CARDIOLOGIA 360°

Claudina Mendes Horevicht
Gabriel Mendes Horevicht Laporte Mascarenhas
Larissa Marques Souza Horevicht

Organizadores



epitaya Editora

CARDIOLOGIA 360°

Claudina Mendes Horevicht
Gabriel Mendes Horevicht Laporte Mascarenhas
Larissa Marques Souza Horevicht
Organizadores



1ª Edição
Rio de Janeiro – RJ
2026

epitaya Editora

Epitaya Propriedade Intelectual Editora Ltda 1ª Edição - Copyright © 2026 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 DIAGRAMAÇÃO/ CAPA	Equipe MKT
REVISÃO	Autores

COMITÊ CIENTÍFICO

PESQUISADORES

Profa. Drª Kátia Eliane Santos Avelar
Profa. Drª Fabiana Ferreira Koopmans
Profa. Drª Maria Lelita Xavier
Profa. Drª Eluana Borges Leitão de Figueiredo
Profa. Drª Pauline Balabuch
Prof. Dr. Daniel da Silva Granadeiro
Prof. Dr. Rômulo Terminelis da Silva

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

C268 Cardiologia 360º [livro eletrônico] / organização de Claudina Mendes Horevicht, Gabriel Mendes Horevicht Laporte Mascarenhas, Larissa Marques Souza Horevicht. – 1. ed. – Rio de Janeiro, RJ: Editora Epitaya, 2026.

Formato: PDF
Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader
Modo de acesso: World Wide Web
ISBN 978-65-5132-041-5

1. Cardiologia. 2. Medicina – Doenças cardiovasculares. 3. Saúde – Cuidados clínicos. I. Horevicht, Claudina Mendes. II. Mascarenhas, Gabriel Mendes Horevicht Laporte. III. Horevicht, Larissa Marques Souza.

CDD 616.12

Elaborado por Maurício Amormino Júnior – CRB6/2422

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

APRESENTAÇÃO

A Cardiologia vive um dos períodos mais dinâmicos de sua história. Os avanços na compreensão dos mecanismos fisiopatológicos das doenças cardiovasculares, aliados ao desenvolvimento de novas tecnologias diagnósticas, terapias inovadoras, medicina de precisão e abordagens multidisciplinares, têm transformado profundamente a forma como prevenimos, diagnosticamos e tratamos os pacientes.

Nesse cenário de constante evolução, **Cardiologia 360°** surge como uma obra que busca oferecer uma visão abrangente, integrada e contemporânea da medicina cardiovascular. Reunindo especialistas de diferentes áreas de atuação, este livro apresenta temas de elevada relevância científica e clínica, contemplando desde os fundamentos fisiopatológicos das doenças cardiovasculares até as mais recentes estratégias terapêuticas e tecnológicas que moldam a prática médica atual.

A proposta da obra está refletida em seu próprio título. A expressão 360° simboliza uma abordagem completa da Cardiologia, permitindo ao leitor percorrer os diversos aspectos que compõem o cuidado cardiovascular moderno. Ao longo dos capítulos, são explorados temas relacionados à insuficiência cardíaca, hipertensão arterial, cardiologia cardiorrenal e cardiometabólica, genética cardiovascular, cardio-oncologia, cardiologia da mulher, transplante cardíaco, doenças valvares, cardiopatias congênitas, biomarcadores, terapias emergentes e medicina de precisão, entre muitos outros assuntos de grande impacto na assistência e na pesquisa.

Mais do que uma coletânea de atualizações, esta obra propõe uma reflexão sobre a integração do conhecimento científico em benefício do paciente. Os capítulos foram elaborados com rigor acadêmico, fundamentação baseada em evidências e foco na aplicabilidade clínica, oferecendo ao leitor uma visão atualizada dos desafios e das perspectivas da Cardiologia contemporânea.

A diversidade dos temas abordados reflete a complexidade crescente das doenças cardiovasculares e a necessidade de uma atuação cada vez mais interdisciplinar. A interação entre Cardiologia, Endocrinologia, Nefrologia, Oncologia, Genética, Medicina Materno-Fetal, Neurologia e outras áreas do conhecimento demonstra que o cuidado cardiovascular moderno exige uma compreensão ampla e conectada dos múltiplos fatores que influenciam a saúde do indivíduo.

Destinada a cardiologistas, clínicos, residentes, pesquisadores, docentes, estudantes de pós-graduação e profissionais da saúde interessados na área cardiovascular, esta obra constitui uma importante fonte de consulta, atualização e aprofundamento científico.

Ao reunir conhecimentos fundamentais, avanços tecnológicos e perspectivas inovadoras, Cardiologia 360° convida o leitor a explorar a Cardiologia sob uma perspectiva ampla, integrada e voltada para o futuro, acompanhando as transformações que vêm redefinindo os caminhos da medicina cardiovascular no século XXI.

Os Organizadores

SUMÁRIO

Capítulo 1.....15
EVOLUÇÃO DO TRATAMENTO NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA: DA FARMACOLOGIA CLÁSSICA À INOVAÇÃO TECNOLÓGICA
Erick Eannes Moura Bringel, Maria Adelina Roque Teixeira de Oliveira, João Vitor de Lima Martins, Mateus Oliveira de Almeida, Adriano Tomas Pataca, Ludmilla de Melo Ribeiro, Glauber Sousa Mendes Mota

Capítulo 2..... 33
IMPACTO DA APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO NA ORIGEM DA HIPERTENSÃO ARTERIAL SOB A PERSPECTIVA DO EIXO CARDIORRESPIRATÓRIO
Carlos Eduardo Silva Leão, André Maia de Oliveira, Lucas Vieira de Almeida, Rachel Cristine Vale da Silva, Maria Adelina Roque Teixeira de Oliveira, Messias Barbosa de Macedo

Capítulo 3.....57
PRECISÃO NA HIPERTENSÃO PULMONAR: DA RECONFIGURAÇÃO VASCULAR À INTERVENÇÃO TERAPÊUTICA
André Maia de Oliveira, Carlos Eduardo Silva Leão, Laiza Medeiros dos Anjos, Sebastião de Almeida e Silva Neto, Ícaro Nunes Galiaço, Renê Augusto Gonçalves e Silva, Camila Guerreiro Bentes

Capítulo 4.....84
ESTRATÉGIAS CLÍNICAS PARA O CONTROLE DA HIPERTENSÃO ARTERIAL E OTIMIZAÇÃO DO MANEJO DE COMORBIDADES ASSOCIADAS
André Rossanno Mendes Almeida, Henrique Nogueira Manhães, Rafael Rodrigues Coutinho, Carla Natrielli, Fábio Padilha de Moraes, Saulo Rodrigues Chaves, Edinelia Ferreira da Silva

Capítulo 5.....114
INFLUÊNCIA DO DECLÍNIO HORMONAL NO RISCO CARDIOVASCULAR E ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS NA MENOPAUSA
Yanquel Bazan Antezana, Leandro Araujo Prudente Freire, Tibério José Lopes de Alencar, André da Cunha Silva, Ivy Sales de Toledo, Ricardo Tirapelli Tanios

Capítulo 6.....134
TERAPIAS EMERGENTES E ESTRATÉGIAS DE MANEJO NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA AVANÇADA
Simone Silva Savero, Israel Lemos Barcelos Neto, Felipe Pereira dos Santos, Marcos Vinicius de Souza Martins, João Vitor de Lima Martins, Ernane Oliveira Rodrigues, Luís Felipe Lopes Corrêa, Glauber Sousa Mendes Mota, Camila Guerreiro Bentes

Capítulo 7.....148
ABORDAGEM FISIOPATOLÓGICA E CLÍNICA DOS DISTÚRBIOS HIPERTENSIVOS NA GESTAÇÃO: DA DISFUNÇÃO PLACENTÁRIA AO MANEJO TERAPÊUTICO
Andrew Carlo Chagas, Hugo Napoleão Cavalcanti Rolim, Rafael Furtado Bettio, Camila Ribeiro Moreira da Costa, Fabio Luis Grion, Thais Yanne Moreira Madeira

Capítulo 8.....167
ESTRATÉGIAS DE PERSONALIZAÇÃO NA TERAPIA MEDICAMENTOSA DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA
Eleonora Peixoto de Britto, Adriano Costa Alves Gama, Fernanda Faria Poiani Grossi Rocha, Maximiliano Ludemann, Fabio Luis Grion, Maicon Dionatan Lima Teles, Moises Santos de Sousa

