicam que alterações lipídicas desfavoráveis em mulheres na pós-menopausa as expõem a um maior risco de DCVs[61].

No período perimenopausal, geralmente ocorrem alterações no risco cardiovascular. A ocorrência de síndrome metabólica em mulheres na pós-menopausa é 2 a 3 vezes mais provável do que em mulheres na pré-menopausa[62]. Alterações no perfil lipídico apontam para uma diminuição nos níveis de HDL-C e um aumento no valor de triglicerídeos e colesterol LDL-C de cerca de 10 a 15% em mulheres na pós-menopausa[63]. Um aumento no IMC e obesidade abdominal em mulheres na pós-menopausa indicam risco cerca de 5 vezes maior de obesidade central, em comparação com mulheres na pré-menopausa[64].

Mulheres na pós-menopausa apresentam níveis aumentados de LDL-C, colesterol total e triglicerídeos. No entanto, estudos indicam que não há diferença significativa nos níveis de HDL-C em mulheres na pré e pós-menopausa. Estudos prospectivos futuros, portanto, são

importantes para entender adequadamente os níveis e as funções do HDL-C em um grupo maior de mulheres em diferentes fases da menopausa[65].

Mais conhecida como Lp(a), a lipoproteína(a) é um fator de risco independente de DCVs, que conta com uma estrutura semelhante à da partícula LDL. As diferenças na estrutura dessas moléculas em relação ao tamanho e à mobilidade eletroforética estão relacionadas ao alto peso molecular da Apo(a). A Lp(a) está envolvida em processos pró-trombóticos e aterogênicos, sendo capaz de penetrar livremente na barreira endotelial e aderir à parede arterial, o que pode levar ao desenvolvimento de aterosclerose[66,67]. Muitos estudos mostraram que os níveis de Lp(a) podem aumentar ligeiramente no período perimenopausa. Embora os estudos ainda sejam inconsistentes, não se pode excluir que uma concentração elevada de Lp(a) possa aumentar a incidência de DAC em mulheres na pós-menopausa[68].

Uma incidência elevada de dislipidemia e acúmulo de colesterol pode ser observada durante a menopausa, normalmente associada ao déficit de estrogênio[69]. Devido à falta de evidências, as diretrizes atuais para a prevenção de DCVs não contêm recomendações específicas para homens e mulheres separadamente. Por isso, as últimas diretrizes de redução de lipídios recomendam estatinas como tratamento de primeira linha para reduzir o risco de DCV, independentemente do sexo e do estado da menopausa[67,70-72].

Porém, é importante considerar a existência de estudos que consideram que o uso de estatinas, especialmente em altas doses, em mulheres na pós-menopausa. Isso pode aumentar o risco de diabetes e, com isso, as recomendações recentes orientam a tratar os distúrbios lipídicos em mulheres com distúrbios metabólicos de forma otimizada, sem aumentar o risco de novos diabetes. Para reduzir o risco de síndrome metabólica, osteoporose, eventos vasculares e dislipidemia, a avaliação do estilo de vida e o aconselhamento para mulheres na menopausa devem ser parte integrante dos cuidados de saúde. Os hábitos alimentares e os cuidados adequados para um estilo de vida saudável no período da menopausa são muito importantes porque se aplicam a todas as mulheres e podem ser facilmente modificados[73-75].

Mulheres na pós-menopausa apresentam aumento da pressão arterial, além de doença vascular subclínica. Isso ocorre devido ao aumento da espessura da íntima média da artéria carótida e femoral, escore de cálcio da artéria coronária e rigidez arterial, e dilatação mediada pelo fluxo prejudicada. Mulheres com menopausa precoce, antes dos 40 anos de idade, têm maior risco de desenvolver diabetes do que mulheres com menopausa com idade entre 50 a 54 anos. A menopausa antes dos 40 anos eleva esse risco devido à deficiência de E2 mais prolongada. O risco de obesidade em mulheres durante a menopausa aumenta devido à diminuição do metabolismo e à falta de exercícios. Esses fatores podem levar ao desenvolvimento de resistência à insulina, DM2 e muitos distúrbios cardiovasculares e lipídicos[27,30,76].

6.3 Obesidade e diabetes

Apesar dos avanços no diagnóstico precoce, o DM2 ainda continua sendo um fator independente que mostra um risco muito alto ou alto de eventos cardiovasculares. Este risco está intimamente correlacionado com a ocorrência de danos aos órgãos, como, por exemplo, a doença renal. O DM2 é mais frequentemente diagnosticado com outros fatores de risco para DCVs, incluindo dislipidemia, hipertensão arterial ou obesidade[67]. Um número crescente de estudos relata que o uso de terapia hormonal na menopausa pode ter um efeito benéfico na homeostase da glicose em mulheres na perimenopausa com e sem DM2. Um resumo de mais de 100 estudos descobriu que a terapia hormonal reduziu a gordura abdominal em mulheres não diabéticas. Em mulheres com diabetes, o uso de terapia hormonal reduz o nível de glicemia de jejum em uma média de cerca de 30%, ao mesmo tempo em que melhora os valores de lipídios e pressão arterial. O efeito benéfico da terapia hormonal no metabolismo da glicose é devido ao aumento da oxidação de lipídios e do gasto energético. Como consequência, o armazenamento de gordura na área abdominal é reduzido, assim como o risco de obesidade central[77].

Em países desenvolvidos, o problema da obesidade e os encargos para a saúde que ela acarreta são inúmeros. Isso se aplica não apenas às DCVs, mas também às doenças metabólicas e cancerígenas. Até o momento, o aumento da gordura corporal e o ganho de peso foram atribuídos ao envelhecimento cronológico. Os resultados atuais sugerem, no entanto, que a menopausa pode ter um efeito no ganho de peso e gordura. Durante a menopausa, há uma diminuição do E2 e um aumento do FSH. Ambos os hormônios são responsáveis pelo balanço energético. Além disso, o E2 influencia a regulação do armazenamento de lipídios e do metabolismo no tecido adiposo. Por isso, uma diminuição do E2 durante a menopausa pode contribuir para uma taxa metabólica mais lenta, uma diminuição da atividade física e o consumo

de mais calorias. Ainda assim, os resultados dos efeitos da menopausa na obesidade não são consistentes[78].

7. MENOPAUSA E GENÉTICA

A idade em que ocorre a menopausa natural tem um grande impacto na fertilidade e na saúde das mulheres. Diz-se que o momento da menopausa é influenciado principalmente por fatores genéticos. A idade da menopausa varia geralmente entre 40 e 60 anos. Fatores genéticos desempenham um papel importante na determinação dessa discrepância na idade em que a menopausa ocorre, como foi demonstrado em alguns estudos entre mãe e filha, gêmeos e um par de irmãos. O tempo estimado de herdabilidade da menopausa varia de 31% a 87% e é uma característica genética complexa[79].

Em estudos de associação, genes que podem estar associados à doença – os chamados genes candidatos – foram analisados. Este método é baseado na comparação da frequência de alelos específicos e polimorfismos de genótipo de um determinado gene em um grupo de pacientes doentes e saudáveis não relacionados. Um determinado alelo pode estar associado a uma doença se for mais comum em pessoas doentes. Estudos de associação são particularmente úteis ao analisar doenças multigênicas[40].

Estudos de associação em todo o genoma, por sua vez, mostram loci genéticos comuns influenciando vários genes candidatos potenciais em muitas vias moleculares. A localização de um gene candidato está associada a uma doença específica. Considerando sua localização, o gene é suspeito de causar a doença. Essas vias moleculares incluem função imunológica, função ovariana, função neuroendócrina e reparo de DNA[40].

Pesquisas sugerem que a predisposição genética para a idade na menopausa natural aumenta o risco de DCVs em mulheres. Correlações genéticas negativas entre predisposição genética para a idade na menopausa natural, DAC e fatores de risco para DCVs em mulheres indicam pleiotropia genética. Algumas variantes genéticas relacionadas à predisposição genética anterior estão ligadas ao aumento da doença arterial coronária e fatores de risco cardiovascular como circunferência do quadril e IMC. Não houve resultados que apoiassem as alegações de que as variantes decrescentes da predisposição genética têm influência nos fatores de risco para DAC em homens. Isso demonstra a utilidade de análises genéticas e específicas de gênero para uma melhor compreensão da relação entre o risco cardiovascular e a predisposição genética para a idade na menopausa natural[80].

8. TRATAMENTOS MEDICAMENTOSOS

- **Terapia de reposição hormonal –** a terapia de reposição hormonal envolve estrogênio e, em alguns casos, progestogênios para controlar os sintomas da menopausa. Além do alívio dos sintomas, a progestogênios pode oferecer benefícios cardiovasculares. Ela tem sido associada a melhorias nos perfis lipídicos, função endotelial e tônus vasomotor. Mas, a decisão de usar terapia de reposição hormonal deve ser individualizada, considerando a saúde geral da paciente, o perfil de risco cardiovascular e os riscos potenciais associados, como um risco aumentado de câncer de mama e eventos tromboembólicos. O monitoramento rigoroso e a reavaliação regular dos benefícios e riscos são essenciais[81].
- **Medicamentos hipolipemiantes –** a dislipidemia é um fator de risco cardiovascular comum em mulheres na menopausa. Estatinas e outros medicamentos hipolipemiantes podem ser prescritos para controlar a dislipidemia e reduzir o risco cardiovascular. Esses medicamentos ajudam a reduzir os níveis de colesterol LDL, melhorar os perfis lipídicos e potencialmente diminuir o risco de eventos cardiovasculares. A escolha de agentes hipolipemiantes deve considerar as características individuais do paciente, incluindo níveis lipídicos basais, comorbidades e avaliação de risco[82].
- **Anti-hipertensivos –** a hipertensão é outro fator de risco cardiovascular significativo em mulheres na menopausa. Anti-hipertensivos podem ser prescritos para controlar a pressão arterial elevada e reduzir o risco de eventos cardiovasculares. Os anti-hipertensivos comumente usados incluem inibidores da ECA, betabloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio e diuréticos. A seleção de agentes específicos deve ser baseada nas características individuais da paciente, incluindo metas de pressão arterial, comorbidades e tolerabilidade[83].
- **Terapia antiplaquetária –** mulheres na menopausa com DCV estabelecida ou aquelas com alto risco de eventos cardiovasculares podem se beneficiar da terapia antiplaquetária. A aspirina em baixa dosagem é o medicamento antiplaquetário mais

comumente prescrito. A decisão de usar terapia antiplaquetária deve ser baseada nas características individuais da paciente, incluindo a presença de doença aterosclerótica, avaliação de risco e uma avaliação cuidadosa dos benefícios potenciais versus os riscos, como um risco aumentado de sangramento[84].

9. MEDICINA PERSONALIZADA E TERAPIAS DE PRECISÃO

- **Testes genéticos e de biomarcadores –** os testes genéticos e o perfil de biomarcadores surgiram como ferramentas importantes no gerenciamento do envelhecimento cardiovascular. Os testes genéticos podem identificar variações genéticas associadas ao aumento do risco cardiovascular, permitindo intervenções direcionadas e estratégias de tratamento personalizadas. O perfil de biomarcadores, por sua vez, envolve a medição de moléculas ou substâncias específicas no sangue ou tecidos, que podem indicar a presença ou progressão da doença[85].

  Os profissionais de saúde podem obter insights sobre os fatores de risco cardiovascular e resposta potencial a terapias específicas, avaliando a predisposição genética e o perfil de biomarcadores de um indivíduo. Essas informações podem orientar as decisões de tratamento e ajudar a identificar indivíduos que podem se beneficiar de intervenções direcionadas adaptadas aos seus perfis genéticos e de biomarcadores exclusivos[85].
- **Novas terapias e intervenções direcionadas –** avanços em pesquisa e tecnologia abriram novas possibilidades para o gerenciamento do envelhecimento cardiovascular em mulheres na menopausa. Novas terapias estão sendo desenvolvidas, visando vias moleculares específicas na progressão da DCV. Elas podem incluir alvos de medicamentos específicos ou terapias genéticas para abordar os mecanismos subjacentes que contribuem para o envelhecimento cardiovascular. Além disso, tecnologias emergentes, como a nanomedicina, oferecem abordagens promissoras para fornecer terapias com maior precisão e eficácia. Essas inovações visam fornecer tratamentos mais eficazes e personalizados, levando em consideração as características e necessidades individuais das mulheres na menopausa[86].
- **Modelos de estratificação de risco –** modelos precisos são importantes para identificar mulheres na menopausa com maior risco cardiovascular e adaptar as intervenções apropriadas. Esses modelos consideram vários fatores, incluindo idade, sexo, biomarcadores, técnicas de imagem e parâmetros clínicos, para avaliar o perfil de risco de um indivíduo. Ao incorporar múltiplos fatores de risco, esses modelos fornecem uma avaliação abrangente da saúde cardiovascular e auxiliam os profissionais de saúde a priorizar intervenções para aqueles com maior probabilidade de se beneficiar. A estratificação de risco aprimorada pode otimizar as decisões de tratamento, permitindo intervenções mais direcionadas e eficazes em mulheres na menopausa, levando, em última análise, a melhores resultados cardiovasculares[87].

A adoção da medicina personalizada e das terapias de precisão na prática clínica tem o potencial de otimizar o gerenciamento do envelhecimento cardiovascular em mulheres na menopausa, permitindo abordagens mais personalizadas e eficazes para a saúde cardiovascular. Porém, mais pesquisas e validação dessas abordagens são necessárias para garantir sua eficácia e segurança em populações diversas[88].

REFERÊNCIAS

1. Peacock K, Ketvertis KM. Menopause. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
2. Menopause. [Internet]. 2023. Disponível em: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/menopause.

3. Ryczkowska K, Adach W, Janikowski K, Banach M, Bielecka-Dabrowa A. Menopause and women's cardiovascular health: is it really an obvious relationship? Arch Med Sci. 2023;19:458-66.

4. El Khoudary SR, Aggarwal B, Beckie TM, et al. Menopause transition and cardiovascular disease risk: implications for timing of early prevention: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2020;142:e506-32.

5. Brown AM, Gervais NJ. Role of ovarian hormones in the modulation of sleep in females across the adult lifespan. Endocrinology. 2020;161:10.

6. Ko SH, Kim HS. Menopause-associated lipid metabolic disorders and foods beneficial for postmenopausal women. Nutrients. 2020;12:202.

7. Miller VM, Duckles SP. Vascular actions of estrogens: functional implications. Pharmacol Rev. 2008;60:210-41.

8. Reslan OM, Khalil RA. Vascular effects of estrogenic menopausal hormone therapy. Rev Recent Clin Trials. 2012;7:47-70.

9. Stachenfeld NS. Hormonal changes during menopause and the impact on fluid regulation. Reprod Sci. 2014;21:555-61.

10. Stanczyk FZ, Hapgood JP, Winer S, Mishell DR Jr. Progestogens used in postmenopausal hormone therapy: differences in their pharmacological properties, intracellular actions, and clinical effects. Endocr Rev. 2013;34:171-208.

11. Prabakaran S, Schwartz A, Lundberg G. Cardiovascular risk in menopausal women and our evolving understanding of menopausal hormone therapy: risks, benefits, and current guidelines for use. Ther Adv Endocrinol Metab. 2021;12:20420188211013917.

12. Nair AR, Pillai AJ, Nair N. Cardiovascular changes in menopause. Curr Cardiol Rev. 2021;17:e230421187681.

13. Phan BA, Toth PP. Dyslipidemia in women: etiology and management. Int J Womens Health. 2014;6:185-94.

14. Nie G, Yang X, Wang Y, et al. The effects of menopause hormone therapy on lipid profile in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. Front Pharmacol. 2022;13:850815.

15. Tasić T, Tadić M, Lozić M. Hypertension in women. Front Cardiovasc Med. 2022;9:905504.

16. Yanes LL, Reckelhoff JF. Postmenopausal hypertension. Am J Hypertens. 2011;24:740-9.

17. Yan H, Yang W, Zhou F, et al. Estrogen improves insulin sensitivity and suppresses gluconeogenesis via the transcription factor Foxo1. Diabetes. 2019;68:291-304.

18. Mauvais-Jarvis F, Manson JE, Stevenson JC, Fonseca VA. Menopausal hormone therapy and type 2 diabetes prevention: evidence, mechanisms, and clinical implications. Endocr Rev. 2017;38:173-88.

19. Fenton A. Weight, shape, and body composition changes at menopause. J Midlife Health. 2021;12:187-92.

20. Karvonen-Gutierrez C, Kim C. Association of mid-life changes in body size, body composition and obesity status with the menopausal transition. Healthcare (Basel). 2016;4:42.

21. Rosano GM, Vitale C, Marazzi G, Volterrani M. Menopause and cardiovascular disease: the evidence. Climacteric. 2007;10:19-24.

22. Gavin KM, Jankowski C, Kohrt WM, Stauffer BL, Seals DR, Moreau KL. Hysterectomy is associated with large artery stiffening in estrogen-deficient postmenopausal women. Menopause. 2012;19:1000-7.

23. DuPont JJ, Kenney RM, Patel AR, Jaffe IZ. Sex differences in mechanisms of arterial stiffness. Br J Pharmacol. 2019;176:4208-25.

24. Ying W, Post WS, Michos ED, et al. Associations between menopause, cardiac remodeling, and diastolic function: the CARDIA study. Menopause. 2021;28:1166-75.

25. Iorga A, Cunningham CM, Moazeni S, Ruffenach G, Umar S, Eghbali M. The protective role of estrogen and estrogen receptors in cardiovascular disease and the controversial use of estrogen therapy. Biol Sex Differ. 2017;8:33.

26. Hu J, Zhang Z, Shen WJ, Azhar S. Cellular cholesterol delivery, intracellular processing and utilization for biosynthesis of steroid hormones. Nutr Metab. 2010;7:47.

27. Cui J, Shen Y, Li R. Estrogen synthesis and signaling pathways during aging: from periphery to brain. Trends Mol Med. 2013;19:197-209.

28. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al.; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA. 2002;288:321-33.

29. Guo Y, Zhao M, Bo T, et al. Blocking FSH inhibits hepatic cholesterol biosynthesis and reduces serum cholesterol. Cell Res. 2019;29:151-66.

30. Serviente C, Tuomainen TP, Virtanen J, Witkowski S, Niskanen L, Bertone-Johnson E. Follicle-stimulating hormone is associated with lipids in postmenopausal women. Menopause. 2019;26:540-5.

31. Song Y, Wang ES, Xing LL, et al. Follicle-stimulating hormone induces postmenopausal dyslipidemia through inhibiting hepatic cholesterol metabolism. J Clin Endocrinol Metab. 2016;101:254-63.

32. Stevenson JC, Tsiligiannis S, Panay N. Cardiovascular risk in perimenopausal women. Curr Vasc Pharmacol. 2018;17:591-4.

33. Oliver-Williams C, Glisic M, Shahzad S, et al. The route of administration, timing, duration and dose of postmenopausal hormone therapy and cardiovascular outcomes in women: a systematic review. Hum Reprod Update. 2019;25:257-71.

34. Manson JE, Allison MA, Rossouw JE, et al.; WHI and WHI-CACS Investigators. Estrogen therapy and coronary-artery calcification. N Engl J Med. 2007;356:2591-602.

35. Oppermann K, Colpani V, Spritzer PM. Risk factors associated with coronary artery calcification in midlife women: a population-based study. Gynecol Endocrinol. 2019;35:904-8.

36. Anagnostis P, Paschou SA, Katsiki N, Krikidis D, Lambrinoudaki I, Goulis DG. Menopausal hormone therapy and cardiovascular risk: where are we now? Curr Vasc Pharmacol. 2019;17:564-72.

37. Mauvais-Jarvis F, Manson JE, Stevenson JC, Fonseca VA. Menopausal hormone therapy and type 2 diabetes prevention: evidence, mechanisms, and clinical implications. Endocr Rev. 2017;38:173-88.

38. Anagnostis P, Galanis P, Chatzistergiou V, et al. The effect of hormone replacement therapy and tibolone on lipoprotein (a) concentrations in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. Maturitas. 2017;99:27-36.

39. Stuenkel CA, Davis SR, Gompel A, et al. Treatment of symptoms of the menopause: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100:3975-4011.

40. El Khoudary SR, Aggarwal B, Beckie TM, et al. Menopause transition and cardiovascular disease risk: implications for timing of early prevention: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2020;142:506-32.

41. Davis SR, Lambrinoudaki I, Lumsden M, et al. Menopause. Nat Rev Dis Primers. 2015;23:15004.

42. Maas A, Rosano G, Cifkova R, et al. Cardiovascular health after menopause transition, pregnancy disorders, and other gynecologic conditions: a consensus document from European cardiologists, gynecologists, and endocrinologists. Eur Heart J. 2021;42:967-84.

43. Miller VM, Lahr BD, Bailey KR, Heit JA, Harman SM, Jayachandran M. Longitudinal effects of menopausal hormone treatments on platelet characteristics and cell-derived microvesicles. Platelets. 2016;27:32-42.

44. Thomas MP, Potter BVL. The structural biology of oestrogen metabolism. J Steroid Biochem Mol Biol. 2013;137:27-49.

45. Newson L. Menopause and cardiovascular disease. Post Reprod Heal. 2018;24:44-9.

46. Zhu D, Chung HF, Dobson AJ, et al. Age at natural menopause and risk of incident cardiovascular disease: a pooled analysis of individual patient data. Lancet Public Heal. 2019;4:553-64.

47. El Khoudary SR, Thurston RC. Cardiovascular implications of the menopause transition: endogenous sex hormones and vasomotor symptoms. Obstet Gynecol Clin North Am. 2018;45:641-61.

48. Harvey RE, Coffman KE, Miller VM. Women-specific factors to consider in risk, diagnosis and treatment of cardiovascular disease. Women's Heal. 2015;11:239-57.

49. Kalibala J, Pechère-Bertschi A, Desmeules J. Gender differences in cardiovascular pharmacotherapy—the example of hypertension: a mini review. Front Pharmacol. 2020;11:564.

50. Jóźwiak JJ, Studziński K, Tomasik T, et al.; LIPIDOGRAM2015 Investigators. The prevalence of cardiovascular risk factors and cardiovascular disease among primary care patients in Poland: results from the LIPIDOGRAM2015 study. Atheroscler Suppl. 2020;42:15-24.

51. Kannel WB, Hjortland MC, McNamara P, Gordon T. Menopause and risk of cardiovascular disease. The Framingham study. Ann Intern Med. 1976;85:447-52.

52. El Khoudary SR. Gaps, limitations and new insights on endogenous estrogen and follicle stimulating hormone as related to risk of cardiovascular disease in women traversing the menopause: a narrative review. Maturitas. 2017;104:44-53.

53. Anagnostis P, Goulis DG. Menopause and its cardiometabolic consequences: current perspectives. Curr Vasc Pharmacol. 2019;17:543-5.

54. Ji H, Kim A, Ebinger JE, et al. Sex differences in blood pressure trajectories over the life course. JAMA Cardiol. 2020;5:19-26.

55. Lewek J, Bielecka-Dąbrowa A, Maciejewski M, Banach M. Pharmacological management of malignant hypertension. Expert Opin Pharmacother. 2020;21:1189-92.

56. Bielecka-Dabrowa A, Bartlomiejczyk MA, Sakowicz A, Maciejewski M, Banach M. The role of adipokines in the development of arterial stiffness and hypertension. Angiology. 2020;71:754-61.

57. Reckelhoff JF, Fortepiani LA. Novel mechanisms responsible for postmenopausal hypertension. Hypertension. 2004;43:918-23.

58. Paduszyńska A, Sakowicz A, Banach M, Maciejewski M, Dąbrowa M, Bielecka-Dąbrowa A. Cardioprotective properties of leptin in patients with excessive body mass. Ir J Med Sci. 2020;189:1259-65.

59. Anagnostis P, Theocharis P, Lallas K, et al. Early menopause is associated with increased risk of arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis. Maturitas. 2020;135:74-9.

60. Salpeter SR, Walsh JM, Ormiston TM, Greyber E, Buckley NS, Salpeter EE. Meta-analysis: effect of hormone-replacement therapy on components of the metabolic syndrome in postmenopausal women. Diab Obes Metabol. 2006;8:538-54.

61. Ambikairajah A, Walsh E, Cherbuin N. Lipid profile differences during menopause: a review with meta-analysis. Menopause. 2019;26:1327-33.

62. Hallajzadeh J, Khoramdad M, Izadi N, et al. Metabolic syndrome and its components in premenopausal and postmenopausal women: a comprehensive systematic review and meta-analysis on observational studies. Menopause. 2018;25:1155-64.

63. Choi Y, Chang Y, Kim BK, et al. Menopausal stages and serum lipid and lipoprotein abnormalities in middle-aged women. Maturitas. 2015;80:399-405.
64. Franz R, Maturana MA, Magalhaes JA, Moraes RS, Spritzer PM. Central adiposity and decreased heart rate variability in postmenopause: a cross-sectional study. Climacteric J Int Menopause Soc. 2013;16:576-83.

65. Li H, Sun R, Chen Q, et al. Association between HDL-C levels and menopause: a meta-analysis. Hormones. 2021;20:49-59.

66. Kotani K, Sahebkar A, Serban C, et al. Tibolone decreases lipoprotein(a) levels in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis of 12 studies with 1009 patients. Atherosclerosis. 2015;242:87-96.

67. Banach M, Burchardt P, Chlebus K, et al. PoLA/CFPiP/PCS/PSLD/PSD/PSH guidelines on diagnosis and therapy of lipid disorders in Poland 2021. Arch Med Sci. 2021;17:1447-547.

68. Yan XN, Jin JL, Hong LF, et al. Lipoprotein(a) is associated with the presence and severity of new-onset coronary artery disease in postmenopausal women. J Womens Health. 2020;4:503-10.

69. Taneja C, Gera S, Kim SM, Iqbal J, Yuen T, Zaidi M. FSH-metabolic circuitry and menopause. J Mol Endocrinol. 2019;63:R73-80.

70. El Khoudary SR, Aggarwal B, Beckie TM, et al. Menopause transition and cardiovascular disease risk: implications for timing of early prevention: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2020;142:e506-32.

71. Nikolic D, Banach M, Mikhailidis DP, Rizzo M. Can the effects of gender, menopause and ageing on lipid levels be differentiated? Clin Endocrinol. 2016;85:694-5.

72. Dobrowolski P, Prejbisz A, Kuryłowicz A, et al. Metabolic syndrome – a new definition and management guidelines: a joint position paper by the Polish Society of Hypertension, Polish Society for the Treatment of Obesity, Polish Lipid Association, Polish Association for Study of Liver, Polish Society of Family Medicine, Polish Society of Lifestyle Medicine, Division of Prevention and Epidemiology Polish Cardiac Society, “Club 30” Polish Cardiac Society, and Division of Metabolic and Bariatric Surgery Society of Polish Surgeons. Arch Med Sci. 2022;18:1133-56.

73. Banach M, Surma S, Reiner Z, et al. Personalized management of dyslipidemias in patients with diabetes-it is time for a new approach (2022). Cardiovasc Diabetol. 2022;21:263.

74. Culver AL, Ockene IS, Balasubramanian R, et al. Statin use and risk of diabetes mellitus in postmenopausal women in the Women’s Health Initiative. Arch Intern Med. 2012;172:144-52.

75. Katsiki N, Banach M. Statins and the risk of diabetes: the debate. Arch Intern Med. 2012;172:895-6; author reply 896-7.

76. Honigberg MC, Zekavat SM, Aragam K, et al. Association of premature natural and surgical menopause with incident cardiovascular disease. JAMA. 2019;322:2411-21.

77. Paschou SA, Marina LV, Spartalis E, et al. Therapeutic strategies for type 2 diabetes mellitus in women after menopause. Maturitas. 2019;126:69-72.

78. Greendale GA, Sternfeld B, Huang M, et al. Changes in body composition and weight during the menopause transition. JCI Insight. 2019;4:e124865.

79. Voorhuis M, Onland-Moret NC, van der Schouw YT, Fauser BCJM, Broekmans FJ. Human studies on genetics of the age at natural menopause: a systematic review. Hum Reprod Update. 2010;16:364-77.

80. Sarnowski C, Kavousi M, Isaacs S, et al. Genetic variants associated with earlier age at menopause increase the risk of cardiovascular events in women. Menopause. 2018;25:451-7.

81. Palacios S, Stevenson JC, Schaudig K, Lukasiewicz M, Graziottin A: Hormone therapy for first-line management of menopausal symptoms: practical recommendations. Womens Health (Lond). 2019;15(8): e43569.

82. Pahan K. Lipid-lowering drugs. Cell Mol Life Sci. 2006;63:1165-78.

83. Khalil H, Zeltser R. Antihypertensive Medications. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.

84. Thachil J. Antiplatelet therapy - a summary for the general physicians. Clin Med (Lond). 2016;16:152-60.

85. Novelli G, Ciccacci C, Borgiani P, Papaluca Amati M, Abadie E. Genetic tests and genomic biomarkers: regulation, qualification and validation. Clin Cases Miner Bone Metab. 2008;5:149-54.

86. Pala R, Anju VT, Dyavaiah M, Busi S, Nauli SM. Nanoparticle-mediated drug delivery for the treatment of cardiovascular diseases. Int J Nanomedicine. 2020;15:3741-69.

87. Sallam T, Watson KE. Predictors of cardiovascular risk in women. Womens Health (Lond). 2013;9:491-8.

88. Leopold JA, Loscalzo J. Emerging role of precision medicine in cardiovascular disease. Circ Res. 2018;122:1302-15.

DIFERENÇAS DE GÊNEROS NA TERAPÊUTICA DAS DOENÇAS CARDIOVASCULARES: EVIDÊNCIAS E DESAFIOS

Indiorany Augusto Barbosa dos Santos Ferreira;
Bernardo Arantes Neves de Abreu;
Felipe Rafael Pacheco de Souza;
Kelvin Schmoeller Alberton;
Marcos Vinícius Alves Vieira;
Rachel Luz Capuano;
Thyago Emílio Marconi;
Paulo Cézar Louzada de Almeida;
Guilherme Pena Moreira;
Acácio Silva Campos Filho;
Cristiane Perlingeiro Cormack Ferraz

Resumo As doenças cardiovasculares (DCVs) representam a principal causa de mortalidade global, afetando homens e mulheres de maneira distinta. Evidências demonstram que há importantes diferenças de gênero tanto na apresentação clínica quanto na resposta aos tratamentos das DCVs. Estas disparidades envolvem fatores biológicos, como variações hormonais, que influenciam o acesso ao diagnóstico, ao tratamento e à adesão terapêutica. Mulheres tendem a manifestar sintomas atípicos, como fadiga, náuseas e dor torácica difusa, o que pode dificultar o reconhecimento precoce das doenças cardiovasculares e atrasar a intervenção adequada. Além disso, estudos indicam que o tratamento medicamentoso e intervencionista é frequentemente subutilizado em mulheres, que também apresentam maior risco de complicações após procedimentos como a angioplastia ou cirurgia de revascularização miocárdica. Do ponto de vista farmacológico, há variações na farmacocinética e farmacodinâmica de medicamentos cardiovasculares entre os sexos, o que pode influenciar a eficácia e os efeitos adversos das terapias. Essas diferenças ainda são pouco consideradas em protocolos clínicos, que historicamente foram baseados em amostras masculinas. Reconhecer essas desigualdades é essencial para promover equilíbrio no cuidado cardiovascular. Estratégias voltadas à individualização do tratamento, levando em conta as especificidades de gênero, podem melhorar os desfechos clínicos. A inclusão adequada de mulheres em pesquisas clínicas, a capacitação de profissionais de saúde para identificar essas diferenças e a formulação de políticas públicas sensíveis ao gênero são medidas fundamentais para reduzir a mortalidade cardiovascular e garantir uma abordagem terapêutica mais eficaz.

Palavras-chave: Doença cardiovascular. Diferenças entre sexos. Terapêutica. Fatores de gênero. Resposta ao tratamento

1. INTRODUÇÃO

Cada gênero manifesta as doenças cardiovasculares (DCVs) de forma diferente, o que pode afetar significativamente o processo da doença. Essas diferenças podem ser categorizadas em estruturais, biológicas/hormonais, progressão da doença e resposta à terapia e aos resultados. As diferenças estruturais são explicadas pela variação no tamanho do coração entre homens e mulheres. As mulheres têm tamanhos de coração e vasos sanguíneos menores, o que as torna mais propensas a desenvolver placas. As diferenças hormonais em estrogênio, progesterona e testosterona também afetam as DCVs em cada gênero. O estrogênio é protetor para mulheres na pré-menopausa, e uma queda nos seus níveis em mulheres na menopausa aumenta os eventos cardiovasculares[1].

A progressão das DCVs difere significativamente entre cada gênero. Os homens apresentam placas calcificadas, o que causa obstrução de alto grau, enquanto as mulheres têm menos placas calcificadas, mas são mais propensas à ruptura, resultando em doenças generalizadas[2]. Modalidades terapêuticas, como inibidores da ECA, também foram mais eficazes em mulheres do que em homens[3]. Estudos mostraram que a combinação de betabloqueadores/diuréticos é particularmente benéfica em mulheres. Elas, no entanto, são menos propensas a receber tratamentos invasivos para DCVs, como cateterização e revascularização, pois têm maiores taxas de complicações, decorrentes de vasos menores, maior risco de sangramento, doença avançada e comorbidades como diabetes[4].

Hipertensão e doença cerebrovascular também estão associadas a maiores complicações em mulheres. A manifestação e o desenvolvimento de fatores de risco específicos de gênero podem influenciar a eficácia dos tratamentos para DCVs[3]. Por isso, pesquisas adicionais são necessárias para elucidar as distinções estruturais, biológicas e hormonais entre os gêneros para melhorar os resultados terapêuticos para DCVs. A compreensão completa das disparidades de gênero pode aumentar o tratamento de DCVs na prática clínica. A detecção precoce e o gerenciamento apropriado dos fatores de risco específicos de gênero podem ajudar a prevenir ou retardar o início de DCVs e suas complicações[5].

2. PREVALÊNCIA E APRESENTAÇÃO DE DCVS EM DIFERENTES GÊNEROS

A frequência de DCVs varia significativamente entre cada gênero, e diferenças entre homens e mulheres podem ser notadas na prevalência, nos sintomas e resultados de condições cardiovasculares específicas, como doença cardíaca crônica (DCC), acidente vascular cerebral, hipertensão, insuficiência cardíaca e doenças arteriais periféricas. A DCC é mais prevalente em homens do que em mulheres, com uma prevalência de 8,3% e 6,1%, respectivamente. No entanto, após a menopausa, essa diferença diminui entre as mulheres[6].

Mulheres com DCC também apresentam sintomas alterados em comparação aos homens, consistindo em dor torácica atípica, náusea, fadiga e falta de ar, levando a subtratamento. A prevalência de acidente vascular cerebral é maior em mulheres do que em homens, com uma prevalência de 2,7% em homens versus 3,3% em mulheres. As mulheres também apresentam sintomas e prognóstico piores em comparação aos homens. A hipertensão afeta homens e mulheres de forma semelhante, e a prevalência é quase igual em ambos os gêneros. Pesquisas mostraram que esses números variam com base na idade e etnia. A prevalência de pressão alta foi maior em mulheres com idade >65, com uma taxa maior (44%) em mulheres negras[6].

As mulheres também se apresentaram de forma diferente em comparação aos homens, com maiores taxas de hipertensão isolada, o que as tornou mais propensas a DCVs. A insuficiência cardíaca também foi comparável entre ambos os sexos, com uma taxa de prevalência de 3,0 em homens em comparação a 2,0 em mulheres[6]. Uma predisposição maior a desenvolver insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp) ocorre entre as mulheres, enquanto a insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFEr) pode se apresentar mais nos homens[7]. A doença arterial periférica (DAP) é outra DCV mais prevalente em homens do que em mulheres. Mulheres com DAP são mais propensas a ter uma apresentação atípica, com sintomas menos graves[7,8].

3. FATORES BIOLÓGICOS E DIFERENÇAS ENTRE GÊNEROS

Homens e mulheres têm diferenças anatômicas e funcionais significativas em seu sistema cardiovascular. Observa-se que as mulheres têm tamanhos cardíacos e vasos sanguíneos menores e contratilidade ventricular aumentada em relação aos homens. Geralmente, o tamanho do coração em mulheres é 0,25 vezes menor do que em homens. Um coração menor contribui para um ventrículo esquerdo menor, resultando em um volume diastólico final diminuído, além de volume sistólico final e volume sistólico reduzido, o que resulta em um aumento da frequência cardíaca. Devido ao tamanho pequeno do vaso, há um risco aumentado de mortalidade hospitalar em pacientes submetidos a enxerto de revascularização da artéria coronária. Portanto, o gênero desempenha um papel vital na previsão do tamanho dos vasos coronários[9,10].

Devido às discrepâncias na anatomia do coração em homens e mulheres, espera-se por uma resposta cardiovascular apropriada, mas com resultados diferentes[11]. Em condições que provocam uma quantidade significativa de estresse no sistema cardiovascular, como exercícios ou qualquer estresse psicológico, por exemplo, os homens sofrem um aumento na resistência periférica total dos vasos. As mulheres, por sua vez, sentem um aumento na frequência cardíaca. Por isso, casos de pressão arterial elevada em estresse agudo são mais comuns em homens, enquanto desmaios relacionados à hipertensão ortostática ocorrem mais em mulheres[12].

Resultados diferentes quando expostos à mesma quantidade de estresse são causados por diferentes mecanismos do sistema barorreflexo em homens e mulheres. Nas mulheres, a atividade do sistema nervoso simpático diminui, reduzindo a resistência periférica total. Por outro lado, nos homens, a atividade do sistema nervoso simpático aumenta, o que é comprovado pelo aumento dos níveis de norepinefrina plasmática, atribuído ao aumento da resistência periférica total. Portanto, as mulheres são mais vulneráveis à hipotensão ortostática e desmaios quando expostas à mesma quantidade de estresse que os homens[12].

O estrogênio é comprovadamente protetor contra DCVs nas mulheres, devido ao seu efeito antilipídico, que diminui os níveis de LDL, lipoproteína A, homocisteína e fibrinogênio. Ao mesmo tempo, aumenta o HDL e a fibrinólise, atribuído às suas propriedades antioxidantes, melhorando assim a função endotelial. Com isso, mulheres na pré-menopausa têm menor risco de DCVs, e mulheres na pós-menopausa têm maior risco de eventos cardiovasculares causado pela diminuição dos níveis de estrogênio[13].

Ao contrário das mulheres, os homens não enfrentam uma diminuição abrupta nos hormônios sexuais, mas uma redução gradual associada à idade acontece. A testosterona e a desidroepiandrosterona (DHEA) desempenham um papel significativo no aumento dos níveis de HDL e na diminuição dos níveis de triglicerídeos e LDL. Com o aumento da idade, os efeitos diminuem gradualmente, representando assim um risco maior de DCVs[14]. O papel do risco genético em DCVs é maior em mulheres com forte histórico familiar em comparação aos homens. A doença arterial coronariana (DAC) é hereditária, com um componente genético vital. Morte prematura devido a complicações cardiovasculares, como ataque cardíaco, é bastante comum em pacientes que têm um forte histórico paterno em comparação a um histórico materno[15-18].

4. DIFERENÇAS NO ESTILO DE VIDA

Independentemente das características compartilhadas entre ambos os sexos, a significância e o impacto de cada fator de risco variam. O aumento da idade, pressão arterial elevada, colesterol alto e colesterol LDL influenciam muito os homens. No entanto, tabagismo, diabetes, triglicerídeos e níveis de colesterol HDL afetam principalmente as mulheres[10].

5. FATORES DE RISCO TRADICIONAIS

O envelhecimento é um fator significativo, mas varia de acordo com o sexo. Nos homens, o perfil de risco de eventos cardíacos aumenta linearmente ao longo do tempo, e o processo aterosclerótico está em constante evolução, enquanto as mulheres em idade fértil são protegidas da aterosclerose, devido aos efeitos benéficos do estrogênio no sistema cardiovascular. No entanto, a incidência de acidente vascular cerebral é maior entre mulheres na menopausa[19,20].

Muitas análises em larga escala mostraram que a ligação entre o índice de massa corporal (IMC) e a DAC é amplamente idêntica entre homens e mulheres. Por outro lado, o risco de acidente vascular cerebral com aumento do IMC pode ser maior em homens do que em mulheres. Um aumento do IMC de até 5 kg/m2 levou a um risco aumentado de DAC de 1,35 em mulheres e 1,42 em homens e a um risco aumentado de acidente vascular cerebral fatal de 1,30 em mulheres e 1,50 em homens[21]. O tabagismo é uma das causas típicas de DCV, causando quase seis milhões de mortes por ano. Foi descoberto que em idades mais jovens (<50 anos), o tabagismo é mais prejudicial em mulheres do que em homens e está associado a um risco maior de um primeiro infarto agudo do miocárdio (IAM) em mulheres[22]. Isso pode estar relacionado à regulação negativa da vasodilatação dependente de estrogênio da parede endotelial causada pelo cigarro. As DCVs têm uma forte associação com hipertensão e são uma causa essencial de hipertrofia ventricular esquerda, insuficiência cardíaca diastólica e acidente vascular cerebral. A PA sistólica é maior em homens jovens do que em mulheres jovens[23].

O colesterol LDC elevado (LDL-C), por sua vez, tem maior probabilidade de aumentar o risco cardiovascular em homens do que em mulheres. Em contraste, os níveis de colesterol HDL (HDL-C) atuam principalmente em mulheres[24]. De acordo com uma meta-análise, tanto em homens quanto em mulheres, cada redução de mmol/L de colesterol total pode reduzir o risco de mortalidade por DCC, com cerca de metade menor no início da meia-idade (40 a 49 anos), cerca de um terço menor na meia-idade tardia (50 a 69 anos) e cerca de um sexto menor na velhice (70 a 89 anos)[25]. O diabetes aumenta o risco de DCC em três a sete vezes em mulheres e em duas a três vezes em homens[26]. A insuficiência cardíaca também está fortemente relacionada ao diabetes, uma vez que sua prevalência pode causar insuficiência cardíaca (IC) em 40%[27]. A diferença de gênero no risco de IC, mostrada pela primeira vez no Framingham Heart Study, foi que os homens tinham duas vezes mais probabilidade de desenvolver IC, em comparação com cinco vezes em mulheres com a respectiva população não diabética[28].

Além dos fatores de risco tradicionais, existem fatores de risco específicos de gênero exclusivos em mulheres. Menopausa prematura, doenças inflamatórias crônicas, a exemplo lúpus eritematoso sistêmico (LES) e complicações na gravidez, incluindo pré-eclâmpsia, aumentam o risco de DCV. Na pós-menopausa, a incidência de DAC começa a aumentar exponencialmente. Mulheres que sofrem de hipertensão gestacional são mais propensas a desenvolver hipertensão e DCV prematura mais tarde na vida, enquanto as com histórico de pré-

eclâmpsia têm duas vezes mais probabilidade de desenvolver DCC, em comparação com as normotensas durante a gravidez[23].

Diabetes gestacional gera um risco sete a 12 vezes maior de desenvolver diabetes mellitus tipo II (DM2), quando comparadas com mulheres que têm gestações normoglicêmicas. Doenças autoimunes como LES e artrite reumatoide também correspondem a maior risco de defeitos cardíacos congênitos (CHD). Pesquisas mostram que mulheres diagnosticadas com DCV recebem menos triagem e tratamento intensivos em comparação aos homens e são menos programadas para se submeter a procedimentos cardíacos[23].

6. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Diferenças relacionadas ao gênero nas DCVs podem ser representadas por condições como DAC, acidente vascular cerebral e estenose carotídea, insuficiência cardíaca e doenças da aorta.

6.1 Doença cardíaca coronariana

A DAC constitui a principal causa de mortalidade não apenas entre os homens, mas também entre as mulheres, sendo responsável por um terço de todas as mortes femininas[29]. Há alguns anos, no entanto, considerava-se que a DAC afetava tipicamente os homens e a maioria dos estudos médicos sustentava a possibilidade de que o impacto da mama nas mulheres é maior do que a DCV e a DCC. Como resultado, a maioria dos cardiologistas ignorou erroneamente o risco de DCV em mulheres por um longo tempo. A falta de estratégias adequadas de tratamento de DCV para mulheres levou a um aumento alarmante na mortalidade feminina[30].

Estudos clínicos de DAC descobriram que mulheres acometidas são geralmente mais velhas do que homens com DAC e têm uma expressão maior de fatores de risco cardiovascular[31,32]. Em particular, a incidência de DAC fatal é maior em mulheres mais velhas, enquanto a melhora na morbidade e mortalidade por DCC em mulheres jovens (<55 anos) tem sido estagnada[33]. Os homens, por sua vez, geralmente têm uma incidência duas vezes maior de DAC e mortalidade relacionada do que as mulheres, mas a lacuna na morbidade diminui com o aumento da idade, pois as mulheres idosas apresentam maiores incidências de doença cardíaca[34].

6.2 Acidente vascular cerebral e estenose carotídea

Nas sociedades ocidentais, o AVC é uma das principais causas de morte e hospitalização, incluindo AVC hemorrágico e AVC isquêmico[35]. Cerca de 20% dos casos de AVC isquêmico são desencadeados por uma estenose ou oclusão carotídea[36]. Muitos pesquisadores identificaram que as mulheres eram significativamente mais velhas no primeiro AVC, tinham uma incidência maior de AVC acima de 85 anos de idade, menor em todas as outras idades, um risco maior de AVC ao longo da vida em todas as idades e mais incapacidade pós-AVC[37]. Diferenças de gênero nos tipos de AVC também foram observadas, sendo as mulheres mais propensas a ter AVC cardioembólico e os homens são mais propensos a ter AVC lacunar[38].

A estenose carotídea também ocorre com mais frequência em homens do que em mulheres, enquanto o risco de AVC é maior em mulheres[35]. Foi verificado que os homens tiveram maiores efeitos protetores após a endarterectomia carotídea e menores taxas de AVC perioperatório e mortalidade[37]. As diferenças de gênero nos resultados do reparo carotídeo podem ser causadas por diferenças biológicas, anatômicas – menor diâmetro do vaso em mulheres – ou hormonais e desenvolvimento de longo prazo de alterações ateroscleróticas em mulheres e diferentes padrões de placa[36].

6.3 Insuficiência cardíaca

A insuficiência cardíaca (IC) e suas sequelas são grandes problemas de saúde mundial[39]. De acordo com a American Heart Association (AHA) Heart Disease and Stroke Statistics, entre 5,1 milhões de casos de insuficiência cardíaca, 52,9% eram homens e 47,1% eram mulheres. Atualmente, cerca de três milhões de mulheres adultas americanas, com 20 anos ou mais, sofrem de insuficiência cardíaca. Embora tanto homens quanto mulheres possam manifestar IC, as mulheres são mais propensas e têm maiores taxas de hospitalização e mortalidade[40]. O tipo de IC difere entre homens e mulheres, enquanto as mulheres são menos propensas a ter frações de ejeção reduzidas[41,42]. A etiologia da insuficiência cardíaca também pode variar entre os gêneros, com as mulheres sendo menos propensas a ter DAC como causa provável[43]. Dados do Framingham Heart Study indicam que a sobrevida mediana associada à IC

sintomática varia de acordo com o gênero, com valores relatados de 1,7 anos para homens e 3,2 anos para mulheres[44].

6.4 Doença aórtica

O aneurisma da aorta abdominal (AAA) é uma doença aórtica típica, caracterizada pela expansão irreversível e enfraquecimento da aorta abdominal[45]. A patogênese do AAA é complexa e envolve uma variedade de fatores de risco, incluindo tabagismo, idade e aterosclerose complexa, sendo o sexo masculino a principal causa, pois a prevalência para os homens é cerca de 4 a 6 vezes maior que a das mulheres[46-48].

Estudos epidemiológicos, no entanto, mostraram diferenças de gênero no desenvolvimento e progressão do AAA, ou seja, as mulheres correm maior risco de ruptura do aneurisma e maior morbidade após reparo cirúrgico[47,49]. Os dados também mostraram que após a menopausa, as mulheres não estão mais protegidas por hormônios e o risco de AAA aumenta[50]. Semelhante a outras DVCs, o aumento da idade, o sexo masculino e o tabagismo são fatores de risco importantes para AAA[51]. Além disso, o AAA está associado à hipertensão pré-existente, hiperlipidemia e DCV[52].

7. POSSÍVEIS CAUSAS DAS DIFERENÇAS ENTRE HOMENS E MULHERES

Existem muitas causas possíveis para as diferenças de gênero nas DCV, que podem ser classificadas em fatores comuns e fatores específicos das mulheres.

7.1 Fatores comuns

Embora mulheres e homens compartilhem a maioria dos fatores de risco clássicos, a significância e a ponderação relativa desses fatores são diferentes. Alguns pesquisadores documentaram que a idade, a hipertensão, o colesterol total e o colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL) têm grande influência nos homens. Mas o tabagismo, o diabetes, os níveis de triglicerídeos e de colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL) têm efeito principalmente nas mulheres[30].

7.2 Envelhecimento

A DVC tem uma correlação significativa com a idade, mas varia em gênero. Nos homens, o perfil de risco de DCV aumenta linearmente ao longo do tempo e o processo aterosclerótico está em constante evolução. Como o estrogênio tem um efeito benéfico no sistema cardiovascular, as mulheres durante a idade fértil podem ser protegidas da aterosclerose[30]. Porém, a incidência de AVC entre mulheres na menopausa aumenta significativamente e a prevalência de hipertensão em mulheres com mais de 75 anos também é maior do que a dos homens[36]. Mulheres e homens, portanto, apresentam características cardiovasculares semelhantes, mas o risco específico da idade é aparentemente menor em mulheres antes da menopausa[29].

7.3 Hipertensão

A hipertensão está fortemente associada à DCV e é uma causa importante de hipertrofia ventricular esquerda, insuficiência cardíaca (diastólica) e acidente vascular cerebral. Uma tendência diferente foi observada sobre a pressão arterial (PA) sistólica e diastólica entre os sexos. A PA sistólica é maior em homens jovens em comparação com mulheres jovens. De fato, em homens jovens a forma mais frequente de hipertensão é a hipertensão sistólica isolada[53].

7.4 Colesterol

O colesterol total é um importante fator de risco cardiovascular tanto para homens quanto para mulheres, mas o colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) elevado tem maior probabilidade de aumentar o risco cardiovascular em homens do que em mulheres, enquanto os níveis de colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL-C) atuam principalmente em mulheres[30].

A prevalência de colesterol total elevado é semelhante entre os sexos[54]. Dados de uma meta-análise identificaram que, tanto em homens como em mulheres, cada redução de 1 mmol/L no colesterol total pode reduzir o risco de mortalidade por DAC por cerca da metade menor no início da meia-idade (40 a 49 anos), cerca de um terço menor no final da meia-idade (50 a 69 anos) e cerca de um sexto menor na velhice (70 a 89 anos)[55].

O LDL-C tem uma influência maior nos homens do que nas mulheres[30]. Em idade jovem (<50 anos), as mulheres correm menor risco de sofrer de hipercolesterolemia do que os homens.

Porém, o nível de LDL-C aumenta em 14% durante a menopausa[56]. Mulheres com mais de 65 anos têm uma média de LDL-C mais alta do que os homens. Por isso, é importante reavaliar o perfil lipídico após a menopausa e encontrar um limiar pré-menopausa. Além disso, evidências sustentam que o uso de estatinas para reduzir o LDL-C pode reduzir o risco de DAC subsequente[57]. Foi demonstrado que o HDL-C reduzido é responsável por DAC em mulheres jovens e idosas e prevê mais mortalidade por DAC em mulheres do que em homens[30]. O Framingham Heart Study, por sua vez, mostrou que um HDL-C baixo implica um risco maior de DAC em mulheres do que em homens[58].

7.5 Tabagismo

O tabagismo é uma das causas típicas de DVCs, causando quase 6 milhões de mortes por ano[59]. Foi observado que em idades mais jovens (<50 anos) o tabagismo é mais prejudicial nas mulheres do que nos homens, com um impacto negativo maior do mesmo número de cigarros fumados por dia[60]. Dados de um estudo dinamarquês mostraram, pela primeira vez, a associação entre tabagismo e risco de DCV era maior nas mulheres do que nos homens, ao constatar que mulheres que fumam tinham um risco 50% maior de DCC do que no homens[61].

O tabagismo também está associado a um risco maior de um primeiro infarto agudo do miocárdio (IAM) nas mulheres do que nos homens, possivelmente devido ao fato de o cigarro causar uma regulação negativa da vasodilatação dependente de estrogênio na parede endotelial[62]. O fardo estimado de doenças relacionadas ao tabagismo pode ser maior nas mulheres do que nos homens, não por causa apenas da alterações do papel do tabagismo na sociedade, mas também devido a uma associação potencialmente maior entre o tempo do tabagismo e o risco de DCV nas mulheres[63,64].

7.6 Peso corporal

Muitos estudos comprovaram a relação existente entre peso corporal e DCVs. Análises em larga escala identificaram que a associação entre o índice de massa corporal (IMC) e a DAC é a mesma entre homens e mulheres[65]. Porém, o risco de acidente vascular cerebral associado a aumentos no IMC pode ser maior em homens do que em mulheres[66]. Na Prospective Studies Collaboration, cada aumento de 5 kg/m2 no IMC foi associado a um risco aumentado de DAC de 1,35 em mulheres e 1,42 em homens e a um risco aumentado de acidente vascular cerebral fatal de 1,30 em mulheres e 1,50 em homens[67].

7.7 Diabetes mellitus

O diabetes mellitus eleva o risco de DAC de três a sete vezes nas mulheres e de duas a três vezes nos homens[68]. Resultados de meta-análise demonstraram que mulheres com diabetes mellitus tinham um risco 50% maior de DAC fatal em comparação a homens com diabetes mellitus. As causas da maior mortalidade nas mulheres são multifatoriais e podem estar relacionadas com uma carga mais pesada de fatores de risco, mais envolvimentos em fatores inflamatórios, menor tamanho dos vasos coronários, sendo o tratamento da diabetes mellitus nas mulheres geralmente menos positivo[69].

A IC também está fortemente relacionada com o diabetes mellitus, uma vez que a presença da doença aumenta o risco de IC em 40%[70]. A diferença de gênero no risco de IC, mencionada pela primeira vez no Framingham Heart Study, indicou que os homens tinham duas vezes mais probabilidades de ter IC e as mulheres cinco vezes. A causa potencial do aumento do risco de IC em mulheres com diabetes não é totalmente compreendida, mas considera-se que esteja relacionada com as diferenças de gênero no diagnóstico e tratamento da DAC[71].

8. FATORES DE RISCO ESPECÍFICOS DAS MULHERES

Para as mulheres, a DCV também é ocasionada por alguns fatores de risco específicos femininos, conforme descrito a seguir.

8.1 Distúrbios endócrinos reprodutivos

Os hormônios sexuais exercem efeito significativo no sistema cardiovascular e estudos têm demonstrado que a disfunção hormonal está associada a um risco aumentado de aterosclerose e eventos de DCC, sendo a síndrome dos ovários policísticos e a menopausa são condições intimamente relacionadas às alterações dos hormônios sexuais[72].

A síndrome do ovário policístico (SOP) é a doença endócrina mais comum em mulheres e cerca de 5% a 10% das mulheres em idade reprodutiva são afetadas[54]. A SOP é caracterizada pela produção excessiva de andrógenos que leva à disfunção ovariana e é frequentemente

acompanhada por resistência à insulina[73]. Um estudo de avaliação da síndrome isquêmica feminina verificou que participantes na pós-menopausa e com SOP têm um maior agrupamento de fatores de risco e uma taxa de eventos adversos de DAC[74]. Mulheres com SOP são propensas a DM2, hipertensão crônica e dislipidemia[75]. Em uma meta-análise, Moran et al[76] constataram que o risco relativo (RR) da síndrome metabólica associada à SOP foi triplicado. Além disso, evidências de um risco cardiovascular aumentado em mulheres com SOP são limitadas e ainda precisam ser confirmadas[77].

A menopausa, por sua vez, marca uma transição da vida reprodutiva para a não reprodutiva e está associada a várias alterações biológicas no sistema endócrino associadas à saúde cardiovascular[54]. A idade da menopausa foi afetada por alterações no estrogênio e androgênio e relacionada a diferenças no risco de DCV. Atsma et al[78], em meta-análise, puderam verificar que a menopausa em mulheres com menos de 50 anos de idade estava correlacionada independentemente com DCV, assim como a menopausa precoce causada pela remoção cirúrgica dos ovários. A menopausa muito precoce (<40 anos), agora conhecida como insuficiência ovariana primária (IOP), ocorre em 1% a 2% das mulheres[79]. A IOP é caracterizada pela privação precoce do conjunto de folículos ovarianos, levando à amenorreia, infertilidade e privação prolongada de estrogênio e androgênio. Estudos descobriram que a IOP estava associada à DAC e à DCV total. Porém, não há uma ligação consistente entre o POI e o risco de acidente vascular cerebral a longo prazo[80].

8.2 Complicações na gravidez

A gravidez representa um grande desafio para o sistema cardiovascular da mãe e as complicações relacionadas a esse período são frequentemente resultado da incapacidade das mulheres de se adaptarem às alterações vasculares e metabólicas que surgem[81].

O distúrbio hipertensivo da gravidez, especialmente a hipertensão induzida pela gravidez e a pré-eclâmpsia, ocorrem em 2% a 10% das mulheres e estão intimamente associados ao risco futuro de DCV materna[82]. Na meta-análise de Bellamy et al[83], a pré-eclâmpsia foi associada à DCC com RR de 2,1 em comparação com mulheres com pressão arterial normal durante a gravidez. Os atores também relataram que mulheres com histórico de hipertensão induzida pela gravidez correm um risco maior de hipertensão e DCV de início precoce mais tarde na vida. Em mulheres após pré-eclâmpsia, o risco de DCC futura é o dobro do que o de mulheres com pressão arterial normal durante a gravidez, onde a pré-eclâmpsia foi definida como hipertensão (≥140/90 mmHg) e proteinúria (≥0,3 g/24 h) após 20 semanas de gestação.

A diabetes mellitus gestacional (DMG), com uma prevalência de 3% a 5% de todas as gestações, está igualmente associada a uma maior probabilidade de DCV[84]. Este risco parece ser principalmente mediado pelo desenvolvimento de DM2[54]. Em comparação com mulheres com glicemia normal, o risco relativo de desenvolver DM2 em mulheres com diabetes gestacional é ainda 7 a 12 vezes maior, segundo dados de outra meta-análise, que estimou que mulheres que tiveram diabetes gestacional tiveram um RR ao longo da vida de 7,4, em comparação com mulheres com glicemia normal[85].

Importante mencionar que o histórico de hipertensão durante a gravidez também está associado a um risco aumentado de DM2. Em um estudo em larga escala sobre hipertensão em gestantes dinamarquesas, Lykke et al[86] estimaram que o para DM2 foi de 3,1 após PIH, 3,5 após pré-eclâmpsia leve e 3,7 após pré-eclâmpsia grave. Por isso, o risco de longo prazo de DM2 parece depender da gravidade da hipertensão durante a gravidez. Geralmente, as alterações vasculares e metabólicas causadas pela gravidez são de curto prazo, mas os efeitos no sistema cardiovascular podem ser de longo prazo. A interação entre complicações da gravidez e o sistema cardiovascular, portanto, exige mais pesquisa e exploração[54].

9. TRATAMENTO, PREVENÇÃO E GESTÃO

As diferenças de gênero normalmente são generalizadas no desenvolvimento e na progressão de várias DCV. Por isso, é importante considerar o impacto de gênero na prevenção, no diagnóstico e no tratamento das DCVs. Os tratamentos de algumas doenças levaram em consideração as diferenças entre os gêneros. Por exemplo, já em 1999, a AHA desenvolveu as primeiras recomendações clínicas específicas para mulheres para prevenção de DCV, o que levou a uma maior conscientização sobre o seu risco e a uma melhor gestão dos seus fatores de risco e de seu tratamento em mulheres[87].

Porém, na maioria das DCVs não é considerado a diferença entre os gêneros para definir critérios diagnósticos e limiares cirúrgicos, o que pode levar a resultados precários de DCV

em mulheres. Na realidade, as características dos distúrbios relacionados à gravidez são uma oportunidade para uma melhor avaliação e prevenção do risco cardiovascular, que deve ser incorporada nas diretrizes mais recentes para prevenção de DCC em mulheres[88]. Essa diferença também é de grande importância na farmacocinética e na farmacodinâmica, pois está relacionada à eficácia e aos efeitos colaterais dos medicamentos. Da mesma forma, a formação de enzimas e a compatibilidade de medicamentos também variam de acordo com o gênero[89].

Além disso, é necessário considerar que as DCVs são causadas por múltiplos fatores, como estilo de vida, ambiente, gene, hemodinâmica, e assim também a diferença de gênero. Estudos anteriores também observaram diferenças em DCV em diferentes raças. Cada fator pode desempenhar papéis junto com um ou vários outros fatores que precisam ser esclarecidos por mais estudos[90,91].

10. INTERVENÇÕES CIRÚRGICAS

Homens e mulheres têm os mesmos benefícios da intervenção coronária percutânea (ICP). Porém, as mulheres apresentam mais eventos de IM e sangramento periprocedimental após esse procedimento. Os sintomas residuais de angina pós-intervenção estão mais frequentemente presentes em mulheres do que em homens, principalmente por causa de mais anormalidades coronárias funcionais e padrões difusos de aterosclerose. O uso de acesso transradial para intervenções coronárias geralmente reduz as complicações de sangramento periprocedimental. Mas, esse método não muda o cenário em mulheres e é mais desafiador devido ao lúmen estreito ou artéria radial e maior tendência ao espasmo[92].

Em um estudo acompanhamento de três anos do estudo FAME 3, a ICP guiada por reserva de fluxo fracionada com stents farmacológicos de geração atual não mostra nenhuma diferença na incidência de morte, IM ou acidente vascular cerebral em comparação com o enxerto de revascularização da artéria coronária (CABG)[93]. No entanto, a FFR-PCI melhorou um pouco os resultados, e os valores de FFR são maiores em mulheres. Procedimentos como a terapia de ressincronização cardíaca (CRT) usada para o tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca com atraso de condução também têm alguns resultados específicos de gênero. Poucos estudos mostram que as mulheres experimentam benefícios mais significativos, independentemente de fatores como duração do complexo QRS e características basais[92].

Uma análise da International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT) mostra que as mulheres sobrevivem menos após o implante de um dispositivo, como um dispositivo de assistência ventricular. Os resultados indicaram que a causa é o encaminhamento tardio das mulheres para as clínicas. Em outros casos de transplante, como transplantes cardíacos, as mulheres desempenham um papel importante como doadoras em vez de receptoras, sendo submetidas a transplantes cardíacos com menos frequência do que os homens, principalmente devido ao viés de encaminhamento[92].

Em casos de implante de válvula aórtica transcateter (TAVI), embora a mortalidade e as complicações periprocedimentais sejam maiores em mulheres, as taxas de sobrevivência também são mais elevadas. Mulheres hipertensas têm vários achados críticos como parte dos resultados do tratamento. As chances de hipertrofia residual e resposta reduzida à terapia médica são maiores em mulheres do que em homens. Mulheres hipertensas desenvolvem rigidez vascular e miocárdica à medida que envelhecem. Todos esses fatores aumentam o risco de desenvolver insuficiência cardíaca congestiva e AVCs três vezes mais em mulheres do que em homens[92].

10.1 Resultados e prognóstico

Um estudo encontrou uma diferença significativa entre homens e mulheres em seguir planos pós-alta, após o diagnóstico e tratamento de síndrome coronariana aguda, revelando que as mulheres eram menos aderentes à frequência à reabilitação cardíaca após seis meses de alta quando comparadas aos homens. Além disso, o uso de medicamentos de prevenção secundária foi o mesmo entre ambos os sexos. Descobriu-se que as mulheres tinham mais eventos cardiovasculares adversos importantes, como IM, derrame e insuficiência cardíaca, quando comparadas aos homens. Porém, não houve diferença significativa entre eles nas taxas de morte por todas as causas após seis meses e 12 meses após a alta hospitalar[93].

O papel dos estrogênios em mulheres foi avaliado para avaliar a existência de algum efeito protetor no sistema cardiovascular, especificamente no endotélio vascular. O estrogênio é um fator essencial no desenvolvimento de DAC em mulheres, que, em média, são mais velhas do que os homens no momento do início das DCVs. Foi sugerido que, à medida que a frequência de sintomas depressivos aumentava em mulheres, a vantagem, ou seja, os efeitos protetores do

estrogênio, diminuíam. Considera-se, nesse caso, que o bem-estar emocional pode ser um aspecto potencial para prevenir e melhorar quaisquer resultados em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, especialmente em casos de mulheres[94,95].

Sobre os resultados neurológicos, as mulheres eram menos propensas a ter um excelente prognóstico neurológico na alta hospitalar e após seis meses de parada cardíaca. A imagem neurológica e outros testes neurofisiológicos foram semelhantes entre ambos os sexos. Além disso, as mulheres tinham maior probabilidade de passar pela retirada da terapia de suporte de vida quando comparadas aos homens[96]. Um estudo também constatou que mulheres com prognóstico neurológico ruim, após uma parada cardíaca, tinham menores taxas de sobrevivência da admissão à alta quando comparadas aos homens[97].

O prognóstico da ICP, após parada cardíaca extra-hospitalar, não foi significativamente diferente entre homens e mulheres. Também foi demonstrado que as mulheres têm menos probabilidade de receber intervenções pós-admissão, incluindo ICP e angiografia coronária, levando à baixa sobrevivência em mulheres pós-parada cardíaca extra-hospitalar. Para melhorar esse resultado, novos insights sobre o gerenciamento são direcionados para reduzir a diferença entre homens e mulheres em relação ao prognóstico após uma parada cardíaca extra-hospitalar[97]. Além disso, foi verificado em um estudo que as disparidades de assistência médica, bem como a mortalidade, podem ser melhoradas em mulheres com infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (STEMI), por meio do desenvolvimento de protocolos e sistemas de tratamento em unidades de saúde. Portanto, um sistema ICP STEMI, juntamente com o protocolo STEMI padronizado e com as disparidades de tratamento reduzidas entre homens e mulheres, indicaram que o fato de ser mulher pode não ser um preditor de mortalidade[95].

REFERÊNCIAS

1. Campbell KR. Women and cardiovascular disease: addressing disparities in care. 2015. Disponível em: https://www.hmpgloballearningnetwork.com/site/eplab/perspectives/women-and-cardiovascular-disease-addressing-disparities-care?utm_medium=email&utm_source=transaction.

2. Wentzel JJ, Papafaklis MI, Antoniadis AP, et al. Sex-related differences in plaque characteristics and endothelial shear stress related plaque-progression in human coronary arteries. Atherosclerosis. 2022;342:9-18.

3. Seeland U, Regitz-Zagrosek V. Sex and gender differences in cardiovascular drug therapy. Handb Exp Pharmacol. 2012:211-36.

4. Wassertheil-Smoller S, Psaty B, Greenland P, et al. Association between cardiovascular outcomes and antihypertensive drug treatment in older women. JAMA. 2004;292:2849-59.

5. Pilote L, Dasgupta K, Guru V, et al. A comprehensive view of sex-specific issues related to cardiovascular disease. CMAJ. 2007;176:S1-44.

6. Mosca L, Barrett-Connor E, Wenger NK. Sex/gender differences in cardiovascular disease prevention: what a difference a decade makes. Circulation. 2011;124:2145-54.

7. Humphries KH, Izadnegahdar M, Sedlak T, et al. Sex differences in cardiovascular disease - impact on care and outcomes. Front Neuroendocrinol. 2017;46:46-70.

8. den Ruijter HM, Haitjema S, Asselbergs FW, Pasterkamp G. Sex matters to the heart: a special issue dedicated to the impact of sex-related differences of cardiovascular diseases. Atherosclerosis. 2015;241:205-7.

9. De Smedt D, De Bacquer D, De Sutter J, et al. The gender gap in risk factor control: effects of age and education on the control of cardiovascular risk factors in male and female coronary patients. The EUROASPIRE IV study by the European Society of Cardiology. Int J Cardiol. 2016;209:284-90.

10. Regitz-Zagrosek V, Gebhard C. Gender medicine: effects of sex and gender on cardiovascular disease manifestation and outcomes. Nat Rev Cardiol. 2023;20:236-47.

11. Prajapati C, Koivumäki J, Pekkanen-Mattila M, Aalto-Setälä K. Sex differences in heart: from basics to clinics. Eur J Med Res. 2022;27:241.

12. Cardiac differences between women and men. Modern Heart and Vascular. 2023. Disponível em: https://www.modernheartandvascular.com/cardiac-differences-between-women-and-men/.

13. Rossouw J. Hormones, genetic factors, and gender differences in cardiovascular disease. Cardiovasc Res. 2002;53:550-7.

14. Muller M, van der Schouw YT, Thijssen JH, Grobbee DE. Endogenous sex hormones and cardiovascular disease in men. J Clin Endocrinol Metab. 2003;88:5076-86.

15. Huang Y, Hui Q, Gwinn M, Hu YJ, Quyyumi AA, Vaccarino V, Sun YV. Sexual differences in genetic predisposition of coronary artery disease. Circ Genom Precis Med. 2021;14:e003147.

16. Connelly PJ, Azizi Z, Alipour P, Delles C, Pilote L, Raparelli V. The importance of gender to understand sex differences in cardiovascular disease. Can J Cardiol. 2021;37:699-710.

17. O'Neil A, Scovelle AJ, Milner AJ, Kavanagh A. Gender/sex as a social determinant of cardiovascular risk. Circulation. 2018;137:854-64.

18. Cheong AT, Tong SF, Chinna K, Khoo EM, Liew SM. Gender differences in factors influencing intention to undergo cardiovascular disease health checks: a cross-sectional survey. PLoS One. 2020;15:e0239679.

19. Möller-Leimkühler AM. Gender differences in cardiovascular disease and comorbid depression. Dialogues Clin Neurosci. 2007;9:71-83.

20. Stoberock K, Debus ES, Atlihan G, Daum G, Larena-Avellaneda A, Eifert S, Wipper S. Gender differences in patients with carotid stenosis. Vasa. 2016;45:11-6.

21. Peters SA, Woodward M, Lam TH, et al. Sex disparities in risk and risk factors for ischemic heart disease in the Asia-Pacific region. Eur J Prev Cardiol. 2014;21:639-46.

22. Maas AH, Appelman YE. Gender differences in coronary heart disease. Neth Heart J. 2010;18:598-602.

23. Galiuto L, Locorotondo G. Gender differences in cardiovascular disease. J Integr Cardiol. 2015;1:10.

24. Lewington S, Whitlock G, et al. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure. Lancet. 2008;370:1829-39.

25. Kanaley JA, Colberg SR, Corcoran MH, et al. Exercise/physical activity in individuals with type 2 diabetes: a consensus statement from the American College of Sports Medicine. Med Sci Sports Exerc. 2022;54:353-68.

26. Movahed MR, Hashemzadeh M, Jamal M. Increased prevalence of ventricular fibrillation in patients with type 2 diabetes mellitus. Heart Vessels. 2007;22:251-3.

27. Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. Am J Cardiol. 1974;34:29-34.

28. Gurunathan S, Shanmuganathan M, Chopra A, et al. Comparative effectiveness of exercise electrocardiography versus exercise echocardiography in women presenting with suspected coronary artery disease: a randomized study. Eur Heart J Open. 2023;3:oead053.

29. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, Albus C, Benlian P, Boysen G, Cifkova R. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The fifth joint task force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Lakartidningen 2012;19:403–88.

30. Galiuto L, Locorotondo G. Gender differences in cardiovascular disease. Journal of Integrative Cardiology 2015;1:20–2.

31. Hochman JS, Tamis JE, Thompson TD, Weaver WD, White HD, Van FDW, Aylward P, Topol EJ, Califf RM. Sex, clinical presentation, and outcome in patients with acute coronary syndromes. Global use of strategies to open occluded coronary arteries in acute coronary syndromes IIb investigators. N Engl J Med 1999;341:226–32.

32. Vaccarino V, Parsons L, Every NR, Barron HV, Krumholz HM. Sex-based differences in early mortality after myocardial infarction. National Registry of Myocardial Infarction 2 Participants. N Engl J Med 1999;341:217–25.

33. Garcia M, Mulvagh SL, Bairey Merz CN, Buring JE, Manson JE. Cardiovascular disease in women: clinical perspectives. Circ Res 2016;118:1273.

34. Kannel WB. Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: a 26-year follow-up of the Framingham population. Am Heart J 1986;111(2):383–90.

35. Appelros P, Stegmayr B, Terent A. Sex differences in stroke epidemiology: a systematic review. Stroke 2009;40:1082–90.

36. Stoberock K, Debus ES, Gülsen A, Günther D, Larena-Avellaneda A, Eifert S, Wipper S. Gender differences in patients with carotid stenosis. Vasa Zeitschrift für Gefäßkrankheiten 2016;45:11.
37. Petrea RE, Beiser AS, Sudha S, Margaret KH, Kase CS, Wolf PA. Gender differences in stroke incidence and poststroke disability in the Framingham heart study. Stroke 2009;40:1032–7.

38. Appelros P, Stegmayr B, Terent A. Sex differences in stroke epidemiology. Stroke 2009;40:1082–90.

39. Crabbe DL, Konstantina D, Srivani A, Andreas Z, Gaughan JP, Houser SR, Margulies KB. Gender differences in post-infarction hypertrophy in end-stage failing hearts. J Am Coll Cardiol 2003;41:300–6.

40. Members WG, Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, Das SR, De FS, Després JP. Heart disease and stroke statistics-2016 update: a report from the American Heart Association. Circulation 2016;133:e38.

41. Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Evans JC, Reiss CK, Levy D. Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction: prevalence and mortality in a population-based cohort. J Am Coll Cardiol 1999;33:1948–55.

42. Komajda M, Follath F, Swedberg K. The EuroHeart Failure survey programme – a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis. ACC Curr J Rev 2003;12:61-61.

43. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. J Am Coll Cardiol 1993;22:6A.

44. Ho KK, Anderson KM, Kannel WB, Grossman W, Levy D. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects. Circulation 1993;88:107–15.

45. Thompson RW, Geraghty PJ, Lee JK. Abdominal aortic aneurysms: basic mechanisms and clinical implications. Curr Probl Surg 2002;39:110–230.

46. Lederle FA, Johnson GR, Wilson SE, Chute EP, Hye RJ, Makaroun MS, Barone GW, Bandyk D, Moneta GL, Makhoul RG. The aneurysm detection and management study screening program: validation cohort and final results. Aneurysm Detection and Management Veterans Affairs Cooperative Study Investigators. Arch Intern Med 2000;160:1425–30.

47. Katz DJ, Stanley JC, Zelenock GB. Gender differences in abdominal aortic aneurysm prevalence, treatment, and outcome. J Vasc Surg 1997;25:561–8.

48. Singh K, Bønaa KH, Jacobsen BK, Bjørk L, Solberg S. Prevalence of and risk factors for abdominal aortic aneurysms in a population-based study: the Tromsø study. Am J Epidemiol 2001;154:236.

49. Skibba AA, Evans JR, Hopkins SP, Yoon HR, Katras T, Kalbfleisch JH, Rush DS. Reconsidering gender relative to risk of rupture in the contemporary management of abdominal aortic aneurysms. J Vasc Surg 2015;62:1429–36.

50. Villard C, Swedenborg J, Eriksson P, Hultgren R. Reproductive history in women with abdominal aortic aneurysms. J Vasc Surg 2011;54:341–345.e2.

51. George J, Rapsomaniki E, Pujades-Rodriguez M, Shah AD, Denaxas S, Herrett E, Smeeth L, Timmis A, Hemingway H. How does cardiovascular disease first present in women and men? Incidence of 12 cardiovascular diseases in a contemporary cohort of 1,937,360 people. Circulation 2015;132:1320–8.

52. Kent KC, Zwolak RM, Egorova NN, Riles TS, Manganaro A, Moskowitz AJ, Gelijns AC, Greco G. Analysis of risk factors for abdominal aortic aneurysm in a cohort of more than 3 million individuals. J Vasc Surg 2010;52:539–48.

53. Burt VL, Whelton P, Roccella EJ, Brown C, Cutler JA, Higgins M, Horan MJ, Labarthe D. Prevalence of hypertension in the US adult population. Results from the third national health and nutrition examination survey, 1988-1991. Hypertension 1995;25:305–13.

54. Appelman Y, van Rijn BB, Ten Haaf ME, Boersma E, Peters SA. Sex differences in cardiovascular risk factors and disease prevention. Atherosclerosis 2015;241:211–8.

55. Sarah L, Gary W, Robert C, Paul S, Jonathan E, Jim H, Nawab Q, Richard P, Rory C. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. Lancet 2007;370:1829–39.

56. Abbey M, Owen A, Suzakawa M, Roach P, Nestel PJ. Effects of menopause and hormone replacement therapy on plasma lipids, lipoproteins and LDL-receptor activity. Maturitas 1999;33:259.

57. Laslett LJ, Peter A, Clark BA, Drozda JP, Frances S, Wilson SR, Chris P, Menolly H. The worldwide environment of cardiovascular disease: prevalence, diagnosis, therapy, and policy issues: a report from the American College of Cardiology. J Am Coll Cardiol 2012;60:S1–49.

58. Kannel WB, Castelli WP, Gordon T, McNamara PM. Serum cholesterol, lipoproteins, and the risk of coronary heart disease: the Framingham study. Ann Intern Med 1971;74:1.

59. Organization WH. Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. 2013.

60. Grundtvig M, Hagen TP, German M, Reikvam A. Sex-based differences in premature first myocardial infarction caused by smoking: twice as many years lost by women as by men. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2009;16:174–9.

61. Prescott E, Hippe M, Schnohr P, Hein HO, Vestbo J. Smoking and risk of myocardial infarction in women and men: longitudinal population study. BMJ 1998;316:1043–7.

62. Vanhoutte PM, Shimokawa H, Tang EHC, Feletou M. Endothelial dysfunction and vascular disease. Acta Physiol 2009;196:193–222.

63. Giovino GA, Mirza SA, Samet JM, Gupta PC, Jarvis MJ, Neeraj B, Richard P, Witold Z, Jason H, Jeremy M. Tobacco use in 3 billion individuals from 16 countries: an analysis of nationally representative cross-sectional household surveys. Lancet 2012;380:668–79.

64. Lopez AD, Collishaw NE, Piha T. A descriptive model of the cigarette epidemic in developed countries. Tob Control 1994;3:242–7.

65. Wormser D, Kaptoge S, Di AE, Wood AM, Pennells L, Thompson A, Sarwar N, Kizer JR, Lawlor DA, Nordestgaard BG. Separate and combined associations of body-mass index and abdominal adiposity with cardiovascular disease: collaborative analysis of 58 prospective studies. Chinese Journal of the Frontiers of Medical Science 2011;377:1085.

66. Whitlock Lewington G, Sherliker S, Clarke P, Emberson R, Halsey J, Qizilbash J, Collins N, Peto R, Lewington R. Body-mass index and cause-specific mortality in 900,000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. Lancet 2009;373:1083–96.

67. Peters SA, Woodward M, Lam TH, Fang X, Suh I, Ueshema H, Dobson AJ, Grobbee DE, Huxley RR. Asia-Pacific Cohort Studies C. Sex disparities in risk and risk factors for ischemic heart disease in the Asia-Pacific region. Eur J Prev Cardiol 2014;21:639–46.

68. Spelsberg A, Manson JE. Physical activity in the treatment and prevention of diabetes. Compr Ther 1995;21:559–62.

69. Huxley R, Epidemiologist S, Barzi F, Fellow SR, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. BMJ 2006;332:73–6.

70. Nichols GA, Gullion CM, Koro CE, Ephross SA, Brown JB. The incidence of congestive heart failure in type 2 diabetes: an update. Diabetes Care 2004;27:1879.

71. Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. Am J Cardiol 1974;34:29–34.

72. Ridker PM, Eleanor D, Fonseca FAH, Jacques G, Gotto AM, Kastelein JJP, Wolfgang K, Peter L, Lorenzatti AJ, Macfadyen JG. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. N Engl J Med 2008;11:2195–207.

73. Bouchard P, Fauser BC. PCOS: an heterogeneous condition with multiple faces for multiple doctors. Eur J Endocrinol 2014;171:1–2.

74. Setji TL, Brown AJ. Polycystic ovary syndrome: diagnosis and treatment. Am J Med 2014;127:912–9.

75. Daan NMP, Louwers YV, Koster MPH, Eijkemans MJC, Rijke YBD, Lentjes EWG, Fauser BCJM, Laven JSE. Cardiovascular and metabolic profiles amongst different polycystic ovary syndrome phenotypes: who is really at risk? Fertil Steril 2014;102:1444–1451.e3.

76. Moran LJ, Misso ML, Wild RA, Norman RJ. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update 2010;16:347–63.

77. Shaw LJ, Merz CNB, Azziz R, Stanczyk FZ, Sopko G, Braunstein GD, et al. Postmenopausal women with a history of irregular menses and elevated androgen measurements at high risk for worsening cardiovascular event-free survival. J Clin Endocrinol Metab 2015;100:1206.

78. Atsma F, Bartelink ML, Grobbee DE, Yt VDS. Postmenopausal status and early menopause as independent risk factors for cardiovascular disease: a meta-analysis. Menopause-the Journal of the North American Menopause Society 2006;13:265.

79. De VM, Devroey P, Fauser BC. Primary ovarian insufficiency. Lancet 2010;376:911.

80. Je RVL, Heida KY, Bots ML, Hoek A. Cardiovascular disease risk in women with premature ovarian insufficiency: a systematic review and meta-analysis. European Journal of Preventive Cardiology 2016;23:2047487314556004.

81. Naveed S, Greer IA. Pregnancy complications and maternal cardiovascular risk: opportunities for intervention and screening? BMJ 2002;325:157.

82. Hutcheon JA, Sarka L, Joseph KS. Epidemiology of pre-eclampsia and the other hypertensive disorders of pregnancy. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2011;25:391–403.

83. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2009;373:1773–9.

84. Ben-Haroush A, Yogev Y, Hod M. Epidemiology of gestational diabetes mellitus and its association with Type 2 diabetes. Diabet Med 2010;21:103–13.

85. Leanne B, Juan-Pablo C, Hingorani AD, Williams DJ. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. BMJ Br Med J (Clin Res Ed) 2007;335:974–7.

86. Lykke JA, Jens LR, Sibai BM, Funai EF, Triche EW, Paidas MJ. Hypertensive pregnancy disorders and subsequent cardiovascular morbidity and type 2 diabetes mellitus in the mother. Hypertension 2009;53:944–51.

87. Mosca L, Grundy SM, Judelson D, King K, Limacher M, Oparil S, Pasternak R, Pearson TA, Redberg RF, Smith SC. Guide to preventive cardiology for women. AHA/ACC scientific statement consensus panel statement. Circulation 1999;99:2480–4.

88. Lori M, Appel LJ, Benjamin EJ, Kathy B, Nisha CS, Fabunmi RP, Deborah G, Haan CK, Hayes SN, Judelson DR. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women. J Am Coll Cardiol 2016;24:394–6.

89. Giovannella B, Alberto C, Annarosa F, Sandro G, Vittorina Z. Gender medicine: a task for the third millennium. Clin Chem Lab Med 2013;51:713–27.

90. Winkleby MA, Kraemer HC, Ahn DK, Varady AN. Ethnic and socioeconomic differences in cardiovascular disease risk factors: findings for women from the third national health and nutrition examination survey. J Am Med Assoc 1998;280:356–62.

91. Arslanian-Engoren C, Sferra JJ, Engoren M. Gender and racial differences in surgical outcomes among adult patients with acute heart failure. Heart Lung 2018;47(1):47–53.

92. Zimmermann FM, Ding VY, Pijls NH, et al. Fractional flow reserve-guided PCI or coronary bypass surgery for 3-vessel coronary artery disease: 3-year follow-up of the FAME 3 Trial. Circulation. 2023;148:950-8.

93. Hyun K, Negrone A, Redfern J, et al. Gender difference in secondary prevention of cardiovascular disease and outcomes following the survival of acute coronary syndrome. Heart Lung Circ. 2021;30:121-7.

94. Guimarães PO, Granger CB, Stebbins A, et al. Sex differences in clinical characteristics, psychosocial factors, and outcomes among patients with stable coronary heart disease: insights from the STABILITY (Stabilization of Atherosclerotic Plaque by Initiation of Darapladib Therapy) Trial. J Am Heart Assoc. 2017;6:10.

95. Wei J, Mehta PK, Grey E, Garberich RF, Hauser R, Bairey Merz CN, Henry TD. Sex-based differences in quality of care and outcomes in a health system using a standardized STEMI protocol. Am Heart J. 2017;191:30-6.

96. Vogelsong MA, May T, Agarwal S, et al. Influence of sex on survival, neurologic outcomes, and neurodiagnostic testing after out-of-hospital cardiac arrest. Resuscitation. 2021;167:66-75.

97. Lei H, Hu J, Liu L, Xu D. Sex differences in survival after out-of-hospital cardiac arrest: a meta-analysis. Crit Care. 2020;24:613.

REABILITAÇÃO CARDÍACA: POTENCIAL TERAPÊUTICO NAS DOENÇAS CARDIOVASCULARES E BENEFÍCIOS ESPECÍFICOS NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

Vanessa Mendes Horevicht;
Bernardo Arantes Neves de Abreu;
Felipe Rafael Pacheco de Souza;
Indiorany Augusto Barbosa dos Santos Ferreira;
Kelvin Schmoeller Alberton;
Marcos Vinícius Alves Vieira;
Rachel Luz Capuano;
Thyago Emílio Marconi;
Renata dos Santos Correa;
Roberto de Oliveira Junior;
Claudina Mendes Horevicht

Resumo A reabilitação cardíaca (RC) tem se consolidado como uma importante ferramenta terapêutica no manejo da doença cardiovascular, especialmente na insuficiência cardíaca (IC), condição de elevada morbimortalidade e impacto funcional significativo. A RC é uma intervenção multidisciplinar baseada em evidências, composta por exercícios físicos supervisionados, educação em saúde, apoio psicossocial e otimização do tratamento clínico, com o objetivo de melhorar a qualidade de vida, a capacidade funcional e reduzir eventos cardiovasculares recorrentes. Nos pacientes com IC, sobretudo aqueles com fração de ejeção reduzida, os programas de RC demonstraram benefícios consistentes na melhora da tolerância ao esforço, da função endotelial e da resposta autonômica, além de contribuírem para a redução de hospitalizações e mortalidade. A prática regular de exercício físico promove adaptações cardiovasculares e musculoesqueléticas que resultam em maior eficiência funcional e menor dispneia aos esforços. Além disso, o suporte educacional e psicológico oferecido nos programas de RC favorece a adesão ao tratamento, o autocuidado e a modificação de fatores de risco. Apesar dos benefícios reconhecidos, a RC ainda é subutilizada, em especial entre os pacientes com IC, devido a barreiras estruturais, econômicas e culturais. A implementação de modelos híbridos, com componentes presenciais e à distância, tem se mostrado promissora para ampliar o acesso e a adesão, sobretudo em populações vulneráveis ou com dificuldade de locomoção. Assim, a RC deve ser considerada parte integrante da terapêutica da IC, com potencial de transformar o prognóstico e o cotidiano dos pacientes. A articulação entre serviços de saúde, políticas públicas e profissionais capacitados é essencial para expandir sua aplicação e garantir um cuidado cardiovascular integral e efetivo.

Palavras-chave: Reabilitação cardíaca. Insuficiência cardíaca. Doença cardiovascular. Exercício físico. Qualidade de vida.

1. INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca (IC) é um problema de saúde global, que afeta mais de 26 milhões de pessoas em todo o mundo. Caracterizada pela incapacidade de o coração bombear sangue de forma eficaz, a IC leva à redução da capacidade funcional, hospitalizações recorrentes e ao declínio da qualidade de vida. Apesar dos avanços nas terapias farmacológicas e baseadas em dispositivos, a IC continua a ser associada a alta morbidade e mortalidade. Consequentemente, intervenções não farmacológicas, como a reabilitação cardíaca (RC), ganharam importância no seu tratamento[1,2].

A RC é uma intervenção abrangente, que combina treinamento de exercícios, educação e suporte psicossocial para melhorar a saúde cardiovascular e os resultados funcionais[3]. Embora associada ao tratamento pós-infarto do miocárdio (IM), o papel da RC na IC conquistou reconhecimento na última década. Ensaios clínicos e meta-análises têm mostrado que a RC melhora a capacidade funcional, reduz os sintomas e melhora a qualidade de vida em pacientes com IC[3,4]. Ensaios importantes, incluindo HF-ACTION e ExTraMATCH II, demonstraram reduções significativas na mortalidade e hospitalizações associadas à RC baseada em exercícios[5,6].

As diretrizes do American College of Cardiology eda American Heart Association (ACC/AHA) recomendam a RC para pacientes com IC crônica estável, particularmente aqueles com fração de ejeção reduzida (ICFEr)[7]. Da mesma forma, a European Society of Cardiology

(ESC) considera a RC um componente crítico do tratamento da IC[8]. Apesar dessas recomendações, as taxas de participação em RC entre pacientes com IC permanecem baixas, com menos de 30% dos pacientes elegíveis inscritos em seus programas[9].

2. FASES DA REABILITAÇÃO CARDÍACA

A RC é um procedimento abrangente e diversificado em vários estágios, cada um com objetivos e intervenções personalizadas para a condição e o desenvolvimento do paciente. Essas fases abrangem todo o espectro dos cuidados de saúde, desde o resultado imediato de um evento cardíaco até o gerenciamento de longo prazo do bem-estar cardiovascular[10]. Para isso, é necessário compreender os objetivos dos estágios da reabilitação cardíaca, especificamente as fases de internação, ambulatório e manutenção, reconhecendo a contribuição significativa das equipes multidisciplinares na prestação de cuidados ao longo desse processo[11].

2.1 Fase de internação

A fase de internação é quando um paciente é internado em uma unidade de saúde para cuidados médicos intensivos e tratamento. Seu início ocorre logo após um evento cardíaco, como infarto do miocárdio, cirurgia cardíaca ou a identificação de uma DCV, a exemplo da IC[12]. Os principais objetivos desta iniciativa correspondem à estabilização, identificação de fatores de risco e educação. Após a admissão no hospital, os pacientes recebem cuidados médicos que, em sua maioria, se referem a procedimentos como angioplastia ou cirurgia de revascularização do miocárdio[13]. Ao mesmo tempo, os profissionais de saúde iniciam a avaliação dos fatores de risco cardiovascular, incluindo hipertensão, hiperlipidemia e diabetes, enquanto oferecem instruções sobre ajustes no estilo de vida e administração de medicamentos. Durante o período de internação, um esforço colaborativo é realizado por uma equipe de profissionais de saúde de várias áreas[14].

A composição dessa equipe geralmente conta com a presença de cardiologistas, enfermeiros, nutricionistas, fisioterapeutas e assistentes sociais. Os cardiologistas são responsáveis pela supervisão do tratamento médico, enquanto os enfermeiros têm a tarefa de monitorar os sinais vitais e administrar os medicamentos[15]. Nutricionistas avaliam os padrões alimentares e recomendam a promoção da saúde cardiovascular por meio da nutrição. Após avaliação da mobilidade dos pacientes, os fisioterapeutas fornecem os exercícios adequados de acordo com a necessidade do paciente. Assistentes sociais e psicólogos oferecem assistência emocional e abordam elementos psicossociais que podem influenciar o processo de cura[16].

2.2 Fase Ambulatorial

A fase ambulatorial corresponde ao estágio do tratamento em que os pacientes recebem cuidados e tratamento fora do ambiente hospitalar ou da unidade de saúde. Após completar a fase de internação, os pacientes seguem para a fase ambulatorial de RC, que geralmente começa logo após a alta do paciente e pode persistir por várias semanas ou meses[17]. Os objetivos desta intervenção incluem: abordar a recuperação física e psicossocial; modificar os fatores de risco; e implementar um programa organizado de treinamento físico[18].

Durante a fase ambulatorial, a composição da equipe multidisciplinar aumenta, visando incorporar especialistas complementares[18]. Nesse caso, os fisiologistas do exercício são importantes para o desenvolvimento e a supervisão de programas de exercícios personalizados, que atendam aos requisitos e às capacidades físicas de cada paciente. Os profissionais de saúde supervisionam as reações cardiovasculares dos pacientes e garantem a implementação de um programa de exercícios seguro e gradual e os enfermeiros mantêm a supervisão médica, com a administração de medicamentos e a vigilância de indicadores fisiológicos[19].

Os nutricionistas continuam a fornecer aconselhamento nutricional e atender às necessidades dietéticas específicas dos pacientes. Psicólogos e conselheiros oferecem a assistência psicossocial necessária, com foco em preocupações emocionais, como ansiedade e depressão, que, muitas vezes, se manifestam após incidentes cardíacos[20]. Além disso, eles facilitam o uso de técnicas de gerenciamento de estresse e habilidades de enfrentamento. Durante essa fase, os pacientes também recebem orientação sobre hábitos saudáveis para o coração, abrangendo nutrição, cessação do tabagismo e adesão à medicação. O monitoramento e o manejo de fatores de risco, como hipertensão, hiperlipidemia e diabetes, são realizados, em colaboração com profissionais de saúde primária. O objetivo é aumentar a capacidade dos pacientes, equipando-os com conhecimentos e habilidades para adotar um estilo de vida que promova a saúde cardiovascular, diminuindo a probabilidade de sofrer incidentes cardiovasculares subsequentes[21].

2.3 Fase de manutenção

Na fase de manutenção, esforços contínuos são feitos para sustentar ou preservar o estado ou condição atual. A fase de manutenção é uma etapa de duração prolongada da RC, sendo seus principais objetivos manter o progresso feito nas etapas anteriores, incentivar ajustes contínuos no estilo de vida e facilitar a incorporação de hábitos saudáveis para o coração nas rotinas diárias[22,23]. Nessa fase, os pacientes são aconselhados a manter uma rotina de exercícios consistente, aderir às diretrizes dietéticas e controlar efetivamente seus fatores de risco cardiovascular. Os programas de exercícios têm o potencial de mudar de sessões supervisionadas para rotinas autônomas em casa, com o entendimento de que a disponibilidade contínua de instalações para exercícios e a orientação de profissionais de saúde ainda são significativas[24].

Apesar do foco maior no acompanhamento e monitoramento regulares, as equipes multidisciplinares permanecem envolvidas[25]. Cardiologistas e médicos de cuidados primários supervisionam o tratamento médico contínuo e os ajustes de medicamentos. Os nutricionistas podem oferecer regularmente aconselhamento nutricional para fortalecer os hábitos alimentares. Psicólogos e conselheiros permanecem acessíveis para atender ao bem-estar psicológico e emocional dos pacientes, particularmente aqueles que sofrem de ansiedade ou depressão sobre sua saúde cardiovascular[26].

O aspecto mais importante dessa fase corresponde ao desenvolvimento de uma estratégia de autocuidado individualizada e duradoura. É recomendável que os pacientes monitorem sua saúde, tenham consciência dos indicadores que podem sinalizar a presença de DCVs e procurem intervenção médica sempre que necessário. Além disso, os pacientes têm acesso a recursos educacionais contínuos e assistência no gerenciamento eficaz do estresse, na manutenção de um peso corporal saudável e na tomada de decisões bem informadas sobre as preferências de estilo de vida[27].

A importância do apoio social contínuo e outro ponto relevante da fase de manutenção. Nesse caso, os pacientes podem participar de grupos de apoio ou iniciativas comunitárias que promovem interações e troca de experiências. Esses relacionamentos podem catalisar inspiração, apoio e responsabilidade à medida que os pacientes se esforçam para manter o comprometimento com sua saúde cardiovascular a longo prazo[28].

A RC, portanto, abrange vários estágios, cada um servindo a um propósito e contribuindo para a recuperação geral e o bem-estar de pacientes com DVCs. Enquanto a fase inicial é centrada em alcançar a estabilidade e fornecer educação, a ambulatorial ressalta a importância do treinamento físico estruturado e da mudança dos fatores de risco. A fase de manutenção, por sua vez, oferece suporte a longo prazo para a manutenção de hábitos saudáveis[29].

Equipes multidisciplinares, compostas por diferentes profissionais de saúde, exercem papéis essenciais durante todo tratamento. A colaboração dessa equipe garante que os pacientes recebam assistência completa e individualizada, abrangendo os aspectos físicos, psicológicos e sociais da saúde cardiovascular em todas as fases de seu processo de reabilitação[30]. Quando alinhada estrategicamente a esses objetivos, a RC se torna um elemento fundamental, facilitando a recuperação e reduzindo a probabilidade de incidentes cardiovasculares recorrentes[31].

3. EFICÁCIA DA REABILITAÇÃO CARDÍACA

A RC é uma variedade combinada de medidas destinadas a fornecer aos pacientes com DCV crônica, ou após um incidente agudo, o suporte psicológico e físico ideal para que eles próprios possam impedir que sua doença progrida ou mesmo reverter seu curso. Três medidas representam o principal objetivo da RC: treinamento físico, mudanças no estilo de vida e intervenção psicológica. Os dados disponíveis são robustos o suficiente para promover estratégias e melhorar o encaminhamento e a participação na RC[32,33]. Heran et al[34] analisaram 47 estudos randomizando 10.794 pacientes para RC baseada em exercícios ou cuidados habituais. Eles verificaram que a RC baseada em exercícios reduziu a mortalidade geral e cardiovascular, assim como as taxas de internação hospitalar. As formas de RC domiciliares e clínicas parecem ser igualmente eficazes em relação aos resultados clínicos e de qualidade de vida relacionados à saúde em pacientes após infarto do miocárdio, revascularização ou insuficiência cardíaca[35]. Por isso, os programas de RC são recomendados como padrão de atendimento pelas principais diretrizes clínicas[34,36,37].

3.1 Treinamento físico

O treinamento físico é um aspecto importante durante a RC em pacientes com DCV. Pollock et al[38] publicaram, em 2000, as primeiras recomendações para exercícios resistidos em RC. O treinamento de resistência é uma forma de exercício que melhora a força e a resistência muscular. Os autores recomendaram que as atividades de alongamento ou flexibilidade comecem 24 horas após a revascularização do miocárdio ou dois dias após o infarto agudo do miocárdio. As diretrizes consideram a implementação cuidadosa do exercício de resistência dinâmica, começando com o treinamento de baixa intensidade (<30%) seguindo por uma progressão individualizada de até 60% e, às vezes, de até 80% em pacientes selecionados[39].

Os efeitos benéficos do treinamento físico em pacientes com cardiopatia e função sistólica ventricular esquerda normal são bem conhecidos[40]. No entanto, ainda não está claro se isso também se aplica a pacientes com IC. Taylor et al[41] analisaram 44 ensaios com 5783 pacientes com IC submetidos à RC de exercício em comparação a indivíduos de controle sem RC de exercício. A RC de exercício reduziu a hospitalização por todas as causas e hospitalização específica para IC. Além disso, os pacientes relataram melhora nas pontuações gerais do questionário Minnesota Living with Heart Failure.

Em pacientes com fibrilação atrial (FA), o treinamento físico regular e moderado também mostrou efeitos positivos. Foi comprovado que a RC reduz o tempo de arritmia de pacientes com FA paroxística e persistente. Na FA permanente, a RC pode diminuir a taxa de resposta ventricular em repouso e melhorar os sintomas relacionados à arritmia. Sendo assim, a RC parece ser uma opção segura e manejável para pacientes com FA[42].

Além dos programas de treinamento bem estabelecidos, existem várias novas abordagens. Segev et al[43], por exemplo, relataram o efeito positivo de um programa de treinamento de estabilidade e coordenação para o equilíbrio em idosos com DCV. Vinte e seis pacientes com DCV foram divididos de forma aleatória em grupos intervenção e controle. O grupo de intervenção recebeu 20 minutos de exercícios de estabilidade e coordenação, como parte de seu programa de RC de 80 minutos, enquanto o grupo de controle realizou o programa tradicional de RC duas vezes por semana, durante 12 semanas. A avaliação do equilíbrio foi baseada em três testes: o teste Timed Up and Go, o teste Functional Reach e o teste Balance Error Scoring System. No grupo intervenção, 70% dos pacientes aderiram ao programa, com melhora significativa pós-intervenção nos testes Timed Up and Go e Balance Error Scoring System. No grupo controle, nenhuma alteração ocorreu. Os autores sugeriram a inclusão desse treinamento no programa de RC de rotina.