Capítulo 9.....185
GESTÃO CLÍNICA E GENÔMICA DOS ANEURISMAS DA AORTA TORÁCICA
Larissa Marques Souza Horevicht, Carlos Pinto Garcia, Sebastião Olacy de Souza Júnior, André Fernandes Diniz, Bruna Francilene Silva Rodrigues, Reynaldo Losi Neto

Capítulo 10.....210
CARDIOTOXICIDADE E GESTÃO DO RISCO CARDIOVASCULAR NO PACIENTE ONCOLÓGICO
Claudina Mendes Horevicht, Humberto Conrado Pinheiro Dapieve, Renê Augusto Gonçalves e Silva, Camilla Kelly Pereira, Thiago Rabello Santos, Murilo Pavanello Rodrigues Moraes, Francywagner Silva Vargas

Capítulo 11.....237
FATORES CRÍTICOS NA RECUPERAÇÃO E REABILITAÇÃO DE PACIENTES PÓS-TRANSPLANTE CARDÍACO
Mara Flávia Mamedio Avallone, Adriano Rodrigues das Neves, Fernando Henrique Rocha Fontoura, Mayara Borges Lourenço de Sousa, Elaine Guimarães de Souza, Fábio Padilha de Moraes, Moises Santos de Sousa

Capítulo 12.....261
MANEJO AVANÇADO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL RESISTENTE: DA FENOTIPAGEM CLÍNICA ÀS INTERVENÇÕES TERAPÊUTICAS ATUAIS
Mariana Mendes Brandão

Capítulo 13.....284
AVANÇOS NO TRATAMENTO PERCUTÂNEO E MANEJO CLÍNICO DA INSUFICIÊNCIA TRICÚSPIDE
Airton Akira Yamase, Flávia Corrêa de Oliveira Lima, Messias Barbosa de Macedo, Eduardo Zukeran, Felipe Pereira dos Santos, Marcelo Monteiro Mota

Capítulo 14.....*302*
DESAFIOS DIAGNÓSTICOS E EVOLUÇÃO CLÍNICA NA CARDIOLOGIA DO EXERCÍCIO
Cássio Moreira Figueredo, Maria Cristina de Moraes Neves, Yan Lukas Rocha e Silva, Adriano Costa Alves Gama, Luana de Sousa Lima Rebouças, Silvania Cristina Fernandes Rocha, Gabriel Mendes Horevicht Laporte Mascarenhas

Capítulo 15.....*329*
PERSPECTIVAS ATUAIS E ABORDAGENS MULTIDIMENSIONAIS NO MANEJO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA
Mario Augusto Mariano, Andrio Portilho de Souza, Hugo Tadeu Metidieri, Thaísa Carolina Fornazeiro Abegão, Camila Menegazzo Marques, Monique Bandoli França Pereira, Mabel Alejandra Chinchilla Aliaga

Capítulo 16.....*348*
INTEGRAÇÃO DE ESTRATÉGIAS PRIMÁRIAS E SECUNDÁRIAS NA PREVENÇÃO CARDIOVASCULAR COM O OBJETIVO DE REDUZIR OS NÚMEROS DE MORBIMORTALIDADE GLOBAL
Anna Carolina Pereira Mares Guia Machado, Humberto Batista de Macedo Junior, Reynaldo Losi Neto, Camila Guerreiro Bentes, Nathalia Guimarães Cruz, Francywagner Silva Vargas, Marcelle Francine Bacega Gabure

Capítulo 17.....*367*
PREVENÇÃO E MANEJO DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA AGUDA: BASES FISIOPATOLÓGICAS E CONDUTAS ATUAIS
Flavia Maria Holanda Marques de Lira, Mabel Alejandra Chinchilla Aliaga, Rubens Maurício de Alencar, Israel Lemos Barcelos Neto, Felipe Ribeiro Benedito, André Maia de Oliveira

Capítulo 18.....*388*
REPERCUSSÕES MICRO E MACROVASCULARES E MANEJO CLÍNICO NO DIABETES MELLITUS
Letícia Alves Boni Fonseca, Eolo Morandi Júnior, Margarete de Oliveira Lima, Wayra Jeasmine Corico Chávez, Adriano Rodrigues das Neves, Sebastião Olacy de Souza Júnior, José David Costa Bitencourt

Capítulo 19.....*414*
COMPLEXIDADE GENÉTICA E PRECISÃO TERAPÊUTICA NAS CARDIOPATIAS CONGÊNITAS
Airton Akira Yamase, Elaine Guimarães de Souza, Marcelo Monteiro Mota, Victor Nassif Figueira, Leandro Araujo Prudente Freire, Thiago Rabello Santos, José David Costa Bitencourt

Capítulo 20.....445
FENOTIPAGEM E INVESTIGAÇÃO SISTEMÁTICA DAS ETIOLOGIAS ENDÓCRINAS NA HIPERTENSÃO ARTERIAL: DA TRIAGEM BIOQUÍMICA À TERAPIA DE PRECISÃO
Ivy Sales de Toledo, Armando Elias Chamma, Tibério José Lopes de Alencar, Armando Pereira Martins Filho, Gisela Correa Lara, Otávio Tenorio de Farias, Ney Carter do Carmo Borges Junior

Capítulo 21.....462
PIORA CLÍNICA NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA: IDENTIFICAÇÃO DE DESAFIOS E CONDUTAS TERAPÊUTICAS
Thasiely Moura Faria, Alessandra Maria de Araújo Mendes Rodrigues, Flaviane Milhomens Leite, Deborah Costa Lima de Araujo, Fernanda Faria Poiani Grossi Rocha, Marcos Mardocéu de Morais Lima

Capítulo 22.....481
CONDUTA CLÍNICA NAS CRISES HIPERTENSIVAS E FISIOPATOLOGIA DAS LESÕES AGUDAS EM ÓRGÃOS-ALVO
Gabriella Matioli Lira Correa, Anna Cecília Barcellos Torres, Iara Carvalho de Souza Novaes, Ricardo Tirapelli Tanios, Bruno Monteiro Ribeiro, Nathalia Rebouças Pereira, André Rossanno Mendes Almeida, Gabriel Mendes Horevicht Laporte Mascarenhas

Capítulo 23.....495
FISIOPATOLOGIA VASCULAR E CRITÉRIOS DE DECISÃO CLÍNICA NO IDOSO
Thiago Rabello Santos, Eleonora Peixoto de Britto, Marcos Mardocéu de Morais Lima, Wagner Fulvio Scabari, Adriano Tomas Pataca, Leandro Bernardes Rocha Araujo, André Fernandes Diniz

Capítulo 24.....519
PROTOCOLOS DE CUIDADO INTEGRAL NO MANEJO DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA EM ESTÁGIO AVANÇADO
Fernando Henrique Rocha Fontoura, Alex Ferreira da Silva, Flavio Azevedo do Nascimento, Monique Bandoli França Pereira, Talmon Leite Felix Monteiro, Margarete de Oliveira Lima

Capítulo 25.....541
INTERVENÇÕES NÃO FARMACOLÓGICAS NO MANEJO DA HIPERTENSÃO GERIÁTRICA E MODULAÇÃO DO ENVELHECIMENTO VASCULAR
Roberto Ferrari Junior, Antonio Heloisio Limeira Pinheiro, Isabela Martins Sgarbi Mancini, Beatriz Silvestre Knust, Gicivan Sousa Domingos, Orlando Adolfo Vargas Barba, Ney Carter do Carmo Borges Junior

Capítulo 26.....558
MECANISMOS HEMODINÂMICOS E ESTRATÉGIAS DE PRECISÃO NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA DE ALTO DÉBITO
Murilo Pavanello Rodrigues Moraes, Alexandre Augusto Paredes Selva, Francisco Antonio da Silveira Neto, Daniel Rodrigues Lustosa, Flávia Corrêa de Oliveira Lima, Maria Cristina de Moraes Neves

Capítulo 27.....*577*
MECANISMOS INFLAMATÓRIOS E DESFECHOS CARDIOVASCULARES NA DEPRESSÃO
Gabriel Mendes Horevicht Laporte Mascarenhas, Mara Flávia Mamedio Avallone, Vanessa Piazzi de Faria, Alessandra Maria de Araújo Mendes Rodrigues, Laiza Medeiros dos Anjos, Ruan Gabriel Reinaldo, Whanny Cristina dos Santos Albuquerque