A ioga também exerce efeitos benéficos, comprovados em vários estudos, e está parcialmente integrada ao programa padrão de RC[44]. Com a hatha yoga sendo uma de suas formas mais comuns, a ioga é considerada mais eficaz do que a caminhada, no que se refere à melhor função cardíaca em idosos com pressão de pulso alta[45,46]. A pressão arterial sistólica aumenta e a pressão arterial diastólica cai com a idade, levando ao aumento da pressão de pulso, considerada a melhor ferramenta para medir o envelhecimento vascular e um bom marcador de risco cardiovascular em idosos[46].

O estudo de Patil et al[46] incluiu idosos com idade ≥ 60 anos com pressão de pulso ≥ 60 mmHg. O grupo de ioga recebeu treinamento de ioga e o grupo de caminhada recebeu práticas de caminhada, com relaxamento por 1 h pela manhã, 6 dias por semana, durante um período de 3 meses. A pressão de pulso no grupo de ioga foi significativamente menor do que no grupo de caminhada. Foi relatado que a ioga, além da RC convencional, resulta em melhor qualidade de vida e redução nos níveis de estresse no período de cinco anos pós-cirurgia cardíaca cardíaca[47].

3.2 Mudanças no estilo de vida

O tratamento de fatores de risco cardiovascular, como hipertensão arterial, diabetes mellitus e obesidade, assim como a cessação do tabagismo, é outra atribuição importante da RC, que exerce efeitos benéficos em relação a cada um. Mittag et al[48] resumiram os achados de um programa de RC e relataram efeitos benéficos pré-pós na capacidade funcional e efeitos de médio porte na pressão arterial. O excesso de peso medido pelo IMC está associado a um risco aumentado de eventos cardiovasculares recorrentes após o IM, especialmente nos pacientes obesos[49].

Jayawardena et al[50] relatam sua experiência com o modelo de prato, como parte da intervenção dietética para reabilitação após infarto do miocárdio. Esse conceito é um método prático para superar o padrão alimentar predominante, reduzindo o tamanho médio da porção de alimentos básicos nas refeições principais, o que também poderia garantir a ingestão suficiente de vegetais e alimentos proteicos simultaneamente. Durante o período de

acompanhamento de 12 semanas, observou-se uma perda de peso média maior (entre os participantes do grupo intervenção do que no grupo controle. O grupo de intervenção também registrou uma redução não significativa da pressão arterial e dos níveis de lipídios no sangue.

Aparentemente, é mais difícil para os pacientes com diabetes mellitus atingirem os objetivos da RC. Wallert et al[51] observaram em seu estudo que pacientes com infarto do miocárdio e diabetes têm menos probabilidade de atingir duas das quatro metas selecionadas de RC, em comparação com aqueles sem diabetes. Outra questão relacionada à mudança no estilo de vida é manter os efeitos positivos após a RC de 3 a 4 semanas. Apenas 15% a 50% dos pacientes que frequentam RC ainda fazem exercícios seis meses após a RC, e ainda menos após 12 meses[52,53]. Cerca de 50% dos pacientes fumantes antes de um evento coronariano continuam fumando seis meses após e menos de 50% dos pacientes obesos seguem as recomendações dietéticas[54].

Por isso, existem algumas abordagens para obter o efeito positivo da reabilitação. O acompanhamento rigoroso facilita a consolidação do que foi aprendido pelos pacientes durante a RC. O acompanhamento intensificado após a RC gerou resultados positivos no New Credo Study[55], um estudo prospectivo, controlado e multicêntrico com quatro instituições de reabilitação cardiológica. Na primeira fase deste estudo, os pacientes receberam RC padrão e pós-tratamento padrão (grupo controle). Na segunda fase, os pacientes receberam RC com foco no aumento da atividade física (grupo intervenção). Os dados para avaliação foram coletados por meio de questionários em três momentos. Os participantes relataram praticidade e satisfação. Os desfechos relacionados à saúde mostraram uma tendência de efeitos positivos no grupo de intervenção, que demonstrou clara vantagem em relação à atividade física.

Resultados semelhantes foram observados no programa de acompanhamento intensificado Intensivierte REhabilitationsNAchsorge (IRENA). Esse programa de acompanhamento consiste em um máximo de 24 consultas e inclui treinamento médico, exercício físico, aconselhamento nutricional e cuidados médicos[56]. Além disso, aplicativos e telemedicina têm sido cada vez mais utilizados. Existem alguns resultados promissores, mas mais estudos são necessários[57,58].

O estudo de Lunde et al[57] incluiu um estudo experimental pré-pós-braço único com duração de 12 semanas. Todos os pacientes receberam acesso a um aplicativo que auxiliava a mudar ou a manter um estilo de vida saudável. Os 14 participantes também tiveram acompanhamento semanal individualizado, por meio do aplicativo. Todos utilizaram o aplicativo para promover ações preventivas e demonstraram alta satisfação com a tecnologia, considerando a intervenção de acompanhamento baseada em tecnologia útil e motivacional.

Johnston et al[58] avaliaram 174 pacientes com infarto do miocárdio tratados com ticagrelor, que foram randomizados para uma ferramenta interativa de suporte ao paciente (grupo ativo) ou uma ferramenta simplificada (grupo controle) em seus smartphones A adesão ao medicamento foi significativamente melhor no grupo de intervenção em comparação com o grupo controle.

4. FARMACOTERAPIA E TRATAMENTO MÉDICO

A farmacoterapia é essencial no tratamento de DCVS, sendo frequentemente incorporada aos programas de RC. Agentes antiplaquetários, como aspirina e clopidogrel, são medicamentos prescritos que mitigam a probabilidade de formação de coágulos sanguíneos e eventos cardiovasculares associados. As estatinas, também conhecidas como inibidores da HMG-CoA redutase, são utilizadas na redução dos níveis de colesterol, diminuindo a probabilidade de aterosclerose e infarto do miocárdio. Os betabloqueadores, por sua vez, são uma visam controlar a pressão arterial, aliviar a tensão cardíaca e os sintomas da IC[25].

Os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e os bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRAs) são indicados para o tratamento da hipertensão e da IC. Seu mecanismo de ação envolve o relaxamento dos vasos sanguíneos e o alívio da carga cardíaca. Medicamentos antiarrítmicos são comumente administrados no tratamento de arritmias para gerenciar e restaurar o ritmo cardíaco normal de forma eficaz[26].

Resultados de estudos fornecem dados substanciais que apoiam a eficácia desses medicamentos na melhora cardiovascular[59]. Vários ensaios clínicos e pesquisas oferecem evidências de sua eficácia na mitigação da probabilidade de eventos cardiovasculares recorrentes e na melhoria do prognóstico geral. Porém, é necessário observar os pacientes durante todo o período de RC, identificando possíveis reações adversas e a necessidade de modificar regimes farmacêuticos para obter o máximo de vantagens terapêuticas nas diferentes fases da RC[60].

5. INTERVENÇÃO PSICOLÓGICA

Estresse e ansiedade são fatores de risco para o desenvolvimento de DCVs[61,62]. Relatórios anteriores mostraram que a redução do estresse e a intervenção psicológica estão associadas a resultados cardíacos positivos[63]. Wurst et al[64] relatam um efeito positivo da intervenção psicológica na capacidade de exercício. Os pacientes que receberam intervenção psicológica foram mais resilientes ao final da RC do que o grupo controle. No acompanhamento de 12 meses, o nível de atividade física no grupo de intervenção ainda era 94 minutos maior por semana do que no grupo controle.

Em revisão sistemática e meta-análise de ensaios controlados de RC e estudos de coorte controlados, que avaliaram o benefício das intervenções psicológicas na depressão e ansiedade, em comparação com a RC baseada em exercícios isoladamente, Albus et al[65] analisaram 20 estudos com um total de 4450 pacientes. Os resultados mostraram tendências não significativas para reduzir a depressão e a morbidade cardiovascular. Na meta-análise sistemática de Richards et al[66] foram identificadas pequenas a moderadas melhorias na ansiedade, depressão e estresse, com efeitos adicionais na mortalidade cardiovascular após RC. Gostoli et al[67] observaram uma redução significativa do transtorno emocional clínico após a conclusão da RC.

6. DIFERENÇAS DE GÊNERO

A RC melhora vários resultados clínicos em pacientes com DCV, mas esses programas são particularmente subutilizados em mulheres[68]. Na Alemanha, especificamente, cerca de 447.918 homens e 211.988 mulheres são tratados em hospitais a cada ano por doença cardíaca coronariana (DAC) e mais 67 mil homens e 23 mil mulheres foram internados para reabilitação com esse diagnóstico[69,70].

Härtel et al[71] avaliaram as diferenças de gênero em pacientes após IM durante a RC e posteriormente em relação à saúde física e mental, à modificação dos fatores de risco cardiovascular, no comportamento de saúde, no retorno ao trabalho e à vida cotidiana. Neste estudo observacional, foram incluídos 308 pacientes do sexo masculino e 202 do sexo feminino após o primeiro infarto do miocárdio e com menos de 75 anos. A investigação incluiu exames médicos extensos (eletrograma de 12 canais, ecocardiografia transtorácica, amostra de sangue no início da RC), além de inquéritos padronizados (questionário SAFE) em diferentes momentos (início e término da reabilitação, após 1,5, 3 e 10 anos após a alta para casa). Os autores verificaram que as mulheres, mesmo no início da RC, eram mais prejudicadas fisicamente, em comparação com os homens da mesma idade.

Isso estava ligado à gravidade da DAC, à capacidade de carga ergométrica, ao número de doenças não cardiovasculares adicionais – como distúrbios da tireoide ou osteoporose – e aos fatores de risco clássicos, como hipertensão arterial, aumento do colesterol e obesidade. Os sintomas de depressão no início da RC foram mais pronunciados em mulheres do que em homens[72]. Durante a RC, os fatores de risco podem ser modificados com sucesso em pacientes do sexo masculino e feminino. Mas, as mulheres geralmente obtêm menos benefícios em relação à pressão arterial e aos níveis de colesterol, além de terem escores mais altos de ansiedade e depressão no final da RC em comparação com os homens[71,72].

Segundo Grande et al[73], as mulheres se sentem mais estressadas mentalmente e às vezes têm expectativas ou objetivos pessoais de tratamento diferentes dos homens. Existem também diferenças entre homens e mulheres no que diz respeito à satisfação com as várias medidas terapêuticas e as razões subjetivas pelas quais os programas de cuidados posteriores de longo prazo não podem ser reivindicados. Mais estudos são necessários para determinar as diferentes necessidades de programas de reabilitação individualizados em homens e mulheres[71-74].

7. BARREIRAS À REABILITAÇÃO CARDÍACA

Apesar dos benefícios da RC nas DCVS, a participação de pacientes com IC permanece abaixo do ideal. Vários obstáculos contribuem para a subutilização da RC nessa população, incluindo fatores relacionados ao paciente, desafios relacionados ao provedor e problemas sistêmicos dentro do sistema de saúde.

7.1 Barreiras relacionadas ao paciente

Fatores relacionados ao paciente são uma das barreiras mais significativas à participação na RC. Muitos pacientes com IC desconhecem os benefícios da RC ou podem ter ideias erradas sobre seu propósito e eficácia. Alguns pacientes podem perceber a RC como

desnecessária ou acreditar que são muito frágeis ou doentes para se envolver em reabilitação baseada em exercícios. Essas ideias errôneas podem levar à baixa motivação e relutância em participar de programas de RC[75,76].

Além de conceitos equivocados, desafios logísticos como transporte, obrigações de trabalho e responsabilidades de assistência podem impedir a participação de sessões de RC[77]. Pacientes com IC, particularmente adultos mais velhos, podem enfrentar dificuldades para viajar para instalações de RC, especialmente se viverem em áreas rurais ou tiverem acesso limitado ao transporte[78]. Restrições financeiras, como o custo do transporte, copagamentos ou falta de cobertura de seguro, também podem representar barreiras significativas à participação em RC[79].

Outra consideração importante é a carga física e psicológica da própria IC. Pacientes com IC apresentam fadiga, falta de ar e outros sintomas que podem dificultar a prática de exercícios ou a participação em sessões regulares de RC[80]. O medo de agravar os sintomas ou de sofrer eventos adversos durante o exercício pode impedir a participação nesses programas[81]. Além disso, a depressão e a ansiedade, comuns na IC, podem reduzir a motivação e a adesão à RC[82].

Para abordar as barreiras relacionadas com o paciente, é essencial fornecer educação sobre os benefícios da RC e adaptar seus programas para atender às necessidades e preferências específicas de cada paciente[83]. Abordagens centradas no paciente, como programas de RC domiciliares ou de telessaúde, podem ajudar a superar desafios logísticos e melhorar o acesso aos serviços de reabilitação[84]. Fornecer apoio psicossocial e abordar as preocupações com a saúde mental dentro dos programas de RC é outra estratégia capaz de aumentar a motivação e a adesão[85].

7.2 Barreiras relacionadas aos profissionais de saúde

Os profissionais de saúde desempenham um papel relevante no encaminhamento e na prestação de serviços de RC. Uma barreira significativa é a falta de sensibilização e conhecimento desses profissionais sobre os benefícios da RC para pacientes com IC. Alguns podem não estar familiarizados com as últimas evidências ou diretrizes que recomendam a RC para a IC, deixando de fazer sua prescrição[86,87]. Os programas de educação médica continuada e as iniciativas específicas para aumentar a conscientização dos profissionais de saúde sobre a RC podem ajudar a resolver essa barreira[88].

A incorporação da educação em RC no treinamento médico e o fornecimento de recursos para apoiar os profissionais de saúde na realização de encaminhamentos para RC podem melhorar as taxas de utilização[89]. Outro desafio é a disponibilidade e qualidade do programa de RC. Em algumas regiões, esses programas podem ser limitados ou não ter os recursos necessários para fornecer cuidados abrangentes. Garantir que os programas de RC tenham recursos adequados e sejam acessíveis a todos os pacientes é essencial para melhorar as taxas de participação[90,91].

7.3 Barreiras sistêmicas

Os fatores sistêmicos também desempenham um papel na subutilização da RC. Os sistemas de saúde fragmentados e a falta de integração entre os diferentes níveis de cuidados podem dificultar a prestação de serviços de RC. Por exemplo, os pacientes podem sofrer atrasos na recepção de referências de RC ou enfrentar dificuldades em acessar o sistema de saúde para aceder aos serviços adequados[92,93]. Para superar essas barreiras, é importante integrar a RC nas vias de cuidados de rotina da IC e melhorar a coordenação entre os prestadores de cuidados primários, os cardiologistas e os programas de RC. A racionalização dos processos de encaminhamento e a garantia de que os serviços de RC sejam incluídos nos protocolos de tratamento padronizados podem melhorar o acesso aos serviços de reabilitação[94,95].

8. DIREÇÕES FUTURAS PARA A REABILITAÇÃO CARDÍACA

Para melhorar a eficácia da RC em pacientes com IC, várias direções devem ser consideradas, incluindo o desenvolvimento de programas de RC personalizados, a expansão da telessaúde e RC domiciliar, além da integração de novas tecnologias e medicamentos.

8.1 Programas personalizados de reabilitação cardíaca

Personalizar programas de RC para atender às necessidades específicas de diferentes populações de IC é uma estratégia fundamental para melhorar os resultados. Isso inclui adaptar regimes de exercícios para acomodar pacientes com vários graus de comprometimento funcional e comorbidades[96]. Avanços na tecnologia, como dispositivos de condicionamento físico vestíveis

e regimes de exercícios baseados em IA, oferecem oportunidades para criar programas de RC mais individualizados que podem se adaptar às necessidades e ao progresso dos pacientes[97].

A incorporação de novos medicamentos, como os inibidores de SGLT2, nas estratégias de RC também pode aumentar a eficácia da reabilitação[98]. Esses medicamentos têm se mostrado promissores na melhoria dos resultados da IC e podem complementar os benefícios da RC, ao abordarem os mecanismos fisiopatológicos subjacentes[99]. Explorar potenciais interações entre novos medicamentos e intervenções de RC pode levar a abordagens de tratamento mais eficazes e personalizadas. Um estudo destaca os efeitos dos inibidores de SGLT2 na fibrilação atrial, sugerindo seus potenciais benefícios pleiotrópicos na RC[100].

8.2 Telemedicina e reabilitação cardíaca domiciliar

Os programas de telemedicina e RC domiciliar ganharam destaque como métodos alternativos para a prestação de serviços de reabilitação. Essas abordagens oferecem várias vantagens, incluindo maior acessibilidade, conveniência e a capacidade de alcançar pacientes que, de outra forma, não poderiam comparecer aos programas baseados em centros. Porém, a eficácia da telemedicina na RC em comparação com os programas tradicionais e sua relação custo-eficácia precisam de mais investigação[101,102]. Incluir os desafios associados à implementação da telemedicina, como o acesso à tecnologia, e a necessidade de infraestrutura nesse sentido, pode fornecer uma visão mais abrangente sobre essa necessidade[103].

8.3 Integração de novas tecnologias e medicamentos

A integração de novas tecnologias e medicamentos em programas de RC tem o potencial de aumentar a personalização e a eficácia. Dispositivos vestíveis e ferramentas baseadas em IA podem fornecer feedback em tempo real e ajustar regimes de exercícios com base em dados individuais do paciente[104-106]. Além disso, novos medicamentos, como inibidores de SGLT2, podem oferecer benefícios adicionais quando incorporados em estratégias de RC. Explorar essas inovações e seu impacto na RC pode contribuir para programas de reabilitação mais eficazes e personalizados[107-113].

9. CONTRAINDICAÇÕES PARA REABILITAÇÃO CARDÍACA

Pacientes com insuficiência cardíaca crônica estágio IV, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), ou arritmias cardíacas com instabilidade hemodinâmica não são capazes de integrar a RC. Porém, em pacientes com DAC e/ou insuficiência cardíaca crônica estável, o treinamento físico regular leva a uma melhora no desempenho físico, uma redução nos sintomas e, portanto, uma melhora na qualidade de vida. Por isso, esses pacientes devem ser submetidos a uma RC imediatamente após a estabilização hemodinâmica. A RC em regime de internação é mais adequada como RC ambulatorial para pacientes difíceis de estabilizar. Uma contraindicação também pode resultar da falta de motivação do reabilitador em termos de diagnóstico e terapia. Esses pacientes devem receber informações detalhadas e motivação para que a RC seja possível[114].

10. POTENCIAIS PARA PESQUISAS FUTURAS

O desenvolvimento contínuo da RC justifica a consideração de várias tendências em desenvolvimento e direções prospectivas. O surgimento da medicina de precisão e da genômica tem o potencial de transformar significativamente o campo da RC por meio da facilitação de estratégias de tratamento individualizadas[29]. O uso de técnicas de perfil genético e molecular permite a identificação de indivíduos com predisposição genética aumentada para DCVs. Essas informações podem ser utilizadas para personalizar intervenções e adaptadas à composição genética específica desses indivíduos[30]. A realidade virtual e a gamificação estão sendo investigadas como estratégias potenciais para aumentar os níveis de engajamento no contexto da RC. A utilização dessas tecnologias tem o potencial de aumentar o prazer e a imersão das rotinas de exercícios, aumentando a adesão a esses programas[31].

A importância das plataformas digitais integradas de saúde na RC está em crescimento constante. Essas plataformas podem fornecer monitoramento remoto, oferecer recursos instrucionais e permitir o contato em tempo real entre pacientes e profissionais de saúde. A popularidade dos programas de RC domiciliar está aumentando, pois oferecem aos pacientes a oportunidade de se envolver em atividades de reabilitação dentro dos limites de suas residências[115]. Essa metodologia específica tem o potencial de melhorar a acessibilidade, principalmente de pessoas que enfrentam desafios relacionados ao transporte ou mobilidade limitada[116].

Terapias comportamentais, como terapia cognitivo-comportamental e entrevista motivacional, por sua vez, estão sendo incorporadas aos programas de RC para atingir questões psicológicas que afetam a saúde cardiovascular. Essas terapias podem melhorar o bem-estar emocional dos pacientes e facilitar a adesão às mudanças no estilo de vida[117].

Futuros programas de RC podem se concentrar em populações com maior risco, incluindo indivíduos com inúmeras comorbidades, aqueles que sofreram eventos cardiovasculares recorrentes e pacientes mais jovens com propensão familiar a doenças cardíacas[16]. A priorização da expansão dos serviços de RC para regiões desfavorecidas é de importância global. O processo de crescimento requer a implementação de medidas essenciais, como aumentar a conscientização, fornecer treinamento aos profissionais de saúde e adaptar programas para se alinhar com os contextos culturais das comunidades locais[18]. A pesquisa contínua é relevante para o aprimoramento dos dados que apoiam a RC. A avaliação de novas terapias, diversos grupos de pacientes e resultados de longo prazo tem o potencial de aumentar a precisão da prática médica e a qualidade do atendimento ao paciente[19].

O potencial da RC, portanto, é promissor, pois é impulsionado por avanços na medicina de precisão, tecnologias digitais de saúde e foco no tratamento centrado no paciente. Esses avanços têm o potencial de aumentar a acessibilidade, eficácia e características individualizadas dos programas de RC[20]. Além disso, a influência potencial da medicina de precisão e da genômica nas estratégias de tratamento individualizadas apresenta novas oportunidades para melhorar os resultados cardiovasculares e o bem-estar geral dos pacientes com DCV[21].

REFERÊNCIAS

1. Ponikowski P, Anker SD, AlHabib KF, Cowie MR, Force TL, Hu S, et al. Heart failure: preventing disease and death worldwide. ESC Heart Fail. 2014;1:4–25.

2. 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–e239.

3. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Colvin MM, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. J Am Coll Cardiol. 2017;70:776–803.

4. Piepoli MF, Conraads V, Corrà U, Dickstein K, Francis DP, Jaarsma T, et al. Exercise training in heart failure: recommendations from the ESC Working Group on Myocardial Function and the Rehabilitation Section of the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. Eur J Heart Fail. 2011;13:347–57.

5. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R, et al. Heart disease and stroke statistics-2017 update: a report from the American Heart Association. Circulation. 2017;135:e146–e603.

6. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur J Heart Fail. 2016;18:891–975.

7. Suaya JA, Shepard DS, Normand SLT, Ades PA, Prottas J, Stason WB. Use of cardiac rehabilitation by Medicare beneficiaries after myocardial infarction or coronary bypass surgery. Circulation. 2007;116:1653–62.

8. Anderson L, Oldridge N, Thompson DR, Zwisler A-D, Rees K, Martin N, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2016;67:1–12.

9. Flynn KE, Dew MA, Lin L, Fawzy M, Graham FL, Hahn EA, et al. Reliability and construct validity of PROMIS® measures for patients with heart failure who undergo heart transplant. Qual Life Res. 2015;24:2591–9.

10. Campos HO, Rodrigues QT, Drummond LR, Lima PM, Monteiro MD, Wanner SP, Coimbra CC. Exercise-based cardiac rehabilitation after myocardial revascularization: a systematic review and meta-analysis. Rev Cardiovasc Med. 2022;23:74.

11. Beatty AL, Beckie TM, Dodson J, et al. A new era in cardiac rehabilitation delivery: research gaps, questions, strategies, and priorities. Circulation. 2023;147:254-66.

12. La Rovere MT, Traversi E. Role and efficacy of cardiac rehabilitation in patients with heart failure. Monaldi Arch Chest Dis. 2019;89:10.

13. Taylor RS, Dalal HM, Zwisler AD. Cardiac rehabilitation for heart failure: 'cinderella' or evidence-based pillar of care? Eur Heart J. 2023;44:1511-8.

14. Fattirolli F, Pratesi A. Cardiovascular prevention and rehabilitation in the elderly: evidence for cardiac rehabilitation after myocardial infarction or chronic heart failure. Monaldi Arch Chest Dis. 2015;84:731.

15. Zhang X, Luo Z, Yang M, Huang W, Yu P. Efficacy and safety of digital therapeutics-based cardiac rehabilitation in heart failure patients: a systematic review. ESC Heart Fail. 2022;9:3751-60.

16. Podlogar MA, Dolansky MA. Cardiac rehabilitation as part of management in postacute care: opportunities for improving care. Clin Geriatr Med. 2019;35:561-9.

17. Sharma KN, Pailoor S, Choudhary NR, Bhat P, Shrestha S. Integrated yoga practice in cardiac rehabilitation program: a randomized control trial. J Altern Complement Med. 2020;26:918-27.

18. Tikhonoff V, Casiglia E. Rehabilitation after cardiac surgery. Eur J Prev Cardiol. 2019;26:33-5.

19. Di Nora C, Guidetti F, Livi U, Antonini-Canterin F. Role of cardiac rehabilitation after ventricular assist device implantation. Heart Fail Clin. 2021;17:273-8.

20. Khatri M, Kumar S, Mahfooz K, et al. Clinical outcomes of polymer-free versus polymer-coated drug-eluting stents in patients with coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. Cureus. 2023;15:e38215.

21. 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.

22. Mohamad T, Jyotsna F, Farooq U, et al. Individualizing medicinal therapy post heart stent implantation: tailoring for patient factors. Cureus. 2023;15:e43977.

23. 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.

24. Jyotsna F, Mahfooz K, Sohail H, et al. Deciphering the dilemma: anticoagulation for heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF). Cureus. 2023;15:e43279.

25. Jyotsna F, Ikram J, Nageeta F, et al. Unlocking the potential of immunotherapy in cardiovascular disease: a comprehensive review of applications and future directions. Cureus. 2023;15:e42790.

26. Ahn J, Lee BJ, Roh SY, et al. Role of early short-term cardiac rehabilitation in patients undergoing pacemaker implantation. Rev Cardiovasc Med. 2021;22:1603-10.

27. Flint KM, Stevens-Lapsley J, Forman DE. Cardiac rehabilitation in frail older adults with cardiovascular disease: a new diagnostic and treatment paradigm. J Cardiopulm Rehabil Prev. 2020;40:72-8.

28. Arjunan P, Trichur RV. The impact of nurse-led cardiac rehabilitation on quality of life and biophysiological parameters in patients with heart failure: a randomized clinical trial. J Nurs Res. 2020;29:e130.

29. Sabbahi A, Canada JM, Babu AS, Severin R, Arena R, Ozemek C. Exercise training in cardiac rehabilitation: setting the right intensity for optimal benefit. Prog Cardiovasc Dis. 2022;70:58-65.

30. Beckie TM. Utility of home-based cardiac rehabilitation for older adults. Clin Geriatr Med. 2019;35:499-516.

31. Sibilitz KL, Tang LH, Berg SK, et al. Long-term effects of cardiac rehabilitation after heart valve surgery - results from the randomised CopenHeart(VR) trial. Scand Cardiovasc J. 2022;56:247-55.

32. Wita K, Wilkosz K, Wita M, Kułach A, Wybraniec MT, Polak M, Matla M, Maciejewski K, Fluder J, Kalan´ ska-Łukasik B, Skowerski T, Gomułka S, Turski M, Szydło K. Managed Care after Acute Myocardial Infarction (MC-AMI)—a Poland's nationwide program of comprehensive post-MI care—improves prognosis in 12-month follow-up. Preliminary experience from a single high-volume centre. Int J Cardiol. 2019.

33. Oldridge N, Pakosh M, Grace SL. A systematic review of recent cardiac rehabilitation meta-analyses in patients with coronary heart disease or heart failure. Future Cardiol. 2019;15:227–49.

34. Heran BS, Chen JM, Ebrahim S, Moxham T, Oldridge N, Rees K, Thompson DR, Taylor RS. Exercisebased cardiac rehabilitation for coronary heart disease. Cochrane Database Syst Rev. 2011;7: CD001800.

35. Taylor RS, Walker S, Ciani O, Warren F, Smart NA, Piepoli M, Davos CH. Exercise-based cardiac rehabilitation for chronic heart failure: the EXTRAMATCH II individual participant data metaanalysis. Health Technol Assess. 2019;23:1–98.
36. Wenger NK. Current status of cardiac rehabilitation. J Am Coll Cardiol. 2008;5:1619–31.

37. Price KJ, Gordon BA, Bird SR, Benson AC. A review of guidelines for cardiac rehabilitation exercise programmes: is there an international consensus? Eur J Prevent Cardiol. 2016;23:1715–33.

38. Pollock ML, Franklin BA, Balady GJ, et al. Resistance exercise in individuals with and without cardiovascular disease: benefits, rationale, safety, and prescription: an advisory from the Committee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention, Council on Clinical Cardiology, American Heart Association; Position paper endorsed by the American College of Sports Medicine. Circulation. 2000;101: 828–33.

39. Vanhees L, Rauch B, Piepoli M, et al. Importance of characteristics and modalities of physical activity and exercise in the management of cardiovascular health in individuals with cardiovascular disease (Part III). Eur J Prev Cardiol. 2012;19:1333–56.

40. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts): developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Eur J Prev Cardiol 2016; 23: NP1–NP96.

41. Taylor RS, Long L, Mordi IR, Madsen MT, Davies EJ, Dalal H, Rees K, Singh SJ, Gluud C, Zwisler AD. Exercise-based rehabilitation for heart failure: Cochrane systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis. JACC Heart Fail. 2019.

42. Robaye B, Lakiss N, Dumont F, Laruelle C. Atrial fibrillation and cardiac rehabilitation: an overview. Acta Cardiol. 2019;22:1–5. https://doi.org/10.1080/ 00015385.2019.1565663.

43. Segev D, Hellerstein D, Carasso R, Dunsky A. The effect of a stability and coordination training programme on balance in older adults with cardiovascular disease: a randomised exploratory study. Eur J Cardiovasc Nurs. 2019;21:1474515119864201.
44. Kaushik Chattopadhyay, Ambalam M. Chandrasekaran, Pradeep A. Praveen, Subhash C. Manchanda, Kushal Madan, Vamadevan S. Ajay, Kavita Singh, Therese Tillin, Alun D. Hughes, Nishi Chaturvedi, Shah Ebrahim, Stuart Pocock, K. Srinath Reddy, Nikhil Tandon, Dorairaj Prabhakaran, Sanjay Kinra. Development of a Yoga-Based Cardiac Rehabilitation (Yoga-CaRe) Programme for Secondary Prevention of Myocardial Infarction. Evid Based Complement Alternat Med. 2019.

45. Papp Marian E, Lindfors Petra, Nygren-Bonnier Malin, Gullstrand Lennart, Wandell Per E. J effects of high-intensity hatha yoga on cardiovascular fitness, adipocytokines, and apolipoproteins in healthy students: a randomized controlled study. Altern Complement Med. 2016;22:81–7.

46. Patil SG, Patil SS, Aithala MR, Das KK. Comparison of yoga and walking-exercise on cardiac time intervals as a measure of cardiac function in elderly with increased pulse pressure. Indian Heart J. 2017;69:485–90.

47. Amaravathi E, Ramarao NH, Raghuram N, Pradhan B. Yoga-based postoperative cardiac rehabilitation program for improving quality of life and stress levels: fifth-year follow-up through a randomized controlled trial. Int J Yoga. 2018;11:44–52.

48. Mittag O, Schramm S, Bohmen S, et al. Mediumterm effects of cardiac rehabilitation in Germany: systematic review and meta-analysis of results from national and international trials. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2011;18:587–693.

49. Rea TD, Heckbert SR, Kaplan RC, et al. Body mass index and the risk of recurrent coronary events following acute myocardial infarction. Am J Cardiol. 2001;88:467–72.

50. Jayawardena R, Sooriyaarachchi P, Punchihewa P, Lokunarangoda N, Pathirana AK. Effects of “plate model” as a part of dietary intervention for rehabilitation following myocardial infarction: a randomized controlled trial. Cardiovasc Diagn Ther. 2019;9:179–218.

51. Wallert J, Mitchell A, Held C, Hagstro¨m E, Leosdottir M, Olsson EMG. Cardiac rehabilitation goal attainment after myocardial infarction with versus without diabetes: a nationwide registry study. Int J Cardiol. 2019;292:19–24.

52. Pinto BM, Goldstein MG, Papandonatos GD, Farrell N, Tilkemeier P, Marcus BH, Todaro JF. Maintenance of exercise after phase II cardiac rehabilitation: a randomized controlled trial. Am J Prev Med. 2011;41:274–83.

53. Moore SM, Charvat JM, Gordon NH, Pashkow F, Ribisl P, Roberts BL, Rocco M. Effects of a CHANGE intervention to increase exercise maintenance following cardiac events. Ann Behav Med. 2006;31: 53–62.

54. Kotseva K, Wood D, De Bacquer D, De Backer G, Ryden L, Jennings C, Gyberg V, Amouyel P, Bruthans J, Castro Conde A, Cıfkova R, Deckers JW, De Sutter J, Dilic M, Dolzhenko M, Erglis A, Fras Z, Gaita D, Gotcheva N, Goudevenos J, Heuschmann P, Laucevicius A, Lehto S, Lovic D, Milicic D, Moore D, Nicolaides E, Oganov R, Pajak A, Pogosova N, Reiner Z, Stagmo M, Stork S, Tokgozoglu L, Vulic D. EUROASPIRE Investigators EUROASPIRE IV: a European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. Eur J Prev Cardiol. 2016;23:636–48.

55. Deck R, Beitz S, Baumbach C, Brunner S, Hoberg E, Knoglinger E. Rehab aftercare 'new credo' in the cardiac follow-up rehabilitation. Rehabilitation. 2019.

56. Lamprecht J, Behrens J, Mau W, Schubert M. Intensified rehabilitation aftercare (IRENA): utilization alongside work and changes in work-related parameters. Rehabilitation (Stuttg). 2011;50: 186–94.

57. Lunde P, Nilsson BB, Bergland A, Bye A. Feasibility of a mobile phone app to promote adherence to a earth-healthy lifestyle: single-arm study. JMIR Form Res. 2019;3:12679.

58. Johnston N, Bodegard J, Jerstrom S, Akesson J, Brorsson H, Alfredsson J, Albertsson PA, Karlsson J, Varenhorst C. Effects of interactive patient smartphone support app on drug adherence and lifestyle changes in myocardial infarction patients: a randomized study. Am Heart J. 2016;178:85–94.

59. Patti A, Merlo L, Ambrosetti M, Sarto P: Exercise-based cardiac rehabilitation programs in heart failure patients. Heart Fail Clin. 2021;17:263-71.

60. Dibben GO, Faulkner J, Oldridge N, Rees K, Thompson DR, Zwisler AD, Taylor RS: Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease: a meta-analysis. Eur Heart J. 2023, 44:452-69.

61. Chauvet-Gelinier JC, Bonin B. Stress, anxiety and depression in heart disease patients: a major challenge for cardiac rehabilitation. Ann Phys Rehabil Med. 2017;60(1):6–12.

62. Compare A, Mommersteeg PMC, Faletra F, Grossi E, Pasotti E, Moccetti T, et al. Personality traits, cardiac risk factors, and their association with presence and severity of coronary artery plaque in people with no history of cardiovascular disease. J Cardiovasc Med. 2014;15:423–30.

63. Blumenthal JA, Wang JT, Babyak M, Watkins L, Kraus W, Miller P, et al. Enhancing standard cardiac rehabilitation with stress management training: background, methods, and design for the ENHANCED study. J Cardiopulm Rehabil Prev. 2010;30(2):77–84.

64. Wurst R, Kinkel S, Lin J, Goehner W, Fuchs R. Promoting physical activity through a psychological group intervention in cardiac rehabilitation: a randomized controlled trial. J Behav Med. 2019.

65. Albus C, Herrmann-Lingen C, Jensen K, et al. Additional effects of psychological interventions on subjective and objective outcomes compared with exercise-based cardiac rehabilitation alone in patients with cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. Eur J Prev Cardiol. 2019;26:1035–49.

66. Richards SH, Anderson L, Jenkinson CE, et al. Psychological interventions for coronary heart disease: Cochrane review and meta-analysis. Eur J Prev Cardiol. 2018;25:247–59.
67. Gostoli S, Roncuzzi R, Urbinati S, Rafanelli C. Clinical and subclinical distress, quality of life, and psychological well-being after cardiac rehabilitation. Appl Psychol Health Well Being. 2017;9: 349–69.

68. Supervıa M, Medina-Inojosa JR, Yeung C, Lopez- Jimenez F, Squires RW, Perez-Terzic CM, Brewer LC, Leth SE, Thomas RJ. Cardiac rehabilitation for women: a systematic review of barriers and solutions. Mayo Clin Proc. 2017.

69. Hospital patient diagnostic data (including deaths and hourly rates) - Specialty series 12, series 6.2.1 – 2016. Disponível em: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Krankenhaeuser/Publikationen/Downloads-Krankenhaeuser/diagnosedaten-krankenhaus-2120621167004.html

70. Diagnostic data of patients in preventive or rehabilitation facilities. Federal Statistical Office, Subject Series 12, Series 6.2.2, Wiesbaden 2016. Disponível em: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Vorsorgeeinrichtungen-

Rehabilitationseinrichtungen/Publikationen/Downloads-Vorsorge-oder-Reha/diagnosedaten-vorsorge-reha-2120622167005.html

71. Hartel U, Gehring J, Klein G, Schraudolph M, Volger E, Klein G. Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Rehabilitation nach erstem Myokardinfarkt. Ergebnisse der Ho¨henrieder Studie. Herzmedizin. 2005;22:140–50.

72. Hartel U. Geschlechtsspezifische Unterschiede in der kardiologischen Rehabilitation. In: Hochleitner M, editor. Gender medicine. Wien: Facultas; 2008. p. 165–82.

73. Grande G, Leppin A, Mannebach H, Romppel M, Altenhoner T. Geschlechtsspezifische Unterschiede in der kardiologischen. Rehabilitation. 2002;41: 320–8.
74. Samayoa L, Grace SL, Gravely S, Scott LB, Marzolini S, Colella TJ. Sex differences in cardiac rehabilitation enrollment: a meta-analysis. Can J Cardiol. 2014;30:793–800.

75. Heidenreich PA, Trogdon JG, Khavjou OA, Butler J, Dracup K, Ezekowitz MD, Finkelstein EA, Hong Y, Johnston SC, Khera A, 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.

76. Lewin RJ, Thompson DR, Taylor RS. Cardiac rehabilitation. Eur Heart J. 2000;21:860–861.

77. Clark AM, Spaling M, Harkness K, Spiers J, Strachan PH, Thompson DR, Currie K. Determinants of effective heart failure self-care: A systematic review of patients' and caregivers' perceptions. Heart. 2014;100:716–721.

78. Jackson L, Leclerc J, Erskine Y, Linden W. Getting the most out of cardiac rehabilitation: A review of referral and adherence predictors. Heart. 2005;91:10–14.

79. Cox JL. Optimizing disease management at a health care system level: The rationale and methods of the improving cardiovascular outcomes in Nova Scotia (ICONS) study. Can J Cardiol. 1999;15:787–796.

80. Heo S, Moser DK, Pressler SJ, Dunbar SB, Dekker RL, Lennie TA. Depressive symptoms and the relationship of inflammation to physical signs and symptoms in heart failure patients. Am J Crit Care. 2014;S23:404–413.

81. Ruano-Ravina A, Pena-Gil C, Abu-Assi E, Raposeiras S, van 't Hof A, Meindersma E, Bossano Prescott EI, González-Juanatey JR. Participation and adherence to cardiac rehabilitation programs. A systematic review. Int J Cardiol. 2016;223:436–443.

82. Luscher TF. Heart failure and left ventricular remodelling in HFrEF and HFpEF. Eur Heart J. 2016;37:423–424.

83. Freyssin C Jr, Blanc P, Verkindt C, Maunier S, Prieur F. Effect of long-term physical activity practice after cardiac rehabilitation on some risk factors. Int J Rehabil Res. 2011;34:357–359.

84. Kotseva K, De Backer G, De Bacquer D, Rydén L, Hoes A, Grobbee D, Maggioni A, Marques-Vidal P, Jennings C, Abreu A, et al. Lifestyle and impact on cardiovascular risk factor control in coronary patients across 27 countries: Results from the European Society of Cardiology ESC-EORP EUROASPIRE V registry. Eur J Prev Cardiol. 2019;26:824–835.

85. Kamiya K, Sato Y, Takahashi T, Tsuchihashi-Makaya M, Kotooka N, Ikegame T, Takura T, Yamamoto T, Nagayama M, Goto Y, et al. Multidisciplinary Cardiac Rehabilitation and Long-Term Prognosis in Patients with Heart Failure. Circ Heart Fail. 2020;13:e006798.

86. Marzolini S, Mertens DJ, Oh PI, Plyley MJ. Self-reported compliance to home-based resistance training in cardiac patients. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2010;17:35–41.

87. Achttien RJ, Staal JB, van der Voort S, Kemps HM, Koers H, Jongert MW, Hendriks EJ, Practice Recommendations Development Group. Exercise-based cardiac rehabilitation in patients with coronary heart disease: A practice guideline. Neth Heart J. 2013;21:429–438.

88. Ashworth NL, Chad KE, Harrison EL, Reeder BA, Marshall SC. Home versus center based physical activity programs in older adults. Cochrane Database Syst Rev. 2005;2005:CD004017.

89. Dalal HM, Zawada A, Jolly K, Moxham T, Taylor RS. Home-based versus centre-based cardiac rehabilitation: Cochrane systematic review and meta-analysis. BMJ. 2010;340:b5631.

90. Molloy C, Long L, Mordi IR, Bridges C, Sagar VA, Davies EJ, Coats AJ, Dalal H, Rees K, Singh SJ, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for adults with heart failure. Cochrane Database Syst Rev. 2024;3:CD003331.

91. Poty A, Krim F, Lopes P, Garaud Y, Leprêtre PM. Benefits of a Supervised Ambulatory Outpatient Program in a Cardiovascular Rehabilitation Unit Prior to a Heart Transplant: A Case Study. Front Cardiovasc Med. 2022;9:811458.

92. Darvishzadehdaledari S, Harrison A, Gholami F, Azadnia A. Examining the effectiveness of home-based cardiac rehabilitation programs for heart failure patients with reduced ejection fraction: A critical review. BMC Cardiovasc Disord. 2023;23:593.

93. Sugiharto F, Nuraeni A, Trisyani Y, Melati Putri A, Aghnia Armansyah N. Barriers to Participation in Cardiac Rehabilitation Among Patients with Coronary Heart Disease After Reperfusion Therapy: A Scoping Review. Vasc Health Risk Manag. 2023;19:557–570.

94. Bozkurt B, Fonarow GC, Goldberg LR, Guglin M, Josephson RA, Forman DE, Lin G, Lindenfeld J, O'Connor C, Panjrath G, et al. Cardiac Rehabilitation for Patients with Heart Failure: JACC Expert Panel. J Am Coll Cardiol. 2021;77:1454–1469.

95. Gore S, Khanna H, Kumar A. Effects of Comprehensive Outpatient Cardiac Rehabilitation on Exercise Capacity, Functional Status, and Quality of Life in People With Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. Phys Ther. 2023;103:pzad119.

96. Broustet JP, Douard H, Parrens E, Labbé L. Rehabilitation by physical exercise in chronic heart failure. Arch Des Mal Du Coeur Des Vaiss. 1998;91:1399–1405.

97. Mueller S, Winzer EB, Duvinage A, Gevaert AB, Edelmann F, Haller B, Pieske-Kraigher E, Beckers P, Bobenko A, Hommel J, et al. Effect of High-Intensity Interval Training, Moderate Continuous Training, or Guideline-Based Physical Activity Advice on Peak Oxygen Consumption in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2021;325:542–551.

98. Grochulska A, Glowinski S, Bryndal A. Cardiac Rehabilitation and Physical Performance in Patients after Myocardial Infarction: Preliminary Research. J Clin Med. 2021;10:2253.

99. Zores F, Iliou MC, Gellen B, Kubas S, Berthelot E, Guillo P, Bauer F, Lamblin N, Bosser G, Damy T, et al. Physical activity for patients with heart failure: Position paper from the heart failure (GICC) and cardiac rehabilitation (GERS-P) Working Groups of the French Society of Cardiology. Arch Cardiovasc Dis. 2019;112:723–731.

100. Shields GE, Rowlandson A, Dalal G, Nickerson S, Cranmer H, Capobianco L, Doherty P. Cost-effectiveness of home-based cardiac rehabilitation: A systematic review. Heart. 2023;109:913–920.

101. Kim C, Lee SH. The Effect of Home-Based Cardiac Rehabilitation on Cardiovascular Risk Factors Management. Ann Rehabil Med. 2023;47:272–281.

102. Keteyian SJ, Leifer ES, Houston-Miller N, Kraus WE, Brawner CA, O'Connor CM, Whellan DJ, Cooper LS, Fleg JL, Kitzman DW, et al. Relation between volume of exercise and clinical outcomes in patients with heart failure. J Am Coll Cardiol. 2012;60:1899–1905.

103. Thomas RJ, Beatty AL, Beckie TM, Brewer LC, Brown TM, Forman DE, Franklin BA, Keteyian SJ, Kitzman DW, Regensteiner JG, et al. Home-based cardiac rehabilitation: A scientific statement from the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation, the American Heart Association, and the American College of Cardiology. Circulation. 2020;140:e69–e89.

104. 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;12:481.

105. McMurray JJ, Solomon SD, Inzucchi SE, Kober L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Anand IS, Bˇelohlávek J, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. N Engl J Med. 2021;381:1995–2008.

106. Kraal JJ, van den Akker-Van Marle ME, Abu-Hanna A, Stut W, Peek N, Kemps HM. Clinical and cost-effectiveness of home-based cardiac rehabilitation compared to conventional, centre-based cardiac rehabilitation: Results of the FIT@Home study. Eur J Prev Cardiol. 2017;24:1260–1273.

107. Varnfield M, Karunanithi M, Lee CK, Honeyman E, Arnold D, Ding H, Smith C, Walters DL. Smartphone-based home care model improved use of cardiac rehabilitation in postmyocardial infarction patients: Results from a randomised controlled trial. Heart. 2014;100:1770–1779.

108. Yeo TJ, Wang YL, Low TT. Have a heart during the COVID-19 crisis: Telehealth eases the burden on the healthcare system, yet cannot replace physical consultation. J Am Coll Cardiol. 2020;75:1257–1260.

109. Piepoli MF, Corrà U, Benzer W, Bjarnason-Wehrens B, Dendale P, Gaita D, McGee H, Mendes M, Niebauer J, Schmid JP, et al. Secondary prevention through cardiac rehabilitation: Physical activity counselling and exercise training. Eur Heart J. 2010;31:1967–1976.

110. Forman DE, Arena R, Boxer R, Dolansky MA, Eng JJ, Fleg JL, Haykowsky M, Jahangir A, Kaminsky LA, Kitzman DW, et al. Prioritizing functional capacity as a principal end point for therapies oriented to older adults with cardiovascular disease: A scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association. Circulation. 2017;135:e894–e918.

111. Moulson N, Bewick D, Selway T, Harris J, Suskin N, Oh P, Coutinho T, Singh G, Chow CM, Clarke B, et al. Cardiac rehabilitation during the COVID-19 era: Guidance on implementing virtual care. Can J Cardiol. 2020;36:1317–1321.

112. Dibben G, Faulkner J, Oldridge N, Rees K, Thompson DR, Zwisler AD, Taylor RS. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. Cochrane Database Syst Rev. 2021;11:CD001800.

113. Taylor JL, Holland DJ, Keating SE, Leveritt MD, Gomersall SR, Rowlands AV, Bailey TG, Coombes JS. Short-term and Long-term Feasibility, Safety, and Efficacy of High-Intensity Interval Training in Cardiac Rehabilitation: The FITR Heart Study Randomized Clinical Trial. JAMA Cardiol. 2020;5:1382–1389.

114. Bjarnason-Wehrens B, Held K, Hoberg E, Karoff M, Rauch B. Deutsche Leitlinie zur Rehabilitation von Patienten mit Herz-Kreislauferkrankungen (DLLKardReha). Clin Res Cardiol Suppl 2:III/1–III/54, 2007.

115. Hall C, Murphy M, Scanlon A: Cardiac rehabilitation in the acute care setting: integrative review. Aust Crit Care. 2017;30:99-106.

116. Dafny HA, Champion S, Gebremichael LG, et al.: Cardiac rehabilitation, physical activity, and the effectiveness of activity monitoring devices on cardiovascular patients: an umbrella review of systematic reviews. Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes. 2023;9:323-30.

117. Ades PA, Balady GJ, Berra K, et al.: The journal of cardiopulmonary rehabilitation and prevention at 40 years and its role in the evolution of cardiac rehabilitation. J Cardiopulm Rehabil Prev. 2020;40:2-8.

CARDIOMIOPATIA PERIPARTO: IDENTIFICAÇÃO PRECOCE E ESTRATÉGIAS DE TRATAMENTO

Margot Erika Caris Ji;
Camila Veiga Barbosa;
Fernanda Eleutério Oliveira;
Jamaica Arlene da Silva;
José Vicente Tonin Jr;
Rafael Barreiros London;
Thaís Maria de Queiroz Zaher;
Rodolfo Nichalas Samker Nascimento de Souza;
Thalles Michael Santos Mont´alto;
Darcio Andrade de Melo;
Robertha Zuffo Brito de Oliveira

Resumo A cardiomiopatia periparto (CMPP) é uma forma rara e potencialmente fatal de insuficiência cardíaca que ocorre no final da gestação ou nos primeiros meses do puerpério, em mulheres previamente saudáveis. Caracteriza-se pela disfunção sistólica do ventrículo esquerdo, sem causa identificável, com fração de ejeção reduzida (< 45%). A identificação precoce da CMPP é essencial para o prognóstico materno e neonatal, pois possibilita a intervenção terapêutica oportuna, reduzindo complicações e mortalidade. A etiologia da CMPP ainda não está completamente elucidada, mas fatores como predisposição genética, resposta inflamatória exacerbada, alterações hormonais e estresse oxidativo parecem desempenhar um papel central. Os sintomas, muitas vezes inespecíficos, como dispneia, fadiga, edema periférico e ortopneia, podem ser confundidos com as alterações fisiológicas da gestação, dificultando o diagnóstico precoce. Nesse contexto, a vigilância clínica e o uso de ferramentas como o ecocardiograma tornam-se fundamentais. O tratamento da CMPP segue, em grande parte, os princípios da insuficiência cardíaca, com restrições específicas em função da gravidez ou lactação. Inclui o uso de diuréticos, betabloqueadores, inibidores da ECA ou bloqueadores dos receptores de angiotensina II (quando não contraindicado), e anticoagulação em casos selecionados. Recentemente, a bromocriptina tem sido estudada como uma opção terapêutica promissora, devido ao seu papel na inibição da prolactina, cuja forma clivada pode estar envolvida na patogênese da doença. A reabilitação cardiovascular e o acompanhamento multiprofissional também são estratégias essenciais para a recuperação funcional e a melhora da qualidade de vida. A decisão sobre futuras gestações deve ser cuidadosamente discutida, considerando o risco de recorrência. Portanto, o reconhecimento precoce da cardiomiopatia periparto, associado a estratégias terapêuticas adequadas e individualizadas, é essencial para a redução da morbimortalidade e a promoção de melhores desfechos clínicos para as mulheres afetadas.