Capítulo 28.....*597*
COMPLEXIDADE DIAGNÓSTICA E TERAPÊUTICA DA HIPERTENSÃO NA DOENÇA RENAL TERMINAL: DA GESTÃO VOLÊMICA À MODULAÇÃO NEURO-HUMORAL
Vanessa Sampaio Cardoso da Cunha, Beatriz Silvestre Knust, Jorge Alexandre de Araujo Peres, Antonio Heloisio Limeira Pinheiro, Helia Maria Rodrigues Silva, Paulo Victor Cabral Abreu, Emanuel Rodrigues Aguiar

Capítulo 29.....*613*
DIFERENÇAS FENOTÍPICAS E A PERSONALIZAÇÃO DO CUIDADO CARDIOVASCULAR ENTRE HOMENS E MULHERES
Laís Helena Oliveira Avelar, Deborah Costa Lima de Araujo, Maicon Dionatan Lima Teles, Roxana Lissette Rodriguez Olmos, Marcelle Francine Bacega Gabure, Diego dos Santos Bastos

Capítulo 30.....*634*
INSUFICIÊNCIA CARDÍACA COM FRAÇÃO DE EJEÇÃO PRESERVADA: FISIOPATOLOGIA, DIAGNÓSTICO E MANEJO ATUAL
Nathalia Guimarães Cruz, Simone Carvalho Simonini, Francisco Jhonatan Elias Figueiredo, Daniel Morelli Bufarah, Flavia Maria Holanda Marques de Lira, Maria Gabriela Inocente Vitório Brasil Campos

Capítulo 31.....*657*
BASES FISIOPATOLÓGICAS E IMPLICAÇÕES CLÍNICAS DOS BIOMARCADORES NA HEMATOLOGIA CARDIOVASCULAR
Ronnya Gerllane Roriz, Ernane Oliveira Rodrigues, Luiz Aurélio Braga Pereira, Thiago Rabello Santos, Alexandre Augusto Paredes Selva, Karina Brandão Patton

Capítulo 32.....*683*
INTEGRAÇÃO DA VELOCIDADE DA ONDA DE PULSO E DA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA NA AVALIAÇÃO DA RIGIDEZ VASCULAR
Lucas Rodrigues da Silva, Erick Eannes Moura Bringel, Maria Gabriela Inocente Vitório Brasil Campos, Yanquel Bazan Antezana, Adriana do Socorro da Cruz Tavares, Cássio Moreira Figueredo

Capítulo 33.....*697*
MODULAÇÃO NEURO-HORMONAL E TERAPIAS AVANÇADAS NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA COM FRAÇÃO DE EJEÇÃO REDUZIDA
Gabriel Mendes Horevicht Laporte Mascarenhas, André Maia de Oliveira, Nathalia Rebouças Pereira, Clara Maria Neira Sacaski, Flaviane Milhomens Leite, Juliana Baldo Nogueira

Capítulo 34.....*718*
AVANÇOS MOLECULARES NO HIPERALDOSTERONISMO PRIMÁRIO E SEU IMPACTO NA SAÚDE PÚBLICA CARDIOVASCULAR
Jorge Ferreira da Silva Júnior, Brena Pereira Batisti Parizotto, Rogerio Jorge Barbosa de Oliveira, Anna Freitas Cardoso Freire, Bruna Francilene Silva Rodrigues, Pedro de Souza Brito Neto, Emanuel Rodrigues Aguiar

Capítulo 35.....*733*
MECANISMOS MOLECULARES E DIRETRIZES CLÍNICAS NA DISFUNÇÃO CARDIORRENAL
Rommel Wallace Costa Reis, Daniel Rodrigues Lustosa, Luís Felipe Lopes Corrêa, Thaísa Carolina Fornazeiro Abegão, Luciana de Oliveira Fumian Brasil, Juliano Domingos de Oliveira

Capítulo 36.....*762*
SELEÇÃO DE RECEPTORES E INOVAÇÕES CIRÚRGICAS NO TRANSPLANTE CARDÍACO DE PRECISÃO
Clara Machado Rodrigues, Allan Christian Lima da Silva, Gabriella Matioli Lira Correa, Omar Fabio Rojas Ibanez, Flavio Azevedo do Nascimento, Marianne Brunini Buonfiglio

Capítulo 37.....*778*
ANÁLISE INTEGRATIVA DA DOENÇA DE CHAGAS E DINÂMICA DO TRYPANOSOMA CRUZI
Mariana Mendes Brandão, Daniel Morelli Bufarah, Ludmilla de Melo Ribeiro, Thais Yanne Moreira Madeira, José Roberto Guidio, Rogerio Jorge Barbosa de Oliveira

Capítulo 38.....*796*
FENOTIPAGEM HEMODINÂMICA E MECANISMOS METABÓLICOS NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CONTEMPORÂNEA
Gerson Barbosa do Nascimento, Amanda Laghi Sandoval Hamamoto, Orlando Adolfo Vargas Barba, Christiane de Paula Jued Moyses, Francisco Antonio da Silveira Neto, Mario Augusto Mariano

Capítulo 39.....*811*
MODULAÇÃO HEMODINÂMICA E PROTEÇÃO CARDIORRENAL POR MEIO DA AÇÃO DOS INIBIDORES DE SGLT2 E AGONISTAS DO RECEPTOR DE GLP-1
Jorge João dos Santos Castro Filho, Bruno Monteiro Ribeiro, Rommel Wallace Costa Reis, Anna Cecília Barcellos Torres, Henrique Nogueira Manhães, Pedro Evilazio de Souza Junior, Juliana Baldo Nogueira

Capítulo 40.....825
INIBIDORES DA ALDOSTERONA SINTASE COMO ESTRATÉGIA NA MODULAÇÃO HORMONAL E PROTEÇÃO DE ÓRGÃOS-ALVO
Mariana Mendes Brandão, Camila Guerreiro Bentes, Jorge Vinícius Costa Santos, Ronnya Gerllane Roriz, Anna Carolina Pereira Mares Guia Machado, Hugo Napoleão Cavalcanti Rolim, Pedro Henrique Leite Borges

Capítulo 41.....839
MECANISMOS MOLECULARES E MANEJO CARDIOVASCULAR NAS DOENÇAS AUTOIMUNES SISTÊMICAS
Clara Maria Neira Sacaski, Luciana de Oliveira Fumian Brasil, Thaís Arenas Dallagassa, Allan Christian Lima da Silva, Jorge Vinícius Costa Santos, Sebastião de Almeida e Silva Neto, Dioger Narciso Melhado Ramos

Capítulo 42.....859
PERFIL EPIDEMIOLÓGICO E CARGA SISTÊMICA DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA: DO DIAGNÓSTICO AO TRATAMENTO
Mateus Oliveira de Almeida, Tania Cristina Alves Zahlouth, Gicivan Sousa Domingos, Paulo Milad Sebba, Carulina Lafetá Prates Costa, Francisco Jhonatan Elias Figueiredo, Gabriele Gianfelice

Capítulo 43.....874
AVC COMO CONSEQUÊNCIA DE DOENÇAS CARDÍACAS
Claudina Mendes Horevicht, Giancarlo Gehlen Bregalda, Candice Gehlen Bregalda, Diego dos Santos Bastos, Dioger Narciso Melhado Ramos, Edinelia Ferreira da Silva, Gabriele Gianfelice

Capítulo 44.....883
DIFERENÇAS DE GÊNERO NA COEXISTÊNCIA ENTRE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA E FIBRILAÇÃO ATRIAL
Gabriel Mendes Horevicht Laporte Mascarenhas, Ana Cássia Silva de Oliveira, Gisela Correa Lara, Paulo Victor Cabral Abreu, Carolina Yamaguti Chaud, Marcos Vinicius de Souza Martins

Capítulo 45.....900
HEMODINÂMICA E INTERVENÇÃO CRÍTICA NO EDEMA PULMONAR CARDIOGÊNICO AGUDO
Amanda Laghi Sandoval Hamamoto, Jesus Napoleon Chacon, Lucas Vieira de Almeida, Tania Cristina Alves Zahlouth, Jorge João dos Santos Castro Filho, Rodrigo Ranulpho Miranda Santos, Gabriel Mendes Horevicht Laporte Mascarenhas

Capítulo 46.....*922*
IMPLEMENTAÇÃO DA FARMACOGENÔMICA NO TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO RUMO À MEDICINA DE PRECISÃO CARDIOVASCULAR
Gerson Barbosa do Nascimento, Anna Freitas Cardoso Freire, Ícaro Nunes Galiaço, Ritcheli Nayara Moraes de Carvalho, Brena Pereira Batisti Parizotto, Omar Fabio Rojas Ibanez, André Rossanno Mendes Almeida