Palavras-chave: Cardiomiopatias. Gravidez de alto risco. Insuficiência cardíaca. Diagnóstico precoce. Terapêutica.

1. DEFINIÇÃO DE CARDIOMIOPATIA PERIPARTO

Também conhecida como cardiomiopatia pós-parto ou insuficiência cardíaca (IC) relacionada à gravidez, a cardiomiopatia periparto (CMPP) teve várias definições clínicas e critérios diagnósticos em organizações de saúde regionais e nacionais[1-7]. No final do século 18, Virchow et al notaram uma relação entre gravidez e IC[8-10]. Fraser, em 1935, demonstrou que a IC era uma das principais causas de mortalidade materna, não ocasionada por complicações obstétricas[11,12]. Em 1936, Hull & Hidden foram os primeiros a documentar a IC relacionada à gravidez em Nova Orleans, rotulando a condição como doença cardíaca pós-parto tóxica[13]. O termo CMPP foi introduzido em 1971, por Demakis & Rahimtoola[14].

O National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI) e o workshop do Office of Rare Diseases estabeleceram, em 2000, a primeira definição universalmente aceita de CMPP. Essa definição compreendia quatro critérios: o desenvolvimento de IC no último mês de gravidez ou 5 meses após o parto, na ausência de uma causa identificável de IC; a ausência de doença cardíaca estrutural reconhecível antes do último mês de gravidez; e disfunção ventricular esquerda demonstrada por critérios ecocardiográficos clássicos, como fração de ejeção do

ventrículo esquerdo <45%, encurtamento fracionário do modo de movimento <30% ou dimensão diastólica final do ventrículo esquerdo >2,7 cm/m2[14,15].

Em 2010, o grupo de estudo de cardiomiopatia pós-parto da European Society of Cardiology (ESC) definiu a CMPP como uma cardiomiopatia idiopática que se apresenta com IC secundária à disfunção sistólica do ventrículo esquerdo no final da gravidez ou nos meses seguintes ao parto, onde nenhuma outra causa de IC é encontrada. Trata-se de um diagnóstico de exclusão. O ventrículo esquerdo pode não estar dilatado, mas a fração de ejeção é quase sempre reduzida abaixo de 45%[16,17]. Bauersachs et al[1] simplificaram essa definição em 2019, utilizando, para isso, três critérios: IC secundária à disfunção sistólica do ventrículo esquerdo com FEVE <45%; ocorrência no final da gravidez ou nos meses seguintes ao parto, sem nenhuma outra causa identificável de IC e; o ventrículo esquerdo não precisa necessariamente estar dilatado.

Atualmente, médicos e pesquisadores usam a definição simplificada de caso de CMPP da ESC 2019[1,18]. Uma definição proposta mais ampla inclui dois grupos adicionais: CMPP precoce, diagnosticada já no primeiro mês de gravidez até o nono mês, e CMPP tardia, diagnosticada de 6 a 12 meses após o parto. A definição atual visa esclarecer a PPCM, permitindo o diagnóstico e o tratamento precoces, reduzindo assim a morbidade e a mortalidade feto-materna[19].

2. EPIDEMIOLOGIA

A CMPP é uma condição universal com incidência e prevalência verdadeiras desconhecidas, com variação significativa nas taxas observadas entre e dentro dos países. Em todo o mundo, a taxa de incidência estimada é de 1:2.000, variando de 1:300 no Haiti rural a 1:20.000 no Japão[2,4-7,20]. O motivo para as variações entre localizações geográficas é desconhecido, mas pode estar associado à etnia e a fatores socioeconômicos[21].

Segundo estudo conduzido por Brar et al[22], a taxa de incidência geral da condição nos Estados Unidos foi de 1 em 4.025 nascidos vivos. Também foi verificado que os afro-americanos tinham a maior taxa de incidência, sete vezes maior que os hispânicos e quase três vezes maior que os caucasianos. A África Subsaariana tem a maior carga de doenças mundiais, com a Nigéria apresentando as maiores taxas de incidência (1:100 nascidos vivos) entre a comunidade Hausa-Fulani em Kano[22,23]. Considera-se que isso esteja ligado à prática cultural de dormir em camas de lama quente e consumir papa rica em sal após o parto. Porém, Sanderson et al[24], com o uso de ecocardiografia, notaram que um número significativo de pacientes foi diagnosticado erroneamente como CMPP, mas tinha IC de alto débito com fração de ejeção preservada. Além disso, no registro PEACE, essa prática não atingiu significância estatística[21,24,25].

A África do Sul se tornou um alvo global na pesquisa clínica de CMPP. Em 1995, em Durban, África do Sul, Desai[26] relatou uma taxa de prevalência de CMPP de 1:1000 nascidos vivos, enquanto um estudo anterior em Joanesburgo, realizado por Seftel & Susser[27], descreveu uma taxa de 1:3000. Em uma coorte de 38 pacientes acompanhados no Hospital Klerksdorp/Tshepong de 2011 a 2014, Sigauke et al[28] relataram uma taxa de incidência de 1:1000, que reflete as taxas relatadas no estudo Heart of Soweto em Joanesburgo, que incluiu aproximadamente 200 mulheres com CMPP[28-30]. Porém, nota-se que os estudos anteriores foram limitados por tamanhos de amostra pequenos e conduzidos em centros únicos. A incidência exata de CMPP em outros continentes, como Ásia, Austrália e Europa, permanece desconhecida, e registos mundiais em curso, como o EURObservational Research Programme e estudos epidemiológicos locais, poderão responder a algumas questões[20,31].

A CMPP é prevalente em mulheres de todas as faixas etárias, mas demonstra maior prevalência e está associada a resultados mais adversos entre mulheres nas extremidades inferior e superior do espectro da idade reprodutiva (<20 e >35 anos)[1,4,21-23,31]. A variância global pode ser atribuída a diferenças em etnia, ambiente e acesso oportuno ao diagnóstico. Há uma maior prevalência de doenças não diagnosticadas em mulheres mais velhas, o que pode atuar como fatores de confusão[1,32-34]. Ao contrário de relatórios anteriores, o estudo PEACE na Nigéria observou uma alta incidência de CMPP entre mulheres mais jovens[21].

No entanto, o pequeno tamanho da amostra do estudo, a falta de poder e a variação geográfica e econômica podem explicar a discrepância. Cerca de 19% dos casos são diagnosticados durante o último mês de gestação, enquanto 75% das pacientes com CMPP são diagnosticadas no primeiro mês após o parto. Desse grupo, 45% são diagnosticadas durante a primeira semana após o parto. Espera-se que a taxa global de incidência de CMPP seja determinada por meio da definição padronizada de casos, maior conscientização sobre a doença, melhor acessibilidade à ecocardiografia e diversos registros em andamento. Devido à

natureza aguda da CMPP, a taxa de prevalência está intimamente associada à taxa de incidência[22,35].

3. APRESENTAÇÃO CLÍNICA E DIAGNÓSTICO

Mulheres com CMPP geralmente apresentam sintomas e sinais de IC, incluindo fadiga, dispneia, ortopneia, dispneia paroxística noturna, aperto no peito, taquicardia, taquipneia, pressão venosa jugular elevada e edema pulmonar[36]. Em alguns casos, esses sintomas podem ser confundidos com sintomas esperados relacionados à gravidez, atrasando assim o diagnóstico com implicações prognósticas negativas[37]. Raramente, a PPCM se apresenta com choque cardiogênico, arritmias ou eventos tromboembólicos[38].

Importante notar que a CMPP é um diagnóstico de exclusão, que deve ser considerado quando uma nova FEVE <45% é identificada em mulheres grávidas durante o período periparto, na ausência de doença cardíaca estrutural. A dilatação do VE geralmente está presente, mas não é um critério diagnóstico, pois um certo grau de aumento das câmaras cardíacas pode ser uma adaptação fisiológica à gravidez[36]. Os diagnósticos diferenciais que devem ser explorados incluem doença cardíaca estrutural preexistente, embolia pulmonar, edema pulmonar induzido por pré-eclâmpsia sem disfunção do VE, dissecção espontânea da artéria coronária, miocardite, síndrome de Takotsubo, infarto do miocárdio, dissecção aórtica com regurgitação aórtica aguda, abuso de álcool e agentes quimioterápicos[39].

O eletrocardiograma (ECG) pode mostrar anormalidades não específicas, incluindo taquicardia sinusal e alterações do segmento ST. Porém, é importante considerar que um ECG normal não exclui CMPP e que algumas alterações no exame podem ser detectadas também em gestações sem complicações, como desvio do eixo para a esquerda, anormalidades transitórias de ST/T, ondas T invertidas nas derivações anteriores e ondas Q nas derivações inferiores. Por outro lado, o ECG pode ser particularmente útil para descartar infarto do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (IAMCSST)[36].

O peptídeo natriurético cerebral sérico e sua porção N-terminal muitas vezes estão elevados na CMPP, enquanto seus níveis são tipicamente normais durante a gravidez ou apenas um pouco elevados em caso de pré-eclâmpsia. Até mesmo a troponina cardíaca pode estar aumentada na CMPP, com níveis persistentemente altos associados a desfechos mais desfavoráveis[40,41]. O possível papel diagnóstico e prognóstico de biomarcadores adicionais, como a tirosina quinase 1 solúvel semelhante à FMS e ácidos microrribonucleicos específicos, precisa de mais investigação[42-44].

O diagnóstico da CMPP é realizado por meio de ecocardiografia, que permite não só avaliar o grau de disfunção do VE, mas também explorar o envolvimento do ventrículo direito (VD), as dimensões das câmaras cardíacas, a regurgitação mitral ou tricúspide funcional e descartar trombose apical do VE, que deve ser sempre excluída em caso de redução grave da FEVE. A ressonância magnética cardíaca (RMC) pode ser considerada em caso de janelas ecocardiográficas subótimas, mas a administração de gadolínio não é recomendada na gravidez e deve ser considerada no período pós-parto[36].

Modalidades de imagem que usam radiações ionizantes devem ser evitadas durante a gestação, a menos que sejam consideradas essenciais. Embora os riscos para o feto sejam reduzidos no terceiro trimestre, quando a CMPP normalmente ocorre, os níveis de radiação ionizante devem ser mantidos 'tão baixos quanto razoavelmente possível'[36]. A radiografia de tórax pode ser útil para avaliar o grau de congestão pulmonar, embora a ultrassonografia pulmonar deva sempre ser preferida quando possível. A tomografia computadorizada, por sua vez, pode ser necessária para descartar diagnósticos diferenciais específicos, incluindo embolia pulmonar e dissecção aórtica[39]. A biópsia endomiocárdica não é necessária na maioria dos casos e pode ser considerada quando outras patologias que requerem um tratamento completamente diferente são suspeitas, como a miocardite de células gigantes[36].

4. BIOMARCADORES DA CARDIOMIOPATIA PERIPARTO

Pacientes com CMPP geralmente apresentam IC aguda e são investigadas de forma semelhante a outras cardiomiopatias, pois ser um diagnóstico de exclusão[45,46]. Isso pode atrasar o diagnóstico, sendo os biomarcadores capazes de identificar a CMPP entre outras doenças. Os biomarcadores são um método econômico, não invasivo e facilmente mensurável para diagnosticar CMPP e estabelecer o prognóstico, ao mesmo tempo que fornecem informações relevantes sobre sua fisiopatologia complexa[47]. É importante avaliar as triagens de biomarcadores durante os períodos pré-parto e pós-parto, devido aos padrões cinéticos distintos de hormônios específicos, fatores de crescimento e enzimas[48].

4.1 Biomarcadores moleculares

Recentemente, novas macromoléculas foram avaliadas para o diagnóstico, prognóstico e tratamento da IC na população em geral, com potencial de serem consideradas na CMPP. Esses novos biomarcadores de IC são estratificados de acordo com seu papel na patogênese da CMPP, ou seja, inflamação dos cardiomiócitos, fibrose, hipertrofia e apoptose[49]. Troponinas, peptídeo natriurético cerebral (BNP), pró-BNP N-terminal (NT-proBNP) e peptídeos natriuréticos pró-atriais médio-regionais (MR-proANP) são biomarcadores rotineiramente usados no diagnóstico e monitoramento de IC, incluindo CMPP[45,46].

Peptídeos natriuréticos (NP) são produzidos em resposta ao estiramento atrial e têm alta especificidade para IC em geral. São bem estabelecidos no no cenário agudo de CMPP, pois têm um valor preditivo negativo muito alto ao usar níveis de corte baixos (BNP <100 pg/ml, NT-proBNP <300 pg/ml e MR-proANP <120 pmol/l)[45,46]. Hoevelmann et al[50] demonstraram que NT-proBNP >900 pg/ml estava associado a um prognóstico ruim para recuperação ventricular esquerda em uma coorte de 42 mulheres. A elevação nos níveis de NP e troponina não tem especificidade para CMPP e também pode estar presente em outras síndromes torácicas agudas, tanto cardíacas quanto não cardíacas, incluindo isquemia miocárdica, taquiarritmia, embolia pulmonar e pré-eclâmpsia[3].

Vários biomarcadores foram identificados como potenciais indicadores de CMPP, incluindo microRNA-146a, catepsina D, 16 kDa-PRL, interferon-γ, dimetilarginina assimétrica (ADMA) e sFlt1. Uma avaliação contínua está sendo conduzida para determinar sua precisão no diagnóstico de CMPP. Além disso, outros biomarcadores – como supressão solúvel de tumorigenicidade 2 (sST2); galectina 3 (Gal-3); relaxina, VEGF; fator de diferenciação de crescimento-15 (GDF-15); adrenomedulina (ADM); RNA longo não codificador; e proteínas de choque térmico – estão sob investigação por sua significância clínica na prática médica de rotina. Esses biomarcadores podem potencialmente melhorar as capacidades de diagnóstico e avançar o cuidado médico no gerenciamento de CMPP[51].

4.2 Biomarcadores não moleculares

Esta categoria de biomarcadores inclui características físicas, parâmetros histológicos e de imagem (radiológicos) medidos como indicadores de processos biológicos normais, processos patológicos ou respostas à intervenção terapêutica. O diagnóstico de CMPP requer um alto índice de suspeita, pois pode se apresentar em qualquer ponto do continuum, desde sintomas insidiosos e inespecíficos de fadiga, mal-estar e congestão, que podem ser confundidos com alterações fisiológicas regulares da gravidez, até IC descompensada grave, aguda e dramática in extremis[1].

O médico deve obter uma história detalhada e um exame físico focado desde o início. Libhaher et al[52] observaram que características físicas comuns, como hipotensão e taquicardia em repouso, eram preditores de desfechos ruins. Ferramentas subjetivas, mas úteis, como o status funcional da New York Heart Association (NYHA FC), o questionário de cardiomiopatia de Kansas City e o teste de caminhada de 6 minutos, podem ser utilizadas para rastrear a progressão da doença e monitorar o bem-estar dos pacientes[45,46,53]. Biomarcadores não moleculares oferecem benefícios significativos, devido à facilidade de acessibilidade e integração perfeita em protocolos de saúde padrão, tornando-os uma opção prática e viável.

5. ELETROCARDIOGRAMA

Um eletrocardiograma (ECG) de 12 derivações é recomendado para investigação diagnóstica em pacientes com PPCM, pois é barato, seguro e amplamente disponível[45,46,54]. Tibazarwa et al[55] relataram que mais de 90% dos pacientes com CMPP apresentam anormalidades inespecíficas no ECG, que incluem taquicardia sinusal, condução aberrante, comumente bloqueio de ramo esquerdo (BRE), fibrilação atrial (FA), repolarização, anormalidades (inversão da onda T) e intervalo QT corrigido prolongado (QTc). Em uma coorte de 66 pacientes com CMPP, Hoevelmann et al[56] verificaram que a arritmia sinusal no diagnóstico estava associada a bons resultados. A taquicardia sinusal e o intervalo QTc prolongado, por sua vez, foram considerados preditores de mau prognóstico

6. IMAGEM CARDÍACA

A imagem cardiovascular na CMPP é classificada como não ionizante, que corresponde à ecocardiografia, e ionizante, incluindo radiografia de tórax, ressonância magnética cardíaca (RMC), tomografia computadorizada (TC), varredura de ventilação/perfusão (V/Q), angiografia coronária invasiva (ACI) e imagem de medicina nuclear (TC por emissão de fóton único

(SPECT)/tomografia por emissão de pósitrons (PET))[57]. A imagem cardiovascular multimodal desempenha um papel relevante no diagnóstico, na estratificação de risco, no prognóstico e na orientação terapêutica de acompanhamento da CMPP[58].

6.1 Ecocardiografia

Ecocardiografia se refere a todas as técnicas de imagem de ultrassom cardíaco, sendo a modalidade de imagem preferida na CMPP, devido a sua disponibilidade disponível[59]. A ecocardiografia transtorácica (ETT) é acessível, segura durante a gravidez e lactação, reprodutível e fornece avaliação estrutural e funcional cardíaca em tempo real, o que é necessário para diagnosticar a CMPP prontamente[60]. Alterações estruturais adaptativas normais da gravidez incluem dilatação leve da câmara, espessamento da parede do VE, débito cardíaco elevado e aumento das pressões de enchimento do VE. A disfunção sistólica do VE com uma fração de ejeção de <45% com ou sem dilatação da câmara é um critério para o diagnóstico atual de CMPP[1].

Complicações como regurgitação mitral funcional, hipertensão pulmonar e trombo intramural podem ser identificadas no ETT[61]. A análise da deformação miocárdica, principalmente a deformação longitudinal global (SLG), foi validada como um parâmetro diagnóstico e prognóstico na IC[62]. Kiran et al[63], em uma coorte de 43 pacientes com CMPP, observaram baixa alteração da área fracionada do ventrículo direito (VD) e alto índice de volume atrial esquerdo (VE) na apresentação como preditores independentes de eventos adversos. O registro EORP PPCM confirmou a significância prognóstica da disfunção do VD. Além disso, FEVE <30% e dilatação do VE estão associados a desfechos ruins[64].

6.2 Ressonância magnética cardíaca (RMC)

A ressonância magnética cardiovascular (RMC) é a modalidade padrão ouro sem radiação para avaliar a estrutura e função cardíacas e a caracterização do tecido miocárdico. A principal vantagem é que a RMC tem maior resolução espacial e temporal, excelente precisão, reprodutibilidade, independência da janela acústica e maior sensibilidade para detectar trombos no VE[65]. Trata-se de uma excelente técnica para descartar outros diagnósticos de IC de novo no período periparto e complementar a ecocardiografia, especialmente em casos com resultados inconclusivos ou incertos[66].

O realce tardio com gadolínio (RTG) significa fibrose miocárdica ou cicatriz, sendo geralmente encontrado nos segmentos médios do miocárdio ou subepicárdicos na parede lateral, mas também pode estar presente em outras áreas em um padrão difuso ou irregular na CMPP. O RTG pode ajudar a descartar diagnósticos como miocardite[67]. Em uma coorte de 10 pacientes, Arora et al[65] relataram que o RTG estava associado a desfechos ruins. A RMC não está amplamente disponível e é cara. Há escassez de profissionais com experiência em interpretação e estudos baseados em gadolínio devem ser evitados durante o primeiro trimestre. Embora a RMC ofereça insights incomparáveis sobre a estrutura e função cardíacas, auxiliando na estratificação de risco, confirmando o diagnóstico, contribuindo para o prognóstico e monitorando o sucesso terapêutico, ela atualmente não é usada na prática clínica de rotina da CMPP[68].

7. IMAGEM CARDÍACA IONIZANTE

7.1 Radiografia de tórax

A radiografia de tórax é uma das investigações iniciais mais acessíveis e reprodutíveis na CMPP[60]. Alterações radiológicas incluem cardiomegalia e infiltrados pulmonares, que variam com o grau de hipertensão venosa pulmonar, retratando a gravidade da pressão capilar média. Na CMPP, a utilidade da radiografia torácica na apresentação confirma o diagnóstico, estratifica a extensão da IC e exclui outras síndromes torácicas agudas[1].

7.2 Tomografia computadorizada

A tomografia computadorizada (TC) cardíaca não é a modalidade de imagem de primeira linha para avaliar a CMPP, mas pode ser usada com esse propósito[1]. Sua função inclui aprimorar a ecocardiografia, quando o diagnóstico não é claro, avaliar a estrutura e a função cardíacas e detectar complicações intracardíacas e extracardíacas, como trombo intramural e embolia pulmonar. Além disso, pode ser usada para avaliar a doença arterial coronariana (DAC) e auxiliar na distinção da CMPP de outros tipos de cardiomiopatias e miocardite, fornecendo imagens detalhadas das características do tecido miocárdico[69,70].

A TC cardíaca tem vantagens devido à sua não invasividade, reprodutibilidade, independência de janelas acústicas ruins e alta resolução espacial. Pode ser benéfica em casos em que a intervenção cirúrgica é necessária, fornecendo informações anatômicas detalhadas. Se necessário, agentes de contraste iodados podem ser usados durante a gravidez e a amamentação. Porém, é importante observar que a TC raramente é usada em pacotes de cuidados de rotina de CMPP devido à radiação e ao custo[1,69]. Nesse caso, a ecocardiografia transtorácica (ETT) e a RMC são preferidas, pois não envolvem radiação e podem oferecer conjuntos de dados funcionais e estruturais detalhados[70].

Embora a TC cardíaca não seja o principal método de imagem para CMPP, ela pode ser valiosa em situações clínicas específicas que exigem informações anatômicas detalhadas ou quando há suspeita de complicações. Seu uso deve ser cuidadosamente considerado, devido aos riscos da exposição à radiação, especialmente durante o período periparto[70].

7.3 Imagem nuclear

Técnicas de imagem nuclear, como TC por emissão de fóton único (SPECT), tomografia por emissão de pósitrons (PET) e cintilografia cardíaca ou imagem de perfusão miocárdica (IPM) têm uso limitado no diagnóstico de CMPP[1]. Elas são usadas principalmente para distinguir CMPP de cardiomiopatia isquêmica. Uma cintilografia de ventilação/perfusão (V/Q) é particularmente útil para identificar ou descartar embolia pulmonar, que apresenta sintomas semelhantes à CMPP. As cintilografias V/Q envolvem menor exposição à radiação em comparação à angiografia pulmonar por TC, tornando-as mais seguras para mulheres no pós-parto[69].

Mas, é importante observar que mesmo baixas doses de exposição à radiação podem ser preocupantes, especialmente durante a gravidez. Além disso, essas técnicas podem ser caras e exigem experiência em cardiologia nuclear para interpretar os resultados com precisão[70]. Embora tenha limitações, a imagem nuclear pode ser benéfica em certas situações para uma avaliação completa da CMPP. Pode ser essencial para descartar condições como embolia pulmonar e DAC, que apresentam sintomas semelhantes. Isso garante que a CMPP possa ser tratada de forma adequada e eficaz[69,70].

8. BIÓPSIA ENDOMIOCÁRDICA

A biópsia endomiocárdica não é usada rotineiramente para diagnosticar e prever CMPP, a menos que um transplante cardíaco seja considerado. É útil quando há suspeita de miocardite ou outras doenças metabólicas ou de armazenamento raras dos miócitos cardíacos[1].

9. GERENCIAMENTO DA CARDIOMIOPATIA PERIPARTO

O manejo clínico da CMPP é complexo, pois não há dados específicos da doença e baseados em evidências. Nesse caso, a estratégia terapêutica reflete outras formas de IC com disfunção sistólica do ventrículo esquerdo, direcionadas por diretrizes internacionais[1,45,46,53,54,59,60]. Uma abordagem multidisciplinar é importante, pois a CMPP tem peculiaridades e nuances que necessitam da contribuição conjunta de cardiologistas, obstetras, intensivistas, cirurgiões cardíacos, anestesiologistas, neonatologistas e enfermeiros[71-73].

Na PPCM estável, Arrigo et al[74] recomendam a abordagem terapêutica do esquema BOARD – bromocriptina, oxigênio, anticoagulação, relaxantes e diuréticos. A maioria das pacientes apresenta IC descompensada de novo, caracterizada por dispneia de esforço, que eventualmente progride para dispneia em repouso e sobrecarga de fluidos[59]. Geralmente, suporte ventilatório e circulatório mecânico pode ser necessário, em caso de comprometimento cardiopulmonar com suporte inotrópico[1,59,60]. Parto urgente com cesárea deve ser instituído[60].

O período periparto é altamente oxidativo e a expressão de STAT3 é protetora. Quando o suporte inotrópico é necessário, a noradrenalina e o levosimendan são preferidos à dobutamina, um agonista do receptor beta 1-adrenérgico. A dobutamina é controversa, pois tem sido associada a piores resultados, devido à ativação persistente do receptor beta 1-adrenérgico[75]. Stepal et al[75] observaram que a estimulação crônica do receptor beta 1-adrenérgico foi associada à IC tanto no pós-parto quanto em camundongos com depleção de STAT3 específica de cardiomiócitos.

Na CMPP crônica no período pós-parto, a terapia médica direcionada por diretrizes (GDMT) consiste nos pilares da IC de medicamentos modificadores da doença, ou seja, inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) (inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA)/inibidores do receptor de angiotensina/receptor de neprilisina (ARNI) e antagonista do receptor de mineralocorticoide (MRA)), inibidores do cotransportador de sódio-

glicose-2 (SGLT2) e betabloqueadores[45,46,54]. A introdução hierárquica histórica da terapia da IC é uma área de desenvolvimento de diretrizes, pois é recomendado um início rápido de todas as classes de medicamentos, de preferência antes da alta hospitalar[71-73]. Além disso, ivabradina, vericiguat, hidralazina e dinitrato de isossorbida podem ser adicionados em pacientes selecionadas com CMPP. Inibidores do SRAA não são recomendados durante a gravidez devido à fetotoxicidade. Em vez disso, uma combinação de hidralazina e nitratos pode ser usada[45,46].

Inibidores de SGLT2, ivabradina e vericiguat não são recomendados durante a gravidez e em mães que amamentam, devido à escassez de dados de. Terapias avançadas para IC em CMPP incluem terapia de ressincronização cardíaca, desfibrilador cardioversor implantável, dispositivo de assistência ventricular esquerda e transplante cardíaco. Essas terapias são usadas em países de alta renda e ainda não estão prontamente disponíveis em países de média e baixa renda, mesmo com esses países apresentando uma carga de doenças mais significativa[71].

A anticoagulação geralmente é recomendada em pacientes com trombo intramural, doença tromboembólica venosa e fibrilação atrial. Em pacientes com CMPP com FE muito baixa, a anticoagulação profilática deve ser considerada[1,60,74]. Desfibriladores cardíacos vestíveis são recomendados para CMPP recém-diagnosticado com FEVE <35% para risco de morte cardíaca súbita devido à taquicardia ventricular[1].

A bromocriptina é um agonista da dopamina que bloqueia a produção de prolactina. O medicamento é recomendado em pacientes com CMPP com disfunção sistólica ventricular esquerda grave ou aquelas que não desejam amamentar[74]. Com base em evidências de estudos, as diretrizes da ESC recomendam adicionar bromocriptina para tratar CMPP aguda, especialmente em casos graves. No entanto, as diretrizes da AHA/ACC HF não aprovaram o uso de bromocriptina em PPCM porque ela não é aprovada pelo FDA para essa finalidade[1,5-7]. Pacientes em tratamento bromocriptina são aconselhadas a tomar anticoagulantes preventivos, pois a bromocriptina é pró-trombótica[60-64].

Recomenda-se que todas as pacientes diagnosticadas com CMPP sejam submetidas a testes genéticos se os recursos permitirem, especialmente aquelas com predisposição genética. Isso inclui pacientes com histórico familiar de CMPP, mutação conhecida de cardiomiopatia ou origens étnicas específicas. O processo envolve aconselhamento genético, extração de DNA, sequenciamento direcionado de genes conhecidos relacionados à cardiomiopatia e sequenciamento do genoma ou exoma. Quaisquer mutações identificadas são interpretadas. Mulheres com resultados genéticos positivos devem ser submetidas a aconselhamento genético pós-teste, e seus parentes devem ser rastreados para identificar indivíduos em risco que possam necessitar de acompanhamento cardíaco[76].

10. GESTÃO E PROGNÓSTICO A LONGO PRAZO

Fora da fase aguda, as pacientes com CMPP podem necessitar de tratamento crônico para IC[77]. A maioria dos medicamentos convencionais para IC são seguros durante a amamentação. Conforme mencionado, os dados de segurança sobre novas terapias para IC ainda são insuficientes, mas seu uso após o parto está aumentando[78]. Pacientes com disfunção VE persistente requerem terapia médica por toda a vida[1]. Na ausência de sintomas congestivos, os diuréticos podem ser interrompidos e em relação aos pacientes com função VE recuperada, as indicações são menos claras. Há evidências de que uma disfunção longitudinal sutil do VE persiste neste subgrupo e casos de comprometimento adicional da FEVE ao longo do tempo foram relatados, mesmo sem gestações subsequentes[37].

Se a descontinuação dos medicamentos para IC for indicada, deve-se realizar uma redução cuidadosa em vez de abrupta[1]. O acompanhamento clínico e ecocardiográfico rigoroso é clinicamente necessário. A FEVE se recupera na maioria dos casos – cerca de 76% deles –, geralmente nos primeiros seis meses após o parto, embora seja possível uma melhora posterior[23,79,80]. Nota-se que a pré-eclâmpsia está associada a uma maior probabilidade de normalização da FEVE, mas também a uma menor sobrevida em 1 ano[81]. Jackson et al[79] elaboraram um registro com o objetivo de prever a probabilidade de recuperação, incluindo FEVE basal, diâmetro diastólico final do VE basal, índice de desenvolvimento humano, duração dos sintomas, duração do QRS e pré-eclâmpsia. Embora promissor, esse registro exige validação externa.

Entre as mulheres afro-americanas, as taxas de recuperação são mais baixas – aproximadamente 45% e a mortalidade é mais alta do que em outras etnias, relatada em até 11% dos casos em uma população composta por 96% de afro-americanas vs. 4% em um grupo de estudo de outras etnias[82,83,38]. De forma geral, o risco de mortalidade e re-hospitalização é 12

vezes e 3 vezes maior em pacientes com CMPP do que em controles. Além disso, crianças nascidas de mulheres com CMPP têm um aumento de 5 vezes nas taxas de mortalidade e uma incidência 3 vezes maior de doença cardíaca no acompanhamento de longo prazo em comparação com descendentes de mães saudáveis[79.]

11. RISCO DE RECORRÊNCIA E ACONSELHAMENTO PARA FUTURAS GESTAÇÕES

A tarefa mais complexa para cardiologistas ao avaliar pacientes com CMPP é, provavelmente, fornecer aconselhamento adequado sobre o risco individual da paciente de gestações subsequentes (SSPs). Normalmente, há um risco de recaída para todos os casos, embora variável. A recaída de CMPP tem sido definida de várias maneiras, como uma diminuição da FEVE <45% em pacientes com FEVE > 50% ou uma redução absoluta da FEVE em >10% em pacientes com FEVE <50% ou ainda uma diminuição absoluta em > 20% independente da FEVE basal[84,85].

Além disso, eventos cardiovasculares adversos não são raros nessas pacientes. Porém, os resultados de curto e longo prazo ainda são desconhecidos devido aos dados prospectivos limitados. A maioria das evidências vem de estudos observacionais retrospectivos, que muitas vezes carecem de dados – ou seja, FEVE do índice de gravidez, dimensões cardíacas, função ventricular esquerda e direita no início da gestação subsequente – e têm um pequeno tamanho de amostra, portanto, não é possível tirar conclusões definitivas[86,87].

Como muitas mulheres são jovens no momento do CMPP inicial e provavelmente desejam ter mais filhos, é fundamental fornecer a elas e a seus parceiros o máximo de informações para auxiliar na tomada de decisões. A educação e o envolvimento da paciente são essenciais, assim como o fornecimento de uma equipe multidisciplinar dedicada para fornecer todo o suporte necessário e minimizar os riscos de gestação subsequente[86,87].

Vários fatores contribuem para a recidiva da CMPP. Dados sugerem que a FEVE pré-gestacional é o preditor conhecido mais forte de desfecho em pacientes com CMPP com gestação subsequente. De fato, a maioria dos estudos relata pior prognóstico materno e fetal em caso de FEVE persistentemente reduzida. É importante ressaltar que, como o ponto de corte para definir a recuperação da função sistólica do VE em pacientes com CMPP que desejam gestação subsequente não é rigoroso, alguns estudos consideraram como recuperada a FEVE ≥ 55% e outros ≥ 50%. Por isso, resultados provenientes de grupos diferentes podem ser difíceis de comparar[87].

Goland et al[88], por exemplo, recrutaram prospectivamente 45 CMPP com gestação subsequente e definiram a FEVE como recuperada quando ≥55%. Uma pequena redução na FEVE foi registrada na maioria dos pacientes, ocorrendo no terceiro trimestre e mais proeminente em pacientes com FEVE < 55% antes da gestação subsequente. Em pacientes com FEVE ≥55%, a FEVE média foi levemente reduzida, mas permaneceu dentro da faixa normal. Uma recaída foi observada em 25% das mulheres com FEVE pré-gestacional <55%, mas nenhuma morte ocorreu. Em seu estudo, Fett et al[89] observaram recidivas de CMPP em 29% dos casos, com uma taxa significativamente maior (46%) em mulheres com FEVE <55% em comparação a mulheres com FEVE ≥55% (17%).

A taxa de recidiva de CMPP verificada por Codsi et al[90] foi de 21% após uma gestação subsequente em um grupo de 25 pacientes com PPCM, dos quais apenas um recuperou a função sistólica do VE. Elkayam et al[85] descreveram redução >20% na FEVE em 21% da coorte com recuperação do VE, sem casos de mortalidade, e em 44% das gestações com disfunção persistente do VE com alta taxa de mortalidade (19%) neste último grupo.

Um estudo multicêntrico de Hilfiker-Kleiner et al[91] incluiu 34 mulheres com gestação subsequente e demonstrou um alto risco de recidiva em mulheres com disfunção VE persistente. Além disso, a morte ocorreu em até 25% das pacientes com CMPP com FEVE persistentemente reduzida antes da gestação subsequente, enquanto nenhuma morte foi registrada no grupo com função VE recuperada. Resultados piores em pacientes com FEVE persistentemente reduzida também foram relatados por Yameogo et al[92].

Em uma revisão que incluiu 93 mulheres com disfunção VE persistente, quase 50% apresentaram diminuição adicional da FEVE, que persistiu em 39%, enquanto 16% das pacientes morreram. Os resultados fetais parecem ser piores entre mulheres com disfunção persistente do VE, com taxas mais altas de natimortos, abortos e partos prematuros. Com base nesses dados, as diretrizes atuais desencorajam as mulheres com FEVE não recuperada (<50–55 %) a terem uma gestação subsequente[93].

Porém, é importante reforçar que a FEVE recuperada não garante uma gestação subsequente sem complicações. Embora a taxa de mortalidade seja geralmente baixa, essas

pacientes podem desenvolver comprometimento da FEVE, recidiva da CMPP e até mesmo complicações graves, como parada cardíaca, choque cardiogênico, arritmias ventriculares e até mesmo necessidade de dispositivos temporários de assistência mecânica do VE[93].

O estudo de Pachariyanon et al[84] relatou que – embora os resultados adversos de cinco anos e a mortalidade por todas as causas tenham sido maiores no grupo FEVE não recuperada em comparação ao grupo FEVE recuperada –, em um acompanhamento mediano de oito anos, nenhuma diferença significativa foi observada entre os dois grupos. Como este é o estudo de acompanhamento mais longo, existe a possibilidade de que eventos adversos em pacientes com CMPP e gestação subsequente ocorram mais tarde na vida, e isso precisa ser discutido com o paciente.

Com a finalidade de melhorar a estratificação de risco, o papel prognóstico adicional de índices de disfunção ventricular esquerda sutil foi investigado, incluindo strain longitudinal global (SLG) e reserva contrátil. No estudo de Suguahara et al[94], um SLG significativamente reduzido foi associado a piores resultados, mesmo após ajuste para FEVE. Da mesma forma, reserva contrátil reduzida, examinada com teste de estresse com exercício ou dobutamina, provou prever a ocorrência de eventos adversos na PPCM. No entanto, há falta de dados sobre o papel prognóstico desses índices em pacientes com PPCM com SSPs[89,95].

Além da função VE, fatores adicionais associados a maior risco de recidiva de CMPP e/ou desfechos ruins após gestação subsequente incluem descendência afro-americana, baixo nível socioeconômico, menor FEVE durante a gestação e obesidade. A perda de acompanhamento é outro fator prognóstico adverso[84,92,93,96]. Pacientes com CMPP, portanto, precisam de acompanhamento ao longo da vida, mesmo em casos de FEVE recuperada. Isso é ainda mais relevante quando a gestação subsequente ocorre. Caso a paciente esteja em terapia farmacológica, a descontinuação de medicamentos possivelmente teratogênicos é obrigatória antes de tentar uma gestação subsequente. Antagonistas do eixo renina-angiotensina-aldosterona aos poucos devem ser reduzidos. O acompanhamento durante o processo de desmame é aconselhável e a estabilidade da FEVE por pelo menos três meses deve ser registrada antes de tentar engravidar[91].

A terapia profilática com betabloqueadores foi sugerida e pode ser considerada em casos de gestação subsequente, embora haja escassez de dados. A administração de bromocriptina durante a gestação índice foi associada a melhores resultados de gestação subsequente tanto em pacientes africanas quanto caucasianas, embora mais dados de estudos maiores precisem confirmar isso[91].

Em mulheres com CMPP que não desejam ou foram desencorajadas a ter uma gestação subsequente, a contracepção segura deve ser discutida e fornecida em tempo hábil. Pílulas anticoncepcionais combinadas devem ser evitadas, devido à alta ação trombogênica e hipertensiva dos componentes estrogênicos. Pílulas somente de progesterona, dispositivos contraceptivos intrauterinos ou implantes cutâneos de progesterona são as alternativas preferidas. Os métodos de barreira não devem ser usados isoladamente por causa de sua baixa eficácia. Métodos cirúrgicos, como vasectomia e oclusão tubária histeroscópica, também podem ser considerados e discutidos com a paciente e seu parceiro[86].

REFERÊNCIAS

1. Bauersachs J, König T, Van der Meer P, Petrie MC, et al. Pathophysiology, diagnosis and management of peripartum cardiomyopathy: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Study Group on peripartum cardiomyopathy. Eur J Heart Fail. 2019;21:827–843.

2. Karaye KM, Shehu MN, Ngantcha M, et al. Peripartum cardiomyopathy: a review article. West Afr J Med. 2023;40(1):104–113.

3. Sliwa K, Bauersachs J, Arany Z, et al. Peripartum cardiomyopathy: from genetics to management. Eur Heart J. 2021;42:3094–3102.

4. Viljoen C, Hoevelmann J, Sliwa K. Peripartum cardiomyopathy: risk factors and predictors of outcome. Curr Opin Cardiol. 2023;38(3):223–232.

5. Arany Z. Peripartum cardiomyopathy. N Engl J Med. 2024;390:154–164.

6. Albakri A. Peripartum cardiomyopathy: a review of literature on clinical status and meta-analysis of diagnosis and clinical management. J Integr Cardiol. 2018;4(3):1–12.

7. Azibani F, Sliwa K. Peripartum cardiomyopathy: an update. Curr Heart Fail Rep. 2018;15:297–306.

8. Ritchie C. Clinical contribution to the pathology, diagnosis and treatment of certain chronic heart diseases. Edinburgh Med Surg J. 1849;2:333.

9. Porak C. De l'influence réciproque de la grossesse et des maladies du cœur. Dissertation, Medical Faculty of Paris; 1880.

10. Pyatt JR, Dubey G. Peripartum cardiomyopathy: current understanding, comprehensive management review and new developments. Postgrad Med J. 2011;87(1023):34–39.

11. Walsh JJ, Burch GE. Postpartal heart disease. Arch Intern Med. 1961;108(6):817–822.

12. Skaluba SJ, Berkson DM. Peripartum cardiomyopathy: case report and literature review. Congest Heart Fail. 2001;7(2):88–92.

13. Hull E, Hafkesbring E. Toxic postpartal heart disease. New Orleans Med Surg J. 1937;89:550–557.

14. Demakis JG, Rahimtoola SH. Peripartum cardiomyopathy. Circulation. 1971;44(5):964–968.

15. Pearson GD, Veille JC, Rahimtoola S, et al. Peripartum cardiomyopathy. J Am Med Assoc. 2000;283(9):1183–1188.

16. Sliwa K, Hilfiker-Kleiner D, Petrie MC, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of peripartum cardiomyopathy: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Working Group on peripartum cardiomyopathy. Eur J Heart Fail. 2010;12:767–778.

17. Hilfiker-Kleiner D, Haghikia A, Nonhoff J, Bauersachs J. Peripartum cardiomyopathy: current state management and future perspectives. Eur J Heart Fail. 2015;36:1090–1097.

18. Davies MB, Arany Z, McNamara D, et al. Peripartum cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 2019;75(2):209–221.

19. Wu VCC, Chen T, Yeh J, et al. Clinical outcomes of peripartum cardiomyopathy: a 15-year nationwide population-based study in Asia. Medicine. 2017;96(43):1–8.

20. Sliwa K, Mebazaa A, Hilfiker-Kleiner D, et al. Clinical characteristics of patients from the worldwide registry on peripartum cardiomyopathy (PPCM). EURObservational Research Programme: a worldwide registry on peripartum cardiomyopathy (PPCM) in conjunction with the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Study Group on peripartum cardiomyopathy. Eur J Heart Fail. 2017;19(9):1131–1141.

21. Karaye KM, Ishaq NA, Sai'du H, Balarabe SA, Ahmed BG, Adamu UG, et al. Peripartum cardiomyopathy in Nigeria (PEACE) registry investigators. Disparities in clinical features and outcomes of peripartum cardiomyopathy in high versus low prevalent regions in Nigeria. ESC Heart Fail. 2021;8:3257–3267.

22. Brar SS, Khan SS, Sandhu GK, et al. Incidence, mortality, and racial differences in peripartum cardiomyopathy. Am J Cardiol. 2007;100(2):302–304.

23. McNamara DM, Elkayam U, Alharethi R et al. IPAC investigators. Clinical outcomes for peripartum cardiomyopathy in North America: results of the IPAC Study (Investigations of Pregnancy-Associated Cardiomyopathy). J Am College Cardiol. 2015;66:905–914.

24. Sanderson JE, Adesanya CO, Anjorin FI, Parry EHO. Postpartum cardiac failure-heart failure due to volume overload? Am Heart J. 1979;97:613–621.

25. Isezuo SA, Abubakar SA. Epidemiologic profile of peripartum cardiomyopathy in a tertiary care hospital. Ethnic Dis. 2007;17:228–233.

26. Desai D, Moodley J, Naidoo D. Peripartum cardiomyopathy: experiences at King Edward VIII Hospital, Durban, South Africa, and a review of the literature. Trop Doct. 1995;25:118–123.

27. Seftel H, Susser M. Maternity and myocardial failure in African women. Br Heart J. 1961;23:4352.

28. Blauwet LA, Libhaber E, Forster O, et al. Predictors of outcome in 176 South African patients with peripartum cardiomyopathy. Heart. 2013;99:308–313.

29. Sigauke FR. An investigation into the clinical outcomes of peripartum cardiomyopathy at Klerksdorp/Tshepong Hospital Complex. Dissertation, University of KwaZulu Natal; 2015. Disponível em: http://hdl.handle.net/10413/16052.

30. Forster OAEM. Peripartum cardiomyopathy – an autoimmune disease? Dissertation, University of Witwatersrand; 2007. Disponível em: http://hdl.handle.net/10539/5011.

31. Sliwa K, Petrie MC, Vaan der Meer P et al. Clinical presentation, management, and 6-month outcomes in women with peripartum cardiomyopathy: an ESC EORP registry. Eur Heart J. 2020;41(39):3787–3797.

32. Gentry MB, Dias JK, Luis A, et al. African-American women have a higher risk for developing peripartum cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 2010;55(7):654–659..

33. Sinkey RG, Rajapreyar IN, Szychowski JM, et al. Racial disparities in peripartum cardiomyopathy: eighteen years of observations. J Matern Fetal Neonatal Med. 2022;35(10):1891–1898.

34. Mielniczuk LM, Williams K, Davis DR, et al. Frequency of peripartum cardiomyopathy. Am J Cardiol. 2006;97(12):1765–1768.

35. Elkayam U, Akhter MW, Singh H, et al. Pregnancy-associated cardiomyopathy: clinical characteristics and a comparison between early and late presentation. Circulation. 2005;111(16):2050–5.

36. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, et al. ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. Eur Heart J 2018;39 (34):3165–241.

37. Goland S, Modi K, Bitar F, et al. Clinical profile and predictors of complications in peripartum cardiomyopathy. J Card Fail 2009;15(8).

38. McNamara DM, Elkayam U, Alharethi R, et al. Clinical outcomes for peripartum cardiomyopathy in north America: results of the IPAC study (investigations of pregnancy-associated cardiomyopathy). J Am Coll Cardiol 2015;66(8).

39. Davis MB, Arany Z, McNamara DM, Goland S, Elkayam U. Peripartum cardiomyopathy: JACC state-of-the-art review. J Am Coll Cardiol 2020;75(2):207–21.

40. Imran TF, Mohebali D, Lopez D, et al. NT-proBNP and predictors of event free survival and left ventricular systolic function recovery in peripartum cardiomyopathy. Int J Cardiol 2022;357.

41. Hu CL, Li YB, Zou YG, et al. Troponin T measurement can predict persistent left ventricular dysfunction in peripartum cardiomyopathy. Heart 2007;93(4).

42. Damp J, Givertz MM, Semigran M, et al. Relaxin-2 and soluble Flt1 levels in peripartum cardiomyopathy. Results of the multicenter IPAC study. JACC Heart Fail 2016;4(5).

43. Halkein J, Tabruyn SP, Ricke-Hoch M, et al. MicroRNA-146a is a therapeutic target and biomarker for peripartum cardiomyopathy. J Clin Invest 2013;123(5).
44. Bauersachs J, Konig T, van der Meer P, et al. Pathophysiology, diagnosis and management of peripartum cardiomyopathy: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Study Group on peripartum cardiomyopathy. Eur J Heart Fail 2019;21(7).

45. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 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(36):3599–3726.

46. Heidenreich P, 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;145:895–1032.

47. Nasrien EI, Januzzi LJ. The future of biomarker-guided therapy for heart failure after guiding evidence-based therapy using biomarker intensified treatment in heart failure (GUIDEIT) study. Curr Heart Fail Rep. 2018;15:37–43.

48. Ersboll AS, Goetze JP, Johansen M, et al. Biomarkers and their relation to cardiac function late after peripartum cardiomyopathy. J Cardiac Fail. 2021;27(2):168–175.

49. Biasucci LM, Maino A, Grimaldi MC, et al. Novel biomarkers in heart failure: new insights in pathophysiology and clinical perspective. J Clin Med. 2021;10:2771.

50. Hoevelmann J, Viljoen CA, Azibani F, et al. Prognostic value of NT-pro-BNP for myocardial recovery in peripartum cardiomyopathy. Eur Heart J. 2020;41(2):ehaa946.3185.

51. Hosseinpour A, Hosseinpour H, Kheshti F, Abdollahifard S, Attar A. Prognostic value of various markers in recovery from peripartum cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. Eur Soc Cardiol Heart Fail. 2022;9(5):3483–3495.

52. Libhaher E, Sliwa K, Bachelier K, et al. Low systolic blood pressure and resting as predictors of outcome in patients with PPCM. Int J Cardiol. 2015;190:376–382.

53. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2016;37(27):2129–2200.

54. Heidenreich P, 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;145:895–1032.

55. Tibazarwa K, Lee G, Mayosi B, et al. The 12-lead ECG in peripartum cardiomyopathy. Cardiovasc J Afr. 2012;23(6):322–329.

56. Hoevelmann J, Viljoen CA, Manning K, et al. The prognostic significance of the 12-lead ECG in peripartum cardiomyopathy. Int J Cardiol. 2018;276:177–184.

57. Leo I, Nakou E, Marvao, et al. Imaging in women with heart failure: sex-specific characteristics and current challenges. Cardiac Fail Rev. 2022.

58. Ricci F, Innocentiis C, Verrengia E, et al. The role of multimodality cardiovascular imaging in peripartum cardiomyopathy. Front Cardiovasc Med. 2020;7:4.

59. Bauersachs J, Arrigo M, Hilfiker-Kleiner D, et al. Current management of patients with severe acute peripartum cardiomyopathy: practical guidance from the heart failure association of the European Society of Cardiology study group on peripartum cardiomyopathy. Eur J Heart Fail. 2016;18:1096.

60. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the Task Force for the management of cardiovascular diseases during pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2018;39(34):3165–3241.

61. Sliwa K, Skudicky D, Bergemann A, et al. Peripartum cardiomyopathy: analysis of clinical outcome, left ventricular function, plasma levels of cytokines and Fas/Apo-1. J Am Coll Cardiol. 2000;35:701–705.

62. Sanusi M, Momin ES, Mannan V, et al. Using echocardiography and biomarkers to determine prognosis in peripartum cardiomyopathy: a systematic review. Cureus. 2022;14(6):e26130.

63. Kiran GR, Rajkumar C, Chandrasekhar P. Clinical and echocardiographic predictors of outcomes in peripartum cardiomyopathy: a single centre, six-month follow-up study. India Heart J. 2021;73:319–324.