Capítulo 47.....*939*
AVALIAÇÃO DA VARIABILIDADE DA PRESSÃO ARTERIAL E O PAPEL DOS BIOMARCADORES DIGITAIS NA PREVENÇÃO DO RISCO CARDIOVASCULAR
Victor Nassif Figueira, Camilla Kelly Pereira, José Roberto Guidio, Roxana Lissette Rodriguez Olmos, Hugo Tadeu Metidieri, Rachel Cristine Vale da Silva, Mônica Lucas Martins

Capítulo 48.....*953*
IMPACTO DAS COMORBIDADES NO MANEJO CLÍNICO DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CRÔNICA
Guilherme Leão da Silva, Armando Pereira Martins Filho, Javier Jesús Armenteros Vilaú, Rodrigo de Lemos Soares Patriota, Beatriz Cappatto da Silva, Otávio Tenorio de Farias, Andrey Luciano de Queiroz

Capítulo 49.....*974*
INOVAÇÃO EM DISPOSITIVOS CARDÍACOS E A EVOLUÇÃO NO MANEJO DA ENDOCARDITE INFECCIOSA
Adriana do Socorro Cruz Tavares, Sharon Bregalda, Thasiely Moura Faria, Max Steinert, Eolo Morandi Júnior, Fabiano Argeu de Morais Junior, Luiz Aurélio Braga Pereira

Capítulo 50.....*995*
IMPORTÂNCIA PROGNÓSTICA DA PRESSÃO ARTERIAL NOTURNA E AS DIRETRIZES ATUAIS DA EUROPEAN SOCIETY OF HYPERTENSION (ESH)
Camila Menegazzo Marques, Juliano Domingos de Oliveira, Ruan Gabriel Reinaldo, Andrio Portilho de Souza, Humberto Conrado Pinheiro Dapieve, Rafael Rodrigues Coutinho, Mônica Lucas Martins

Capítulo 51.....*1009*
LIMITAÇÕES E RISCOS NA TERAPIA FARMACOLÓGICA DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA: UMA ANÁLISE CRÍTICA
Armando Elias Chamma, Beatriz Cappatto da Silva, Joice Pereira Soares, Rodrigo Ranulpho Miranda Santos, Vanessa Piazzi de Faria, Paulo Milad Sebba, Andrey Luciano de Queiroz, Rodrigo Dourado Teles

Capítulo 52.....*1026*
RESPOSTAS AUTOIMUNES E REMODELAÇÃO VALVAR NA FEBRE REUMÁTICA
Rodrigo de Lemos Soares Patriota, Christiane de Paula Jued Moyses, Lucas Rodrigues da Silva, Talmon Leite Felix Monteiro, Yan Lukas Rocha e Silva, Jorge Ferreira da Silva Júnior, Rodrigo Dourado Teles

Capítulo 53.....*1049*
HOMEOSTASE CARDÍACA E PROTOCOLOS DE CUIDADO NA SAÚDE MATERNO-FETAL
Jorge Alexandre de Araujo Peres, Carulina Lafetá Prates Costa, Luana de Sousa Lima Rebouças, Simone Silva Savero, Ana Cássia Silva de Oliveira, Wayra Jeasmine Corico Chávez

Capítulo 54.....*1066*
IMPLICAÇÕES CLÍNICAS DA HIPERTENSÃO DO AVENTAL BRANCO E MASCARADA NAS DIFERENÇAS ENTRE AVALIAÇÕES DE CONSULTÓRIO E AMBULATORIAIS
Karina Brandão Patton, Camila Ribeiro Moreira da Costa, Rubens Maurício de Alencar, Andrew Carlo Chagas, Humberto Batista de Macedo Junior, Rafael Furtado Bettio, Maria Gabriela de Carvalho Gontijo Ghelli

Capítulo 55.....*1079*
INSUFICIÊNCIA CARDÍACA COM FRAÇÃO DE EJEÇÃO PRESERVADA EM PACIENTES ONCOLÓGICOS: DIAGNÓSTICO E PROGNÓSTICO
Claudina Mendes Horevicht, Ana Paula Ruthes, Guilherme Leão da Silva, Pedro de Souza Brito Neto, Carolina Casé Cardoso Matias Fontes, Fabiano Argeu de Morais Junior, Max Steinert

Capítulo 56.....*1098*
BIOMARCADORES URINÁRIOS E FENOTIPAGEM CARDIORRENAL: PERSONALIZAÇÃO DA TERAPIA NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA
Marianne Brunini Buonfiglio, Ana Raquel Braga Mourão, Thaís Arenas Dallagassa, Pedro Evilazio de Souza Junior, Carolina Azevedo Lobo, Maximiliano Ludemann

Capítulo 57.....*1116*
MECANISMOS MOLECULARES DA DISFUNÇÃO ENDOTELIAL COMO ESTÍMULO DA HIPERTENSÃO E ESTRATÉGIAS DE PROTEÇÃO VASCULAR
Iara Carvalho de Souza Novaes, Carla Natrielli, Laís Helena Oliveira Avelar, Saulo Rodrigues Chaves, André Rossanno Mendes Almeida, Wagner Fulvio Scabari, Maria Gabriela de Carvalho Gontijo Ghelli

Capítulo 58.....*1130*
NOVAS PERSPECTIVAS NA INIBIÇÃO DOS FATORES XI E XII E A EVOLUÇÃO DA ANTICOAGULAÇÃO
Letícia Alves Boni Fonseca, Carolina Yamaguti Chaud, Simone Carvalho Simonini, Ana Paula Ruthes, Joice Pereira Soares, Roberto Ferrari Junior

Capítulo 59.....*1154*
AGONISTAS DO RECEPTOR DE GLP-1 NA SÍNDROME CARDIORRENAL-METABÓLICA: TRATAMENTO DA OBESIDADE E INSUFICIÊNCIA CARDÍACA
Helia Maria Rodrigues Silva, André da Cunha Silva, Pedro Henrique Leite Borges, Carlos Pinto Garcia, Jesus Napoleon Chacon, Mayara Borges Lourenço de Sousa

Capítulo 60.....*1169*
DISFUNÇÃO ADIPOCITÁRIA E O RISCO CARDIOMETABÓLICO NA OBESIDADE
Silvania Cristina Fernandes Rocha, Carolina Casé Cardoso Matias Fontes, Leandro Bernardes Rocha Araujo, Ana Raquel Braga Mourão, Javier Jesús Armenteros Vilaú, Ritcheli Nayara Moraes de Carvalho

Capítulo 61.....*1202*
DIAGNÓSTICO E TERAPIA MULTIMODAL NAS NEOPLASIAS CARDÍACAS PRIMÁRIAS
Claudina Mendes Horevicht, Eduardo Zukeran, Alex Ferreira da Silva, Vanessa Sampaio Cardoso da Cunha, Larissa Marques Souza Horevicht, Gabriel Mendes Horevicht Laporte Mascarenhas, Whanny Cristina dos Santos Albuquerque

SOBRE OS ORGANIZADORES.....*1224*

SOBRE OS AUTORES.....*1225*

Publicação em capítulo de livro

A coletânea de artigos em livro digital visa democratizar o acesso dos pesquisadores brasileiros à publicação de suas pesquisas, teorias e métodos. A Editora Epitaya recebe os textos e após a revisão por pares, o material é publicado.

Todos os livros possuem registro de ISBN e os capítulos são registrados no DOI (Digital Object Identifier System).

Verifique os textos aceitos para publicação como capítulo de livro

- Trabalho apresentado em congresso internacional, nacional, regionais e/ou encontros de pesquisa;
- Trabalho de Conclusão de Curso / Monografia;
- Dissertação de Mestrado;
- Tese de Doutorado;
- Relatório de Pesquisa;
- Relatório de Pesquisa Pós-Doc;
- Artigo de Pesquisa original;
- Artigo de Revisão;
- Artigo de Opinião;
- Artigo de Relato de Experiência;
- Demais formatos, verificar com a assessoria editorial.