64. Blauwet LA, Delgado-Montero A, Ryo K, et al. Right ventricular function in peripartum cardiomyopathy at presentation is associated with subsequent left ventricular recovery and clinical outcomes. Circ Heart Fail. 2016;9(5):e002756.

65. Aora NP, Mahajan N, Mohamad T. Cardiac resonance in peripartum cardiomyopathy. Eur Heart J- Case Reports. 2022;6:1–6.

66. Petryka-Mazurkiewicz J, Kryczka K, Mazurkiewicz L, et al. Cardiovascular magnetic resonance in peripartum cardiomyopathy: comparison with idiopathic dilated cardiomyopathy. Diagnostics. 2021;11:1752.

67. Maddox TM, Januzzi JL, Allen LA, et al. 2024 ACC expert consensus decision pathway for the treatment of heart failure with reduced ejection fraction. JACC. 2024;83(15):1444–1488.

68. Petryka-Mazurkiewicz J, Kryczka K, Mazurkiewicz L, et al. Cardiovascular magnetic resonance in peripartum cardiomyopathy: comparison with idiopathic dilated cardiomyopathy. Diagnostics. 2021;11:1752.

69. Leo I, Nakou E, Marvao, et al. Imaging in women with heart failure: sex-specific characteristics and current challenges. Cardiac Fail Rev. 2022.

70. Ricci F, Innocentiis C, Verrengia E, et al. The role of multimodality cardiovascular imaging in peripartum cardiomyopathy. Front Cardiovasc Med. 2020;7:4.

71. Maddox TM, Januzzi JL, Allen LA, et al. 2024 ACC expert consensus decision pathway for the treatment of heart failure with reduced ejection fraction. JACC. 2024;83(15):1444–1488.

72. Luca F, Colivicchi F, Parrini I, et al. The role of the pregnancy heart team in clinical practice. Front Cardiovasc Med. 2023;10:1135294.

73. Carlson S, Schultz J, Ramu B, et al. Peripartum cardiomyopathy: risks, diagnosis, and management. J Multidiscip Healthc. 2023;16:1249–1258.

74. Arrigo M, Blet A, Mebazaa A. Bromocriptine for the treatment of peripartum cardiomyopathy: welcome on BOARD. Eur Heart J. 2017;38(35):2680–2682.

75. Stapel B, Kohlhaas M, Ricke-Hoch M, et al. Low STAT3 expression sensitizes to toxic effects of beta-adrenergic receptor stimulation in peripartum cardiomyopathy. Eur Heart J. 2017;38:349–361.

76. Lee S, Cho GJ, Park GU, et al. Incidence, risk factors, and clinical characteristics of peripartum cardiomyopathy in South Korea. Circ Heart Fail. 2018;11(4):e004134.

77. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. ur Heart J 2021;42(36):3599–726.

78. Briggs GG, Freeman RK. Drugs in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk. tenth ed. 2014.

79. Jackson AM, Macartney M, Brooksbank K, et al. A 20-year population study of peripartum cardiomyopathy. Eur Heart J 2023;44(48):5128–41.

80. Biteker M, Ilhan E, Biteker G, Duman D, Bozkurt B. Delayed recovery in peripartum cardiomyopathy: an indication for long-term follow-up and sustained therapy. Eur J Heart Fail 2012;14(8).

81. Bello N, Rendon ISH, Arany Z. The relationship between pre-eclampsia and peripartum cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. J Am Coll Cardiol 2013;62(18).

82. Amos AM, Jaber WA, Russell SD. Improved outcomes in peripartum cardiomyopathy with contemporary. Am Heart J 2006;152(3).

83. Briasoulis A, Mocanu M, Marinescu K, et al. Longitudinal systolic strain profiles and outcomes in peripartum cardiomyopathy. Echocardiography 2016;33(9).

84. Pachariyanon P, Bogabathina H, Jaisingh K, Modi M, Modi K. Long-term outcomes of women with peripartum cardiomyopathy having subsequent pregnancies. J Am Coll Cardiol 2023;82(1):16–26.

85. Elkayam U, Tummala PP, Rao K, et al. Maternal and fetal outcomes of subsequent pregnancies in women with peripartum cardiomyopathy. N Engl J Med 2001;344(21).

86. Sliwa K, Petrie MC, Hilfiker-Kleiner D, et al. Long-term prognosis, subsequent pregnancy, contraception and overall management of peripartum cardiomyopathy: practical guidance paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Study Group on Peripartum Cardiomyopathy. Eur J Heart Fail 2018;20(6):951–62.

87. De Rosa S, Brida M, Gatzoulis MA. A change of heart: empowering adults with congenital heart disease for a healthy change. International Journal of Cardiology Congenital Heart Disease 2023;14:100484.

88. Goland S, George J, Elkayam U, et al. Contemporary outcome of subsequent pregnancies in patients with previous peripartum cardiomyopathy. ESC Heart Fail 2022;9(6):4262–70.

89. Fett JD, Fristoe KL, Welsh SN. Risk of heart failure relapse in subsequent pregnancy among peripartum cardiomyopathy mothers. Int J Gynecol Obstet 2010;109(1).

90. Codsi E, Rose CH, Blauwet LA. Subsequent pregnancy outcomes in patients with peripartum cardiomyopathy. Obstet Gynecol 2018;131(2).

91. Hilfiker-Kleiner D, Haghikia A, Masuko D, et al. Outcome of subsequent pregnancies in patients with a history of peripartum cardiomyopathy. Eur J Heart Fail 2017;19(12).

92. Yameogo NV, Samadoulougou AK, Kagambega LJ, et al. Maternal and fetal prognosis of subsequent pregnancy in black African women with peripartum cardiomyopathy. BMC Cardiovasc Disord 2018;18(1).

93. Elkayam U. Maternal and fetal outcomes of subsequent pregnancies in women with peripartum cardiomyopathy. N Engl J Med 2001;344(21).

94. Sugahara M, Kagiyama N, Hasselberg NE, et al. Global left ventricular strain at presentation is associated with subsequent recovery in patients with peripartum cardiomyopathy. J Am Soc Echocardiogr 2019;32(12).

95. Resident RA, Karthikeya Reddy CK, Jain J. Risk stratification of women with peripartum cardiomyopathy at initial presentation: a dobutamine stress echocardiography study. Indian Heart J 2021;73.

96. Davis EM, Ewald G, Givertz MM, et al. Maternal obesity affects cardiac remodeling and recovery in women with peripartum cardiomyopathy. Am J Perinatol 2019;36(5).

RELAÇÃO ENTRE NÍVEIS DE VITAMINA D E DOENÇAS CARDIOVASCULARES: O PAPEL DA SUPLEMENTAÇÃO

Camila Veiga Barbosa;
Fernanda Eleutério Oliveira;
Jamaica Arlene da Silva;
Cassio de Lima Pereira;
Margot Erika Caris Ji;
Rafael Barreiros London;
Thaís Maria de Queiroz Zaher;
Samia Amorim Correa;
Thalles Michael Santos Mont´alto;
Darcio Andrade de Melo;
Robertha Zuffo Brito de Oliveira

Resumo A vitamina D é um hormônio esteroide lipossolúvel essencial para a homeostase do cálcio e a saúde óssea. Nas últimas décadas, seu papel extrarrenal tem sido amplamente investigado, incluindo a influência sobre o sistema cardiovascular. Diversos estudos epidemiológicos apontam uma associação entre baixos níveis séricos de 25-hidroxivitamina D e um risco aumentado de doenças cardiovasculares, como hipertensão arterial, insuficiência cardíaca e infarto agudo do miocárdio. A vitamina D parece exercer efeitos cardioprotetores com diferentes mecanismos. Ela atua na modulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, influencia a função endotelial, regula a inflamação e o estresse oxidativo, além de ter impacto sobre a função das células musculares lisas vasculares. Sua deficiência tem sido relacionada ao aumento da rigidez arterial, disfunção endotelial e maior prevalência de fatores de risco como obesidade, diabetes tipo 2 e dislipidemia. Porém, os resultados de ensaios clínicos randomizados sobre a suplementação de vitamina D com o objetivo de prevenir eventos cardiovasculares são conflitantes. Enquanto alguns demonstraram melhorias discretas na pressão arterial e nos marcadores inflamatórios, outros não evidenciaram benefícios significativos. A heterogeneidade dos estudos, incluindo diferenças na dose, duração da suplementação, níveis basais de vitamina D e características dos participantes, contribui para as divergências nos achados. Sendo assim, mesmo existindo uma associação consistente entre hipovitaminose D e maior risco cardiovascular, ainda não há consenso sobre os benefícios diretos da suplementação de vitamina D na prevenção primária ou secundária de doenças cardiovasculares. Estudos adicionais, com metodologias mais uniformes e populações bem definidas, são necessários para esclarecer essa relação. Enquanto isso, recomenda-se monitorar os níveis de vitamina D em pacientes de risco e corrigir sua deficiência conforme diretrizes clínicas estabelecidas, com foco na saúde global do paciente.

Palavras-chave: Vitamina D. Suplementação nutricional. Doenças cardiovasculares. Fatores de risco. Ensaios clínicos como assunto.

1. VITAMINA D

Essencial no metabolismo do cálcio e do fosfato, a vitamina D é responsável pela manutenção da homeostase, garantindo a função metabólica e a mineralização óssea[1]. No final da década de 1960, um receptor específico – hoje conhecido como o receptor de vitamina D (VDR) – foi identificado, deixando claro que se tratava de um novo hormônio esteroide. A busca pela localização do VDR levou à identificação desse receptor em muitos tecidos e sistemas, incluindo o sistema cardiovascular. Nesse sentido, pesquisas hoje sugerem que a deficiência de vitamina D pode estar relacionada a um risco aumentado de doenças cardiovasculares (DCV) e mortalidade associada[2,3].

1.1 Síntese e função da vitamina D

A vitamina D é sintetizada como D3 (colecalciferol) a partir do 7-desidrocolesterol na epiderme após exposição à radiação ultravioleta B (UVB) – com comprimentos de onda de 290–320 nm – da luz solar. Também pode ser obtida de fontes alimentares derivadas de animais, alimentos fortificados e suplementos. As fontes alimentares de vitamina D3 são limitadas e incluem peixes gordurosos, como salmão, sardinha, atum e óleo de fígado de bacalhau. Uma forma vegetal desta vitamina, D2 (ergocalciferol), pode ser assumida por outros alimentos,

principalmente de cogumelos. Além disso, vários produtos podem ser fortificados com vitamina D, incluindo laticínios, cereais, margarina, farinha e suco de laranja, dependendo da disponibilidade de cada país[2,3].

A síntese e o metabolismo da vitamina D foram extensivamente avaliados em estudos[4]. Ambas as formas D3 e D2, após a síntese ou consumidos pela dieta, são convertidas no fígado em 25-hidroxivitamina D (25(OH)D), a principal forma circulante usada para avaliar o estado da vitamina D. A D3 é mais potente e eficaz em aumentar e manter níveis sanguíneos adequados de 25(OH)D, que é essencial para várias funções fisiológicas, incluindo saúde óssea, modulação imunológica e metabolismo de cálcio e fosfato[4].

Uma etapa final de hidroxilação pela 25(OH)D 1α-hidroxilase é importante para ativar a vitamina D em 1 α,25-di-hidroxivitamina D (1,25$(OH)_2$D) ou calcitriol. Esta enzima é principalmente ativa nos rins, onde uma 24(OH)D-hidroxilase também está presente e é responsável pela inativação do calcitriol. Outros tecidos extrarrenais também expressam 25(OH)D 1α-hidroxilase, mas a produção da molécula ativa não parece afetar os níveis plasmáticos. Em vez disso, ela permanece principalmente localizada dentro do tecido, onde a molécula exerce ações autócrinas e parácrinas[4-7].

1.2 Vitamina D como hormônio

A vitamina D obtida por meio da dieta e exposição à luz solar (como um pró-hormônio) deve sofrer hidroxilação no fígado e nos rins para se tornar a forma ativa, 1,25$(OH)_2$D. Esta forma ativa atua como um hormônio esteroide, regulando o metabolismo do cálcio e do fosfato, modulando o sistema imunológico e exercendo efeitos em vários outros órgãos e sistemas. Sua produção, conversão e efeitos fisiológicos generalizados reforçam sua classificação como um hormônio. Entender o papel hormonal da vitamina D é ajuda a compreender seu impacto na saúde e para orientar a suplementação apropriada e estratégias terapêuticas[7]. Os efeitos mais conhecidos desta molécula sinalizadora na expressão genética são mediados pelos receptores de vitamina D (VDRs), após dimerização com o receptor retinóide-X (RXR), e depois a translocação nuclear do complexo[8]. Respostas rápidas e não genômicas contribuem ainda mais para a complexidade dos mecanismos desencadeados pela vitamina D[9].

A forma ativa 1,25$(OH)_2$D mantém a estrutura e a função óssea saudáveis, aumentando a absorção de cálcio e fosfato pelos intestinos, promovendo a atividade dos osteoclastos, que liberam cálcio dos ossos para a corrente sanguínea, aumentando a reabsorção de cálcio nos rins e reduzindo a quantidade excretada na urina. Ela suprime diretamente a secreção do hormônio da paratireoide (PTH), que promove o aumento da reabsorção óssea, liberando mais cálcio na corrente sanguínea. Ao manter os níveis equilibrados de PTH, a vitamina D ajuda a prevenir a reabsorção óssea excessiva e apoia a saúde óssea[6-9].

Além de seu papel no metabolismo do cálcio e do fosfato, a presença de enzimas e receptores ativadores em vários tecidos indica que a vitamina D exerce vários efeitos pleiotrópicos[6-9]. Ela aumenta a capacidade do sistema imunológico de combater patógenos estimulando monócitos e macrófagos, ao mesmo tempo em que reduz a inflamação[10,11]. Especificamente, a vitamina D regula a expressão de peptídeos antimicrobianos, como a catelicidina, que exibe muitas propriedades antimicrobianas, além de modular a resposta imune adaptativa influenciando a diferenciação e a função das células T, promovendo a atividade das células T reguladoras e inibindo a produção de citocinas pró-inflamatórias[10-13]. Os VDRs são expressos no músculo liso vascular e nas células endoteliais, pericitos, fibroblastos e cardiomiócitos, indicando que a vitamina D também pode influenciar a saúde cardiovascular ao regular a pressão arterial e reduzir a inflamação no sistema cardiovascular[11,14,15].

A definição de níveis normais e dos aspectos que correspondem à deficiência de vitamina D continua controverso. Embora seja aceito que níveis de 25(OH)D abaixo de 10 ng/mL (25 nmol/L) significam deficiência grave, não há consenso sobre o que deve ser considerado uma faixa normal. Essa ambiguidade impacta tanto a compreensão da prevalência de deficiência de vitamina D quanto das práticas clínicas, afetando decisões sobre prescrições de suplementos. Sabe-se, no entanto, que a vitamina D é necessária em inúmeras funções celulares, devido à sua capacidade de se ligar ao VDR, que está presente em várias células e organelas. A plausibilidade biológica que liga a deficiência de vitamina D à saúde cardiovascular depende dos efeitos da vitamina D em três áreas principais: função endotelial e inflamação, sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e metabolismo lipídico[16].

1.2.1 Função e inflamação das células musculares lisas vasculares e endoteliais

As células endoteliais e as células musculares lisas vasculares (CMLVs) expressam a enzima 25(OH)D 1α-hidroxilase, além dos VDRs, sugerindo que o calcitriol desempenha um papel significativo na regulação da função celular de forma autócrina-parácrina[17]. Foi demonstrado que a vitamina D melhora a função endotelial, essencial para a saúde vascular e a prevenção da aterosclerose[17,18]. As principais descobertas incluem a proteção contra danos induzidos por espécies reativas de oxigênio (ROS), principalmente em células endoteliais da veia umbilical humana (HUVEC), em relação à proliferação e migração ou expostas à leptina pela regulação negativa de mediadores inflamatórios vasculares, como a molécula de adesão celular vascular-1 (VCAM-1), proteína quimiotática de monócitos-1 (MCP-1) e fatores pró-inflamatórios como NF-kB, e estimulação da produção de óxido nítrico (NO)[14,19-21].

A $1,25(OH)_2D_3$ promove a angiogênese por meio da estimulação de células formadoras de colônias endoteliais (ECFCs), que atuam na formação e reparo de vasos sanguíneos[22]. O calcitriol também influencia a função das células musculares lisas vasculares (VSMC). Estudos demonstraram que a $1,25(OH)_2D_3$ reduz a liberação de IL-6 e TNF-α de VSMCs de ratos e inibe sua proliferação em um modelo in vitro de remodelação vascular[23,24]. Além disso, a vitamina D aumenta a produção de prostaciclina por células musculares lisas vasculares (VSMCs) e previne sua transdiferenciação osteogênica[25]. Outras evidências indicam que VSMCs isoladas de camundongos knockout do receptor de vitamina D expressam níveis mais altos do receptor de angiotensina II tipo 1 em comparação com aqueles de camundongos selvagens, ressaltando o papel regulador da vitamina D na fisiologia vascular[26].

1.2.2 Células cardíacas

Pesquisas indicam que a vitamina D protege as células cardíacas de danos induzidos pela glicose e inibe a hipertrofia das células cardíacas desencadeada pela angiotensina II[27,28]. Em diferentes concentrações, a $1,25(OH)_2D_3$ aumenta a viabilidade dos cardiomioblastos e promove sua proliferação[29]. Meta-análises de ensaios clínicos randomizados (ECRs) observaram que a suplementação de vitamina D reduz a inflamação e os biomarcadores de estresse oxidativo em indivíduos com diabetes, os níveis de proteína C-reativa de alta sensibilidade (hs-CRP) e malondialdeído, enquanto aumenta a liberação de óxido nítrico (NO), a capacidade antioxidante sérica total e os níveis totais de glutationa[30]. A redução do fator de necrose tumoral-α (TNF-α) e das citocinas inflamatórias IL-1β, IL-6 e TNF-α é outro papel desempenhado pela vitamina D, ao mesmo tempo que promove a secreção de IL-10 e a diferenciação de macrófagos M2[31]. Esses achados podem ser vistos tanto em indivíduos saudáveis quanto naqueles com diabetes. Esses efeitos reduzem o relaxamento vascular e aumentam a rigidez arterial ao inibir a produção de NO e reduzir o estresse oxidativo[32].

1.2.3 Sistema renina-angiotensina-aldosterona

A hipertensão é um fator de risco significativo para DCVs e a deficiência de vitamina D tem sido associada ao seu desenvolvimento. Pesquisas indicam uma relação inversa entre os níveis de vitamina D, pressão arterial e incidência de hipertensão[33-35]. Nesse caso, a vitamina D desempenha um papel regulador no sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) ao suprimir a expressão de renina, um hormônio importante para o controle da pressão arterial. Ao diminuir os níveis de renina, a vitamina D pode contribuir com a redução da pressão arterial e mitigar o risco de hipertensão[36,37]. A deficiência de $1,25(OH)_2D_3$, a forma ativa da vitamina D, pode estimular a atividade do SRAA, levando ao aumento da atividade simpática e da pressão intraglomerular. Modelos de camundongos sem o VDR mostraram aumento da atividade do SRAA, níveis elevados de angiotensina II e aldosterona circulantes e hipertensão. Com isso, considera-se que a vitamina D regula negativamente o SRAA, e sua deficiência pode levar à regulação positiva do SRAA, contribuindo para a hipertensão e danos cardiovasculares[36].

1.2.4 Metabolismo lipídico

A vitamina D desempenha um papel no metabolismo lipídico, reduzindo potencialmente o colesterol total, o colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL) e os triglicerídeos, enquanto aumenta os níveis de colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL). Esses efeitos podem ajudar a diminuir o risco de aterosclerose[37]. Também promove a expressão do transportador de cassete de ligação de ATP A1 (ABCA1), importante para a remoção do colesterol dos macrófagos na placa aterosclerótica[38]. Além disso, a vitamina D influencia enzimas, como a lipase de lipoproteína e a lipase hepática, que desempenham papéis centrais

na regulação dos níveis de LDL e HDL[39]. Ao modular essas enzimas, a vitamina D ajuda a manter um equilíbrio adequado entre LDL e HDL, prevenindo o desenvolvimento e a progressão da aterosclerose. Outro papel relevante é seu impacto na resposta imunológica, afetando a progressão da aterosclerose e a estabilidade da placa[38].

1.2.5 Metabolismo da glicose

A vitamina D aumenta a sensibilidade à insulina e a função das células beta, reduzindo potencialmente o risco de diabetes. As células β pancreáticas expressam tanto VDR quanto a enzima 1α-hidroxilase (Cyp27b1), que ativa 25(OH)D para 1,25(OH)3D[39,40]. Além disso, um elemento de resposta à vitamina D (VDRE) foi identificado na região promotora do gene do receptor de insulina humana, indicando um possível papel da vitamina D na modulação da ação da insulina, apesar das evidências diretas limitadas no locus INS[41].Em modelos animais, a deficiência de vitamina D foi associada à redução dos níveis de insulina, enquanto a suplementação demonstrou restaurar a secreção de insulina das ilhotas[42]. Descobertas semelhantes são relatadas em animais com modificações de VDR, destacando o papel da vitamina D e do VDR na regulação da expressão e liberação de insulina[43].

É reconhecido que a vitamina D influencia o metabolismo da glicose por meio de pelo menos dois mecanismos: a ligação de 1,25(OH)3D ao VDR induz genes envolvidos no transporte de glicose, secreção de insulina e crescimento de células β[41,44]; indiretamente, novamente por meio do VDR, influencia a liberação de insulina modulando o Ca2+ intracelular com a ativação de canais iônicos dependentes de voltagem de maneira dependente de PKA, promovendo a exocitose de insulina[42,45,46]. Além disso, 1,25(OH)3D estimula a produção de fosfolipase C (PLC) e trifosfato de inositol, que mobiliza o cálcio do retículo endoplasmático[2]. Pesquisas também destacam o papel da vitamina D na regulação do cálcio por meio dos níveis de calbindina no pâncreas humano e de rato[47].

A vitamina D está ganhando reconhecimento como um regulador essencial da saúde cardiovascular, particularmente por seu impacto no SRAA, onde ajuda a modular a pressão arterial e o equilíbrio de fluidos. Também desempenha papéis importantes no suporte à função das células endoteliais e musculares, reduzindo a inflamação e regulando o metabolismo de lipídios e glicose, além de mostrarem relação específica com diferentes tipos DCVs[19-47].

2. VITAMINA D E DOENÇAS CARDIOVASCULARES

2.1 Síndrome coronariana aguda

A síndrome coronariana aguda (SCA) é a principal causa de morbidade e mortalidade no mundo e, de acordo com um relatório da Organização Mundial da Saúde (OMS), a doença cardíaca isquêmica (DCI) é responsável por 16% do total de mortes mundiais. Dados epidemiológicos mostraram uma associação entre baixos níveis de 25(OH)D3 e infarto do miocárdio (IM), e isso foi demonstrado em coortes transversais e prospectivas de grande porte. Em um estudo de 982 pacientes, incluindo 394 mulheres, realizado na Argentina, Naesgaard et al[48] mostraram que o 25(OH)D3 sérico é um preditor de dois anos de mortalidade por todas as causas, morte cardíaca e morte cardíaca súbita em pacientes com SCA, especialmente em mulheres.

Além disso, em estudo observacional prospectivo, os mesmos autores abordaram a utilidade prognóstica de 25(OH)D3 e outros marcadores, como o peptídeo natriurético tipo B (BNP) e a proteína C-reativa de alta sensibilidade durante um acompanhamento de cindo anos em pacientes da costa da Noruega com dor no peito e suspeita de SCA. Eles descobriram que 25(OH)D3 estava independentemente relacionado ao risco de morte em mulheres, mas não em homens, com um aumento significativo no valor preditivo por um fator de dois do primeiro para o segundo quartil e do segundo para o terceiro quartil. Eles identificaram essa diferença de gênero pelos níveis mais baixos de 25(OH)D3 basal em mulheres em comparação aos homens e não encontraram o mesmo aumento no risco do terceiro para o quarto quartil em mulheres. Isso indicou que o efeito protetor da vitamina D depende do nível de 25(OH)D3 e é observado apenas entre aqueles com níveis basais mais baixos[49].

No Framingham Offspring Study, outra coorte observacional longitudinal de 1739 participantes, sem DCV prévia, e acompanhados por uma média de 5,4 anos, o 25(OH)D3 baixo foi associado ao aumento da taxa de IM incidente[50]. O mecanismo subjacente sugerido que liga 25(OH)D3 baixo à SCA incluiu hiperparatireoidismo secundário (HPTH). De fato, o HPTH tem sido associado ao aumento do risco de DCVs, e o nível de hormônio da paratireoide (PTH) é um preditor de sobrevivência na população idosa em geral. Outro mecanismo sugerido que liga

déficit de vitamina D à SCA é a inflamação. O processo de cura do IM envolve mecanismos inflamatórios desencadeados por isquemia local. Porém, foi relatado que uma reação inflamatória pode paradoxalmente aumentar a extensão do dano no IM. Este processo de reparo agudo é mediado por citocinas no miocárdio isquêmico[51].

Em um pequeno estudo prospectivo randomizado aberto, de centro único, em 50 pacientes com SCA, Arnson et al[52] observaram que a suplementação de vitamina D, na dose diária de 4000 UI durante cinco dias, atenuou efetivamente o aumento nos níveis circulantes de marcadores inflamatórios, incluindo interleucina (IL)-6, níveis de proteína de adesão celular vascular 1 (VCAM-1) e proteína C-reativa. Isso sugeriu um efeito anti-inflamatório da vitamina D no sistema vascular mediando suas possíveis propriedades cardioprotetoras após evento coronário agudo. Ao contrário, 1,25(OH)2D3 regula a expressão de citocinas por diferentes mecanismos, seja diretamente ao direcionar a iniciação da expressão ou indiretamente ao interferir em outras vias celulares de sinalização. Descobertas de ensaios de intervenção, no entanto, não mostraram efeito benéfico da suplementação de vitamina D no risco cardiovascular[53-56].

No ensaio RECORD, 5292 participantes (85% mulheres), com idade média de 77,5 anos, foram aleatoriamente designados para receber vitamina D ou placebo e acompanhados por três anos. Embora o risco de primeira insuficiência cardíaca tenha sido menor no grupo da vitamina D do que no grupo placebo, não houve diferença no risco de IM entre os grupos. Em meta-análises de ensaios clínicos randomizados, incluindo 13 estudos em mulheres, os pesquisadores não encontraram um efeito da suplementação de vitamina D na incidência de eventos de IM[56]. Esta conclusão foi consistente com os achados de uma meta-análise de 21 ensaios clínicos randomizados, incluindo 83.291 pacientes, dos quais 74,4% eram mulheres, com idade média de 65,8 anos[57].

A falta de benefício da suplementação de vitamina D para prevenção de IM foi confirmada pelo VITamin D and OmegA-3 TriaL (VITAL)[58], o maior ensaio clínico randomizado (RCT) que avaliou o efeito da suplementação de vitamina D no risco cardiovascular. Os resultados desse ensaio clínico randomizado, controlado por placebo, fatorial 2 × 2 de vitamina D3 (colecalciferol, 2000 UI/dia) e ácidos graxos ômega-3 marinhos (1 g/dia) para prevenção de câncer e DCVs em mais de 25.000 homens dos Estados Unidos, com mais de 50 anos de idade, e mulheres, com mais de 55 anos de idade, não registram efeito benéfico da vitamina D na incidência de IM após um acompanhamento médio de 5,3 anos. O efeito do tratamento não variou pelos níveis séricos basais de 25(OH)D3.

2.2 Insuficiência Cardíaca

A insuficiência cardíaca (IC) representa um fardo social e econômico crescente, sendo a causa mais comum de hospitalização em idosos[59]. O aumento da incidência de IC em idosos é parcialmente associado ao aumento da incidência de diabetes mellitus, hipertensão e doença arterial coronariana (DAC) relacionado ao envelhecimento. Teorias que ligam a deficiência de vitamina D ao prognóstico da IC foram hipotetizadas. A vitamina D regula a expressão gênica de muitos genes que têm um papel fundamental na progressão da IC, como genes de citocinas. Com isso, a deficiência de vitamina D foi associada a níveis aumentados de citocinas pró-inflamatórias, como IL-8 e fator de necrose tumoral-α (TNF-α) e níveis reduzidos de citocinas anti-inflamatórias, o que por sua vez afeta a função cardíaca e precipita a IC[60].

Alguns estudos mostraram que níveis baixos de vitamina D se correlacionam com níveis de pro-tipo B N-terminal e pro-ANP N-terminal, causadores de IC[61]. Ao contrário, a sobrecarga das células miocárdicas por íons Ca2+, decorrente de níveis baixos de vitamina D, causa comprometimento da contração e relaxamento do músculo miocárdico, levando à reação inflamatória e fibrose das células miocárdicas, resultando em disfunção adicional[62]. Rodman & Baker[63] mostraram que uma depleção de vitamina D endógena em ratos resultou em alterações profundas na função contrátil do músculo cardíaco e vascular, enquanto Weishaar et al[64] verificaram que as alterações na função contrátil do músculo cardíaco e vascular, observadas em ratos com deficiência de vitamina D, não são prevenidas pela correção da hipocalcemia induzida e, portanto, representam uma resposta direta à depleção de vitamina D.

Vários estudos transversais mostraram uma associação entre IC e níveis de 25(OH)D3. Em um pequeno estudo transversal de 101 indivíduos, 26% dos indivíduos com IC tinham níveis de 25(OH)D3 abaixo de 15 ng/mL, com 17% deles tendo níveis abaixo de 9 ng/mL[65]. Da mesma forma, a National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)[66], incluindo dados de 8.531 participantes, mostrou que a hipovitaminose D estava presente em quase 90% dos pacientes com DAC concomitante e IC. Anderson et al[67] analisaram prospectivamente um banco

de dados de registros médicos eletrônicos de 41.504 pacientes, dos quais 63,6% tinham níveis de 25(OH)D3 abaixo de 30 ng/mL, e descobriram que a deficiência de vitamina D estava associada a um aumento significativo na prevalência de IC, assim como com IC incidente.

Estudos que avaliam o papel da suplementação de vitamina D na redução da incidência de IC são escassos. Na Women's Health Initiative[68], 35.983 mulheres na pós-menopausa foram randomizadas para receber 1000 mg/dia de cálcio mais 400 UI/dia de vitamina D3 ou placebo e foram acompanhadas por 7,1 anos. A suplementação de cálcio e vitamina D não reduziu o risco de IC em comparação com o placebo na população geral. Mas, análises de subgrupos mostraram que a suplementação de cálcio e vitamina D foi associada a menor risco de IC. Em outro estudo de 5108 indivíduos adultos com concentração média basal de 25(OH)D3 de 25,3 ng/mL, randomizados para suplementação mensal de vitamina D ou placebo, e acompanhados por uma mediana de 3,3 anos, nenhuma diferença significativa foi observada na incidência de IC entre os grupos placebo e cálcio com vitamina D[56].

Poucos ECRs avaliaram o efeito da suplementação de vitamina D no resultado funcional de pacientes com IC. Witham et al[69] identificaram que a suplementação de vitamina D não melhorou a capacidade funcional ou a qualidade de vida em pacientes mais velhos com IC sistólica que tinham 25(OH)D3 basal menor que 20 ng/mL e que foram randomizados para receber 100.000 UI de vitamina D2 oral ou placebo no início e em 10 semanas, e que foram acompanhados por 20 semanas. Da mesma forma, o VITAL-HF[70], um estudo auxiliar do VITAL, incluindo 25.000 indivíduos (59,6% mulheres), com idade média de 67 anos, não mostrou nenhuma diferença significativa nas taxas de primeira e recorrente hospitalização por IC entre a intervenção com vitamina D e o placebo após um acompanhamento médio de 5,3 anos.

Rodriguez et al[71] realizaram uma revisão sistemática e meta-análise para determinar se a suplementação de vitamina D reduz marcadores inflamatórios e melhora os resultados de saúde para pacientes com IC. Os dados estavam disponíveis para agrupamento de seis estudos. Os grupos suplementados com vitamina D tiveram concentrações mais baixas de TNF-α no acompanhamento, em comparação com os controles, mas não foram encontradas diferenças em PCR, IL-10 ou IL-6 entre o grupo suplementado com vitamina D e o grupo controle. Mas, o tamanho da amostra na maioria dos estudos incluídos nesta meta-análise foi pequeno, não relatou exposição à luz solar e não levou em consideração a variabilidade sazonal, composição corporal ou status de tabagismo, aspectos que podem afetar o estado inflamatório e/ou os níveis de 25(OH)D3 em humanos.

2.3 Hipertensão e hipertrofia ventricular esquerda

Os VDR são expressos no coração, no músculo liso vascular e nas células T. Sabe-se que a deficiência de vitamina D está relacionada ao SRAA. Estudos in vitro e em animais verificaram que a vitamina D suprime o SRAA, que contribui para o aumento da pressão arterial (PA)[72-74]. Isso também foi observado em no estudo em 61 indivíduos conduzido por Resnick et al[75], que descobriram que a atividade da renina plasmática é inversamente relacionada a 1,25(OH)2D3. O mesmo foi relatado por Burgess et al[76] e Tomaschitz et al[77]. Outro estudo em indivíduos com ingestão balanceada de sódio na dieta mostrou que aqueles que tinham vitamina D insuficiente ou deficiente tinham níveis significativamente mais altos de angiotensina II quando comparados com aqueles com níveis adequados[78].

Esses dados sugerem que a vitamina D tem efeitos inibitórios no sistema SRAA. Mas, a vitamina D parece desempenhar um papel no aumento do influxo de Ca+2 nos músculos lisos vasculares, resultando em aumento da contratilidade, o que por sua vez eleva a PA, mas ao mesmo tempo aumenta o influxo de Ca+2 nas células justaglomerulares, o que por sua vez inibe a secreção de renina. Não está claro se o papel da vitamina D na PA é pró-hipertensivo ou anti-hipertensivo[79]. Alguns estudos in vitro mostraram que 1,25(OH)2D3 diminui o efeito negativo dos produtos finais de glicação avançada no endotélio, aumenta o óxido nítrico e, portanto, tem um efeito antiaterosclerótico benéfico no endotélio[80]. Diferentes estudos transversais buscaram investigar a associação entre vitamina D e PA, a maioria dos quais mostrou que níveis mais baixos de 25(OH)D3 estavam associados a PA mais alta e maior prevalência de hipertensão[81-83].

Uma meta-análise avaliou a associação entre o nível de vitamina D e hipertensão, incluindo 55.816 participantes, e descobriu que, em indivíduos que não são hipertensos, a hipertensão incidente foi reduzida em 12% para cada aumento de 10 ng/mL de 25(OH)D3. Os participantes com os níveis mais altos de 25(OH)D3 tiveram um risco 30% menor de desenvolver hipertensão em comparação aos com níveis mais baixos[84]. No NHANES, incluindo 15.088 participantes, o OR para hipertensão foi de 1,3 para aqueles com níveis de 25(OH)D3 abaixo de

21 ng/mL em comparação com aqueles com níveis de 37 ng/mL ou mais[85]. Outra análise do NHANES, com 2953 indivíduos hipertensos, com 12% apresentando hipertensão resistente, mostrou que a prevalência de deficiência de vitamina D foi significativamente maior na hipertensão resistente (61%) do que nos grupos de hipertensão controlada (46%)[86].

Dados sobre o efeito da suplementação de vitamina D na PA em indivíduos hipertensos foram inconsistentes. Uma meta-análise incluindo 11 ensaios clínicos randomizados (ECRs) mostrou que a suplementação de vitamina D pode reduzir a PA com uma pequena redução estatisticamente significativa na pressão arterial diastólica (PAD), mas não na pressão arterial sistólica (PAS). Além disso, a suplementação de vitamina D não teve efeito na PA em indivíduos normotensos[87]. Outra meta-análise incluindo 28 estudos, dois terços dos quais eram transversais e um estudo era prospectivo, analisou o efeito da exposição à vitamina D na hipertensão e descobriu que o OR combinado da hipertensão era de 0,73[88]. Porém, uma revisão sistemática de 46 ensaios, incluindo 4500 participantes, descobriu que a suplementação de vitamina D foi ineficaz na redução da PAS e da PAD[89].

Da mesma forma, uma meta-análise, que incluiu 17 ECRs, mostrou que a suplementação de vitamina D não teve efeito significativo na PA em geral, mas diminuiu a PAS em pessoas acima de 50 anos e reduziu tanto a PAS quanto a PAD em pacientes com deficiência de vitamina D e hipertensão[90]. Um ECR incluiu 208 participantes – com hipertensão essencial e insuficiência ou deficiência de vitamina D – que foram randomizados para suplementação de vitamina D vs. placebo e tiveram a PA monitorada antes e 1 e 2 meses após a suplementação. Os resultados demonstraram que a suplementação de vitamina D foi significativamente eficaz na redução da PAS 1 e 2 meses após a suplementação, e foi eficaz na PAD apenas 1 mês após a suplementação[91]. Zittermann[92] realizou uma revisão de sete estudos, identificando que quatro deles encontraram PA mais baixa em indivíduos saudáveis tratados com suplementação de vitamina D3 e três não encontraram efeito.

O efeito da suplementação de vitamina D no risco de desenvolver hipertensão foi observado em 250 afro-americanos que tinham PA normal no início do estudo. Selecionados aleatoriamente, eles receberam doses diárias de 1000 UI, 2000 UI, 4000 UI ou placebo por 3 meses, fazendo com que os pesquisadores descobrissem que, com doses mais altas de suplementação de vitamina D, a PAS era levemente reduzida, embora a PAD não tenha sido afetada. Uma redução semelhante na PA foi observada em indivíduos hipertensos que receberam por 30 semanas 3000 UI diariamente de vitamina D[93].

Pacientes com doença renal terminal, muitas vezes, apresentam anormalidades no tamanho e na função do ventrículo esquerdo, que geralmente começam cedo no curso da doença renal crônica e progridem ainda mais conforme a função renal se deteriora. A PA e a anemia contribuem para esse processo em pacientes com insuficiência renal, juntamente com a diminuição de 1,25(OH)2D3, levando ao hiperparatireoidismo secundário (HPTH), que por sua vez tende a promover hipertrofia com o aumento de Ca+2 intracelular e a ativação da proteína quinase C, que aumenta a hipertrofia ventricular esquerda (HVE) independente da PA e pode ocasionar fibrose intersticial irreversível com deposição de colágeno[94]. Estudos observacionais mostraram que a suplementação de vitamina D pode reduzir a morte cardiovascular entre pacientes em diálise e leva à redução da HVE[95].

A suplementação de vitamina D pode ajudar a diminuir a HVE com seu efeito no SRAA. Em um pequeno estudo feito em pacientes em hemodiálise, a administração intravenosa de calcitriol levou à diminuição significativa nos níveis de renina e angiotensina-II, e uma melhora significativa na HVE[96]. A deficiência de vitamina D pode induzir HVE por meio do aumento da proteína c-myc envolvida no aumento da deposição da matriz extracelular. Em outro estudo, foi descoberto que a baixa vitamina D estava associada à alta metaloproteinase plasmática, o que leva à dilatação e hipertrofia do ventrículo esquerdo, e o tratamento com vitamina D ajuda a diminuir a metaloproteinase plasmática[97].

A vitamina D também parece exercer efeitos anti-inflamatórios por meio da redução de citocinas inflamatórias[98]. No estudo de Helming et al[99], participantes com doença renal crônica, com níveis de 25(OH)D3 abaixo de 30 ng/mL, apresentaram aumento de 60% no marcador inflamatório, o nível de hsCRP, indicando inflamação subclínica, e isso foi reduzido após um mês de tratamento com calcitriol. Por outro lado, outros estudos mostraram que a suplementação excessiva de vitamina D pode levar à calcificação vascular e aumentar a mortalidade[100]. Além disso, descobriu-se que a superdosagem excessiva de vitamina D estimula a proliferação do músculo liso vascular em outro estudo[101]. Portanto, a suplementação de vitamina D pode ter um efeito benéfico sobre a HVE, por meio da regulação negativa do SRAA, modulando a resposta

inflamatória à lesão dos vasos sanguíneos e diminuindo a hipertrofia e proliferação de cardiomiócitos. No entanto, é melhor evitar seu excesso[100,101].

2.4 Resistência à insulina

A resistência à insulina (RI) é uma das principais características na fisiopatologia do diabetes mellitus tipo 2 (DM2), sendo a inflamação é um dos principais contribuintes para a RI, onde alguns marcadores inflamatórios como fator de necrose tumoral, ILs e outros frequentemente levam à RI e afetam a função das células beta das ilhotas[102,103]. Desde que foi descoberto que a vitamina D auxilia a modular a inflamação, a resposta imune e a reduzir a inflamação, e que os VDRs estão presentes nas células beta pancreáticas, uma ligação entre a deficiência de vitamina D e a deficiência e resistência à insulina foi proposta. A deficiência de vitamina D foi associada à diminuição da captação periférica de glicose, RI e secreção de insulina[104-105]. Além disso, diferentes estudos mostraram que o diabetes mellitus tipo 1 (DM1) e o DM2 estão ligados à deficiência de vitamina D[106-109].

A contribuição da deficiência de vitamina D para a RI é multifatorial. Estudos pré-clínicos conduzidos em ratos mostraram que a vitamina D é um dos reguladores da secreção de insulina e promove a sobrevivência das células β pancreáticas, e sua deficiência levou à diminuição da secreção de insulina mediada por glicose nessas células. Estudos em ratos também mostraram que a suplementação de vitamina D melhorou a secreção de insulina mediada por glicose[109-111]. O efeito da vitamina D na secreção de insulina é induzido diretamente pela presença de VDRs nas células β pancreáticas como promotor do gene da insulina[112]. A vitamina D contribui com o aumento do nível de Ca+2 citoplasmático nas células β pancreáticas, levando à secreção de insulina[113].

A vitamina D não afeta apenas a função das células β pancreáticas, mas também a sensibilidade à insulina no nível do tecido adiposo, fígado e músculo esquelético. Sua deficiência demonstrou estar associada à expressão negativa do receptor de insulina e sua suplementação melhora o aumento da expressão desse receptor[114]. O 1,25(OH)2D3 pode melhorar a sensibilidade à insulina com a ativação do receptor delta ativado por proliferador de peroxissoma (PPAR-δ), que está envolvido no metabolismo e na mobilização de ácidos graxos no tecido adiposo e no músculo esquelético[115]. No músculo esquelético, a vitamina D aumenta a concentração de Ca2+, o que leva à translocação do transportador de glicose tipo 4 (GLUT4) para a membrana celular e melhora a captação de glicose[116].

A suplementação de vitamina D pode melhorar a sensibilidade à insulina por meio da inibição do SRAA[117]. A deficiência de vitamina D, que geralmente leva ao aumento secundário no nível de PTH, também está associada à RI com a diminuição do número de transportadores de glicose (GLUT1 e GLUT4), além de ocasionar o declínio da respiração mitocondrial, resultando no aumento da produção de espécies reativas de oxigênio (ROS), o que por sua vez leva à redução das vias de sinalização da insulina e à diminuição da transcrição do gene GLUT4, levando também à RI[118,119]. Enquanto alguns estudos clínicos mostraram efeito benéfico da suplementação de vitamina D na melhora da sensibilidade à insulina, outros ensaios e uma meta-análise não revelaram nenhum efeito significativo no metabolismo da glicose e da insulina em idosos não diabéticos obesos ou com sobrepeso[120-125].

2.5 Síndrome metabólica

Pesquisas sugerem que a deficiência de vitamina D está associada à SM, um distúrbio metabólico que inclui obesidade abdominal, hiperglicemia, hipertensão e dislipidemia. A obesidade é um dos fatores de risco modificáveis mais importantes para DCVs. Ao analisar a relação entre os níveis de vitamina D e adiposidade, existe uma associação bidirecional, mas a natureza da relação não é clara. Embora considere-se que a possível falta de efeitos anti-inflamatórios e um consequente estado de inflamação crônica de baixo grau poderiam levar a um risco aumentado de distúrbios metabólicos relacionados à obesidade na deficiência de vitamina D, um índice de massa corporal (IMC) mais alto também demonstrou causar um estado deficiente de vitamina D. Esse efeito foi observado em diferentes faixas etárias e em homens e mulheres[126].

Vários estudos encontraram uma associação inversa entre os níveis de 25(OH)D3 e a SM[123-127]. Em uma revisão sistemática de nove estudos que analisaram a associação entre deficiência de vitamina D e SM em 6124 mulheres com IMC médio de 26,9 kg/m^2 – sendo que 57,8% delas tinham deficiência de vitamina D e 42,2% tinham níveis normais de 25(OH)D3) –, a prevalência de SM foi significativamente maior entre as participantes com deficiência de vitamina D em comparação com as que tinham um status adequado de vitamina D[127]. Além disso, a

prevalência de obesidade abdominal, PA alta, hipertrigliceridemia e deficiência de lipoproteína de alta densidade (HDL) foi maior em mulheres com deficiência de vitamina D[127-130]. Em outra meta-análise, incluindo 28 estudos, níveis séricos mais altos de 25(OH)D3 foram associados a um risco 51% menor de SM, 55% de redução no DM e 33% menor risco de DCV[131].

Na revisão sistemática e meta-análise de 23 estudos observacionais de Lee & Kim[132], um aumento de 25 nmol/L (10 ng/mL) na concentração sérica de 25(OH)D3 foi associado a riscos 20% e 15% menores de SM, em estudos transversais e estudos de coorte, respectivamente. Em um estudo conduzido em 778 mulheres coreanas na pós-menopausa, o OR para SM foi 2,4 no quartil mais baixo e o OR de 2,2 no grupo de nível mais baixo e 1,8 no grupo de nível intermediário. Os ORs ajustados para PA e triglicerídeos altos no grupo de nível mais baixo foram de 1,8 e 2,7, respectivamente[133]. Um estudo prospectivo analisou casos incidentes de SM em 4164 adultos, dos quais 528 (12,7%) pacientes desenvolveram SM. Os autores constataram que o risco de desenvolver SM era maior em pacientes no primeiro quintil e no segundo quintil[134]. Porém, no estudo de Karatas et al[135], uma associação inversa foi observada entre a concentração sérica de 25(OH)D3 e os níveis de triglicerídeos, mas nenhuma relação significativa existia com HDL-C, hipertensão e RI.

3. DOSAGEM E DURAÇÃO DA SUPLEMENTAÇÃO

A variabilidade na dosagem de vitamina D, formulação (D2 vs. D3) e a duração da suplementação em diferentes estudos podem afetar os resultados. Tanto a vitamina D3 da exposição ao sol quanto de fontes alimentares são hidroxiladas no fígado para formar 25(OH)D. Este composto é então convertido na forma ativa, 1,25(OH) $_2$ D, pela enzima 1-alfa-hidroxilase no rim. Tradicionalmente classificada como uma vitamina, a 1,25(OH)2D funciona como um hormônio, uma vez que é produzida principalmente por um órgão, mesmo como músculo liso vascular e as células endoteliais sendo capazes de converter 25(OH)D em 1,25(OH)2D. Ela exerce amplos efeitos em vários órgãos, incluindo o sistema cardiovascular[1,7,16].

O nível de 25(OH)D é mais usado em ambientes clínicos para avaliar o status da vitamina D por vários motivos. Primeiramente, 25(OH)D é a forma mais abundante de vitamina D na corrente sanguínea e tem uma meia-vida mais longa (cerca de 2 a 3 semanas) em comparação com 1,25(OH)2D, que tem uma meia-vida de apenas 4 a 6 h. Essa estabilidade torna 25(OH)D um marcador mais confiável do status de vitamina D de um indivíduo ao longo do tempo. Seu nível reflete a vitamina D total obtida de fontes alimentares e exposição à luz solar. Como é produzido no fígado, a partir da vitamina D2 e da vitamina D3, a medição de 25(OH)D oferece uma avaliação abrangente da ingestão de vitamina D de todas as fontes[136].

A forma 1,25(OH)2D da vitamina D é biologicamente ativa, que exerce efeitos hormonais. Sua produção é regulada pelos níveis de hormônio da paratireoide, cálcio e fosfato. Essa regulação garante que, mesmo com baixos estoques de vitamina D, o corpo possa manter níveis normais de 1,25(OH)2D, tornando-o menos útil como um indicador do estado geral da vitamina D. Vários estudos demonstraram que os níveis séricos de 25(OH)D estão associados a vários resultados de saúde, incluindo saúde óssea, função imunológica e mortalidade geral. Mas, para um diagnóstico mais eficaz e o gerenciamento de problemas cardiovasculares relacionados à vitamina D, é necessário medir 25(OH)D e 1,25(OH)2D[137,138].

Mesmo com 25(OH)D sendo o marcador padrão para avaliar o estado da vitamina D, devido à sua meia-vida mais longa e maior concentração sérica, 1,25(OH)2D, a forma ativa da vitamina D, fornece insights adicionais que podem aumentar a precisão do diagnóstico e as estratégias de tratamento. Como ele exerce efeitos localizados em tecidos, como o coração e o sistema vascular, sua medição pode oferecer informações valiosas sobre o papel imediato da vitamina D na regulação da inflamação, da função endotelial e da saúde cardiovascular. Esta forma de 1,25(OH)2D desempenha um papel crítico na redução da inflamação vascular e na modulação do SRAA, essenciais para o controle da pressão arterial e prevenção da aterosclerose. Medir 1,25(OH)2D pode orientar a terapia de forma mais eficaz em pacientes com hipertensão ou alto risco de DCV. Ao medir 25(OH)D e 1,25(OH)2D, os médicos podem personalizar a suplementação de vitamina D. Em indivíduos com 25(OH)D normal, mas 1,25(OH)2D deficitário, a suplementação com vitamina D pode ser útil para proteção cardiovascular ideal. Essa estratégia permite uma abordagem mais personalizada para suplementação e terapia, otimizando os resultados de saúde cardiovascular e garantindo que os pacientes recebam tratamento apropriado com base em seu status funcional de vitamina D[137,138].

REFERÊNCIAS

1. Cosentino N, Campodonico J, Milazzo V, De Metrio M, Brambilla M, Camera M, et al. Vitamin D and cardiovascular disease: current evidence and future perspectives. Nutrients. 2021;13:3603.

2. Norman PE, Powell JT. Vitamin D and cardiovascular disease. Circ Res. 2014;114:379–93.

3. Zittermann A, Trummer C, Theiler-Schwetz V, Lerchbaum E, März W, Pilz S. Vitamin D and cardiovascular disease: an updated narrative review. Int J Mol Sci. 2021;22:2896.

4. Dirks NF, Cavalier E, Heijboer AC. Vitamin D: marker, measurand & measurement. Endocr Connect. 2023;12:e220269.

5. Amrein K, Scherkl M, Hoffmann M, Neuwersch-Sommeregger S, Köstenberger M, Berisha AT, et al. Vitamin D deficiency 2.0: an update on the current status worldwide. Eur J Clin Nutr. 2020;74:1498–513.

6. Christakos S, Li S, De La Cruz J, Bikle DD. New developments in our understanding of vitamin D metabolism, action and treatment. Metab Clin Exp. 2019;98:112–20.

7. Demay MB, Pittas AG, Bikle DD, Diab DL, Kiely ME, Lazaretti-Castro M, et al. Vitamin D for the prevention of disease: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2024;109:1907–47.

8. Pike JW, Meyer MB. Fundamentals of vitamin D hormone-regulated gene expression. J Steroid Biochem Mol Biol. 2014;144(Pt A):5–11.

9. Zmijewski MA. Nongenomic activities of vitamin D. Nutrients. 2022;14:5104.

10. Greiller CL, Martineau AR. Modulation of the immune response to respiratory viruses by vitamin D. Nutrients. 2015;7:4240–70.

11. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. BMJ. 2017;356:i6583.

12. Zanini G, Selleri V, Roncati L, Coppi F, Nasi M, Farinetti A, et al. Vascular “long COVID”: a new vessel disease? Angiology. 2023;18:33197231153204.

13. Zanini G, Selleri V, Domenech SL, Malerba M, Nasi M, Mattioli AV, et al. Mitochondrial DNA as inflammatory DAMP: a warning of an aging immune system? Biochem Soc Trans. 2023;51:735–45.

14. Uberti F, Lattuada D, Morsanuto V, Nava U, Bolis G, Vacca G, et al. Vitamin D protects human endothelial cells from oxidative stress through the autophagic and survival pathways. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99:1367–74.

15. Coronelli MM, Coppi F, Mattioli AV. Inflammation, atherosclerosis and hypertension: the impact of depression and stress on their complex relationship. Futur Cardiol. 2024;20:27–33.

16. Bertoldo F, Cianferotti L, Di Monaco M, Falchetti A, Fassio A, Gatti D, et al. Definition, assessment, and management of vitamin D inadequacy: suggestions, recommendations, and warnings from the Italian Society for Osteoporosis, Mineral Metabolism and Bone Diseases (SIOMMMS). Nutrients. 2022;14:4148.

17. Janubová M, Žitnanová I. The effects of vitamin D on different types of cells. Steroids. 2024;202:109350.

18. D'ascenzi F, Sciaccaluga C, Cameli M, Cecere A, Ciccone MM, Di Francesco S, et al. When should cardiovascular prevention begin? The importance of antenatal, perinatal and primordial prevention. Eur J Prev Cardiol. 2021;28:361–9.

19. Molinari C, Rizzi M, Squarzanti DF, Pittarella P, Vacca G, Renò F. 1α,25-Dihydroxycholecalciferol (Vitamin D3) induces NO-dependent endothelial cell proliferation and migration in a three-dimensional matrix. Cell Physiol Biochem. 2013;31:815–22.

20. Pittarella P, Squarzanti DF, Molinari C, Invernizzi M, Uberti F, Renò F. NO-dependent proliferation and migration induced by Vitamin D in HUVEC. J Steroid Biochem Mol Biol. 2015;149:35–42.

21. Laera N, Malerba P, Vacanti G, Nardin S, Pagnesi M, Nardin M. Impact of immunity on coronary artery disease: an updated pathogenic interplay and potential therapeutic strategies. Life. 2023;13:2128.

22. Liu Y, Lyons CJ, Ayu C, O'Brien T. Recent advances in endothelial colony-forming cells: from the transcriptomic perspective. J Transl Med. 2024;22:313.

23. Tukaj S, Trzonkowski P, Tukaj C. Regulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on vascular smooth muscle cells. Acta Biochim Pol. 2012;59:395–400.

24. Chen S, Law CS, Grigsby CL, Olsen K, Gardner DG. A role for the cell cycle phosphatase Cdc25a in vitamin D-dependent inhibition of adult rat vascular smooth muscle cell proliferation. J Steroid Biochem Mol Biol. 2010;122:326–32.

25. Molinuevo MS, Fernández JM, Cortizo AM, McCarthy AD, Schurman L, Sedlinsky C. Advanced glycation end products and strontium ranelate promote osteogenic differentiation of vascular smooth muscle cells in vitro: preventive role of vitamin D. Mol Cell Endocrinol. 2017;450:94–104.

26. Valcheva P, Cardus A, Panizo S, Parisi E, Bozic M, Novoa JML, et al. Lack of vitamin D receptor causes stress-induced premature senescence in vascular smooth muscle cells through enhanced local angiotensin-II signals. Atherosclerosis. 2014;235:247–55.

27. Guo X, Lin H, Liu J, Wang D, Li D, Jiang C, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D attenuates diabetic cardiac autophagy and damage by vitamin D receptor-mediated suppression of FoxO1 translocation. J Nutr Biochem. 2020;80:108380.

28. Jahanifar F, Astani A, Shekarforoosh S, Jamhiri M, Safari F, Zarei F, et al. 1.25 Dihydroxyvitamin D3 attenuates hypertrophy markers in cardiomyoblast H9c2 cells: evaluation of Sirtuin3 mRNA and protein level. Int J Vitam Nutr Res. 2019;89:144–51.

29. Pacini S, Morucci G, Branca JJ, Aterini S, Amato M, Gulisano M, et al. Effects of Vitamin D3 and Paricalcitol on immature cardiomyocytes: a novel role for vitamin D analogs in the prevention of cardiovascular diseases. Nutrients. 2013;5:2076–92.

30. Mansournia MA, Ostadmohammadi V, Doosti-Irani A, Ghayour-Mobarhan M, Ferns G, Akbari H, et al. The effects of vitamin D supplementation on biomarkers of inflammation and oxidative stress in diabetic patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Horm Metab Res. 2018;50:429–40.

31. Moslemi E, Musazadeh V, Kavyani Z, Naghsh N, Shoura SMS, Dehghan P. Efficacy of vitamin D supplementation as an adjunct therapy for improving inflammatory and oxidative stress biomarkers: an umbrella meta-analysis. Pharmacol Res. 2022;186:106484.

32. Verdoia M, Viglione F, Boggio A, Stefani D, Panarotto N, Malabaila A, et al. Relationship between vitamin D and cholesterol levels in STEMI patients undergoing primary percutaneous coronary intervention. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2022;32:957–64.

33. Legarth C, Grimm D, Wehland M, Bauer J, Krüger M. The impact of vitamin D in the treatment of essential hypertension. Int J Mol Sci. 2018;19:455. [CrossRef]

34. Cameli M, Lembo M, Sciaccaluga C, Bandera F, Ciccone MM, D'Andrea A, et al. Identification of cardiac organ damage in arterial hypertension: insights by echocardiography for a comprehensive assessment. J Hypertens. 2020;38:588–98.

35. Pastore MC, Cavigli L, Olivoni G, Morrone F, Amati F, Imbalzano E, et al. Physical exercise in hypertensive heart disease: from the differential diagnosis to the complementary role of exercise. Int J Cardiol. 2024;410:132232.

36. Han L, Xu XJ, Zhang JS, Liu HM. Association between vitamin D deficiency and levels of renin and angiotensin in essential hypertension. Int J Clin Pract. 2022;2022:8975396.

37. Nardin M, Verdoia M, Nardin S, Cao D, Chiarito M, Kedhi E, et al. Vitamin D and cardiovascular diseases: from physiology to pathophysiology and outcomes. Biomedicines. 2024;12:768.

38. Khanolkar S, Hirani S, Mishra A, Vardhan S, Hirani S, Prasad R, et al. Exploring the role of vitamin D in atherosclerosis and its impact on cardiovascular events: a comprehensive review. Cureus. 2023;15:e42470.

39. Huang Y, Li X, Wang M, Ning H, A L, Li Y, et al. Lipoprotein lipase links vitamin D, insulin resistance, and type 2 diabetes: a cross-sectional epidemiological study. Cardiovasc Diabetol. 2013;12:17.

40. Inomata S, Kadowaki S, Yamatani T, Fukase M, Fujita T. Effect of 1 alpha (OH)-vitamin D3 on insulin secretion in diabetes mellitus. Bone Miner. 1986;1:187–92.

41. Maestro B, Dávila N, Carranza M, Calle C. Identification of a vitamin D response element in the human insulin receptor gene promoter. J Steroid Biochem Mol Biol. 2003;84:223–30.

42. Wu J, Atkins A, Downes M, Wei Z. Vitamin D in diabetes: uncovering the sunshine hormone's role in glucose metabolism and beyond. Nutrients. 2023;15:1997.

43. Zeitz U, Weber K, Soegiarto DW, Wolf E, Balling R, Erben RG. Impaired insulin secretory capacity in mice lacking a functional vitamin D receptor. FASEB J. 2003;17:1–14.

44. Wolden-Kirk H, Overbergh L, Gysemans C, Brusgaard K, Naamane N, Van Lommel L, et al. Unraveling the effects of 1,25OH2D3 on global gene expression in pancreatic islets. J Steroid Biochem Mol Biol. 2013;136:68–79.

45. Sergeev IN, Rhoten WB. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 evokes oscillations of intracellular calcium in a pancreatic beta-cell line. Endocrinology. 1995;136:2852–61.

46. Altieri B, Grant WB, Della Casa S, Orio F, Pontecorvi A, Colao A, et al. Vitamin D and pancreas: the role of sunshine vitamin in the pathogenesis of diabetes mellitus and pancreatic cancer. Crit Rev Food Sci Nutr. 2017;57:3472–88.

47. Johnson JA, Grande JP, Roche PC, Kumar R. Immunohistochemical localization of the 1,25(OH)2D3 receptor and calbindin D28k in human and rat pancreas. Am J Physiol Metab. 1994;267 Pt 1:E356–E360.

48. Naesgaard PA, León De La Fuente RA, Nilsen ST, et al. Serum 25(OH)D is a 2-year predictor of all-cause mortality, cardiac death and sudden cardiac death in chest pain patients from Northern Argentina. PLoS ONE. 2012;7(9):e43228.

49. Naesgaard PA, Pönitz V, Aarsetoey H, et al. Prognostic utility of vitamin D in acute coronary syndrome patients in coastal Norway. Dis Markers. 2015;2015:283178.

50. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. Circulation. 2008;117(4):503–511.

51. Björkman MP, Sorva AJ, Tilvis RS. Elevated serum parathyroid hormone predicts impaired survival prognosis in a general aged population. Eur J Endocrinol. 2008;158(5):749–753.

52. Arnson Y, Itzhaky D, Mosseri M, et al. Vitamin D inflammatory cytokines and coronary events: a comprehensive review. Clin Rev Allergy Immunol. 2013;45(2):236–247.

53. Trivedi DP, Doll R, Khaw KT. Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomized double blind controlled trial. BMJ. 2003;326(7387):469.

54. Hsia J, Heiss G, Ren H, et al. Calcium/vitamin D supplementation and cardiovascular events. Circulation. 2007;115(7):846–854.

55. Ford JA, MacLennan GS, Avenell A, et al. Cardiovascular disease and vitamin D supplementation: trial analysis, systematic review, and meta-analysis. Am J Clin Nutr. 2014;100(3):746–755.

56. Scragg R, Stewart AW, Waayer D, et al. Effect of monthly high-dose vitamin D supplementation on cardiovascular disease in the vitamin D assessment study: a randomized clinical trial. JAMA Cardiol. 2017;2(6):608–616.

57. Barbarawi M, Kheiri B, Zayed Y, et al. Vitamin D supplementation and cardiovascular disease risks in more than 83,000 individuals in 21 randomized clinical trials: a meta-analysis. JAMA Cardiol. 2019;4(8):765–776.

58. Manson JE, Cook NR, Lee IM, et al. Vitamin D supplements and prevention of cancer and cardiovascular disease. New Engl J Med. 2019;380(1):33–44.

59. Savarese G, Lund LH. Global public health burden of heart failure. Card Fail Rev. 2017;3(1):7–11.

60. Meems LM, van der Harst P, van Gilst WH, et al. Vitamin D biology in heart failure: molecular mechanisms and systematic review. Curr Drug Targets. 2011;12(1):29–41.

61. Hacioglu Y, Karabag T, Piskinpasa ME, et al. Impaired cardiac functions and aortic elastic properties in patients with severe vitamin D deficiency. J Cardiovasc Echogr. 2018;28(3):171–176.

62. Zittermann A, Schleithoff SS, Koerfer R. Vitamin D insufficiency in congestive heart failure: why and what to do about it? Heart Fail Rev. 2006;11(1):25–33.

63. Rodman JS, Baker T. Changes in the kinetics of muscle contraction in vitamin D-depleted rats. Kidney Int. 1978;13(3):189–193.

64. Weishaar RE, Kim SN, Saunders DE, et al. Involvement of vitamin D3 with cardiovascular function. III. Effects on physical and morphological properties. Am J Physiol. 1990;258(Pt 1):E134–E142.

65. Shane E, Mancini D, Aaronson K, et al. Bone mass, vitamin D deficiency, and hyperparathyroidism in congestive heart failure. Am J Med. 1997;103(3):197–207.

66. Kim DH, Sabour S, Sagar UN, et al. Prevalence of hypovitaminosis D in cardiovascular diseases (from the National Health and Nutrition Examination Survey 2001 to 2004). Am J Cardiol. 2008;102(11):1540–1544.

67. Anderson JL, May HT, Horne BD, et al. Relation of vitamin D deficiency to cardiovascular risk factors, disease status, and incident events in a general healthcare population. Am J Cardiol. 2010;106(7):963–968.

68. Donneyong MM, Hornung CA, Taylor KC, et al. Risk of heart failure among postmenopausal women: a secondary analysis of the randomized trial of vitamin D plus calcium of the women's health initiative. Circ Heart Fail. 2015;8(1):49–56.

69. Witham MD, Crighton LJ, Gillespie ND, et al. The effects of vitamin D supplementation on physical function and quality of life in older patients with heart failure: a randomized controlled trial. Circ Heart Fail. 2010;3(2):195–201.

70. Djoussé L, Cook NR, Kim E, et al. Supplementation with vitamin D and omega-3 fatty acids and incidence of heart failure hospitalization: VITAL-heart failure. Circulation. 2020;141(9):784–786.

71. Rodriguez AJ, Mousa A, Ebeling PR, et al. Effects of vitamin D supplementation on inflammatory markers in heart failure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Sci Rep. 2018;8(1):1169.

72. Kota SK, Kota SK, Jammula S, et al. Renin-angiotensin system activity in vitamin D deficient, obese individuals with hypertension: an urban Indian study. Indian J Endocrinol Metab. 2011;15(Suppl 4):S395–S401.

73. Ajabshir S, Asif A, Nayer A. The effects of vitamin D on the renin-angiotensin system. J Nephropathol. 2014;3(2):41–43.

74. Li YC, Qiao G, Uskokovic M, et al. Vitamin D: a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system and blood pressure. J Steroid Biochem Mol Biol. 2004;89–90(1–5):387–392.

75. Resnick LM, Müller FB, Laragh JH. Calcium-regulating hormones in essential hypertension. Relation to plasma renin activity and sodium metabolism. Ann Intern Med. 1986;105(5):649–654.

76. Burgess ED, Hawkins RG, Watanabe M. Interaction of 1,25-dihydroxyvitamin D and plasma renin activity in high renin essential hypertension. Am J Hypertens. 1990;3(12 Pt. 1):903–905.

77. Tomaschitz A, Pilz S, Ritz E, et al. Independent association between 1,25-dihydroxyvitamin D, 25-hydroxyvitamin D and the renin-angiotensin system: the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) study. Clin Chim Acta. 2010;411:1354–1360.

78. Forman JP, Williams JS, Fisher ND. Plasma 25-hydroxyvitamin D and regulation of the renin-angiotensin system in humans. Hypertension. 2010;55(5):1283–1288.

79. Beierwaltes WH. The role of calcium in the regulation of renin secretion. Am J Physiol Renal Physiol. 2010;298(1):F1–F11.

80. Talmor Y, Golan E, Benchetrit S, et al. Calcitriol blunts the deleterious impact of advanced glycation end products on endothelial cells. Am J Physiol Renal Physiol. 2008;294(5):F1059–F1064.

81. Scragg R, Sowers M, Bell C. Serum 25-hydroxyvitamin D, ethnicity, and blood pressure in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Am J Hypertens. 2007;20(7):713–719.

82. Hintzpeter B, Mensink GB, Thierfelder W, et al. Vitamin D status and health correlates among German adults. Eur J Clin Nutr. 2008;62(9):1079–1089.

83. Hyppönen E, Boucher BJ, Berry DJ, et al. 25-hydroxyvitamin D, IGF-1, and metabolic syndrome at 45 years of age: a cross-sectional study in the 1958 British Birth Cohort. Diabetes. 2008;57(2):298–305.

84. Kunutsor SK, Apekey TA, Steur M. Vitamin D and risk of future hypertension: meta-analysis of 283,537 participants. Eur J Epidemiol. 2013;28(3):205–221.

85. Martins D, Wolf M, Pan D, et al. Prevalence of cardiovascular risk factors and the serum levels of 25-hydroxyvitamin D in the United States: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Arch Intern Med. 2007;167(11):1159–1165.

86. Alagacone S, Verga E, Verdolini R, et al. The association between vitamin D deficiency and the risk of resistant hypertension. Clin Exp Hypertens. 2020;42(2):177–180.

87. Witham MD, Nadir MA, Struthers AD. Effect of vitamin D on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. J Hypertens. 2009;27(10):1948–1954.

88. Burgaz A, Orsini N, Larsson SC, et al. Blood 25-hydroxyvitamin D concentration and hypertension: a meta-analysis. J Hypertens. 2011;29(4):636–645.

89. Beveridge LA, Struthers AD, Khan F, et al. Effect of vitamin D supplementation on blood pressure: a systematic review and meta-analysis incorporating individual patient data. JAMA Intern Med. 2015;175(5):745–754.

90. He S, Hao X. The effect of vitamin D3 on blood pressure in people with vitamin D deficiency: a system review and meta-analysis. Medicine. 2019;98(19):e15284.

91. Sheikh V, Mozaianimonfared A, Gharakhani M, et al. Effect of vitamin D supplementation versus placebo on essential hypertension in patients with vitamin D deficiency: a double-blind randomized clinical trial. J Clin Hypertens. 2020;22(10):1867–1873.

92. Zittermann A. Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence? Br J Nutr. 2003;89(5):552–572.

93. Forman JP, Giovannucci E, Holmes MD, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension. Hypertension. 2007;49(5):1063–1069.

94. Larsen T, Mose FH, Bech JN, et al. Effect of cholecalciferol supplementation during winter months in patients with hypertension: a randomized, placebo-controlled trial. Am J Hypertens. 2012;25(11):1215–1222.

95. Schlüter KD, Weber M, Piper HM. Parathyroid hormone induces protein kinase C but not adenylate cyclase in adult cardiomyocytes and regulates cyclic AMP levels via protein kinase C-dependent phosphodiesterase activity. Biochem J. 1995;310(Pt. 2):439–444.

96. Shoji T, Shinohara K, Kimoto E, et al. Lower risk for cardiovascular mortality in oral 1alpha-hydroxy vitamin D3 users in a haemodialysis population. Nephrol Dial Transplant. 2004;19(1):179–184.

97. Park CW, Oh YS, Shin YS, et al. Intravenous calcitriol regresses myocardial hypertrophy in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. Am J Kidney Dis. 1999;33(1):73–81.
98. Rahman A, Hershey S, Ahmed S, et al. Heart extracellular matrix gene expression profile in the vitamin D receptor knockout mice. J Steroid Biochem Mol Biol. 2007;103(3–5):416–419.

99. Helming L, Böse J, Ehrchen J, et al. 1alpha,25-Dihydroxyvitamin D3 is a potent suppressor of interferon gamma-mediated macrophage activation. Blood. 2005;106(13):4351–4358.

100. Alborzi P, Patel NA, Peterson C, et al. Paricalcitol reduces albuminuria and inflammation in chronic kidney disease: a randomized double-blind pilot trial. Hypertension. 2008;52(2):249–255.

101. Goldsmith DJ, Covic A, Sambrook PA, et al. Vascular calcification in long-term haemodialysis patients in a single unit: a retrospective analysis. Nephron. 1997;77(1):37–43.

102. Wu J, Garami M, Cheng T, et al. 1,25(OH)2 vitamin D3, and retinoic acid antagonize endothelin-stimulated hypertrophy of neonatal rat cardiac myocytes. J Clin Invest. 1996;97(7):1577–1588.

103. Kern PA, Di Gregorio GB, Lu T, et al. Adiponectin expression from human adipose tissue: relation to obesity, insulin resistance, and tumor necrosis factor-alpha expression. Diabetes. 2003;52(7):1779–1785.

104. Odegaard JI, Chawla A. Pleiotropic actions of insulin resistance and inflammation in metabolic homeostasis. Science. 2013;339(6116):172–177.

105. Kunadian V, Ford GA, Bawamia B, et al. Vitamin D deficiency and coronary artery disease: a review of the evidence. Am Heart J. 2014;167(3):283–291.

106. Berridge MJ. Vitamin D deficiency and diabetes. Biochem J. 2017;474:1321–1332.

107. Mathieu C, Badenhoop K. Vitamin D and type 1 diabetes mellitus: state of the art. Trends Endocrinol Metab. 2005;16(6):261–266.

108. Khudayar M, Nadeem A, Lodi MN, et al. The association between deficiency of vitamin D and diabetes mellitus type 2 (DMT2). Cureus. 2022;14(2):e22221.

109. Jumaa AM, Khalaf MA, Hassan HY. Determination of vitamin D concentration in diabetic and non-diabetic men and its correlation with age. Indian J Forensic Med Toxicol. 2021;15:1853–1858.

110. Norman AW, Frankel JB, Heldt AM, et al. Vitamin D deficiency inhibits pancreatic secretion of insulin. Science. 1980;209(4458):823–825.

111. Cade C, Norman AW. Vitamin D3 improves impaired glucose tolerance and insulin secretion in the vitamin D-deficient rat in vivo. Endocrinology. 1986;119(1):84–90.

112. Tanaka Y, Seino Y, Ishida M, et al. Effect of vitamin D3 on the pancreatic secretion of insulin and somatostatin. Acta Endocrinol. 1984;105(4):528–533.

113. Johnson JA, Grande JP, Roche PC, et al. Immunohistochemical localization of the 1,25(OH)2D3 receptor and calbindin D28k in human and rat pancreas. Am J Physiol. 1994;267(3 Pt. 1):E356–E360.

114. Draznin B, Lewis D, Houlder N, et al. Mechanism of insulin resistance induced by sustained levels of cytosolic free calcium in rat adipocytes. Endocrinology. 1989;125(5):2341–2349.

115. Maestro B, Campión J, Dávila N, et al. Stimulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3 of insulin receptor expression and insulin responsiveness for glucose transport in U-937 human promonocytic cells. Endocr J. 2000;47(4):383–391.

116. Dunlop TW, Väisänen S, Frank C, et al. The human peroxisome proliferator-activated receptor delta gene is a primary target of 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 and its nuclear receptor. J Mol Biol. 2005;349(2):248–260.

117. Wright DC, Hucker KA, Holloszy JO, et al. Ca2+ and AMPK both mediate stimulation of glucose transport by muscle contractions. Diabetes. 2004;53(2):330–335.

118. Yuan W, Pan W, Kong J, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D3 suppresses renin gene transcription by blocking the activity of the cyclic AMP response element in the renin gene promoter. J Biol Chem. 2007;282(41):29821–29830.

119. Ni Z, Smogorzewski M, Massry SG. Effects of parathyroid hormone on cytosolic calcium of rat adipocytes. Endocrinology. 1994;135(5):1837–1844.

120. Rains JL, Jain SK. Oxidative stress, insulin signaling, and diabetes. Free Rad Biol Med. 2011;50(5):567–575.

121. Lemieux P, Weisnagel SJ, Caron AZ, et al. Effects of 6-month vitamin D supplementation on insulin sensitivity and secretion: a randomised, placebo-controlled trial. Eur J Endocrinol. 2019;181(3):287–299.

122. Borissova AM, Tankova T, Kirilov G, et al. The effect of vitamin D3 on insulin secretion and peripheral insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. Int J Clin Pract. 2003;57(4):258–261.

123. Gulseth HL, Wium C, Angel K, et al. Effects of vitamin D supplementation on insulin sensitivity and insulin secretion in subjects with type 2 diabetes and vitamin D deficiency: a randomized controlled trial. Diabetes Care. 2017;40(7):872–878.

124. Jamka M, Woźniewicz M, Jeszka J, et al. The effect of vitamin D supplementation on insulin and glucose metabolism in overweight and obese individuals: systematic review with meta-analysis. Sci Rep. 2015;5:16142.

125. Mousa A, Naderpoor N, de Courten MP, et al. Vitamin D supplementation has no effect on insulin sensitivity or secretion in vitamin D-deficient, overweight or obese adults: a randomized placebo-controlled trial. Am J Clin Nutr. 2017;105(6):1372–1381.

126. Fuleihan GEH, Baddoura R, Habib RH, et al. Effect of vitamin D replacement on indexes of insulin resistance in overweight elderly individuals: a randomized controlled trial. Am J Clin Nutr. 2016;104(2):315–323.

127. Vimaleswaran KS, Berry DJ, Lu C, et al. Causal relationship between obesity and vitamin D status: bi-directional Mendelian randomization analysis of multiple cohorts. PLoS Med. 2013;10(2):e1001383.

128. Maroufi NF, Pezeshgi P, Mortezania Z, et al. Association between vitamin D deficiency and prevalence of metabolic syndrome in female population: a systematic review. Horm Mol Biol Clin Investig. 2020;41(4):33.

129. Baynes KC, Boucher BJ, Feskens EJ, et al. Vitamin D, glucose tolerance and insulinaemia in elderly men. Diabetologia. 1997;40(3):344–347.

130. Ford ES, Ajani UA, McGuire LC, et al. Concentrations of serum vitamin D and the metabolic syndrome among U.S. adults. Diabetes Care. 2005;28(5):1228–1230.

131. Parker J, Hashmi O, Dutton D, et al. Levels of vitamin D and cardiometabolic disorders: systematic review and meta-analysis. Maturitas. 2010;65(3):225–236.

132. Lee K, Kim J. Serum vitamin D status and metabolic syndrome: a systematic review and dose-response meta-analysis. Nutr Res Pract. 2021;15(3):329–345.

133. Song HR, Park CH. Low serum vitamin D level is associated with high risk of metabolic syndrome in post-menopausal women. J Endocrinol Invest. 2013;36(10):791–796.

134. Gagnon C, Lu ZX, Magliano DJ, et al. Low serum 25-hydroxyvitamin D is associated with increased risk of the development of the metabolic syndrome at five years: results from a national, population-based prospective study (The Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study: AusDiab). J Clin Endocrinol Metab. 2012;97(6):1953–1961.

135. Karatas S, Hekimsoy Z, Dinc G. Vitamin D levels in overweight/obese adults with and without metabolic syndrome. J Endocrinol Metab. 2013;3:47–56.

136. Holick MF. Vitamin D deficiency. N Engl J Med. 2007;357:266–81.

137. Dobnig H, Pilz S, Scharnagl H, Renner W, Seelhorst U, Wellnitz B, et al. Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D levels with all-cause and cardiovascular mortality. Arch Intern Med. 2008;168:1340–9.

138. Zhu N, Wang J, Gu L, Wang L, Yuan W. Vitamin D supplements in chronic kidney disease. Ren Fail. 2015;37:917–24.

DOENÇAS CARDIOVASCULARES E SAÚDE DO TRABALHADOR: EVIDÊNCIAS E DESAFIOS

Tatiana Gonçalves Trezena Christino

Resumo: A saúde ocupacional desempenha um papel essencial na prevenção de doenças crônicas não transmissíveis, incluindo as doenças cardiovasculares (DCVs), que continuam sendo a principal causa de mortalidade no mundo. Diversos fatores relacionados ao ambiente e à organização do trabalho podem contribuir significativamente para o desenvolvimento de condições cardiovasculares, como hipertensão arterial, infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral. Entre esses fatores, destacam-se a exposição a longas jornadas de trabalho, o estresse ocupacional, a pressão por produtividade, o trabalho em turnos e noturno, além da ausência de políticas eficazes de promoção da saúde no ambiente laboral. O estresse crônico relacionado ao trabalho, por exemplo, está diretamente associado ao aumento dos níveis de cortisol e à disfunção endotelial, mecanismos que favorecem o surgimento de hipertensão e aterosclerose. Além disso, condições psicossociais desfavoráveis, como baixa autonomia e apoio social insuficiente, agravam ainda mais os riscos à saúde cardiovascular dos trabalhadores. Ambientes laborais que não incentivam práticas saudáveis, como alimentação equilibrada, atividade física e pausas adequadas, contribuem para o sedentarismo, obesidade e tabagismo, todos reconhecidos fatores de risco para DCVs. Dessa forma, estratégias de saúde ocupacional voltadas para a promoção do bem-estar no trabalho são fundamentais. Programas de gerenciamento do estresse, ergonomia adequada, flexibilização de horários e incentivo à prática de hábitos saudáveis no ambiente corporativo têm se mostrado eficazes na redução dos riscos cardiovasculares. A integração entre a medicina do trabalho, a vigilância em saúde e a educação em saúde permite uma abordagem preventiva mais abrangente e eficaz. Conclui-se dessa forma de que há uma relação direta entre as condições de trabalho e a saúde cardiovascular dos trabalhadores. Investir em ambientes ocupacionais mais saudáveis não apenas melhora a qualidade de vida dos indivíduos, mas também reduz o absenteísmo, melhora a produtividade e contribui para a sustentabilidade dos sistemas de saúde.

Palavras-chave: Saúde do trabalhador; Doenças cardiovasculares; Fatores de risco; Estresse ocupacional; Medicina do trabalho

1. INTRODUÇÃO

Lesões e doenças ocupacionais estão entre os problemas de saúde pública mais graves[1]. Segundo relatório da International Labor Organization, mais de 2,78 milhões de trabalhadores morrem a cada ano como resultado de acidentes e doenças relacionadas ao trabalho[2]. As consequências negativas mais graves de acidentes e lesões ocupacionais são incapacidades de longo prazo, capacidade reduzida para desempenhar funções profissionais, aposentadoria antecipada, despesas com assistência médica, absenteísmo, presenteísmo e morte[3-6]. Estes fatores geram à economia global um custo aproximado de 4% do Produto Interno Bruto (PIB), podendo variar de 1,8 e 6% do PIB de acordo com a economia local[2,3]. O tratamento e as intervenções preventivas são as ações implementadas para reduzir as doenças e lesões ocupacionais, assim como as consequências contrárias destes eventos[7].

As intervenções preventivas em saúde ocupacional visam mudar as condições de trabalho para prevenir acidentes e reduzir seus efeitos nocivos. São classificadas em três tipos: intervenções preventivas primárias, secundárias e terciárias. Visando criar condições que ajudem a prevenir doenças e lesões ocupacionais, as intervenções preventivas primárias buscam eliminar ou reduzir a exposição dos trabalhadores aos riscos no local de trabalho. Intervenções preventivas secundárias e terciárias, por sua vez, tentam prevenir a progressão de doenças ou lesões nas etapas pós-acidente[7].

As ações das intervenções preventivas primárias são divididas em intervenções ambientais, clínicas e comportamentais[8]. Enquanto as intervenções ambientais tentam eliminar as causas dos acidentes de trabalho, alterando os métodos de trabalho, equipamentos e espaço físico, as intervenções clínicas – como, por exemplo, exames médicos admissionais – usam métodos terapêuticos para prevenir doenças. As intervenções comportamentais visam mudar o comportamento dos trabalhadores para que eles estejam mais seguros no ambiente de trabalho[8-10].

Muitos países implementam programas de segurança e saúde ocupacional (SSO) para trabalhadores devido à importância do comportamento seguro na redução dos custos dos acidentes de trabalho e suas consequências negativas[11]. O componente mais importante desses programas é a educação[12]. A Organização Mundial da Saúde (OMS) também identificou o treinamento de funcionários e especialistas em medicina do trabalho como um elemento-chave na melhoria da saúde do trabalhador, reforçando a importância da segurança e da medicina do trabalho nos mais diversos ambientes de trabalho[13].

2. BREVE HISTÓRIA DA SAÚDE OCUPACIONAL

2.1 Pesquisas iniciais

A história da medicina ocupacional teve início com a publicação de *Diseases of Workers*, do médico italiano Bernardino Ramazzini, considerado o primeiro tratado abrangente sobre a área. Sua obra se tornou um clássico, sendo tão importante quanto a contribuição de Vesalius para a anatomia e os estudos de Morgani sobre patologia. Henry Ernest Sigerist foi um dos primeiros médicos a se dedicar à saúde ocupacional, publicando, na década de 1930, *An Outline of the Development of the Hospital* e *Historical Background of Industrial and Occupational Diseases*, além de artigos sobre instituições de saúde pública e saúde ocupacional[14,15].

Posteriormente, Sigerist sugeriu a George Rosen que escrevesse sobre as doenças dos mineiros, o mais tarde se transformou em um estudo básico da medicina ocupacional. Em *A History of Public Health*, Rosen abordou de forma abrangente a saúde pública ocidental, incluindo as doenças que acometem os trabalhadores, assim como sua saúde e seu bem-estar. Outra abordagem pioneira da saúde ocupacional foi feita, em 1948, por Ludwig Teleky no livro *History of Factory and Mining Hygiene*, fornecendo insights sobre a saúde dos trabalhadores[16].

2.2 Década de 1980

Sob influência de uma nova historiografia, a década de 1980 foi marcada por uma nova geração de historiadores da saúde pública. David Rosner e Gerald Markowitz trouxeram um contexto social para as doenças ocupacionais. Com isso, os estudos iniciais sobre saúde ocupacional foram integrados a novas histórias sociais e políticas[16].

David Rosner, ex-professor de Saúde Pública e História na Universidade de Columbia, publicou, entre outros, *Hives of Sickness: Public Health and Epidemics in New York City*, sendo coautor, com Gerald Markowitz, de *Dying for Work: Workers' Safety and Health in Twentieth-Century America*, de 1987, *Deadly Dust: Silicosis and the Politics of Occupational Disease in Twentieth-Century America*, de 1991, e *Deceit and Denial: The Deadly Politics of Industrial Pollution*, de 2002[16].

Estudos sobre história da saúde e silicose remetem ao ambiente sociocultural da época, do movimento de higiene industrial, da reforma social do movimento trabalhista e dos aspectos políticos, econômicos e jurídicos. A história e a sociedade dos Estados Unidos, nesse caso, revelaram os riscos da silicose, que, por sua vez, influenciou a época em que ocorreu[16].

2.3 Uma nova perspectiva

Em meados do século 20, a história ambiental ganhou destaque na historiografia europeia e americana, levando ao surgimento de estudos sobre saúde ocupacional e meio ambiente. Essa tendência estimulou o uso de métodos inovadores para incorporar a dinâmica ambiental e ecológica à história sob uma nova perspectiva. Os trabalhos relacionados ao tema incluem: *Factory as Environment: Industrial Hygiene, Professional Collaboration, and the Modern Science of Pollution* (1994); *Occupation and Disease: How Social Factors Affect the Conception of Work-Related Disorders* (1996) e *The Hazards of Work: From Industrial Disease to Environmental Health Science* (1997). *Beauty, Health, and Permanence: Environmental Politics in the United States, 1955-1985*, de Samuel P. Hays, e *The Arsenic Century: How Victorian Britain was Poisoned at Home, Work, and Play*, de James C. Whorton, escritos por importantes historiadores contemporâneos da nova política e da política ambiental, também se enquadram nessa categoria[17].

Pesquisas sobre saúde ocupacional em países em desenvolvimento também indicaram que riscos ocupacionais surgem não apenas da exposição a poluentes industriais – como poeira, metais pesados e substâncias tóxicas –, mas também de doenças infecciosas. Trabalhadores enviados para a África Subsaariana, Sudeste Asiático e América Latina, por exemplo, enfrentam riscos significativos associados à malária e a doenças tropicais negligenciadas. À medida que trabalhadores se deslocam por diferentes locais, estudiosos destacam a importância de avaliar

o organismo do trabalhador. Conhecida como ecologia histórica, essa outra abordagem passou a ser proposta para compreender o ambiente de trabalho, se concentrando no estudo das interações humanas e ambientais durante um longo período[17,18].

Nesse sentido, a ecologia histórica busca estudar essas interações ao longo do tempo e do espaço, com a finalidade de compreender seus efeitos cumulativos. Por meio dessas interações, os humanos adaptam e moldam seu ambiente, contribuindo para a transformação de seu entorno. Ecólogos reconhecem que os humanos exercem impactos mundiais, afetando seu entorno de diferentes maneiras, com o aumento ou diminuição de várias espécies. Ter essa visão, portanto, é essencial para a compreensão do sistema[17,18].

A história da saúde ocupacional acompanhou a expansão do seu campo de pesquisa, passando da historiografia tradicional para a influência da nova historiografia, seguida pela história ambiental. Essa mudança permitiu a exploração de novos locais, temas e metodologias. A convergência da pesquisa social, cultural, geográfica, ecológica e de saúde ocupacional gerou oportunidades para o desenvolvimento interdisciplinar. Além disso, as correlações e interações entre história global, ambiental, de doenças e saúde ocupacional são cada vez mais complexas, estimulando novos avanços[17,18].

3. SAÚDE OCUPACIONAL E MEIO AMBIENTE

3.1 Disparidades globais

Apesar do progresso da saúde ocupacional, o problema permanece significativo e grave. A Organização Mundial da Saúde (OMS) e a Organização Internacional do Trabalho (OIT) estimam conjuntamente que doenças e lesões relacionadas ao trabalho causaram quase 2 milhões de mortes, em 2016. Globalmente, o número de mortes relacionadas ao trabalho diminuiu 14% entre 2000 e 2016, indicando melhorias na segurança e higiene no local de trabalho. No entanto, as mortes resultantes de doenças cardíacas e acidentes vasculares cerebrais associadas a longas jornadas de trabalho aumentaram 41% e 19%, respectivamente, indicando uma tendência emergente de fatores de risco ocupacionais psicossociais. O tema da segurança e saúde ocupacional destaca as disparidades globais em saúde decorrentes de desigualdades sociais e econômicas[18].

A história social, cultural e ecológica da medicina contribuiu para a compreensão das disparidades globais em saúde, e a evolução do conceito de saúde influenciou a mudança dos modelos de atendimento. Em 1948, a OMS definiu saúde como um estado de bem-estar físico, mental e social, e não apenas a ausência de doença. Desde a década de 1970, a compreensão da medicina mudou de um modelo biológico para um modelo biopsicossocial – que explora as interações dinâmicas e multidirecionais entre fenômenos biológicos, fatores psicológicos e contextos sociais, sendo uma ferramenta para maior compreensão dos determinantes sociais da saúde e para a promoção da equidade em saúde. Um paradigma físico-psicossocial para abordar e desenvolver a segurança e a saúde ocupacional pode ajudar a reduzir as iniquidades em saúde[18].

Segundo a OMS, doenças e mortes podem ser prevenidas e desigualdades sociais que fundamentam o desequilíbrio na saúde podem ser alteradas, exigindo uma série de políticas e medidas governamentais para melhorar a equidade ambiental, política, econômica, social e cultural. Acadêmicos utilizaram a perspectiva de disciplinas ressocializadoras – que combinam antropologia, sociologia, história e economia política – para explorar a saúde pública global e as questões de saúde no contexto da epidemiologia, demografia e prática clínica. Pesquisadores, por sua vez, exploraram a questão da desigualdade de renda e da iniquidade em saúde de forma mais profunda, refletindo sobre o sistema capitalista contemporâneo[18-20].

3.2 Ambiente ecológico

Nas últimas décadas, foi possível notar um avanço no conhecimento sobre fatores ambientais, como produtos químicos e questões físicas, além de seu impacto na saúde, levando a uma maior conscientização sobre essas preocupações. Doenças e ecologia têm uma ligação estreita, e as preocupações com a saúde ocupacional se estendem a vários locais, como locais de trabalho, residências e comunidades. Organismos que ocorrem naturalmente, assim como o ar, a água e o solo em áreas urbanas e rurais, abrigam uma ampla gama de patógenos, parasitas e substâncias tóxicas[21].

A ideia de que o clima e o ambiente têm um efeito direto sobre a saúde existe há séculos. Hipócrates, o pai da medicina, acreditava que o ar, a água e o local são determinantes vitais da saúde e do bem-estar humanos. Ele atribuiu as causas das doenças a três fatores:

características inatas (como gênero e idade); estilo de vida, local de residência e clima; e a vários gatilhos associados a questões como alimentação excessiva e autoindulgência. A doença, portanto, não é uma entidade estática, mas sim um processo dinâmico que envolve uma interação natural entre o organismo e o ambiente. À medida que as pessoas enfrentam um ecossistema e um ambiente mais complexos, a segurança e a saúde ocupacionais exigem uma nova forma de pensar[21].

3.3 Outras descobertas

Ao longo das décadas, o rápido desenvolvimento industrial, os novos materiais, as tecnologias e os processos causaram outros tipos de exposições ambientais a poluentes, causando doenças ocupacionais, como pneumoconiose por poeira de metais e seus compostos – estanho, ferro, antimônio, bário e seus compostos –, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) por produtos químicos irritantes, leucoplasia, surdez explosiva, entre outras. Desde o final do século 20, novos campos interdisciplinares, como toxicologia ambiental, toxicologia de alimentos, toxicologia farmacêutica, toxicologia industrial e toxicologia de novos materiais, promoveram descobertas e incertezas sobre doenças ocupacionais. Pesquisas recentes em toxicologia têm se concentrado em nanomateriais, poluentes orgânicos persistentes, desreguladores endócrinos e seus efeitos nas funções genéticas e neurológicas[18].

No local de trabalho, fatores psicossociais podem levar à tensão ocupacional, transtornos mentais e comportamentais e lesões musculoesqueléticas, incluindo espondilose cervical, ombro congelado, lombalgia, osteófitos e ciatalgia. O uso da tecnologia moderna pode causar doenças relacionadas ao trabalho, como a síndrome do piriforme, fadiga ocular e perda de visão, devido ao uso prolongado do computador. As novas doenças ocupacionais não podem ser ignoradas, mas são contrárias à fisiologia ou à medicina psicossomática[18].

A medicina psicossomática estuda os efeitos de fatores sociais, psicológicos e comportamentais no metabolismo e na qualidade de vida de humanos ou animais. Na era digital, é essencial considerar a doença-saúde do corpo e da personificação do trabalhador digital. É importante observar que os jovens são mais vulneráveis a riscos de segurança e saúde ocupacional devido ao seu estágio de desenvolvimento físico e mental, à falta de experiência e treinamento profissional, à limitada conscientização sobre os riscos relacionados ao trabalho[18].

3.4 Saúde ocupacional e doenças crônicas

Devido ao rápido crescimento da indústria, a urbanização, o envelhecimento populacional e as mudanças nos fatores econômicos, ecológicos, culturais e de estilo de vida, as doenças crônicas não transmissíveis se tornaram um problema significativo de saúde pública. As doenças crônicas no local de trabalho estão intimamente ligadas às "três hiper" – hipertensão, hiperlipidemia e hiperglicemia – e aos "três altos" – alto estresse, alta interação social e alta carga de trabalho – no ambiente de trabalho[20].

Em relatório, a OMS afirma que os fatores que afetam a prevalência de doenças crônicas variam de fatores macrossocioeconômicos, culturais, políticos e ambientais a fatores de risco indiretos e diretos. A obra *Public Health and the Risk Factor: A History of an Uneven Medical Revolution*, de William G. Rothstein, avalia a aplicação do conceito de fatores de risco e estilos de vida saudáveis às principais doenças crônicas do século 20, utilizando a doença cardiaca como uma questão de saúde pública. O autor argumenta que o conceito de fatores de risco e estilos de vida saudáveis para a prevenção de doenças foi a maior revolução na saúde pública e na medicina preventiva[20].

4. SAÚDE OCUPACIONAL E DOENÇAS CARDIOVASCULARES

Doenças cardiovasculares (DCV) continuam sendo a principal causa de morte no mundo, responsáveis por 1 em cada 3 mortes. Em 2022, cerca de 1 em cada 5 mortes por DCV ocorreu em adultos com menos de 65 anos[22,23]. As DCVs são a principal causa de morte e invalidez permanente entre trabalhadores, correspondendo à maior parte dos custos no sistema de saúde do que qualquer outra doença ou lesão. Embora fatores de risco conhecidos – como condições de saúde preexistentes, tabagismo, dieta e exercícios – sejam determinantes significativos, fatores relacionados ao trabalho frequentemente desempenham um papel predominante, embora negligenciado, no desenvolvimento de DCVs[24,25].

A exposição a condições sociais, organizacionais e ambientais precárias pode ocasionar uma DCV. Certas ocupações são classificadas como de alto risco devido aos perigos potenciais associados a emergências cardiovasculares que os trabalhadores podem enfrentar[26,27]. As descobertas indicam que, apenas nos Estados Unidos, de 5% a 8% dos custos com saúde e 120.000 mortes estão diretamente ligados a 10 fatores relacionados ao trabalho.

Para a população em idade ativa, esse número é ainda maior, com 10% a 20% de todas as mortes por DCV causadas por condições de trabalho. Está bem estabelecido na literatura médica que certas exposições ocupacionais pioram ou até mesmo causam DCV. Embora algumas dessas instâncias de risco ainda sejam comuns em muitos setores, algumas foram regulamentadas e agora são bastante raras, enquanto outras estão surgindo[28].

5. EXPOSIÇÕES COMUNS NO AMBIENTE DE TRABALHO

5.1 Riscos físicos

Riscos físicos incluem exposição a queimaduras, ruído e vibração, iluminação, radiação e calor. Queimaduras podem ocorrer pelo contato com superfícies quentes e chamas, como fornos e cozinhas. Embora queimaduras de pele não tenham uma ligação direta com as DCVs, queimaduras graves podem desencadear respostas sistêmicas, como inflamação, desequilíbrio de fluidos, aumento da demanda metabólica e risco de infecção, todos os quais podem sobrecarregar o sistema cardiovascular. A exposição prolongada à poluição sonora superior a 80 decibéis no local de trabalho pode causar disfunção vascular (disfunção endotelial) e elevação da pressão arterial, o que aumenta o risco relativo de DCVs[29].

Dados de uma meta-análise revelam que o ruído do tráfego rodoviário aumenta a incidência de DCVs em 8% para cada aumento de 10 decibéis nos níveis de ruído[30]. Evidências, por sua vez, sugerem que trabalhadores expostos frequentemente ao ruído do tráfego ou empregados perto de grandes estradas ou rodovias apresentam maior risco de acidente vascular cerebral e aumento da mortalidade em indivíduos com doença arterial coronariana (DAC)[31]. A vibração, que pode afetar todo o corpo ou partes específicas – vibração mão-braço vs. vibração de corpo inteiro –, dependendo do equipamento usado, estão relacionadas a impactos no sistema cardiovascular, particularmente na íntima arterial e na variabilidade da frequência cardíaca[32]. A exposição a diferentes cores de luz fluorescente, por sua vez, é associada à variabilidade da frequência cardíaca e à regulação autonômica[33].

Um estudo mostra que, entre os idosos em Hong Kong, aqueles que foram expostos à luz externa à noite tinham risco maior de desenvolver DAC, além de um risco mais acentuado de mortalidade relacionada à DAC. Realizado durante um período de observação de 11 anos, esse estudo mostrou que níveis mais altos de luz noturna estavam associados a uma maior probabilidade de hospitalizações e mortes por DAC, sendo significativamente piores entre os pacientes expostos a níveis mais altos de material particulado (PM 2,5) e poluição sonora do tráfego rodoviário[34].

O trabalho em turnos de longo prazo e a interrupção circadiana decorrente de trabalho em turnos irregulares podem impactar negativamente a saúde cardiovascular, alterando as oscilações de curto prazo da frequência cardíaca e da pressão arterial[35]. A luz regula o ritmo circadiano do corpo, que afeta inúmeros processos fisiológicos, incluindo a função cardiovascular. Interrupções no ritmo circadiano, como as causadas pela exposição irregular à luz (por exemplo, trabalhar em turnos noturnos), podem levar ao desalinhamento entre o relógio biológico e o ambiente externo. Isso tem sido associado ao aumento dos riscos cardiovasculares, como aumento da pressão arterial e da frequência cardíaca[36].

5.2 Riscos ergonômicos

Riscos ergonômicos incluem a falta de atividade física associada a posições sedentárias ou à excreção física irregular e intensa. A falta de atividade física em uma posição sedentária contribui para um estilo de vida inativo, que está intimamente ligado ao sistema cardiovascular, aumentando assim o risco de DCVs[37]. Atividade física irregular e esforço físico intenso, caracterizados por 6 equivalentes metabólicos (METS) ou mais, foram associados a um risco aumentado de infarto agudo do miocárdio (IAM) na primeira hora após o esforço[38]. Em estudo com 13.960 participantes, Qui et al[39] verificaram que a substituição de 30 minutos de tempo sedentário por dia por atividade física de baixa intensidade está associada a um risco 16 % menor de mortalidade cardiovascular.

5.3 Riscos químicos

Diversos riscos químicos são encontrados em diferentes ocupações, os quais estão associados a condições cardiovasculares específicas. Esses riscos químicos incluem chumbo, arsênio, monóxido de carbono, dissulfeto de carbono, ésteres de nitrato, cobalto e solventes, como bromofluorcarbonetos, metilclorofórmio, cloreto de metileno e tricloroetileno[40].