Para maiores informações, entre em contato!

contato@epitaya.com.br
www.epitaya.com.br
@epitaya
https://www.facebook.com/epitaya
(21) 98141-1708

CAPÍTULO 1

ARTIGO DE REVISÃO

EVOLUÇÃO DO TRATAMENTO NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA: DA FARMACOLOGIA CLÁSSICA À INOVAÇÃO TECNOLÓGICA

Autor Principal

Erick Eannes Moura Bringel

Coautores

Maria Adelina Roque Teixeira de Oliveira

João Vitor de Lima Martins

Mateus Oliveira de Almeida

Adriano Tomas Pataca

Ludmilla de Melo Ribeiro

Glauber Sousa Mendes Mota

Resumo A insuficiência cardíaca (IC) é hoje compreendida como uma patologia de proporções epidêmicas, exercendo impacto sobre aproximadamente 1% a 2% da população em escala global. Sua natureza é heterogênea, apresentando etiologias e fenótipos que variam consideravelmente entre os pacientes. O processo patológico inicia-se com uma lesão cardíaca, que desencadeia uma série de modulações em níveis celulares, estruturais e neuro-humorais, comprometendo as funções intra e intercelulares. Como resposta adaptativa, ocorre a ativação persistente dos sistemas simpatoadrenérgico e renina-angiotensina-aldosterona, o que culmina em sobrecarga de volume, taquicardia, dispneia e uma progressiva deterioração da integridade celular. Devido à inexistência de um sinal clínico patognomônico, a IC é identificada por um quadro sintomático decorrente da falência cardíaca contínua, podendo manifestar-se de maneira aguda ou crônica. O arsenal terapêutico contemporâneo engloba desde intervenções farmacológicas e o uso de dispositivos associados até procedimentos intervencionistas e cirurgias de estágio terminal. Atualmente, a evolução das terapias busca alcançar níveis mais elevados de precisão, segurança e eficácia. Diversas investigações científicas estão em curso para explorar diferentes patogêneses e etiologias, visando oferecer ao paciente com IC um cuidado multifacetado e verdadeiramente integrado.

Palavras-chave: Insuficiência Cardíaca; Insuficiência Cardíaca Diastólica; Insuficiência Cardíaca Sistólica; Doenças Cardiovasculares; Débito Cardíaco.

1. INTRODUÇÃO: DEFINIÇÕES E CLASSIFICAÇÕES CLÍNICAS

A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome clínica de alta complexidade que resulta em prejuízos estruturais ou funcionais, dificultando tanto o enchimento ventricular quanto a ejeção eficiente de sangue. Entre suas manifestações mais proeminentes, a dispneia e a fadiga limitam severamente a tolerância ao esforço físico, frequentemente acompanhadas de retenção hídrica, o que gera congestão pulmonar, esplâncnica ou edema periférico.

A classificação diagnóstica toma como referência a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) — definida pela relação entre o volume sistólico e o volume diastólico final. Com base nesse parâmetro, a IC é dividida em três categorias fundamentais: IC com fração de ejeção reduzida (ICFEr, FE ≤ 40%), IC com leve redução (ICFEmr, FE 41–49%) e IC com fração de ejeção preservada (ICFEp, FE ≥ 50%). Além do critério hemodinâmico, a gravidade da doença é estratificada em quatro classes funcionais, dependendo da intensidade dos sintomas durante a atividade física:

- Classe I: Ausência de limitações; a atividade física comum não provoca fadiga excessiva, palpitações ou dispneia.
- Classe II: Limitação leve; o paciente sente-se confortável em repouso, mas atividades rotineiras resultam em sintomas.
- Classe III: Limitação acentuada; embora confortável em repouso, qualquer atividade mínima desencadeia cansaço ou falta de ar.
- Classe IV: Incapacidade total; os sintomas estão presentes mesmo em repouso e qualquer esforço físico amplia o desconforto.

Estima-se que a IC afete hoje cerca de 60 milhões de pessoas mundialmente, tornando-se uma condição cada vez mais prevalente. O envelhecimento global da população deve elevar significativamente esses números, que já alcançam entre 1% e 3% da população adulta em regiões desenvolvidas como a América do Norte e a Europa. Apesar dos avanços no prognóstico, a mortalidade e a frequência de internações permanecem alarmantes, impondo custos elevados e crescentes aos sistemas de saúde.

A complexidade da IC reside em sua etiologia múltipla. Fatores como hipertensão, cardiopatia isquêmica, doenças valvulares e reumáticas, além de cardiomiopatias induzidas por quimioterapia ou abuso de álcool, são causas frequentes. Globalmente, a doença isquêmica do coração permanece como o principal fator desencadeante, enquanto a hipertensão apresenta maior relevância em regiões como o continente africano.

2. EPIDEMIOLOGIA: PREVALÊNCIA E DESAFIOS GLOBAIS

A compilação de dados globais sobre a IC enfrenta obstáculos devido às diferentes definições de casos e métodos de codificação regional. Frequentemente, a Classificação Internacional de Doenças (CID) posiciona a IC como uma condição intermediária, e não como a causa primária de óbito, o que dificulta a análise de mortalidade. Dados do *Global Burden of Disease* (GBD) de 2010 apontaram cerca de 37,7 milhões de casos no mundo, mas informações específicas sobre a incidência de insuficiência cardíaca aguda (ICA) ainda são escassas.

A pressão sobre os sistemas hospitalares é evidente: nos Estados Unidos e na Europa, as internações anuais por IC superam 1 milhão de casos. A vasta maioria dessas admissões (mais de 90%) é motivada por sinais de acúmulo hídrico,

característicos da fase aguda. A taxa de reinternação é outro ponto crítico, com cerca de 24% dos pacientes retornando ao hospital em 30 dias e até 50% em 6 meses em alguns países europeus. Fatores como comorbidades mal controladas e aspectos psicossociais — incluindo depressão e isolamento social — elevam consideravelmente o risco de novos eventos e mortalidade.

3. FATORES DE RISCO E DISPARIDADES REGIONAIS

A distribuição dos fatores de risco para IC varia conforme o nível de desenvolvimento socioeconômico das regiões. Em países de alta renda, a doença isquêmica é responsável por mais de 50% das hospitalizações por ICA. Já na África subsaariana, essa correlação cai para menos de 10%, sendo a hipertensão (17% globalmente) e a cardiopatia reumática (muito comum no Leste Asiático e África) as principais causas da doença.

Na América Latina, a doença de Chagas continua sendo um fator etiológico importante, desencadeando IC em 10% a 28% dos pacientes infectados. Há também uma disparidade etária notável: em países com alto Índice de Desenvolvimento Humano (IDH), a idade média dos pacientes com ICA é superior a 75 anos, enquanto na América Latina e na África, os pacientes são frequentemente duas décadas mais jovens devido ao diagnóstico tardio e ao tratamento inadequado de doenças precursoras.

4. MORBIDADE E MORTALIDADE HOSPITALAR

A mortalidade intra-hospitalar por ICA gira em torno de 4% mundialmente. Entretanto, esse risco aumenta drasticamente após a alta, alcançando 10% entre 60 e 90 dias e chegando a 25-30% ao final de um ano. Curiosamente, a mortalidade mais alta é registrada em países com populações mais jovens, como a Índia e nações africanas. Preditores de óbito em 180 dias incluem pressão arterial sistólica fora das faixas fisiológicas, anemia, disfunção renal, presença de congestão severa (edema e estertores) e comorbidades como HIV e malignidades.

5. FISIOPATOLOGIA: MECANISMOS DE LESÃO E REMODELAMENTO

A ocorrência de uma condição estrutural ou funcional é pré-requisito para o desenvolvimento da ICA, seja ela fruto de um evento agudo, como o infarto, ou de patologias crônicas. Inicialmente, o organismo utiliza mecanismos adaptativos para manter a oferta de oxigênio aos tecidos, mas, com o tempo, essas respostas tornam-se prejudiciais, levando à congestão sistêmica e disfunção de múltiplos órgãos.

A ativação neuro-humoral após a lesão miocárdica é um marco central da doença. O estímulo contínuo dos sistemas adrenérgico e SRAA provoca a morte de cardiomiócitos e a hipertrofia das células remanescentes, resultando em fibrose e

na dilatação progressiva do ventrículo esquerdo — processo conhecido como remodelamento ventricular. Esse ciclo vicioso aumenta a demanda metabólica do coração e gera mais dano celular. Paralelamente, o estresse oxidativo estimula vias inflamatórias e apoptóticas, enquanto o desacoplamento do óxido nítrico sintase produz peroxinitrito, uma molécula capaz de danificar macromoléculas celulares essenciais.

6. TRATAMENTO DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA: ABORDAGENS MULTIDISCIPLINARES

O manejo da insuficiência cardíaca evoluiu para uma abordagem integrada que combina mudanças rigorosas no estilo de vida com terapias farmacológicas de ponta.