A exposição ao chumbo é um dos riscos ocupacionais mais bem documentados relacionados às DCVs[41]. A exposição crônica ao chumbo tem sido associada ao aumento da pressão arterial, hipertensão e risco elevado de DAC. O chumbo interfere na capacidade do corpo de regular a pressão arterial, prejudicando a função renal, promovendo estresse oxidativo e perturbando a sinalização de cálcio nas células musculares lisas vasculares, o que pode levar à rigidez arterial e hipertensão. O reconhecimento desses riscos levou a esforços regulatórios significativos. A Occupational Safety and Health Administration (OSHA) e a Environmental Protection Agency (EPA) implementaram regulamentações rigorosas para limitar a exposição ocupacional ao chumbo. Essas medidas resultaram em uma redução significativa nos níveis de chumbo no sangue entre os trabalhadores e o público em geral[42].

A exposição ao arsênio – principalmente em indústrias como mineração, fundição e fabricação de pesticidas – é outra preocupação séria. A exposição crônica ao arsênio inorgânico tem sido associada a um risco aumentado de DCV, incluindo doença cardíaca isquêmica (DCI), hipertensão e doença arterial periférica (DAP). O arsênio induz estresse oxidativo, inflamação e disfunção endotelial, todos contribuintes da patologia cardiovascular[43]. Esforços regulatórios para reduzir a exposição ao arsênio, como a redução, pela EPA, do nível máximo de contaminante para arsênio na água potável de 50 partes por bilhão (ppb) para 10 ppb, têm sido eficazes na redução da incidência de doenças cardiovasculares relacionadas ao arsênio. No entanto, a exposição ocupacional aos vapores de arsênio continua sendo um risco significativo em certas indústrias[44].

O monóxido de carbono (CO) é um gás asfixiante químico onipresente em muitas ocupações, especialmente em indústrias onde os processos de combustão são comuns, como manufatura, mineração e combate a incêndios[45]. O CO se liga à hemoglobina com uma afinidade 200 vezes maior que a do oxigênio para formar carboxiemoglobina, o que reduz a capacidade de transporte de oxigênio do sangue, levando à hipóxia tecidual. Trata-se, portanto, de uma das principais causas de morte por envenenamento em todo o mundo e está associado a aproximadamente 4,6 mortes por milhão de indivíduos[46].

A exposição crônica a baixos níveis de CO tem sido associada a um risco aumentado de DCVs, particularmente entre trabalhadores com condições cardiovasculares preexistentes. A exposição ao CO pode exacerbar a angina, aumentar o risco de arritmias e levar a danos a longo prazo no músculo cardíaco. Apesar das medidas regulatórias para limitar a exposição ao CO, como o limite de exposição permitido pela OSHA de 50 partes por milhão em um dia de trabalho de 8 horas, o CO continua sendo uma ameaça significativa à saúde em muitos ambientes ocupacionais[47].

5.4 Riscos biológicos

Muitas ocupações continuam a enfrentar riscos biológicos, incluindo exposição a animais, humanos ou seus subprodutos, particularmente em indústrias como alimentos e agricultura. Trabalhadores com doenças cardiovasculares preexistentes correm um risco maior de exposição a agentes infecciosos, considerando-se que a combinação de estressores infecciosos e condições preexistentes pode exacerbar os resultados cardiovasculares. As bactérias desempenham um papel significativo em múltiplas doenças cardiovasculares. As infecções podem ocasionar ou exacerbar condições como endocardite infecciosa, miocardite e pericardite[48].

A miocardite infecciosa é tipicamente resultado de uma infecção viral aguda, levando à inflamação do músculo cardíaco. Se não tratada, a miocardite causada por infecção viral ou bacteriana pode progredir para cardiomiopatia dilatada, uma condição em que o coração fica dilatado e enfraquecido, levando ao comprometimento a longo prazo da função cardíaca e à redução da expectativa de vida[49,50].

Causada pelo vírus SARS-CoV-2, a COVID-19 pode gerar uma série de complicações cardiovasculares, incluindo miocardite, síndrome coronariana aguda, insuficiência cardíaca e arritmias. Esses desfechos complexos podem ocorrer diretamente, devido a efeitos virais ou respostas inflamatórias, e efeitos secundários da doença[40].

5.5 Riscos psicossociais

Riscos psicossociais são comuns no local de trabalho e resultam da exposição ao estresse e à tensão ocupacionais[51]. Em 1977, já existiam evidências indicando que pacientes com doença coronariana apresentavam níveis significativamente mais altos de estresse ocupacional, em comparação com controles saudáveis[52]. Estudos mais recentes indicam que o bullying, o equilíbrio esforço-recompensa e a insegurança no ambiente de trabalho estão todos

associados a doenças cardiovasculares[51]. Evidências indicam que os fatores estressores no local de trabalho estão correlacionados com a pressão arterial sistólica ambulatorial. Foi demonstrado que o aumento da pressão arterial se estende além do ambiente de trabalho e atinge o período fora do horário de trabalho[53].

Reduzir o nível de exposição ao estresse no trabalho vivenciado pelos trabalhadores demonstrou reduzir a probabilidade de morbidade. Exposições comuns associadas ao estresse ocupacional incluem longas jornadas de trabalho, ocupações altamente exigentes, turnos de trabalho irregulares e pressões financeiras que limitam os trabalhadores e os impedem de obter os cuidados de saúde de que necessitam[54].

O trabalho em turnos, por sua vez, está associado ao ganho de peso e a alterações na composição corporal, fazendo com que os funcionários depositem mais tecido adiposo em comparação àqueles que não trabalham em turnos. O trabalho em turnos é um dos fatores de risco psicossocial mais comuns para doenças cardiovasculares no ambiente de trabalho e está relacionado por três aspectos. A natureza do trabalho em turnos pode levar à incompatibilidade dos ritmos circadianos, à perturbação social e a mudanças comportamentais[55].

Determinados horários de trabalho fazem com que os trabalhadores criem hábitos alimentares irregulares, que são associados a valores mais elevados de colesterol, maior ingestão de calorias à noite e ritmos circadianos incompatíveis. O comprometimento do tempo exigido pelo trabalho em turnos também impacta o apoio social que os trabalhadores podem necessitar, sendo esse outro fator de risco para doenças cardiovasculares. O trabalho em turnos também resulta em mudanças comportamentais – como maiores taxas de tabagismo, alteração dos hábitos alimentares por meio da omissão de refeições ou escolha de petiscar mais – o que aumentam a taxa de doenças cardiovasculares[55].

Trabalhar especialmente entre 22h da noite e 06h da manhã tem sido associado à síndrome metabólica, resistência à insulina, diabetes, hipertensão e DAC. Esses efeitos adversos são particularmente observados em indivíduos que trabalham quatro ou mais turnos noturnos por mês e naqueles com 20 ou mais anos de trabalho em turnos noturnos[56-58]. Em um estudo de coorte de 14 anos, comparando 3.963 trabalhadores diurnos com 2.748 trabalhadores em turnos, o trabalho em turnos foi identificado como um fator de risco importante e independente para o aumento da pressão arterial[59]. Além de sua associação com o desenvolvimento de hipertensão arterial, o trabalho noturno e em turnos também prejudica a adesão ao tratamento da doença[60].

Pacientes hipertensos que trabalham em turnos noturnos apresentam menores taxas de controle da pressão arterial do que aqueles que trabalham durante o dia. O monitoramento ambulatorial da pressão arterial pode ser usado para detectar distúrbios na regulação da pressão arterial devido a distúrbios no ritmo circadiano. Nesse caso, médicos do trabalho devem evitar a recomendação de trabalho noturno para trabalhadores com hipertensão. É essencial evitar que pacientes hipertensos, especialmente aqueles com condições não controladas, se envolvam em trabalho noturno prolongado[61].

Tanto o estresse psicológico agudo quanto o crônico levam ao desenvolvimento a longo prazo de doença arterial coronariana e têm sido associados à isquemia miocárdica transitória, ao aumento do risco de eventos coronarianos recorrentes e ao aumento das taxas de mortalidade[62]. Pesquisas mostram que a exposição repetida a ambientes que induzem estresse por calor está diretamente correlacionada com concentrações maiores do hormônio do estresse cortisol. Níveis elevados de cortisol também estão associados à hipertensão, um preditor significativo de doenças cardíacas[63].

Também responsável por riscos psicossociais, o trabalho em altura tem uma definição que varia entre os países. Na Turquia, por exemplo, a legislação define trabalho em altura como qualquer situação que acarrete risco de lesão por queda, sendo descrito como trabalhar em um nível mais alto do que a cintura. Na Inglaterra, por outro lado, não há uma altura específica, determinando que a seleção do equipamento seja baseada no risco potencial de morte ou lesão, enquanto nos Estados Unidos o trabalho em altura se refere a um trabalho exercido em local acima de 1,80 metros, recomendando, para isso, o uso de três sistemas básicos de proteção: guarda-corpos, redes de segurança e equipamentos individuais de proteção contra quedas[64].

Os trabalhos que envolvem trabalho em altura incluem construção, construção, andaimes, montagem de estruturas de aço, torres, pontes, túneis, metrôs, perfuração de poços, chaminés, trabalho em postes, limpeza em altura, reparos externos de edifícios, construção naval, píeres, portos e operação de guindastes, entre outros. Exames periódicos de funcionários que trabalham em grandes altitudes devem ser realizados uma vez por ano[60].

O risco mais significativo associado ao trabalho em altura é o potencial de lesão grave ou morte devido a quedas. Claramente, qualquer condição que possa induzir vertigem aumentará o risco de quedas e acidentes. A hipertensão, especialmente com valor de pressão arterial lábil, é uma dessas condições. Sintomas ortostáticos causados por medicamentos anti-hipertensivos podem desencadear vertigem, aumentando assim o risco de acidentes ocupacionais potencialmente fatais para aqueles que trabalham em altura[64].

Para garantir que indivíduos com hipertensão possam trabalhar com segurança em níveis elevados, é essencial primeiro confirmar se a pressão arterial está bem controlada. Se houver incerteza sobre as medições da pressão arterial no escritório e em casa, o monitoramento ambulatorial pode ser solicitado. A exclusão do ortostatismo é importante antes de tomar uma decisão sobre trabalhar em altura. Para isso, após descansar na posição supina por cinco minutos, as medições seriadas da pressão arterial devem ser feitas primeiro em decúbito dorsal e, em seguida, dois e cinco minutos após a posição em pé. Uma diminuição ≥ 20 mmHg na pressão arterial sistólica e/ou ≥ 10 mmHg na pressão arterial diastólica confirma o diagnóstico de hipotensão ortostática (postural). Se o ortostatismo for um efeito colateral da medicação, o medicamento deve ser substituído adequadamente e o teste de hipotensão ortostática deve ser repetido. Se os sintomas e sinais de ortostatismo persistirem apesar desses ajustes, deve-se relatar que o funcionário não está apto para trabalho em altura[64,65].

6. DOENÇAS CARDIOVASCULARES, DIABETES E AMBIENTE DE TRABALHO

Entre as doenças crônicas associadas às doenças cardiovasculares, o diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é um dos mais comuns. Por isso, alguns estudos foram desenvolvidos com o objetivo de avaliar seus impactos no ambiente de trabalho. Yong et al[66] exploraram a associação entre DM2 e complicações cardiovasculares, usando, para isso, a escala Nam-Powers-Boyd para definir a pontuação do status ocupacional. Eles também utilizaram o questionário Problem Areas in Diabetes (PAID) para medir o sofrimento relacionado ao DM2 dos participantes. Na análise de subgrupos, estratificados por status socioeconômico, os autores relataram que há uma associação significativa entre o risco de acidente vascular cerebral em 10 anos e a pontuação PAID entre os participantes pertencentes ao status ocupacional mais baixo. Também foi relatado que maior sofrimento diabético estava significativamente associado ao risco previsto de acidente vascular cerebral em 10 anos (fatal e não fatal) neste grupo. No entanto, entre o grupo de status ocupacional mais alto, não houve tal associação significativa.

Em seu estudo, Qua et al[67] identificaram a direção ocupacional como um risco potencial de DCV entre motoristas com DM2. Uma análise comparativa foi conduzida entre a coorte de trabalhadores com DM2 recebendo cuidados de um hospital geral. A avaliação de regressão multivariável ajustada para idade, sexo, etnia, duração das doenças (DM2) e fatores de risco de DCV revelou que os motoristas ocupacionais têm maior risco de desenvolver eventos de DCV em comparação aos não motoristas. Os autores discutiram alguns fatores, como longas horas de trabalho, menor atividade física, trabalho em turnos, exposição ao ruído, exposição a produtos químicos, incluindo monóxido de carbono e óxido nitroso, entre outros, como a possível explicação dessa associação entre motoristas.

No estudo de Hu et al[68], uma análise de dados do um estudo de coorte finlandês visou explorar a associação da atividade ocupacional, atividade de deslocamento e atividade de lazer com mortalidade cardiovascular entre pacientes diabéticos. A avaliação multivariável ajustada para idade, sexo, ano do estudo, IMC, pressão arterial sistólica, nível de colesterol sérico e tabagismo mostrou uma razão de risco significativa com atividade física ocupacional moderada e ativa. Da mesma forma, houve uma associação significativa com participantes que gastaram mais de 30 minutos caminhando ou pedalando como método de deslocamento. Níveis moderados e altos de atividade física no lazer também foram significativamente associados à mortalidade por DCV entre trabalhadores com DM2.

Carlsson et al[69] incluíram funcionários na Suécia para explorar a ocupação que representa um risco maior de DCV entre trabalhadores com DM2. Entre os participantes do sexo masculino com DM2, os trabalhadores da indústria apresentaram o maior risco de mortalidade por DCV em 10 anos, risco de DIC em 10 anos e risco de acidente vascular cerebral em 10 anos em comparação a outros trabalhadores. Os trabalhadores da indústria apresentaram o maior risco de mortalidade por DCV em 10 anos, risco de DAC em 10 anos e risco de acidente vascular cerebral em 10 anos em comparação com outras profissões, também entre os trabalhadores com DM2. Professores universitários apresentaram o menor risco entre os homens, e profissionais de saúde apresentaram o menor risco entre a população trabalhadora com DM2.

Lee et al[70], por sua vez, examinaram o impacto de longas jornadas de trabalho no desenvolvimento do risco de DCV entre trabalhadores coreanos. Em uma análise de subgrupo, os autores demonstraram que os trabalhadores com DM2 que tinham longas jornadas de trabalho apresentavam maior risco de mortalidade por DCV. No entanto, a associação foi atenuada quando ajustados para idade, nível educacional, nível de renda familiar, tipo de trabalho (remunerado e autônomo) e classificação ocupacional – conforme a classificação padrão internacional de ocupação.

REFERÊNCIAS

1. Konijn AM, Lay AM, Boot CRL, Smith PM. The effect of active and passive occupational health and safety (OHS) training on OHS awareness and empowerment to participate in injury prevention among workers in Ontario and British Columbia (Canada). Saf Sci. 2018;108:286–91.

2. International Labour Organization. Safety and Health at Work. International Labour Organization, Geneva, Switzerland.

3. Takala J, Hämäläinen P, Saarela KL, Yun LY, Manickam K, Jin TW, et al. Global estimates of the burden of injury and illness at work in 2012. J Occup Environ Hyg. 2014;11(5):326–37.

4. Boles M, Pelletier B, Lynch W. The relationship between health risks and work productivity. J Occup Environ Med. 2004;737–45.

5. Nagata T, Mori K, Ohtani M, Nagata M, Kajiki S, Fujino Y, et al. Total health-related costs due to absenteeism, presenteeism, and medical and pharmaceutical expenses in japanese employers. J Occup Environ Med. 2018;60(5):e273.

6. Macedo AC, Trindade CS, Brito AP, Socorro Dantas M. On the effects of a workplace fitness program upon pain perception: a case study encompassing office workers in a portuguese context. J Occup Rehabil. 2011;21(2):228–33.

7. Verbeek J, Ivanov I. Essential occupational safety and health interventions for low-and middle-income countries: an overview of the evidence. Saf Health Work. 2013;4(2):77–83.

8. Centers for Disease Control and Prevention. Assessing the effectiveness of disease and injury prevention programs: costs and consequences. MMWR: recommendations and reports: morbidity and mortality weekly report. Recommendations and reports/Centers for Disease Control. 1995;44(RR–10):1–0.

9. Creely KS, Cowie H, Van Tongeren M, Kromhout H, Tickner J, Cherrie JW. Trends in inhalation exposure—a review of the data in the published scientific literature. Ann Occup Hyg. 2007;51(8):665–78.

10. Mahmud N, Schonstein E, Schaafsma F, Lehtola MM, Fassier J-B, Reneman MF et al. Pre-employment examinations for preventing occupational injury and disease in workers. Cochrane database Syst Rev. 2010;(12).

11. Burke MJ, Sarpy SA, Smith-Crowe K, Chan-Serafin S, Salvador RO, Islam G. Relative effectiveness of worker safety and health training methods. Am J Public Health. 2006;96(2):315–24.

12. Field WE, Tormoehlen RL. Education and training as intervention strategies. Springer. 2006;42–52.

13. World Health Organization. WHO Global Plan of Action on Workers Health (2008–2017). InWHO Global Plan of Action on Workers Health (2008–2017).

14. Sigerist HE. An outline of the development of the hospital. Bull Inst Hist Med. 1936;4(7):573–81.

15. Sigerist HE. The Wesley M. Carpenter Lecture: "Historical background of industrial and occupational diseases". Bull New York Acad Med. 1936;12(11):597–609.

16. Ava B, Boris E. “The body” as a useful category for history working-class history. Labor. 2007;4(2):23–43.

17. McEvoy AF. Working environments: an ecological approach to industrial health and safety. Technol Cult. 1995;36(2):S145–73.

18. Flynn MA, Check P, Steege AL, Sivén JM, Syron LN. Health equity and a paradigm shift in occupational safety and health. Int J Environ Res Public Health. 2021;19(1):349.

19. Deaton A. The great escape: health, wealth, and the origins of inequality. Princeton University Press; 2013.

20. Case A, Deaton A. Deaths of despair and the future of capitalism. Princeton University Press; 2020.

21. Sellers C. Health, work, and environment: a Hippocratic turn in medical history. In: Jackson M, editor. The Oxford Handbook of the History of Medicine. Oxford: Oxford University Press; 2011. p. 450.

22. WHO. World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs). 2021 Disponível em: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)

23. CDC. US Centers for Disease Control and Prevention. Heart Disease Facts. 2024. Disponível em: https://www.cdc.gov/heart-disease/ data-research/facts-stats/index.html

24. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update from the GBD 2019 Study. J Am Coll Cardiol. 2020;76(25):2982-3021.

25. 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(4):e29-322.

26. Price AE. (2004). Heart disease and work. Heart. 2004;90(9):1077-84.

27. Parsons IT, Nicol ED, Holdsworth D, et al. Cardiovascular risk in high-hazard occupations: the role of occupational cardiology. Eur J Prev Cardiol. 2022;29(4):702-713.

28. CDC. US Centers for Disease Control and Prevention. About work-related heart disease. Centers for Disease Control and Prevention. 2024. Disponível em: https://www.cdc.gov/niosh/ heartdisease/about/index.html

29. Dzhambov A, Dimitrova D. Heart disease attributed to occupational noise, vibration and other co-exposure: Self-reported population-based survey among Bulgarian workers. Med Pr. 2016;67(4):435-45.

30. Hahad O, Kröller-Schön S, Daiber A, Münzel T. The Cardiovascular effects of noise. Dtsch Arztebl Int. 2019;116(14):245-250.

31. Jemielita P, Lip GY, Kurasz A, et al. 2024. Noise and light exposure and cardiovascular outcomes: A review of evidence, potential mechanisms and implications. Trends Cardiovasc Med. 2024;S1050-1738(24):00059-8.

32. Tamaian, L, Cocarla A. Na3Pt10Si5: A Non-Centrosymmetric Superconductor Having Rattling Na Atoms in the Tunnel Framework Structure. Inorg Chem. 2019;58(19):12911- 12917.

33. Schäfer A, Kratky KW. The effect of colored illumination on heart rate variability. Forsch Komplementmed. 2006;13(3):167-73.

34. Münzel T, aHahad O, Daiber A. The dark side of nocturnal light pollution. Outdoor light at night increases risk of coronary heart disease. Eur Heart J. 2021;42(8):831- 834.

35. Molcan L, Zeman M. Shifts in the light-dark cycle increase unpredictability of the cardiovascular system. Auton Neurosci. 2017;206:51-59.

36. Chellappa SL, Lasauskaite R, Cajochen C. 2017. In a Heartbeat: Light and Cardiovascular Physiology. Front Neurol. 2017;8:541.

37. Holtermann A, Marott JL, Gyntelberg F, et al. Self-reported occupational physical activity and cardiorespiratory fitness: Importance for cardiovascular disease and all-cause mortality. Scand J Work Environ Health. 2016;42(4):291-8.

38. Koskinen HL, Kauppinen T, Tenkanen L. Dual role of physical workload and occupational noise in the association of the metabolic syndrome with risk of coronary heart disease: findings from the Helsinki Heart Study. Occup Environ Med. 2011;68(9):666-73.

39. Qiu S, Cai X, Jia L, et al. Does objectively measured light-intensity physical activity reduce the risk of cardiovascular mortality? A meta-analysis. Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes. 2021;7(5):496-504.

40. Alexander T, Thomson VS, Malviya A, et al. Guidance for health care providers on management of cardiovascular complications in patients suspected or confirmed with COVID 19 virus infection. J Assoc Physicians India. 2020;68(5):46-49.

41. Navas-Acien A, Guallar E, Silbergeld EK, Rothenberg SJ. Lead exposure and cardiovascular disease—a systematic review. Environ Health Perspect. 2007;115(3):472-82.

42. Vaziri ND. Mechanisms of lead-induced hypertension and cardiovascular disease. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2008;295(2):H454-65.

43. Wāng Y, Ma L, Wang C, Gao T, Han Y, Xu DX. Cardiovascular adverse effects and mechanistic insights of arsenic exposure: A Review. Environ Chem Lett. 2024;22(3):1437-1472.

44. Moon K, Guallar E, Navas-Acien A. Arsenic exposure and cardiovascular disease: an updated systematic review. Curr Atheroscler Rep. 2012;14(6):542-55.

45. Atkins EH, Baker EL. Exacerbation of coronary artery disease by occupational carbon monoxide exposure: a report to two fatalities and a review of the literature. Am J Ind Med. 1985;7(1):73-9.

46. Al-Matrouk A, Al-Hemoud A, Al-Hasan M, Alabouh Y, Dashti A, Bojbarah H. Carbon Monoxide Poisoning in Kuwait: A Five-Year, Retrospective, Epidemiological Study. Int J Environ Res Public Health. 2021;18(16):8854.

47. Armstrong TJ, Burdorf A, Descatha A, et al. Authors' response: Letter to the Editor concerning OCRA as preferred method in ISO standards on biomechanical risk factors. Scand J Work Environ Health. 2018;44(4):439-440.

48. Arora, A, Suri P, Arora V. Bacteria and the human heart: the occurrence, etiopathogenesis, treatment, and challenges. J Cardiovasc Med. 2021;1(4):256-278.

49. Kuffner M, Pawlak A, Przybylski M. Viral infection of the heart: pathogenesis and diagnosis. Polish J Microbiol. 2017;65(4)391-398.

50. Badrinath A, Bhatta S, Kloc A. Persistent viral infections and their role in heart disease. Front Microbiol. 2022;13:1030440.

51. Sara D, Prasad M, Eleid MF, Zhang M, Widmer RJ, Lerman A. Association Between Work-Related Stress and Coronary Heart Disease: A Review of Prospective Studies Through the Job Strain, Effort-Reward Balance, and Organizational Justice Models. J Am Heart Assoc. 2018;7(9):e008073.

52. Rose G, McCartney P, Reid DD. Self-administration of a questionnaire on chest pain and intermittent claudication. Br J Prev Soc Med. 1977;31(1):42-8.

53. Schnall PL, Schwartz JE, Landsbergis PA, Warren K, Pickering TG. (1992). Relation between job strain, alcohol, and ambulatory blood pressure. Hypertension. 1992;19(5):488-94.

54. Kivimäki M, Kawachi I. Work stress as a risk factor for cardiovascular disease. Curr Cardiol Rep. 2015;17(9):630.

55. Schettini MA, Passos RF, Koike BD. Shift Work and Metabolic Syndrome Updates: A Systematic Review. Sleep Sci. 2023;16(2):237-247.

56. Gan Y, Yang C, Tong X, et al. Shift work and diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. Occup Environ Med. 2015;72(1):72-78.

57. Mosendane T, Mosendane T, Raal FJ. Shift work and its effects on the cardiovascular system. Cardiovasc J Afr. 2008;19(4):210-215.

58. Yeom JH, Sim CS, Lee J, et al. Effect of shift work on hypertension: cross sectional study. Annals of Occupational and Environmental Medicine. 2017;29(1).

59. Suwazono Y, Dochi M, Sakata K, Okubo Y, Oishi M, Tanaka K, Kobayashi E, Nogawa K. Shift work is a risk factor for increased blood pressure in Japanese men: a 14-year historical cohort study. Hypertension. 2008;52(3):581-586.

60. Kang MY. Occupational risk factors for hypertension. J Hypertens. 2022;40(11):2102-2110.

61. Siegelova J, Havelkova A, Krabkova M, Dusek J. Effect of shift-work on 7 Day/24H ambulatory blood presure monitoring. J Hypertens. 2021;39(1):e140.

62. Steptoe A, Kivimäki M. Stress and cardiovascular disease. Nat Rev Cardiol. 2012;9(6):360-70.

63. McMorris T, Swain J, Smith M, et al. Heat stress, plasma concentrations of adrenaline, noradrenaline, 5-hydroxytryptamine and cortisol, mood state and cognitive performance. Int J Psychophysiol. 2006;61(2):204-15.

64. Raj AM, Muthukumar K. Pre-medical Assessment for ensuring work at height at fitness. IRJ ETS. 2023;5(3):1274-1276.

65. Brignole M, Moya A, de Lange FJ, et al.; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. Eur Heart J. 2018;39(21):1883-1948.

66. Young CF, Cheng J, McCarter G. Associations between diabetes-related distress and cardiovascular complication risks in patients with type 2 diabetes and lower socioeconomic status: a pilot study. Diabetes Spectr. 2019;32(3):257-263.

67. Quah CH, Ng JM, Puar TH. Does occupational driving increase the risk of cardiovascular disease in people with diabetes? Diabetes Res Clin Pract. 2013;99(1):e9-e11.

68. Hu G, Eriksson J, Barengo NC, et al. Occupational, commuting, and leisure-time physical activity in relation to total and cardiovascular mortality among Finnish subjects with type 2 diabetes. Circulation. 2004;110(6):666-673.

69. Carlsson S, Andersson T, Talbäck M, Feychting M. Mortality rates and cardiovascular disease burden in type 2 diabetes by occupation, results from all Swedish employees in 2002–2015. Cardiovasc Diabetol. 2021;20(1):129.

70. Lee W, Lee J, Kim HR, Lee YM, Lee DW, Kang MY. The combined effect of long working hours and individual risk factors on cardiovascular disease: an interaction analysis. J Occup Health. 2021;63(1):e12204.

Sobre os Autores

Claudina Mendes Horevicht
Graduação em Medicina pela Faculdade de Medicina de Vassouras - Universidade Sul Fluminense - RJ
Residência Médica em Cardiologia pelo InCor Londrina - PR
Especialista em Cardiologia pela Sociedade Brasileira de Cardiologia - SBC
Especialista em Ergometria pela Sociedade Brasileira de Cardiologia - SBC
Pós-graduação em Medicina Intensiva pelo Hospital Israelita Albert Einstein - HIAE - São Paulo
Pós-Graduação em Cardio Oncologia pela SBC
Cardiologista Clínica do Hospital Regional Terezinha Gaio Basso - São Miguel do Oeste - Santa Catarina
Mestranda em Biociências e Saúde - Unoesc - Santa Catarina
Médica Plantonista da UTI do Hospital Regional Terezinha Gaio Basso - São Miguel do Oeste - Santa Catarina

Felipe Monteiro ayres de Oliveira
Graduação em Medicina pela Universidade Estadual do Amazonas
Residência em Clínica médica pelo Hospital Nilton Lins
Residência em Cardiologia Clínica pelo Fundação de beneficência Hospital de Cirurgia
Plantonista da UTI cardíaca do Hospital Geral de Roraima

Wilmer Reverte da Costa
Graduação - Universidade do Oeste Paulista - Presidente Prudente/SP
Residência em Clínica Médica - Hospital Nossa Senhora das Graças - Sede Apucarana/PR - Hospital da Providência
Residência Médica em Medicina Intensiva - Universidade Estadual de Londrina - UEL - Londrina/PR
Responsável Técnico e Coordenador UTI - Hospital Municipal Nossa Senhora do Rosário - Guarantã do Norte/MT
Médico Clínico - Hospital Jardim Vitória - Guarantã do Norte/MT

DInorah Barbosa Rodrigues Abdemun
Graduação em Medicina pela Universidade Estadual do Rio de Janeiro -UERJ.
Residência Médica em Cirurgia Cardiovascular pela Universidade Federal do Rio de Janeiro -UFRJ.
Pós-graduação em Cardiologia -Instituto de Pesquisa e Ensino Médico -Ipemed.
Pós-graduação em Medicina do esporte.
Universidade Veiga de Almeida - UVA
Mestrando em Cardiologia na Universidade Federal do Rio de Janeiro. UFRJ

Jorge Alexandre de Araujo Peres
Graduação em Medicina pela Universidade Federal Fluminense
Especialização em Cardiologia pelo Centro de Ensino Superior de Valença
Médico da Força Aérea Brasileira (Hospital de Força Aérea de São Paulo)
Mestre em Ciências da Saúde pela Universidade Nove de Julho

Elen Silveira Yaginuma
Graduação: Faculdade de Ciências Médicas de Santos - FCMS (atual UNILUS - Centro Universitário Lusíada) - Santos/ SP
Residência em Clínica Médica Hospital Jaraguá - São Paulo/ SP// Residência em Cardiologia Hospital do Coração (HCor) - São Paulo/ SP
Médica diarista da UTI Cardiológica do Hospital Santa Catarina Paulista - São Paulo/ SP

Marcus Vinicius Iglesias de Souza
Graduação - Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - UNIRIO
Pós-graduação em Cardiologia - Instituto Nacional de Cardiologia - INC
Rotina da Cardiologia do Hospital Gloria D'Or - Rio de Janeiro - RJ.

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

Guilherme Mendes Chaves
Graduação em Medicina pela Faculdade de Medicina de Campo
Residência Médica em Clínica Médica pela Secretária Municial de Saúde de São Paulo
Especialização em Cardiologia Clínica pelo Instituto Do Coração - HCFMUSP
Especialização em Métodos Gráficos pelo Hospital Israelita Albert Einstein
Médico do Instituto Goiano de Cardiologia
Sócio Diretor do Instituto Goiano de Endoscopia Digestiva

Fernanda Eleutério Oliveira
Graduação em Medicina pela Universidade José do Rosário Vellano- UNIFENAS-BH/MG.
Especialização em Cardiologia pela Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte-MG.
Médica do Serviço de Especialidades Médicas de Capelinha/MG.
Médica da atenção secundária no Município de Berilo/MG.

Patrícia Almeida Lira Santos Veiga
Graduação - Universidade Federal de Alagoas - UFAL
Residência em Clínica Médica - Hospital Prof. Alberto Antunes - HPAA - Alagoas
Residência Médica em Cardiologia - Hospital Agamenon Magalhães (HAM) - Pernambuco
Residência Médica em Ecocardiografia - Pronto Socoro de Pernambuco - PROCAPE
Docente na disciplina de Cardiologia pela Universidade Federal de Alagoas - Campus Arapiraca/AL

Ana Luíza Medeiros Vasconcelos Lima
Graduada em Medicina pela Universidade a Federal de Pernambuco - UFPE
Especialização em cardiologia pela FUNCORDIS - PE
Especialização em Ecocardiografia pelo PROCAPE.
Médica plantonista da UCO do Real Hospital Português- Recife- PE
Coordenadora da Emergência cardiológica do Hospital Esperança Olinda / Rededor - Olinda-PE
Mestrado em Ciências da Saúde - Universidade Federal de Alagoas (UFAL)
Médica Cardiologista - Hospital Ágape/Arapiraca -AL

Fernando Silva Santos
Graduação em Medicina pela UNICHRISTUS - Fortaleza -CE.
Pós-graduação em Medicina Intensiva - AMIB Teresina-PI.
Pós-graduação em Cardiologia - Universidade São Judas- SP.
Especialista em Clínica Médica- SBCM.
Especialista em Medicina Intensiva- AMIB.
Instrutor da AHA.
Médico do Ambulatório de Cardiologia do Hospital Acrisio Fernandes- Barra do Corda - MA.
Coordenador da UTI do Hospital Regional de Barra do Corda- MA.
Plantonista da UTI Geral I do Hospital Regional de Urgência e Emergencia de Presidente Dutra - MA.

Andressa Braga Barros
Graduação em Medicina pela Universidade Federal do Cariri (UFCA). Juazeiro do Norte, CE
Residência Médica em Clínica Médica pelo Hospital Federal do Andaraí. Rio de Janeiro, RJ
Residência Médica em Cardiologia pelo Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE). Rio de Janeiro, RJ.
Especialização em ecocardiografia pelo Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF) - Rio de Janeiro, RJ
Especialista em ecocardiografia pelo DIC (Departamento de Imagem Cardiovascular da SBC - Sociedade Brasileira de Cardiologia
Médica plantonista da unidade cardiointensiva do Hospital Samaritano Botafogo, Rio de Janeiro, RJ.

Camila Veiga Barbosa
Graduação em Medicina pela Faculdade de Medicina de Petrópolis
Pós-graduação em Cardiologia pelo Instituto de Pesquisa e ensino médico - ipemed
Plantonista da UTI cardiológica do hospital caxias D'Or / rotina da unidade neurocardiointensiva do hospital SMH Beneficência Portuguesa

Sebastião Olacy de Souza Júnior
Graduação - Universidade Federal de Campina Grande - UFCG - PB
Residência em Clínica Médica - Hospital Universitário Alcides Carneiro - Campina Grande - PB
Residente em Cardiologia - Hospital Agamenon Magalhães (HAM) - Recife PE
Médico Clínico- Hospital do Servidor Édson Ramalho - João Pessoa PB

Cristiane Teixeira de Resende
Graduação em Medicina pela Universidade Federal de Juiz de Fora em Minas Gerais
Pós-graduação em Cardiologia pela Faculdade de Ciências Médicas de Belo Horizonte - MG
Especialista em Medicina de Família e Comunidade pela Sociedade Brasileira de Medicina de Família e Comunidade
Professora da disciplina de Clínicas Integradas I na Faculdade de Medicina Afya UNIPTAN em São João del Rei - MG
Médica plantonista e diarista da UTI do Hospital de Nossa Senhora das Mercês em São João del Rei - MG
Médica do serviço de Cardiologia do Hospital Nossa Senhora das Mercês - São João del rei – MG

Flávio Moreira Figueredo
Faculdade de medicina - Udabol
Pós-graduado em cardiologia clínica - Ipemed/Mg
Pós-graduado em ecocardiografia - Cetrus/SP
Pós-graduação Emergência médica - Sanar
Cardiologia Clínica, policlínica regional, Eunapolis/Ba.

Rosecleide Meneses dos Santos Vitorini
Graduação em Medicina pela Universidade Federal de Sergipe
Estágio de cardiologia na Santa Casa de Misericórdia de Santos.
Pós-graduação em Cardiologia no Hospital Israelita Albert Einstein.
Atuação cardiologia no AME- Ambulatório de especialidade
Clínica médica - Prefeitura Municipal de São Vicente

Natália Raissa Dias de Oliveira
Graduada em Medicina pela Universidade José do Rosário Velano- Unifenas BH
Especialização em Terapia Intensiva pela AMIB- PEMI
Titulada em Terapia Intensiva pela AMIB
Preceptora da disciplina de Terapia Intensiva da Faculdades Unidas do Norte de Minas - FUNORTE
Responsável Técnica das Unidades de Terapia Intensiva do Hospital Regional de Janaúba- MG

Marcos Vinícius Alves Vieira
Graduação em Medicina pela Universidade Estácio de Sá - Rio de Janeiro/RJ
Especialização em Cardiologia pela Faculdade Ciências Médicas - Belo Horizonte/MG.
Especialização em Clínica Médica pelo Hospital Biocor - Nova Lima/MG.
Cardiologista Clínico do Hospital MaterDei - Belo Horizonte/MG
Emergencista do Hospital Regional de Betim - Betm/MG

Maurício Graboys Alves Pereira Mangabeira
Graduação - ICS FUNORTE - Montes Claros/MG
Pós-graduado em Cardiologia Clínica - IPEMED - Belo Horizonte/ MG
Médico Plantonista da Unidade de Terapia Intensiva I e II - Hospital Geral de Guanambi/BA

Angelo Alencar Mello Savoldi
Graduação em Medicina pela Universidade Gama Filho - Rio de Janeiro - RJ
Especializaçao Médica em Cardiologia pela Real e Benemérita Associação Portuguesa de Beneficência de São Paulo - SP

Especializaçao Médica em Cardiologia Intervencionista pela Real e Benemérita Associação Portuguesa de Beneficência de São Paulo - SP
Hemodinamicista do Hospital Regional de Registro - Registro - São Paulo
Médico Plantonista da UCo do Hospital Regional de Registro - Registro - São Paulo

Flaviane Milhomens Leite
Graduação em Medicina - Centro universitário Estácio de Sá- Ribeirão Preto/SP
Especialização em cardiologia pelo Hospital São Francisco em Ribeirão Preto/Sp
Cardiologista clínica da Empresa Hapvida/Sp

Emanuel Ximenes Silvino Evangelista
Graduação - Faculdade Pernambucana de Saúde (FPS/ Recife).
Especialização em Cardiologia pelo Hospital das Clínicas (HC-PE)
Residência Médica em Medicina de Família e comunidade pela Sesau -Recife;
Médico Plantonista da Policlínica Barros lima (prefeitura da cidade do Recife)
Médico Clínico - Hospital Josefa Eusebia da Rocha - Feira nova/ PE.

Diego Viana Sepulveda
Graduado em Medicina pela Universidade Federal do Rio Grande do Norte - UFRN
Especialização em cardiologia pela FUNCORDIS - PE
Sócio e Médico da HC Cardio - Clínica de Cardiologia
Médico plantonista da UTI cardiológica do Hospital do Coração de Natal

Bárbara Aparecida de Souza e Souza
Graduação em Medicina pela Universidade do Estado do Amazonas (UEA)
Residência de Clínica Médica pela Fundação Hospital Adriano Jorge (FHAJ)
Residência de Cardiologia pelo Hospital Universitário Getúlio Vargas (HUGV/EBSERH)
Título de especialista em Cardiologia pela Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC)
Médica concursada da EBSERH
Médica da reserva não remunerada da Força Aérea Brasileira (FAB)
Médica rotineira do Hospital do Coração Francisca Mendes (HCFM)

Vinícius Silva Viana
Graduação em Medicina. Universidad Maria Auxiliadora, Assunção, Paraguai (Revalidação do Diploma Médico pela Universidade de Brasília, DF)
Pós-graduação em Cardiologia Clínica. Faculdade IPEMED de Ciências Médicas, Belo Horizonte, MG
Pós-graduação em Ecocardiografia. Universidade Católica de Pernambuco, Recife, PE
Título de Especialista em Medicina de Família e Comunidade
Ambulatório de Cardiologia da Prefeitura Municipal de Feira de Santana, BA

Lilian Cavalheiro de Almeida
Graduação em Medicina na Universidade Anhembi Morumbi
Especialização em Cardiologia pelo Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo -SBC
Estágio em Clínica Médica Hospital Beneficência Portuguesa-SBCM
Médica Cardiologista e Responsável Técnica no AMA-E Ambulatório de Especialidades Jardim São Luiz-SP

Andrey Vega Matos
Graduação em Medicina pela Universidade de Taubaté- Taubaté/SP
Especialização Médica em Cirurgia Cardiovascular pela Real e Benemérita Associação Portuguesa de Beneficência de São Paulo - SP
Especialista em Cirurgia Cardiovascular pela Sociedade Brasileira de Cirurgia Cardiovascular- SBCCV
Cirurgião Cardiovascular no Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo
Médico Plantonista da UCo do Hospital Beneficência portuguesa.

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

José Coutinho do Rego Neto
Formação: uUniversidade Federal de Pernambuco
Especialização em cardiologia pela Funcordis.
Diarista de rotina da URCT do Real Hospital Português.

Patrícia Faversani Rodrigues Nunes
Graduação em Medicina na escola Bahiana de medicina e saúde pública
Especialização em Cardiologia pelo Hospital Ana Nery, Salvador Bahia
Estágio em Clínica Médica Hospital irmã Dulce em Salvador Bahia
Médica Cardiologista da prefeitura do município de Tucano Bahia
Médica cardiologista da clínica Vitamed tucano Bahia

Taiane Belinati Loureiro Kubrusly
Graduação em Medicina pela Universidade Positivo em Curitiba-Pr
Especialização em Cardiologia pelo Hospital Santa Casa de Misericórdia de Curitiba
MBA em Gestão em Saúde pela FGV
Pós-graduada em Medicina Funcional Integrativa pela Academia Brasileira de Medicina Funcional Integrativa
Cardiologista do corpo clínico dos Hospitais Vita de Curitiba-PR
Cardiologista da Hapvida
Cardiologista clínica do Instituto do Coração de Curitiba-Incor Kubrusly

Robert Fernando Paladines Jiménez
Universidade Central do Equador.
Revalida do título pelo INEP em 2020 com a Universidade de Taubaté
Especialização em Cardiologia Clínica - IDPC - São Paulo.
Fellow em Coronariopatias IDPC- São Paulo.
Residência em Ecocardiografia Básica e avanzada em Doença cardiovasculares adquiridas pelo INCOR- São Paulo.
Médico assistente de Ecocardiografia só Hospital Cruz azul de São Paulo.
Médico assistente de ecocardiografia na Rede D'OR no ABC - São Paulo.

Hector Rodríguez Alonso
Graduado em Medicina pela Universidade da Habana -Cuba.
Graduado em Medicina pela Universidade UNB.
Pós-Graduação Lato Sensu em Cardiologia pela Universidade de Porto Alegre/RS.
Pós-graduação em Ecocardiografia pela Fatesa/Ribeirão Preto /SP.
Médico plantonista da UTI cardiológica do Hospital Anchieta/Brasília.

José Neuton Benevides de Lima
Graduação em medicina pela Universidade Federal do Ceará (UFC-CE)
Residência médica em Anestesiologia pelo Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC-CE)
Pós-Graduação em Cardiologia pela IPEMED - SP
Pós-Graduação em Ecocardiografia pela Cetrus - SP
Coordenador da Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Dr. Alberto Feitosa Lima - Tauá/CE

Thaís Maria De Queiroz Zaher.
Graduação em Medicina na -Faculdade de Medicina de Santo Amaro (Unisa).
Especialização em regime de residência pelo Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo.
Especialização em Terapia Intensiva pela Amib
Médica plantonista da Uti Hospital Edmundo Vasconcelos
Médica plantonista da Uti Hospital Santa Paula
Médica plantonista do projeto Prodi Sus do Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo

Rafael Barreiros London
Graduado na Faculdade de Medicina da Universidade Estácio de Sá - Rio de Janeiro
Especialista em Clínica Médica pelo Hospital Universitário Clementino Fraga Filho / UFRJ

Especialista em Cardiologista pelo Instituto Nacional de Cardiologia / RJ.
Rotina Médico (Diarista) da Emergência do Hospital Copa D'Or (Rio de Janeiro)
Médico parecerista em cardiologia clínica e do serviço de cardiointensiva do Hospital Copa D'Or (Rio de Janeiro)

Glória Elizabete dos Santos Braga
Graduação em medicina pela Universidade de Pernambuco (UPE)
Especialização em Geriatria pela FCM- UPE (Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Pernambuco)
Especialização em Cardiologia pelo HC-UFPE (Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco)
Médica atuando na cardiologia do ambulatório do Hospital João Ribeiro - Itapissuma/ Pernambuco
Médica atuando na cardiologia do ambulatório do centro de especialidades médicas de Camaragibe/ PE
Médica do SAD - Jaboatão dos Guararapes – PE

Bernardo Arantes Neves de Abreu
Graduação em Medicina pela Universidade Federal de Ouro Preto-UFOP
Residência em Clínica Médica pela Universidade Federal de Ouro Preto- UFOP
Especialização em Cardiologia Clínica pela Fundação Hospitalar São Francisco de Assis de Belo Horizonte - FHSFA
Especialização em Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista pela Fundação Hospitalar São Francisco de Assis de Belo Horizonte - FHSFA
Médico nos serviços de Hemodinâmica no Hospital Márcio Cunha - Ipatinga, MG e Hospital Metropolitano do Vale do Aço - Coronel Fabriciano, MG.

Juliana Mendes de Mattos
Graduação em Medicina pelo Centro Universitário de Volta Redonda - UNIFOA
Pós-graduação em Medicina Intensiva - AMIB
Pós-graduação em Cardiologia - Ensine
Especialista em Terapia Intensiva pela AMIB
Coordenadora UTI Hospital Municipal Henrique Sergio Gregory - Resende
Médica plantonista da UTI do Hospital Samer rede d'or – Resende

Pabllo Sammuell Furtado Cortez
Graduação: Centro Universitário do Maranhão- UNICEUMA
Especialização em Cardiologia pelo Instituto Tecnológico de Avaliação do coração- ITACOR
Pós-graduação em Ecocardiografia pela Universidade Católica de Pernambuco- ECOPE
Sociodiretor da Policlínica Cortez- Codó-MA
Docente do curso de Medicina na Pitágoras- Codó-MA
Médico plantonista Hospital Dr Marcolino Jr. Codó-MA

Fabio de Jesus Ferreira Amaral
Graduação em Medicina na Universidade do Estado do Pará (UEPA)
Especialização em Cardiologia-regime de residência médica pelo Hospital do Coração do Pará
Especialização em Ecocardiografia básica e avançada- regime de residência médica no Hospital do Coração do Pará
Médico assistente de Cardiologia clinica no Hospital Regional Abelardo Santos- HRAS Icoaraci- PA
Médico assistente de Ecocardiografia na Policlínica do Estado do Pará

Lorena Andrade Matheus
Graduação - Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP)-Salvador-BA
Residência Médica em Clínica Médica - Hospital Da Cidade (HC) -Salvador-BA
Residência Médica em Cardiologia pelo Hospital Santa Izabel – BA (HSI)
Plantonista da UTI Geral do HRDLEM- Hospital Regional Deputado Luís Eduardo Magalhães(Porto Seguro-BA)
Preceptora da Residência de Clínica Médica do HRDLEM- Hospital Regional Deputado Luís Eduardo Magalhães(Porto Seguro-BA)

Anderson Augusto Mesquita de Oliveira
Graduação em Medicina. Universidad San Francisco Xavier Chuquissaqua (Revalidação do Diploma Médico pela Universidade de Santa Catarina SC)
Especialização com modulação em residência médica Cardiologia, Hospital Beneficência Portuguesa , SP
Sub Especialidade em Arritmologia e Eletrofisiologia Clínica No Instituo Cardiologia Dante Pazzanese , SP
Coordenador Ambulatorio de Cardiologia e responsável pelo Ambulatório anticoagulação Hospital Dia São Miguel – SP

Gabriel Borges Bessa Abdallah Khachab
Graduação em Medicina pela Universidade Metropolitana de Santos (UNIMES)
Estágio de Especialização Médica em Clínica Médica pela Santa Casa da Misericórdia de Santos.
Estágio de Especialização Médica em Cardiologia pela Santa Casa da Misericórdia de Santos.
Médico Diarista da UTI Cardíaca da Santa Casa da Misericórdia de Santos.
Membro do Corpo Clínico da Santa Casa da Misericórdia de Santos.

Indiorany Augusto Barbosa dos Santos Ferreira
Graduação em Medicina pela Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG.
Residência Médica em Clínica Médica pelo Hospital Governador Israel Pinheiro - IPSEMG.
Residência Médica em Cardiologia pelo Hospital Socor.
Especialista em Cardiologia pela Sociedade Brasileira de Cardiologia - SBC.
Cardiologista Clínico do Hospital das Clínicas da UFMG.

Edson Machado Sirai Missugiro
Graduação em Medicina pela Fundação Universidade Regional de Blumenau.
Título de especialista em Medicina Intensiva pela AMIB /AMB
Título de especialista em Acupuntura pela CMBA /AMB
Especialização em Medicina Intensivo pela Santa Casa De Ribeirão Preto
Fellow em Medicina Intensiva HCFMRP- USP
Fellow em Unidade Coronariana Dante Pazzanese de São Paulo.
Especialização em Cardiologia pelo InCor-FMUSP
Especialização em Acupuntura pela Ceimec/USP .
Especialização em Ciências Médicas Militares pela EsSEX /EB-MD.
Médico Assistente da UTI cirúrgica do InCor- FMUSP
Professor do Curso de Medicina da Universidade 9 de Julho.
Fellow em Ritmologia Invasiva pela Centro Cardiológico de São Paulo.