6.1 Intervenções não medicamentosas e gestão do estilo de vida

A base do cuidado de longo prazo visa a educação contínua do paciente. Mudanças no estilo de vida não são apenas coadjuvantes, mas fundamentais para a estabilização da doença. Recomenda-se uma dieta com restrição de sódio e a eliminação total do tabagismo, além da limitação severa do consumo de álcool e a prática regular de exercícios físicos supervisionados.

A integração do paciente em programas de reabilitação cardíaca, com o suporte de uma equipe multidisciplinar formada por médicos, enfermeiros e outros profissionais de saúde, demonstrou reduzir as taxas de hospitalização e melhorar a qualidade de vida. É essencial que o paciente seja capaz de reconhecer precocemente os sinais de alerta, como a piora da dispneia em atividades rotineiras, a redução da tolerância ao exercício e o ganho rápido de peso relacionado à retenção de líquidos. O monitoramento diário do peso corporal permite ajustes rápidos no regime diurético, conforme orientação profissional, prevenindo crises agudas.

6.2 Terapia farmacológica: desafios na inovação e implementação

O campo da terapêutica farmacológica para a ICA enfrentou um longo período sem grandes avanços aprovados. Desde a década de 1990, diversas drogas testadas, como agentes inotrópicos (levosimendan), vasodilatadores (serelaxina, nesiritide) e certos diuréticos (tolvaptan), apresentaram resultados inconclusivos em grandes estudos clínicos.

A eficácia do tratamento parece estar intimamente ligada ao tempo de intervenção. Estudos sugerem que a administração de agentes que melhorem a função cardíaca nas primeiras 6 horas após a chegada ao pronto-socorro pode prevenir a morte e o agravamento de lesões orgânicas. Entretanto, em casos em que já existem alterações irreversíveis nos órgãos devido a hipóxia ou hipoperfusão prolongada, essas drogas podem não ter o efeito desejado. Por isso, recomenda-se que as terapias testadas sejam iniciadas preferencialmente nas primeiras 48 horas.

Um dos maiores desafios atuais reside na definição dos desfechos primários de eficácia nos estudos científicos. Enquanto reguladores tradicionalmente buscam a melhora da sobrevivência, muitos especialistas argumentam que a melhora da morbidade deveria ser o foco principal de eficácia, deixando a mortalidade como um parâmetro de segurança. Novas frentes de pesquisa exploram moduladores da função endotelial via adrenomedulina e a inibição da enzima dipeptidil peptidase 3 (DPP3) para melhorar a estabilidade hemodinâmica.

Apesar dos novos estudos, dois obstáculos principais persistem: a dificuldade em implementar as doses corretas de terapias modificadoras da doença (como inibidores da ECA e betabloqueadores) na ICFEr e a ausência de medicamentos específicos aprovados para prevenir reinternações na ICFEp após a alta hospitalar. O uso de biomarcadores como peptídeos natriuréticos e troponinas auxilia na predição de risco, mas a intensificação da terapia baseada exclusivamente em atingir níveis baixos desses marcadores ainda carece de comprovação definitiva de benefício superior.

6.2.1 Intervenção medicamentosa direcionada para ICFEr

No contexto da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFEr), o foco primordial é o bloqueio das vias neuro-hormonais que impulsionam a progressão da doença. Os objetivos terapêuticos são claros: estabilização de sintomas, prevenção do remodelamento ventricular, redução da necessidade de internações e aumento da sobrevida.

Os medicamentos fundamentais para esse bloqueio incluem os inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), os betabloqueadores e os antagonistas da aldosterona. Uma inovação de grande impacto é a combinação de sacubitril e valsartana, que atua aumentando os níveis de peptídeos natriuréticos benéficos ao mesmo tempo em que bloqueia os receptores de angiotensina. Para que esses benefícios sejam plenamente atingidos, é necessária uma administração cuidadosa da dose a cada 2 a 4 semanas, desde que o paciente mantenha níveis estáveis de pressão arterial, frequência cardíaca e função renal.

6.2.1.1 Inibidores da ECA e antagonistas dos receptores da angiotensina

Os inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) são estabelecidos como a terapia de primeira linha para o tratamento da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFEr), bem como para pacientes com disfunção ventricular esquerda assintomática. Os dados clínicos consolidam sua importância ao registrar uma redução absoluta de 3,8% (equivalente a 20% de redução relativa) na taxa de mortalidade, além de apresentarem uma diminuição significativa na incidência de infarto do miocárdio e nas hospitalizações recorrentes por falência cardíaca. Os benefícios dessa classe terapêutica manifestam-se de forma precoce e são mantidos no longo prazo em pacientes de todas as faixas etárias.

Mecanisticamente, os inibidores da ECA atuam reduzindo os efeitos mal adaptativos resultantes da ativação crônica do sistema renina-angiotensina-

aldosterona (SRAA). Entre esses efeitos combatidos estão a retenção patológica de sódio e água, a vasoconstrição sistêmica e os processos de hipertrofia e fibrose miocárdica. Em contrapartida, os antagonistas dos receptores da angiotensina (BRAs) não demonstraram uma redução de mortalidade tão consistente em estudos comparativos. Por essa razão, os BRAs são categorizados como medicamentos de segunda escolha, sendo indicados predominantemente para indivíduos que apresentam intolerância clínica aos inibidores da ECA.

O protocolo de administração recomenda que o tratamento seja iniciado imediatamente após o diagnóstico, utilizando-se a menor dose possível. A progressão da dosagem deve ser ascendente, sendo recomendada quando a pressão arterial sistólica estiver em 90 mmHg ou superior. É fundamental que a titulação seja limitada pela presença de sintomas clínicos e não apenas pelos valores pressóricos aferidos. Caso o paciente apresente hipotensão sintomática, a conduta inicial deve ser a redução ou interrupção de outros vasodilatadores; se o paciente não estiver em estado de congestão, os diuréticos devem ser ajustados antes de considerar a redução da dose do inibidor da ECA.

Durante o manejo, uma redução de até 30% na taxa de filtração glomerular estimada é geralmente considerada aceitável pela literatura. No que tange aos eletrólitos, um leve aumento nos níveis de potássio pode ocorrer, mas a dose deve ser reduzida pela metade caso a concentração exceda 5,5 mmol/L. Em situações onde o fármaco induz tosse crônica — após a exclusão de outras causas como edema ou doença pulmonar — a substituição por um antagonista dos receptores da angiotensina é a conduta indicada.

6.2.1.2 Betabloqueadores: proteção adrenérgica e controle de ritmo

Os betabloqueadores são outro aspecto essencial da terapia de primeira linha para a ICFEr. Quando administrados de forma combinada aos inibidores da ECA, são responsáveis por uma redução absoluta de 4,3% na mortalidade por todas as causas (uma redução relativa de 24%), impactando também de forma positiva as taxas de internação em pacientes com ritmo sinusal. A ação farmacológica desses agentes reduz a demanda miocárdica de oxigênio, protege o coração contra eventos isquêmicos, possui propriedades antiarrítmicas e diminui drasticamente o risco de morte súbita cardíaca.

É importante que sejam utilizados apenas os betabloqueadores que comprovaram eficácia em estudos de insuficiência cardíaca: bisoprolol, carvedilol, succinato de metoprolol de liberação prolongada e, para pacientes com idade superior a 70 anos, o nebivolol. Todos os pacientes que se encontram clinicamente estáveis e em estado de euvolemia devem receber a prescrição após a estabilização com um inibidor da ECA.

Devido ao potencial de piora inicial dos sintomas de IC, a introdução deve ocorrer com a menor dose possível, sendo administrada gradualmente até a dose-alvo ou a máxima dose tolerada. Durante esse processo, a frequência cardíaca, a pressão arterial e a presença de sinais congestivos devem ser reavaliadas a cada alteração

de dosagem. Bloqueios atrioventriculares de segundo ou terceiro grau representam contraindicações formais. Nesses casos, a instalação de um marcapasso ou terapia de ressincronização pode ser necessária para viabilizar a continuação do tratamento.

Em relação a condições respiratórias, a asma é considerada uma contraindicação relativa, enquanto a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) exige avaliação com testes de função pulmonar. Na ausência de reversibilidade significativa das vias aéreas, o paciente geralmente tolera o medicamento. A dose deve ser revisada se a frequência cardíaca cair abaixo de 50 batimentos por minuto ou se houver deterioração clínica.