Maria Yannick De Montreuil Carmona
Graduação em Medicina pela faculdade de Medicina de Vassouras- Universidade Sul Fluminense- RJ
Residência médica em Cardiologia pela Santa Casa de Misericórdia de Ribeirão Preto
Especialista em Cardiologia pela Sociedade Brasileira de Cardiologia- SBC
Mestre em doenças infecciosas e parasitárias na Universidade Federal do Triângulo Mineiro- Uberaba-MG
Cardiologista clínica no Hospital Santa Isabel- Blumenau SC
Médica intensivista no hospital Santa Isabel- Blumenau SC

Letícia Muruci Ribeiro
Graduada em Medicina pela Universidade Iguaçu - UNIG
Especialização em cardiologia pelo Hospital São José do Avaí
Especialização em Ecocardiografia pelo CETRUS.
Médica plantonista UTI Cardiológica - Hospital São José do Avaí
Professora Universitária na Faculdade de Medicina - UNIG
Médica Socorrista SAMU – Norteflumínense

Rosangela Pereira Gomes
Graduação em Medicina pela Fundação técnico- educacional Souza Marques -Rio de Janeiro- RJ.
Pós-graduação em Cardiologia pela Ipemed- RJ
Pós-graduação em Gestão em Saúde- São Camilo- RJ
Médico plantonista de Emergência/ UPG - Estatutaria do Hospital Municipal Moacir Rodrigues do Carmo - Duque de Caxias – RJ

Thiago Augusto da Costa
Graduação em Medicina pela Universidade de Pernambuco - UPE
Pós-graduação em Cardiologia - Universidade de Pernambuco -UPE
Pós-graduação em Ecocardiografia pela Universidade católica de Pernambuco - UNICAP
Médico diarista da unidade coronária do Hospital Esperanca Olinda rede D'Or
Médico plantonista do pronto socorro cardiológico de Pernambuco – PROCAPE

Gabriela Bonilha Nogueira
Graduação em Medicina pela Pontifícia Universidade Católica do Paraná - PUCPR - Curitiba
Residência Médica em Clínica Médica pela Sociedade Hospitalar Angelina Caron - Campina Grande do Sul - Paraná
Residência Médica em Cardiologia pelo complexo Hospital Universitário Cajuru/Hospital São Marcelino Champagnat - Curitiba - Paraná
Cardiologista Clínica do Hospital Universitário Cajuru - Curitiba - Paraná
Mestranda em Ciências da Saúde pela Pontifícia Universidade Católica do Paraná PUCPR- Curitiba
Preceptora da enfermaria de insuficiência cardíaca da Residência Médica de cardiologia do complexo Hospital Universitário Cajuru/Hospital São Marcelino Champagnat - Curitiba - Paraná
Médica Plantonista da UTI Cardíaca do Hospital São Marcelino Champagnat - Curitiba - Paraná

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

Rachel Luz Capuano
Graduação em medicina pela Universidade de Vassouras- RJ
Especialização em cardiologia clínica no Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo- Equipe do Prof Dr Radi Macruz
Especialização em Ecocardiografia no Hospital Bandeirantes SP — equipe do Dr. José Maria Dell Castillo
Médica do Serviço de Ecocardiografia da Prevent Senior Operadora de Saúde Ltda

Fabrício Argenton Sofiato
Medicina na Pontifícia Universidade Católica de Campinas em 2001.
Engenharia Elétrica Plena pela Faculdade de Engenharia de Joinville em 1990.
Residência em Cardiologia Clínica pela Real e Benemérita Sociedade Portuguesa de Beneficência de São Paulo (equipe Dr. José Pedro da Silva).
Plantonista no CTI (equipe Dr. Salomòn Rojas) e no CTRI (equipe Dr. Fernando Ribas), desde 2004, da Real e Benemérita Sociedade Portuguesa de Beneficência de São Paulo.
Plantonista Emergência Clínica na Prefeitura Municipal de Osasco desde 2002.

Elio de Paula Assis Martins
Graduação em medicina pela Universidade São Francisco.
Especialização em Clínica Médica pela Pontifícia Universidade Católica de São Paulo.
Especialização em Cardiologia pela Pontifícia Universidade Católica de Campinas.
Coordenador do setor de emergência: Hospital Santa Tereza, Hospital Renascença Campinas, Casa de Saúde Campinas, Hospital Galileo Valinhos e Santa Casa de Itatiba.
Diretor clínico UPA Itatiba.
Médico assistente em cardiologia no Hospital Galileo Valinhos.

Luiz Aurélio Braga Pereira
Graduação em Medicina pela Universidade Federal de Alagoas
Pós-graduação lato sensu em cardiologia, pela Santa Casa de Misericórdia de Maceió
Médico clínico do Hospital Maceió - Hapvida
Médico plantonista da UTI - Geral, Hospital Memorial Arthur Ramos Rede D'Or

Thiago Rabello Santos
Graduação em Medicina pela Universidade Iguaçu, 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 Iguaçu, 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 Clinica Médica do Hospital de Guarnição de Tabatinga - Tabatinga - Amazonas
Chefe da Unidade de Cardiologia Clinica do Hospital de Guarnição de Tabatinga - Tabatinga – Amazonas

Gabriele Gianfelice
Graduação em medicina pela Universidade Metropolitana de Santos
Pós-graduação em clínica médica pelo hospital Guilherme Alvaro e especialização em cardiologia pelo Hospital A Beneficência Portuguesa de São Paulo
Plantonista da Uti cardiológica do Hospital São Carlos - Rede D'or Fortaleza – Ce

Débora Petrella Perino
Graduação em medicina pela Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (PUC-SP)
Residência em Clínica Médica pela Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (PUC-SP)
Residência em Cardiologia pelo Hospital do Servidor Público Estadual Francisco Morato de Oliveira (IAMSPE)
Médica assistente na equipe do Dr Marcelo Ferraz Sampaio atuando nos Hospitais Beneficência Portuguesa unidade Paulista e Unidade Mirante e Hospital Alemão Oswaldo Cruz

Renard Fernandes Dias
Graduação em Medicina pela - Universidade do Estado do Pará - PA
Pós-Graduação em Cardiologia pela Afya IPEMED - DF
Pós-Graduação em Ecocardiografia pela ECOPE e PUC - PE
Médico Plantonista do SAMU ANÁPOLIS - GO
Médico Plantonista no Pronto Socorro Infantil do Hospital ÂNIMA – GO

José Roberto Britto Lopes
Graduação em Medicina pela Universidade Federal do Rio Grande do Norte.
Residente em Clínica Médica pelo Hospital Universitário Onofre Lopes - Universidade Federal do Rio Grande do Norte.
Pós-Graduação em Cardiologia pela Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais.
Médico Clínico do Hospital Monsenhor Walfredo Gurgel.
Médico do Setor de Cardiologia Clínica e Ergometria da Clínica Cardiocentro.

Josielle Helainy luiz da Silva
Graduação em Medicina –
Instituição: Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba.
Especialização em Cardiologia – Instituição: Estácio de Sá do Rio de Janeiro.
Ambulatório de cardiologia, evolucionista e Intensivista - Hospital Regional de Guarabira/ governo da Paraíba.
Médica Emergencista, evolucionista e Intensivista em Cardiologia - Hospital
Metropolitano Don José M. Pires - IPCEP/ FUNDAÇÃO PARAIBANA DE GESTÃO EM SAUDE PBSAUDE/Governo do Estado da Paraíba.
Clínica médica e emergência - Hospital da polícia Militar General Edson Ramalho/Governo do Estado da Paraíba.
Ambulatório de cardiologia - Hospital distrital de Belém - Prefeitura Municipal de Belém - PB.
Ambulatório de cardiologia - Policlínica do Nordeste/ Prefeitura Municipal de Guarabira PB.
Ambulatório de cardiologia - Policlínica de Sapé Prefeitura Municipal de Sapé - PB.

Riane Rodrigues Martion
Graduação em Medicina pela Universidade do Oeste Paulista - Presidente Prudente/SP
Especialização em Clínica Médica pelo Hospital São Francisco de Ribeirão Preto
Especialização em Cardiologia pelo Incor São Paulo
Especialização em Transplante Cardíaco pelo Incor São Paulo
Médica Plantonista da UTI Cardíaca do Hospital Beneficiência Portuguesa de São Paulo

Monize Aparecida Gonçalves do Nascimento
Graduação em medicina pela faculdade UNICASTELO SP
Residência médica em clínica médica pela UNIBRASIL SP
Residência médica em cardiologia pela UNESP BOTUCATU SP
Fellow em arritmia clínica pela UNESP BOTUCATU SP
Mestrado em cardiologia pela UNESP BOTUCATU SP
Professor titular da faculdade de medicina UNISALESIANO ARAÇATUBA SP
Preceptora do programa de residência médica de clínica médica da Santa Casa de Araçatuba SP
Médica cardiologista da Santa Casa de Araçatuba SP
Médica plantonista da UTI coronariana da Santa Casa de Araçatuba SP

Vicente Henrique Sansana
Graduação em Medicina pela Universidade da Região de Joinville - UNIVILLE - SC
Especialização em Cardiologia pelo Hospital de Clínicas HC-UFPR - Curitiba - PR
Especialização em Ecodopplercardiografia pelo Instituto Saber e Aprender - Hospital da Cruz Vermelha Brasileira - Curitiba- PR

Graziella Tarsitano Wiggert
Graduação em Medicina pela Universidade de Ribeirão Preto/SP
Especialização em Cardiologia pelo Instituto de Moléstias Cardiovasculares SJRP
Residência em Medicina de Família e Comunidade pela Santa Casa de Araras
Pós-graduação em Saúde Mental na Atenção Primária a Saúde pelo Albert Einstein
Corpo Clínico da Santa Casa de Araras com atuação em UTI e Cardiologia, e setor Métodos Gráficos

Guilherme Pena Moreira
Graduação em Medicina pelo Centro Universitário de Caratinga - UNEC
Pós-graduação em Cardiologia pelo Hospital Israelita Albert Einstein - HIAE - São Paulo
Médico nos consórcios intermunicipais do Leste de MG, e cardiologia no centro de especialidade médica de Inhapim MG.

Murilo Mallon
Graduação: Universidade de Marília - Unimar.
Especialização Em Cardiologia Clínica pelo Hospital da Cruz Vermelha Filial Curitiba Paraná, Equipe Dr.Jeronimo Fortunato Júnior
Responsável pelo setor de Métodos Gráficos e Ergometria da Clínica Cecor em União da Vitória PR.
Médico do Hospital Apmi em União da Vitória setores: Cardiologia Clínica Enfermaria
UDT-UTI

Thalles Michael Santos Mont'alto
Graduação: Medicina (UNIG Itaperuna/RJ)
Pós-graduação: Cardiologia (IPEMED/RJ).
Pós-graduação: Psiquiatria (UNIFATEC)
Pós-graduação: SAÚDE PÚBLICA COM FOCO EM ESTRATÉGIA DE SAÚDE DA FAMÍLIA (Faculdade Unyleya)
Pós-graduação: DOCÊNCIA EM CIÊNCIAS DA SAÚDE (Faculdade Unyleya)
Pós-graduação: MBA EXECUTIVO EM GESTÃO DE INVESTIMENTOS (Faculdade Unyleya)
Médico de família na prefeitura municipal de Quissamã/RJ
Médico do corpo clínico da UTI Cardiovascular da Santa Casa de Misericórdia de Campos dos Goytacazes/RJ

Paula Garcia Fadel
Graduação em Medicina pelo Centro Universitário Barão de Mauá - Ribeirão Preto/SP
Especialização em Cardiologia pela Santa Casa de Misericórdia e Beneficência Portuguesa de Ribeirão Preto/SP

Pós-graduação em Ecocardiografia pela Escola de Ecocardiografia de Pernambuco - ECOPE
Médica do Setor de Cardiologia, Ergometria e Ecocardiografia da Clínica CARDIOCENTRO - Natal/ RN

Williankley Araújo Dos Santos
Graduação em Medicina pela Unirg - Gurupi - TO
Pós-graduação em Cardiologia pelo Instituto IPEMED Belo Horizonte - MG
Pós-Graduação em Medicina Intensiva no CEEN/PUC-GO - Goiânia/GO
Médico Cardiologista Ambulatório do Hospital Dr. Gilberto da Silva Caldas - Itaberaí/GO

Lee Anderson Cruvinel Campos
Graduação em medicina pela Universidade do grande Rio-Duque de Caxias-RJ
Especialização em cardiologia pela Santa Casa de misericórdia de Goiânia Go
Responsável pelo serviço de ergometria da Cardiogyn Diagnóstico
Responsável pelo ambulatório de cardiologia da cardiovascular Center.

Elizandra Tiso Vinhas Goulart
Graduação em Medicina pela Faculdade de Medicina de Itajubá / MG
Especialização em Cardiologia Clínica pela Real e Benemérita Associação Portuguesa de Beneficência SP, São Paulo.
Pós-graduação em Ritmologia Cardíaca (Estimulacão Cardíaca e Eletrofisiologia Cardíaca) pela Real e Benemérita Associação Portuguesa de Beneficência SP, BPSP, São Paulo
Especialista em Cardiologia Clínica pela Sociedade Brasileira de Cardiologia - SBC
Membro Habilitado em Estimulação Cardíaca Artificial pela Sociedade Brasileira de Cirurgia Cardíaca.
Médica do Corpo Clínico / Ambulatório do Hospital Leforte Liberdade, São Paulo- SP

Karen Karoliny Santini
Graduação - Universidade de Marília - Marília/SP
Residência médica em Clínica Médica no Hospital Santa Rita - Maringá/PR
Residência Médica em Cardiologia no Hospital Santa Rita - Maringá/PR
Preceptora da residência de Cardiologia do Hospital Santa Rita - Maringá/PR
Médica cardiologista do Hospital Bom Samaritano - Maringá/PR
Médica do corpo clínico da UTI do Hospital São Marcos - Maringá/PR
Preceptora do internato da faculdade de medicina UNINGÁ - Maringá-PR

Aluisio Proença dos Santos
Graduação: Universidade do Oeste Paulista (UNOESTE - Presidente Prudente/SP)
Especialização em Cardiologia pelo IMC (Instituto de Moléstias Cardiovasculares) São José do Rio Preto/SP
Ambulatório de Cardiologia do Grupo SOBAM (Jundiai/SP)
Ambulatório de Cardiologia Hapvida (Jundiai/SP)
Ambulatório de Cardiologia QualiVida (Alta complexidade) Hapvida (Jundiai/SP)

Marianne Basseto Braga Araujo
Graduação em Medicina pela Fundação Universidade Regional de Blumenau/SC (FURB)
Residência em Clínica Médica - Hospital Municipal Walter Ferrari em Jaguariúna/SP (ASAMAS). -Pós-graduada em cardiologia pela faculdade IPEMED de ciências médicas - SP.
Programa de estágio em Cardiologia pelo
Ambulatório de Clínica Médica da Associação de Policial de Assistência à Saúde de Itapetininga - SP (APAS) e ambulatório de Cardiologia na LEVE Saúde.

Erick Eannes Moura Bringel
Graduação em Medicina pelo Centro Universitário UNINOVAFAPI - Teresina - PI
Pós-graduação em Cardiologia - Faculdade IPEMED de ciências médicas - São Paulo - SP
Pós-graduação em Ecocardiografia pela Universidade Católica de Pernambuco - ECOPE - Recife - PE
Ambulatório de Cardiologia - Municípios de Santa Inês - MA e Vitorino Freire – MA

André de Caires Milet
Graduação de medicina - universidade gama filho RJ
Residência médica de clínica médica Hospital servidores do estado do Rio de Janeiro
Residência médica de cardiologia no Instituto nacional de cardiologia Rio de Janeiro
Médico rotina de cardiologia do hospital copa star Rio de Janeiro

Médico rotina de cardiologia do hospital copa D'or Rio de Janeiro

Aristocles Lima de Oliveira
Graduação em Medicina pelo Faculdade Integral Diferencial - Facid
Pós-graduação em Cardiologia - Faculdade IPEMED de ciências médicas - Brasília-DF
Pós-graduação em Ecocardiografia pela Universidade Católica de Pernambuco - ECOPE - Recife - PE
Ambulatório de Cardiologia - Centro de saúde Joana Alves - Jenipapo dos vieiras/MA
Médico plantonista UTI hospital Regional de Barra do Corda /MA
Médico plantonista UTI hospital Regional Grajaú/MA

Fabrícia Coutinho Nammur Guena
Graduação: Escola de Medicina da Santa Casa de Misericórdia - EMESCAM - Vitória/ ES
Especialização em Cardiologia pelo Instituto de Moléstias Cardiovasculares de São José do Rio Preto/ SP
Pós-Graduação em Ecocardiografia pelo Hospital da Beneficência Portuguesa de São José do Rio Preto / SP
Ecocardiografista pelo Sonocor - Hospital Beneficência Portuguesa em São José Rio Preto / SP
Ecocardiografista pelo Instituto de Cardiologia em São José Rio Preto/ SP – INCOR

Wesley de Farias Silva
Graduação em Medicina pelo Centro Universitário São Lucas
Pós-graduação em Cardiologia - Faculdade Israelita de Ciências da Saúde Albert Einstein
Médico do Corpo Clínico do Hospital Prontocárdio-Fortaleza/CE

Sâmia Amorim Corrêa
Graduação em Medicina pela Universidade do Estado do Amazonas (UEA-AM)
Residência de Clínica Médica pela Fundação Hospital Adriano Jorge (FHAJ-AM)
Residência de Cardiologia pelo Hospital Universitário Getúlio Vargas (HUGV/EBSERH)
Médica tenente oficial da reserva não remunerada do Exército Brasileito (EB).
Médica plantonista do Hospital do Coração Francisca Mendes (HCFM -AM)
Médica concursada da Secretaria Municipal de Saúde de Manaus (SEMSA).

Abraão Telles Rocha
Graduação em Medicina pela Faculdade de Ciências Médicas de Santos - Unilus - Santos - SP
Título de Especialista em Medicina Intensiva - AMIB
Título de Especialista em Clínica Médica - SBCM
Pós-graduação em Cardiologia para Médicos pela Faculdade Israelita de Ciências da Saúde Ensino Einstein - SP
Médico plantonista da UTI da Santa Casa da Misericórdia de Santos - Santos – SP

Jaqueline Rossi Marim
Graduação em Medicina pelo Centro Universitário do Espírito Santo - UNESC / E.S.
Residência Médica em Clínica Médica pelo Centro Universitário do Espírito Santo - UNESC - ES.
Residência Médica em Cardiologia pelo Hospital Evangélico de Vila Velha - HEVV - ES.
Residência Médica em Ecocardiografia pelo Hospital Universitário Antônio Pedro - HUAP/ UFF - RJ.
Médica plantonista no Instituto Nacional de Cardiologia / INC - Rio de Janeiro

Thyago Emílio Marconi
Graduação pela Universidade Estácio de Sá-RJ 2005
Médico Intensivista e da Unidade Coronariana da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Mogi Guaçu-SP desde 2010
Médico da Clínica Médica da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Mogi Guaçu-SP desde 2010.

Afrânio De Steffani Basso
Graduação: Medicina (universidade do grande Rio José de Souza Herdy - UNIGRANRIO / RJ 2009/1).
Especialização em Cardiologia pelo Instituto de pós-graduação médico do Rio de Janeiro)
pós-graduação em nutrologia - ABRAN
pós-graduação em medicina da longevidade - SOBRAF
Médico da UTI adulto do Hospital regional de Marabá / PA
Médico e coordenador da UTI do hospital central de Marabá / PA

Juliana Mendes de Mattos
Graduação em Medicina pelo Centro Universitário de Volta Redonda - UNIFOA
Pós-graduação em Medicina Intensiva - AMIB
Pós-graduação em Cardiologia - Ensine
Especialista em Terapia Intensiva pela AMIB
Coordenadora UTI Hospital Municipal Henrique Sergio Gregory - - Resende
Médica plantonista da UTI do Hospital Samer rede d'or – Resende

Luiza Pessoa Soares Oliveira
Graduação em medicina pela universidade Estácio de Sá Rio de Janeiro
Residência médica em clínica médica pelo hospital adventista silvestre
Pós-graduação em cardiologia pelo instituto nacional de cardiologia Rio de Janeiro, Pós-graduação em insuficiência cardíaca pela SBC
Pós-graduação em terapia intensiva AMIB
Rotina médica Prevent Sênior - Rio de Janeiro

Gabriel Chehab de Carvalho Melo
Graduação: Medicina (universidade do grande Rio José de Souza Herdy - UNIGRANRIO / RJ 2016/1).
Especialização em Clínica Médica pelo Hospital Naval Marcílio Dias
Especialização em Cardiologia pelo Hospital Naval Marcílio Dias
Fellowship em andamento de Eletrofisiologia Cardíaca pelo IDOR - Instituto D'or de Pesquisa e Ensino
Médico Assistente do Serviço de Eletrofisiologia e Estimulação Cardíaca Artificial do Hospital Naval Marcílio Dias
Líder de Equipe da Emergência do Hospital Barra D'or (RJ)

Arquimedes de Sousa Ferreira
Univerdade do Vale de Vila Rica- Paraguai, Título revalidado pela Universidade Federal do Ceará em 2009
Pós em cardiologia pela UNITEP
Medicina do trabalho— SOET
Médico plantonista hospital regional de Salgueiro-Pe
Samu—Médico regular CRU Juazeiro do Norte-Ce

Carlos Alberto Linhares de Araújo
Graduação em Medicina pela Universidade Federal do Piauí
Estágio em Cardiologia Clínica pela Escola Paulista de Medicina - Hospital São Paulo
Estágio em Ecocardiografia de Adultos e Congênitos pela Escola Paulista de Medicina - Hospital São Paulo
Cardiologista e Ecocardiografista do Hospital São Marcos - Teresina - PI
Cardiologista e Ecocardiografista do Hospital de Terapia Intensiva - HTI-CASAMATER - Teresina-PI

Isabela Martins Sgarbi Mancini
Graduação em Medicina na Universidade Cidade de São Paulo
Especialização em Clínica Médica no Hospital São Francisco de Ribeirão Preto
Especialização em Cardiologia pela Santa Casa da Misericórdia de Ribeirão Preto
Médica clínica geral da Santa Casa de Caridade e Maternidade de Ibitinga
Médica plantonista da UTI da Santa Casa de Caridade e Maternidade de Ibitinga
Cardiologista do Ambulatório do Centro de Especialidades Médicas de Ibitinga

Luis Henrique Silveira Moreira
Graduação em medicina pelo Centro Universitário Serra dos Órgãos - UNIFESO
Residência em Clínica Médica pelo Hospital das Clínicas de Teresópolis Costantino Ottaviano;
Especialização em Cardiologia pelo Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo:
Fellow em Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista pelo Hospital do Coração em São Paulo;
Hemodinamicista pelo Hospital São Vicente de Paulo

Renata dos Santos Corrêa
Graduação em Medicina pela Universidade do Grande Rio Prof. José de Souza Herdy
Especialização em Cardiologia pela Universidade Federal Fluminense (UFF)
Especialização em Ecocardiografia pelo Instituto Nacional de Cardiologia Laranjeiras (INCL)
Doutorado em Ciências pela Universidade de São Paulo (USP)

Docente da Faculdade de Medicina do Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE)
Docente da Universidade Municipal de São Caetano do Sul (USCS)
Chefe da seção de Cardiologia do Hospital de Força Aérea de São Paulo (HFASP)

Steffany Carmo Royer
Graduação em Medicina pelo Instituto Tocantinense Presidente Antônio Carlos-ITPAC- Araguaína- TO
Residência em Clínica médica pelo Centro Universitário do Pará-CESUPA- Belém-PA
Residência em Cardiologia pela Universidade Estadual do Pará- UEPA
Médica- Hospital Adventista de Belém- Belém- PA

João Victor Scardini Moreira
Graduação: Medicina pela Faculdade Brasileira - Multivix
Especialização em Clínica Médica pelo Hospital Naval Marcílio Dias
Especialização em Cardiologia pelo Hospital Naval Marcílio Dias
Pós-graduação em Medicina Intensiva pelo Hospital Israelita Albert Einstein - HIAE - São Paulo
Fellowship Coronariopatia Aguda e Terapia Intensiva - InCor / FMUSP
Médico Preceptor da Sala de Dor Torácica - Hospital dos Servidores Públicos Estadual - SP
Médico Plantonista da UTI do Instituto do câncer de São Paulo - ICESP / HCFMUSP

Pablo Cezar Carvalho
Graduação: FCM - PB (faculdade de ciências médicas da Paraíba) 2011
Especialização em Cardiologia pelo Funcordis - PE (Fundação para incentivo ao ensino e pesquisa da cardiologia) 2015;
Médico do pronto socorro cardiológico do hospital do coração de Natal;
Médico da UCO no hospital da Unimed Natal;
Médico da clínica Cardiocentro Natal.

Vanessa Sampaio Cardoso da Cunha
Graduação em Medicina em 2003 pela Unigranrio - RJ
Cardiologista titulada pela Sociedade Brasileira de Cardiologia
Pós-Graduação "Lato Sensu" em Cardiologia pelo Instituto de Pós-Graduação Medica do Rio de Janeiro
Formação teórica e prática em Ecocardiografia e Doppler
Médica Concursada da Polícia Militar do Estado do Rio de Janeiro
Médica Concursada da Prefeitura Municipal de Niterói

José Vicente Tonin Jr
Graduação - Universidade de Marília - Marília/SP
Estágio em cardiologia clínica na Real e Benemérita Beneficência Portuguesa de São Paulo- Equipe Dr Fernando Costa
Estágio em Métodos Gráficos InCor - SP.
Médico do corpo clínico do hospital Santa Terezinha de Rio verde- Goiás
Médico do corpo clínico da clínica do coração de Rio Verde- Goiás

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

Bárbara Fernandes Maranhão
Graduação em Medicina pela Universidade de Brasília (UnB) - DF
Residência Médica em Cardiologia pelo Instituto de Cardiologia e Transplantes do DF (ICTDF) - DF
Fellow (em curso) em Cardiologia do Exercício e Reabilitação Cardiovascular pelo InCor HCFMUSP - SP
Pós-graduação em Terapia Intensiva Adulto pelo Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE) - SP
Médica Plantonista do Pronto Atendimento do Hospital Vila Nova Star – SP

Angela Cristina Ramos Guimarães de Faria
Graduação em Medicina pela Fundação Técnico Educacional Souza Marques- Escola de Medicina- 1989
Especialização em Cardiologia pela Universidade do Rio de Janeiro (Uni-Rio)
Pós-Graduação em Geriatria e Gerontologia pela UNATI- UERJ

Médica estatutária pela Prefeitura Municipal do Rio de Janeiro- Clínica Médica- Hospital Municipal Souza Aguiar
Médica estatutária pela Prefeitura Municipal de São Gonçalo – Cardiologia
Médica Cardiologista da Policlinica Geral de Botafogo-RJ

Marcio Dias da Costa
Graduação em medicina pela Universidade Iguaçu
Pós-Graduação na Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro
Pós-Graduação em medicina do trabalho Universidade Iguaçu
Pós-graduado em nutrologia pela ABRAN
Pós-graduado em Auditoria pela Cequale
Médico da emergência e UTI do bloco cardiológico do Hospital Regional Unimed Ceará
Médico Plantonista da UTI geral do Hospital Aldeota, Fortaleza CE

Gerson Barbosa do Nascimento
Graduação em medicina pela universidade federal do Rio Grande do Norte
Pós-graduação em cardiologia pela faculdade de ciências médicas de Minas Gerais
Pós-graduação em terapia intensiva pela fundação Unimed
Título de especialista em cardiologia pela sociedade brasileira de cardiologia (SBC)
Mestrado em ensino na saúde pela universidade Federal do Rio Grande do Norte
Professor efetivo do curso de medicina da universidade Federal do Rio Grande do Norte
Médico concursado da secretaria de saúde do estado do Rio Grande do Norte

Jamaica Arlene da Silva
Graduação em Medicina pelo Centro Universitário Serra dos Órgãos - UNIFESO, RJ
Residência em Clínica Médica - Hospital César Leite, MG
Residência em Cardiologia - Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte, MG
Médico no serviço de Cardiologia do Hospital das Clínicas de Teresópolis Costantino Ottaviano (HCTCO) , RJ
Rotina Médica da Unidade Cardiointensiva do Hospital das Clínicas de Teresópolis Costantino Ottaviano (HCTCO), RJ

Marcelo Augusto de Souza Maciel
Graduação em Medicina pela Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora / MG - SUPREMA
Pós-graduação em Urgência e emergência pela Faculdade Israelita de Ciências da Saúde Albert Einstein - SP
Pós-graduação em Clínica Médica pelo Instituto Brasileiro de Ciências Médicas - SP
Pós-graduação em Cardiologia pela Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora / MG
Atuação na Unidade Coronariana Hospital Doutor João Felício - Juiz de Fora / MG
Atuação no Pronto Atendimento referência em Síndrome Coronariana Aguda do Hospital Doutor João Felício - Juiz de Fora / MG
Ambulatório de cardiologia no Consórcio Intermunicipal de Especialidades - Bicas / MG

Patrícia Eunice dos Santos
Graduação em Medicina pela Pontifícia Universidade Católica de São Paulo
Residência em Cardiologia Clínica pela Real e Benemérita Associação Portuguesa de Beneficência de São Paulo - SP
Especialização em Provas Funcionais e Reabilitação Cardiovascular no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.
Sócia e Médica da Clínica Cardiocentro-Sorocaba

Roberto de Oliveira Junior
Graduação: Faculdade de Medicina de Campos RJ
Especialização em cardiologia na Real e Benemérita Sociedade de Beneficência Portuguesa de São Paulo.
Especialização em cardiologia clínica no Instituto do Coração em São Paulo.
Pós-graduação em Medicina Esportiva no Instituto Vita de São Paulo
Mestrando em Educação Física na Universidade São Judas de São Paulo.
Sócio e médico da clínica Endocor na cidade de Bebedouro.

Leonardo Leal de Oliveira
Graduação em Medicina pela Universidade Federal do Pará - UFPA
Especialização em Cardiologia no Hospital do coração do Pará
Cardiologista Clínico na Policlínica Metropolitana do Pará

Carlos Arturo Molina Ospino
Graduação em medicina Universisad cooperativa de Colômbia, Revalidação Universidade Federal do Estado do Río de Janeiro
Especialização em Clínica Médica Hospital Mãe De Deus, Porto Alegre
Curso de especialização em cardiologia Hospital São Lucas PUCRS, Porto Alegre
Cardiologista Clínico, Hospital São Lucas PUCRS.

Gilberto Ferreira da Silva Neto
Graduação em medicina no Centro Universitário de Caratinga - MG
Residencia em Clínica Médica Santa Casa de Rio Grande - Rio Grande -RS
Residência em Cardiologia no Hospidal Conceição - Porto Alegre - Rs
Residência em Terapia Itensiva na Santa Casa de Porto Alegre - Porto Alegre - Rs
Cardiologista Clínico hospital Círculo - Caxias do Sul - Rs
intensivista no hospital Pompéia - Caxias do Sul

Nayara Pravato Maziero
Graduação: Universidade Cristã da Bolívia (UCEBOL), Revalidação pela Universidade Federal do Mato Grosso (UFMT) - Cuiabá - MT
Pós graduada em Atenção Básica - Universidade Federal do Paraná (UFPR) - Curitiba - Paraná
Especialização em Cardiologia pela SBC - Sociedade Hospital Angelina Caron - Campina Grande do Sul - Paraná
Especializanda em Ecodopplercardiograma pelo DIC - Cardio e Saúde - Curitiba - Paraná
Ambulatório do transplante cardíaco e de cirurgias minimamente invasivas - Sociedade Hospital Angelina Caron - Campina Grande do Sul - Paraná
Médica plantonista da UTI coronariana e cardíaca - Sociedade Hospital Angelina Caron - Campina Grande do Sul – Paraná

Andréia Alves Lopes de Farias
Médica pela Universidade Federal do Espírito Santo, UFES, 1995
Pos Graduação Latu Sensu em Cardiologia pelo Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa Albert Einstein, IIEPAE, Brasil, 2015
Ecocardiografia continuada, ECOPE-PE, Brasil, 2017
Ecocardiografia pediátrica, ECOPE-PE, Brasil, 2015
Ecocardiografia adulto, ECOPE-PE, Brasil, 2013
Médica em Hospital SOBRASA, Teixeira de Freitas/BA, desde 2000

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

Marcelo Vianna de Lima
CRM-SP 47044
Graduação em Medicina pela Faculdade de Medicina de Santo Amaro (UNISA)
Residência médica em Cardiologia na UNICOR (SP)
Especialização em Medicina Farmacêutica pela Escola Paulista de Medicina (UNIFESP)
Pós-graduação em Administração pela Fundação Getúlio Vargas

Patrícia Costa de Almeida
CRM: 521123432
Graduação em medicina pela Universidade Federal Fluminense
residência em CM pelo Hospital Federal de Ipanema
Residência em cardiologia pelo Instituto Nacional de cardiologia
Médica plantonista da unidade cardiointensiva do hospital CopaStar, Clínica São Vicente da Gávea e Copador

Margot Erika Caris Ji
Graduação em Medicina pela Universidade Gama Filho (UGF/RJ)
Pós-graduação em Cardiologia pela Faculdade Israelita de Ciencias da Saúde Albert Einstein
Fellowship em Arritmias Cardíacas e Métodos Diagnósticos não Invasivos pela Faculdade IDOR de Ciências Médicas
Fellowship em Estimulação Cardíaca Artificial pela Faculdade IDOR de Ciências Médicas
Rotina UTI Pós-operatório e Cardiologica do Hospital RioBarra

Luís Augusto Antônio de Rezende
\Graduação em Medicina pelo Centro Universitário de Volta Redonda - UNIFOA.
Especialização em Cardiologia pelo Instiuto de pós-graduação médica do Rio de Janeiro IPGM-RJ.
Ecocardiografia pela Escola Brasileira de Ecocardiografia Ecor-Rj.
EcoDoppler de artérias carótidas e vertebrais pelo Cetrus-SP
Cardiologista clínico e ecocardiografista, Policlínica Amigo Vitória-ES.

Thiago Rêgo da Silva
Graduação: Medicina - FACID - Faculdade Integral Diferencial
Estágio em Cardiologia Clínica - Instituto Tecnológico de Avaliação do Coração - Hospital ITACOR
Especialização em Eletrofisiologia Invasiva e Estimulação Cardíaca Artificial no Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo
Médico Legista PC PI
Cardiologia e Ritmologista no Centro de Ritmologia Cardíaca em Teresina - PI

Joyci Mara Malizan
Graduação em medicina pela Faculdade Assis Gurgacz
Residencia em Clínica Médica - Hospital Santa Rita, Maringa Pr
Residência em Cardiologia
Hospital Santa Rita, Maringa Pr
Residência em Ecocardiografia
Hospital Santa Rita, Maringa Pr

Frederico Paraguai Sampaio
Graduação em Medicina pela Universidade Federal do estado do Rio de Janeiro
Especialista em Cardiologia pelo instituto Mário Pena- Hospital Luxemburgo
Especialista em Ecocardiografia pelo instituto Mário Pena- Hospital Luxemburgo

Mônica Alves Mesquita de Amorim
Graduação em medicina pela escola superior de ciências da saúde -ESCS
Residência em cardiologia pelo hospital de base do Distrito Federal e pós-graduação em Valvopatia pela ipmed.
Ccardiologista do hospital de base do Distrito Federal

Patricia Bobek
Graduação em Medicina pela Faculdade de Medicina de Vassouras- Universidade Sul Fluminense-RJ
Pós - graduação em Cardiologia pelo Instituto de Pos- Graduação Médica do Rio de Janeiro.
Médica Plantonista do Instituto Neurologia e Cardiologia de Curitiba.
Médica Plantonista Hospital Sugisawa.

Jefferson Bruno da Silva Volpato
Graduacao - em Medicina pela Universidade Severino Sombra Vassouras - 2005
Pós-graduação em Cardiologia pelo Instituto de Pos-graduacao Medica do Rio de Janeiro
Cardiologista concursado no Municipio de Diadema - SP
Cardiologista no Hospital Rede D`or - Unidade Brasil - Santo Andre - SP
Supervisor da Unidade de Internacao do Hospital Sao Luiz - Unidade Jabaquara - SP.
Cursando MBA em Gestao Hospitalar no IDOR

João Paulo Santos da Rosa
Graduação pela Fundação Universidade Federal do Rio Grande (Rio Grande/RS)

Residência Médica em Cirurgia Geral pela Associação de Caridade Santa Casa do Rio Grande (Rio Grande/RS)
Residência Médica em Cirurgia Cardiovascular pela Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (Porto Alegre/RS)
Especialista em Estimulação Cardíaca Eletrônica Implantável pela Associação Médica Brasileira
Pós-Graduando em Cardiologia pela UFMG/AFYA - São Paulo/SP
Médico membro do Serviço de Cirurgia Cardíaca no Hospital Associação de Caridade Santa Casa do Rio Grande (Rio Grande/RS)

Jéssica Wöehl
Graduação: Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR- Curitiba PR).
Pós-graduada em Perícias Médicas/ Medicina Legal.
Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, FCMSCSP, Sao Paulo, Brasil.
Residência médica em Clínica Médica pela Sociedade Hospitalar Angelina Caron, HAC, Campina Grande Do Sul, Brasil.
Residência médica em Cardiologia pela Sociedade Hospitalar Angelina Caron, HAC, Campina Grande Do Sul, Brasil.
Especializanda em Ecodopplercardiograma pelo DIC - Cardio e Saúde - Curitiba - Paraná
Ambulatório de Cardiologia - Hospital São Vicente de Paulo de Mafra/SC.
Médica plantonista da UTI cardíaca - Hospital São Vicente de Paulo de Mafra/SC.

Cassio de Lima Pereira
Graduação em Medicina pela Universidade Federal do Triângulo Mineiro- UFTM - MG
Pós-graduação em Cadiologia 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.

Clara Machado Rodrigues
Graduação: Universidade de Itaúna (MG).
Especialização em Clínica Médica pelo Instituto Biocor - Rede D'or (MG).
Especialização em Cardiologia pelo Instituto Biocor - Rede D'or (MG).
Ambulatório de Clínica Médica Cardiologia - Instituto Biocor - Rede D'or (MG).
Ergometrista - Instituto Biocor - Rede D'or (MG).
Médica plantonista Cardiologista do Pronto Atendimento no Instituto Biocor - Rede D'or (MG).
Médica intervencionista do SAMU - Nova Lima/MG.

Karina Magaly Fraga Silva Palmeira
Estágio em cardiologia pelo Hospital da Agroindústria do Açúcar e do Álcool de Alagoas de 2000 a 2002
Título em clínica médica pela Sociedade Brasileira de Clínica Médica
Médica cooperada e plantonista do serviço de UTI móvel da Unimed Maceió
Consultório em clínica médica/ cardiologia
Fellowship em ecocardiografia pela Cetrus (em curso)

Kelvin Schmoeller Alberton
Graduação em Medicina pela Universidade do Extremo Sul de Santa Catarina - SC
Residência Médica em Clínica Médica pelo Hospital São José de Criciúma/SC
Residente no Instituto de Cardiologia de Santa Catarina/SC
Mestrado em Ciências da Saúde pela Universidade do Extremo Sul Catarinense

Marcella dos Santos Pinto Chagas
Graduação – Centro Universitário Serra dos Órgãos – Unifeso
Pós-graduação em Cardiologia – Instituto de Pós-Graduação Médica do Rio de Janeiro

Cinthia Helena da Matta Fernandez
Fundação Técnico Educacional Souza Marques 2004
Especialização latu sensu em Clínica médica na Santa Casa de Misericórdia de São Paulo 2005-2006
Especialização em Cardiologia Incor - FMUSP 2007- 2009
Mestrado de Equivalência em Medicina em Lisboa - Universidade de Lisboa- 2022
Gerente médica - Medrio Check-up de 2024 até o momento

Valesca Antunes Marques
Medicina - Universidade Iguaçu 2001
Especialização em Cardiologia - Instituto de Pós Graduação Médica do Rio de Janeiro - 2015
Especialização em Medicina Ocupacional - Estácio de Sá Angra dos Reis - 2025
Médica Rotina de Clínica Médica - Hospital Municipal Victor de Souza Breves
Médica Plantonista do hospital Municipal da Japuiba
Médica do ambulatório de Cardiologia - Secretária de Saúde em Mangaratiba
Médica do ambulatório de Medicina Ocupacional - Firjan - Vale do Rio Doce

Fernando Henrique Zampieri Montaldi
Medicina - Universidade do Vale do Sapucaí - Pouso Alegre MG
Especialização em Cardiologia - Hospital São Francisco Ribeirão Preto SP
Pós Graduação em Nutrologia ABRAN
Coordenador Médico - Centro Hospitalar Municipal Santo André de 2019 a 2021
Médico Plantonista Ptefeitura Municipal Santo André SP 2018 a 2022

Paulo César Louzada de Almeida
Medicina: Universidade Iguaçu
Especialização em cardiologia: Hospital Mário Lioni (Unigranrio).
Pós graduação em Ecocardiografia Fetal (Cetrus).
Ecocardiografia básica e avançada (Cetrus).
Ergometria (Cetrus)

Gabriel Mendes Horevicht Laporte Mascarenhas
Graduação em Medicina pela Universidade Brasil - UB - Fernandópolis, SP
Pós-graduando em Urgência e Emergência - Liberdade Médica
Pós-graduando em Medicina Intensiva - Liberdade Médica
Médico Plantonista da Pediatria, Clínica Médica e Emergência na UPA Cerejeiras de Atibaia, SP
Médico Plantonista de Clínica Médica no Hospital Leonardo da Vinci - Atibaia, SP

Halim Abdu Neme Makhluf
Médico formado pela UNIG
Especialista em terapia intensiva pelo Albert Einstein
Especialista em cardiologia pela Universidade federal Fluminense (UFF/ Hospital mariaUniversitário Antônio Pedro)
Especialista em Cardiologia Intervencionista pelo hospital (São José Do Avai-Itaperuna)
Iinstrutor de suporte básico e avançado de vida (Bls/Acls) pela American Heart Association
Preceptor da faculdade de medicina de Campos dos Goytacazes.

Camila Gomes Canzian
Médica formada pela Fmc
Especialista em terapia intensiva pelo Albert Einstein
Especialista em cardiologia pela Universidade federal Fluminense (UFF/ Hospital Universitário Antônio Pedro)
Coordenadora da UPG do Hospital Geral de Guarus Campos/Rj
Diarista do CTI do Hospital Geral de Guarus Campos/Rj
Parecerista cardiologia clínica hospital Unimed Campos/Rj

Murilo Mallon
Graduação: Universidade de Marília-Sp
Especialista em Cardiologia pelo (HCV-PR), Hospital da Cruz Vermelha Filial Curitiba Paraná junto a Equipe Dr.Jeronimo Fortunato Júnior
Responsável pelo setor de Métodos Gráficos e Ergometria do Centro do Coração em União da Vitória - PR.
Médico do Hospital Apmi em União da Vitória setores: Cardiologia - UDT - UTI - Enfermaria Cardiológica
Coordenador do centro de laudos Eletrocardiográficos Emergenciais da UDT do Centro do Coração e do Hospital Apmi

Thamiris Makarem Nadaf Akel Thomaz de Lima
Graduada em Medicina. Universidade Nilton Lins. Manaus – Am. Conclusão em 2016.
Pós-graduando em Atenção Básica pela Universidade Federal de Santa Catarina.
Médica Patologista pela Universidade de São Paulo (USP –RP). Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto.
Fellowship em dermatopatologia, tecidos moles e patologia óssea pela Universidade de São Paulo (USP – RP). Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto.
Programa de especialização em cardiologia Hospital São Francisco-Ribeirão Preto-SP.
Médica preceptora da sala de necropsia da Universidade de São Paulo (USP –RP). Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto.
Médica concursada do Hospital Estadual de Americo Brasiliense, sala de necropsia.
Ambulatório de Cardiologia de Jardinópolis - sp

Manuel Dominguez de la Cruz
Graduação em Medicina pela UFMA
Graduação em Medicina Intensiva pelo PEMI do Hospital São Domingos - São Luís /MA
Especialista em Medicina Intensiva pela Associação de Medicina Intensiva Brasileira -AMIB
Médico Diarista e Plantonista da UTI Geral do Hospital São Domingos - São Luís / MA
Médico Plantonista na UTI Cardiológica do Hospital São Domingos- São Luís/ MA
Médico plantonista na UTI Geral do Hospital UDI da rede D'or - São Luís/ MA

José Correia de Souza
Graduado em Medicina na Faculdade UNIG-RJ, concluído em dezembro/2007.
Residência em Infectologia, concluído em 2013, pela UFCG;
Pós-graduação em Cardiologia. Concluído em 2017 pela Universidade Estacio de Sá.
Hospital Hermírio Coutinho, Nazaré-PE- Médico clínico. [junho/15 até os dias atuais]
Atuei no Hospital Memorial São Francisco, João Pessoa-PB - Cardiologia; [2018]
Complexo de Doenças Infecto Contagiosas Clementino Fraga [2018 á 2021].
Hospital Geral de Paudalho- cardiologia; [2024 até os dias atuais]
Fundo Municipal de Saúde Camutanga - cardiologia [2024 até os duas atuais]
Fundo Municipal de Saúde de Itambé- Cardiologia [2025].

Sandra Coelho Madeira Santos
Graduação em Medicina pela Universidade de Vassouras -1987.
Pós-graduação em Cardiologia pela Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro
Cardiologista do ambulatorial de Cardiologia de Saquarema, RJ.

Carlos Antonio de Campos Lima
Graduação em Medicina pela Faculdade de Medicina de Mogi das Cruzes – UMC.
Estágio em Cardiologia Hospital Stella Maris
Pós-graduação em Medicina Intensiva
Pós-graduação em Patologia Clínica.
Médico Clínico/Cardiologia da Prefeitura de Guarulhos.
Médico do Pronto Atendimento /UTI da Santa Casa de Tietê e Cerquilho/SP.
Médico do Pronto Atendimento do Hospital José Falci – Ibiúna.
Médico do Ambulatório de Cardiologia da Medicina Integrada de Guarulhos.
Médico Intensivista do Hospital Santana de Mogi das Cruzes.
Atendimento médico na Clínica Médica/Cardiologia do Hospital Dante Pazzanese.

Vanessa Mendes Horevicht
Graduação em Fisioterapia pela Universidade Norte do Paraná (UNOPAR). Londrina/PR.
Pós-graduação em Cuidado ao Paciente com Dor - Hospital Sírio-Libanês, em andamento – São Paulo/SP.
Residência em Acupuntura Clínica com pós-graduação em Ensino Superior. Faculdade Ebramec. São Paulo/SP.
Pós-graduação Clássico Interno do Imperador Amarelo/Medicina Chinesa. Faculdade Ebramec. São Paulo/SP.
Pós-graduação em Fitoterapia Chinesa. Faculdade Ebramec. São Paulo/SP.
Pós-graduação em Acupuntura Clínica Avançada. Faculdade Ebramec. São Paulo/SP.
Pós-graduação em Acupuntura Clínica. Faculdade Ebramec. São Paulo/SP.
Pós-graduação em Terapia Manual e Postural. UNICESUMAR, Maringá/PR.

Formação Internacional em Práticas Integrativas e Complementares. EMAC, Porto/PT – Instituto Salgado, Londrina/PR.
Formação Internacional em Terapia Crânio-Sacral, Uplegder Institute – USA/BR.
Aperfeiçoamento de Fisioterapia em Cardiologia, SOCESP. São Paulo/SP.

Geraldo José Bensabath Filho
Graduação em medicina Pela faculdade de medicina Presidente Antônio Carlos (Unitpac) Araguaína- TO
Estágio em cardiologia pela Fundação baiana de cardiologia FBC - salvador- BA
Pós- graduação em ecocardiografia pelo centro de ensino medico cetrus - São Paulo.

Tarcísio Esdras Araújo Moura
Graduação em Medicina pela Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba.
Especialização em Cardiologia Clinica. Real e Benemérita Associação Portuguesa de Beneficência SP (Beneficencia Portuguesa-SP)
Especialização Marca-passo / Arritmologia Clinica- (2016/2018) Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, IDPC, Sao Paulo, Brasil
Estágio em Eletrofisiologia Invasiva / Arritmologia Clínica - (2018 - 2018) Hospital do Coração - Associação do Sanatório Sírio (SP)

Acácio Silva Campos Filho
Graduação em Medicina pela Universidade de Pernambuco.
Especialização em Cardiologia Clínica pela Funcordis.
Especialização em ecorcardiografia pelo PROCAPE.

Felipe Rafael Pacheco de Souza
Graduação em Medicina pelo Centro Universitário do Pará;
Especialização em Cardiologia no Hospital do Coração do Pará;
Pós-graduação em Gestão em Saúde- Hospital Albert Einstein, HIAE-SP;
Coordenador do Serviço de Cardiologia da Policlínica Metropolitana, Belém-PA;
Coordenador do Serviço de Cardiologia do Hospital Pronto Socorro Roberto Macedo, Belém-PA.
Coordenador Médico do Centro de Especialidades em Saúde-CES, Belém-PA.
Coordenador do Serviço de Cardiologia- Clínica Inovar, Castanhal-PA.

Tatiana Goncalves Trezena Christino
Graduação em medicina pela Universidade Estácio de Sá
Especialização em Cardiologia pela Universidade Federal Fluminense
Cardiologista titulada pela Sociedade Brasileira de Cardiologia - SBC
Pós-graduação em Gestão Hospitalar pela Universidade Federal Fluminense
Especialização em Medicina do Trabalho pela Universidade Estácio de Sá
Médica da Saúde Ocupacional da Fapes

Darcio Andrade de Melo
Graduação em Medicina pela Universidad Privada del Valle. Revalidado pela UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
Residência em Clínica médica pela Fundação beneficente hospital cirurgia - Aracaju/SE
Médico clínico na ala vermelha da Urgência do HUSE.
Médico plantonista da UVA (UNIDADE CORONARIANA AVANÇADA) CARDIOLOGIA da Fundação Beneficente do Hospital Cirurgia
Médico plantonista em unidade de terapia intensiva do Hospital do coração.
Subinvestigador no CENTRO de PESQUISAS da Clínica do Coração Fábio Serra

Romero Gomes de Lima
Graduação em medicina pela Universidade Federal do Vale do São Francisco (UNIVASF) no ano de 2012.
Especialização em Cardiologia pelo Funcordis - Fundacao para Incentivo AO Ensino e Pesquisa da Cardiologia.
Pós-graduação em Ecocardiografia pela Escola Pernambuco de Ecocardiografia {ECOPE). Universidade Católica de Pernambuco.
Médico cardiologista plantonista na UTI cardiológica do Hospital Memorial de Petrolina.
Ecocardiografiata na clínica Cardiovida - Petrolina - PE.

Chefe do setor de Ergometria na Policlínica Regional de Juazeiro-BA
Cristiane Perlingeiro Cormack Ferraz
Graduação em Medicina pela Faculdade de Medicina de Campos
Especialização pelo Instituto de Pós-graduação Médica do Rio de Janeiro.
Coordenadora da Unidade Clínica-Cirúrgica do Hospital Unimed FERJ.

Robertha Zuffo Brito de Oliveira
Graduação em medicina pela Faculdade de Medicina de Itajuba-MG
Especialização em cardiologia pela Santa Casa de Belo Horizonte-MG
Médica concursada em cardiologia na Prefeitura Municipal de São José dos Campos - SP



INOVAÇÕES CARDIOVASCULARES: PESQUISA, DIAGNÓSTICO E TERAPIA VOL.2

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

epitaya Editora

ISBN: 978-85-94431-93-6