6.2.1.3 Antagonistas da aldosterona e modulação da fibrose

Estes agentes demonstraram melhoria na sobrevida em todo o espectro da ICFEr, com reduções de mortalidade que variam de 11% em quadros graves até benefícios significativos na ICFEmr e em pacientes pós-infarto. Eles atuam bloqueando os efeitos deletérios da ativação da aldosterona, que incluem a fibrose cardiovascular e a reabsorção inadequada de sódio e água.

Apesar de sua eficácia, são medicamentos frequentemente subutilizados na prática clínica. Devem ser adicionados ao esquema terapêutico em todos os pacientes que permanecem sintomáticos após o uso de inibidores da ECA e betabloqueadores. O risco de hipercalemia grave exige monitoramento rigoroso: o potássio sérico deve ser verificado uma semana após o início ou aumento da dose, seguido por avaliações mensais nos primeiros três meses e, posteriormente, a cada quatro meses. Em pacientes com diabetes ou insuficiência renal, a dose inicial deve ser reduzida à metade. No caso de desenvolvimento de ginecomastia em homens, a eplerenona é uma alternativa preferível à espironolactona.

6.2.1.4 A nova fronteira: sacubitril com valsartana

A combinação inovadora de sacubitril (um inibidor da neprilisina) com valsartana demonstrou superioridade ao enalapril, registrando uma redução absoluta de 4,7% na mortalidade cardiovascular e hospitalização por IC. O sacubitril inibe a degradação de peptídeos vasoativos, potencializando efeitos benéficos como a diurese e a vasodilatação, enquanto a valsartana bloqueia os receptores da angiotensina.

Este fármaco reduz de forma potente o tônus simpático e a fibrose miocárdica. Atualmente, sua indicação ocorre para pacientes estabilizados que permanecem sintomáticos com a terapia médica ideal. Um ponto crítico de segurança é a obrigatoriedade de um período de "washout" (limpeza) de 36 horas após a suspensão do inibidor da ECA antes de iniciar o sacubitril/valsartana, visando mitigar o risco de angioedema. Devido à sua potência, pode causar hipotensão inicial, o que geralmente se resolve com o ajuste de outros vasodilatadores ou redução temporária da dose inicial.

6.3 Recursos medicamentosos adjuvantes e de segunda escolha

Para pacientes que não toleram a terapia de primeira linha ou que necessitam de controle sintomático adicional, a terapêutica médica dispõe de outras opções fundamentais.

- **Diuréticos de Alça:** Utilizados pela maioria dos pacientes para o controle da congestão sistêmica, devem ser associados aos bloqueadores neuro-hormonais sempre que houver sobrecarga hídrica. O uso sinérgico com tiazídicos pode ser tentado em casos de edema periférico resistente, exigindo monitoramento rigoroso da função renal.
- **Ivabradina:** Com ação específica no nódulo sinusal, reduz a frequência cardíaca sem afetar a contratilidade ou a pressão arterial. É indicada como complemento quando a FEVE é < 35% e a frequência cardíaca permanece ≥ 77 bpm em ritmo sinusal.
- **Digoxina:** Atua como um inotrópico positivo fraco e aumenta o tônus vagal, sendo útil na redução de hospitalizações e no controle da frequência cardíaca na fibrilação atrial associada. Exige vigilância quanto à toxicidade, cujos sintomas incluem náuseas e sonolência.

6.3.1 Hidralazina e dinitrato de isossorbida

A combinação farmacológica composta pela hidralazina e pelo dinitrato de isossorbida representa uma alternativa terapêutica importante para perfis específicos de pacientes. A hidralazina, quando administrada em doses elevadas, atua primordialmente como um potente vasodilatador arterial. Por outro lado, o dinitrato de isossorbida exerce uma função predominantemente venodilatadora. Esta associação sinérgica pode ser empregada em conjunto com betabloqueadores em situações clínicas onde o paciente apresenta intolerância aos inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) ou aos antagonistas dos receptores da angiotensina (BRAs).

6.3.2 Terapia com dispositivos implantáveis

A evolução tecnológica permitiu a integração de dispositivos eletrônicos como parte essencial do manejo da insuficiência cardíaca crônica. O cardioversor desfibrilador implantável (CDI) deve ser criteriosamente considerado tanto para a prevenção primária quanto secundária de arritmias ventriculares potencialmente fatais. Sua indicação formal ocorre quando a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) se mantém em 35% ou menos, visando a redução do risco de morte súbita e da mortalidade por todas as causas.

Este dispositivo pode ser implantado de forma isolada ou em combinação com a terapia de ressincronização cardíaca (TRC), também conhecida como estimulação biventricular. A TRC é recomendada quando a duração do complexo QRS no eletrocardiograma (ECG) é igual ou superior a 130 milissegundos, apresentando uma morfologia característica de bloqueio de ramo esquerdo. A aplicação desta

tecnologia demonstra resultados robustos na redução da mortalidade, na diminuição das internações hospitalares e na melhora significativa dos sintomas relatados pelos pacientes.

6.4 Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp)

A insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp) constitui um desafio clínico distinto da ICFEr. Comparativamente, os pacientes que apresentam este fenótipo tendem a possuir idade mais avançada e são majoritariamente do sexo feminino. Além disso, há uma prevalência elevada de comorbidades associadas, tais como hipertensão arterial, fibrilação atrial, diabetes mellitus e obesidade. O mecanismo fisiopatológico subjacente é complexo, envolvendo provavelmente uma interação entre o aumento da rigidez miocárdica, processos anormais de relaxamento ventricular e o incremento da rigidez arterial.

Diferente do cenário da ICFEr, nenhum medicamento demonstrou de forma inequívoca a capacidade de melhorar a sobrevida global nesta população. Contudo, evidências recentes sugerem que o uso de antagonistas da aldosterona pode melhorar os resultados clínicos em determinados subconjuntos de pacientes. A combinação de sacubitril com valsartana também foi avaliada, apresentando benefícios em estudos de fase II.

O manejo terapêutico deve ser cauteloso, especialmente no uso de diuréticos, evitando-se a diurese excessiva. O foco estratégico do tratamento reside no controle rigoroso das condições concomitantes, com ênfase na hipertensão. A fibrilação atrial deve ser conduzida conforme as diretrizes vigentes, priorizando o controle da frequência e a anticoagulação, reservando-se o controle do ritmo para sintomas persistentes. Adicionalmente, devem ser abordadas a isquemia miocárdica, a obesidade e a anemia, enquanto o treinamento físico é incentivado para o aprimoramento da qualidade de vida.

7. CRITÉRIOS PARA SUSPENSÃO E TRANSIÇÃO DO TRATAMENTO

É comum observar melhoras expressivas nos sintomas após o início da terapia medicamentosa otimizada, levando muitos pacientes a um estado de aparente normalidade clínica. Em alguns casos, a FEVE pode inclusive retornar a níveis normais ou próximos do normal. Entretanto, é fundamental ressaltar que os medicamentos que conferem benefício comprovado de sobrevida, como os inibidores da ECA e os betabloqueadores, não devem ser interrompidos, sob o risco de recorrência da IC. Em contrapartida, fármacos como diuréticos e a digoxina (em pacientes com ritmo sinusal) podem ter suas doses reduzidas ou serem suspensos caso a estabilidade clínica se mantenha.

Quando os objetivos do tratamento são redirecionados para o controle de sintomas e cuidados paliativos, as terapias que melhoram a sintomatologia devem ser mantidas sempre que possível. Ajustes de dose podem ser necessários diante de quadros de hipotensão, disfunção renal ou distúrbios eletrolíticos. Medicamentos

como estatinas e a própria digoxina (se não houver fibrilação atrial) podem ser descontinuados. A desativação do CDI deve ser uma decisão compartilhada entre o especialista, o paciente em fase terminal e sua família, baseada em uma decisão informada de fim de vida. Em síntese, embora as terapias farmacológicas e intervencionistas reduzam os sintomas e melhorem a qualidade de vida, a prevenção da progressão da doença e a redução da carga financeira ainda demandam investigação contínua.

8. FARMACOVIGILÂNCIA: MEDICAMENTOS E SUBSTÂNCIAS A EVITAR

A segurança do paciente com IC depende também do reconhecimento de substâncias que podem exacerbar a síndrome. Anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), incluindo os inibidores seletivos da COX-2, devem ser rigorosamente evitados, pois promovem a retenção de sódio e água, além de comprometerem a função renal. Os bloqueadores dos canais de cálcio não diidropiridínicos, como o verapamil e o diltiazem, são contraindicados na ICFEr devido ao seu efeito inotrópico negativo.

Medicamentos antiarrítmicos (exceto amiodarona e betabloqueadores) e antidepressivos tricíclicos possuem potencial pró-arrítmico perigoso. Corticosteroides podem levar à retenção hídrica, enquanto a pioglitazona e certos inibidores da DPP-4 elevam o risco de descompensação. Interações com diuréticos não poupadores de potássio podem precipitar a toxicidade da digoxina, a qual também pode ter seus níveis séricos elevados pela amiodarona ou espironolactona. Por fim, terapias complementares como erva-de-são-joão e o consumo de suco de toranja devem ser evitados devido a potenciais interações farmacológicas.

9. TRATAMENTOS EM POTENCIAL E INOVAÇÃO BIOTECNOLÓGICA

O campo da pesquisa cardiovascular busca incessantemente novas fronteiras para o reparo miocárdico.

9.1 Células-tronco e regeneração miocárdica

O uso de células-tronco visa estimular a cicatrização do músculo cardíaco lesionado. Diferentes linhagens, como células-tronco pluripotentes induzidas (iPSCs), embrionárias (ESCs) e células miogênicas do músculo esquelético, têm sido extensivamente estudadas. As iPSCs e ESCs destacam-se pela capacidade de autorrenovação e diferenciação em cardiomiócitos funcionais. Estudos em modelos animais demonstraram que o transplante dessas células pode melhorar a função cardíaca através de contribuições contráteis e efeitos tróficos, impedindo a dilatação ventricular e promovendo o acoplamento elétrico com o tecido nativo. Relatos clínicos iniciais já apontam para a viabilidade deste tratamento em humanos com IC isquêmica grave. Além disso, as células miogênicas esqueléticas

demonstram potencial para reduzir a fibrose intersticial e melhorar a capacidade regenerativa do coração comprometido.

9.2 Exossomos como mediadores de mensagens celulares

Os exossomos são nanovesículas que transportam biomoléculas essenciais, como lipídios e proteínas, desempenhando um papel crucial na comunicação intercelular. No sistema cardiovascular, modulam as funções de cardiomiócitos e fibroblastos. Verificou-se que as células-tronco exercem muitos de seus efeitos terapêuticos por meio dessas vesículas, protegendo o coração contra a apoptose, inflamação e fibrose. Devido ao seu tamanho nanométrico e membrana protetora, os exossomos possuem uma meia-vida circulante prolongada, podendo ser utilizados como veículos de liberação precisa de fármacos diretamente no miocárdio lesionado.

9.3 Engenharia de tecidos e biomateriais

Estratégias de engenharia de tecidos exploram a criação de estruturas funcionais in vitro para mitigar a escassez de doadores. Os remendos ou "patches" cardíacos de biomateriais visam substituir o miocárdio danificado, apresentando resultados promissores em modelos experimentais. Andaimes injetáveis através de cateteres também são pesquisados para promover a regeneração endógena e fornecer agentes terapêuticos como genes e fatores de crescimento. A bioimpressão 3D surge como uma técnica revolucionária, permitindo a fabricação de estruturas complexas como válvulas cardíacas e modelos ventriculares em escala neonatal.

9.4 Nanotecnologia e nanomedicina

A nanotecnologia aplica propriedades atômicas e moleculares para o diagnóstico e tratamento de precisão na cardiologia. Nanopartículas podem ser projetadas para identificar biomarcadores da IC em estágios iniciais com altíssima sensibilidade. Além disso, facilitam o transporte eficiente de moléculas terapêuticas e genes para tecidos doentes sem afetar células saudáveis. Experimentos demonstraram a viabilidade da transferência de genes via nanotecnologia para restaurar a expressão de proteínas como a S100A1, revertendo a disfunção contrátil em corações em falência.

REFERÊNCIAS

1. Mele D, Nardozza M, Ferrari R. Left ventricular ejection fraction and heart failure: an indissoluble marriage? Eur J Heart Fail. 2018;20(3):427–430.

2. Heidenreich PA, et al. 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(18):e895–e1032.

3. Becher PM, et al. An update on global epidemiology in heart failure. Eur Heart J. 2022;43(32):3005–3007.

4. Seferovic PM, et al. The heart failure association atlas: heart failure epidemiology and management statistics 2019. Eur J Heart Fail. 2021;23(6):906–914.

5. Cook C, et al. The annual global economic burden of heart failure. Int J Cardiol. 2014;171(3):368–376.

6. Savarese G, et al. Global burden of heart failure: A comprehensive and updated review of epidemiology. Cardiovasc Res. 2022;118:3272.

7. Hamo CE, et al. Heart failure risk associated with severity of modifiable heart failure risk factors: the aric study. J Am Heart Assoc. 2022;11(4):e021583.

8. Johansson I, et al. Health-related quality of life and mortality in heart failure: the global congestive heart failure study of 23.000 patients from 40 countries. Circulation. 2021;143(22):2129–2142.

9. Yandrapalli S, et al. Sex differences in heart failure hospitalization risk following acute myocardial infarction. Heart. 2021;107(20):1657–1663.

10. Dokainish H, et al. Global mortality variations in patients with heart failure: results from the international congestive heart failure (INTER-CHF) prospective cohort study. Lancet Glob Health. 2017;5(7):e665–e672.

11. Braunwald E. Heart failure. JACC Heart Fail. 2013;1(1):1–20.

12. Kameda K, et al. Correlation of oxidative stress with activity of matrix metalloproteinase in patients with coronary artery disease possible role for left ventricular remodelling. Eur Heart J. 2003;24(24):2180–2185.

13. Aimo A, et al. Oxidative stress and inflammation in the evolution of heart failure: from pathophysiology to therapeutic strategies. Eur J Prev Cardiol. 2020;27(5):494–510.

14. Burgoyne JR, et al. Redox signaling in cardiac physiology and pathology. Circ Res. 2012;111(8):1091–106.

15. Chen CA, et al. S-glutathionylation uncouples eNOS and regulates its cellular and vascular function. Nature. 2010;468(7327):1115–1118.

16. GBD 2017 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet. 2018;392:1736–1788.

17. Vos T, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet. 2012;380:2163–2196.

18. Mebazaa A, et al. Recommendations on pre-hospital and early hospital management of acute heart failure: a consensus paper from the Heart Failure

Association of the European Society of Cardiology, the European Society of Emergency Medicine and the Society of Academic Emergency Medicine–short version. Eur Heart J. 2015;36:1958–1966.

19. Ambrosy AP, et al. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from hospitalized heart failure registries. J Am Coll Cardiol. 2014;63:1123–1133.

20. Hamo CE, et al. A critical appraisal of short-term endpoints in acute heart failure clinical trials. J Card Fail. 2018;24:783–792.

21. Fudim M, et al. Aetiology, timing and clinical predictors of early vs. late readmission following index hospitalization for acute heart failure: insights from ASCEND–HF. Eur J Heart Fail. 2018;20:304–314.

22. Giamouzis G. et al. Hospitalization epidemic in patients with heart failure: risk factors, risk prediction, knowledge gaps, and future directions. J Card Fail. 2011;17:54–75.

23. Sokoreli I. et al. Prognostic value of psychosocial factors for first and recurrent hospitalizations and mortality in heart failure patients: insights from the OPERA–HF study. Eur J Heart Fail. 2018;20:689–696.

24. Dokainish H et al. Global mortality variations in patients with heart failure: results from the International Congestive Heart Failure (INTER-CHF) prospective cohort study. Lancet Glob Health. 2017:5:e665–e672.

25. Khatibzadeh S, Farzadfar F, Oliver J, Ezzati M, Moran A. Worldwide risk factors for heart failure: a systematic review and pooled analysis. Int J Cardiol. 2013;168:1186–1194.

26. Damasceno A, et al. The causes, treatment, and outcome of acute heart failure in 1006 Africans from 9 countries. Arch Intern Med. 2012;172:1386–1394.

27. Parada H, Carrasco HA, Añez N, Fuenmayor C, Inglessis I. Cardiac involvement is a constant finding in acute Chagas' disease: a clinical, parasitological and histopathological study. Int J Cardiol. 1997;60:49–54.

28. Bocchi EA. et al. Long-term prospective, randomized, controlled study using repetitive education at six-month intervals and monitoring for adherence in heart failure outpatients: the REMADHE trial. Circ Heart Fail. 2008;1:115–124.

29. Doval HC. et al. Randomised trial of low-dose amiodarone in severe congestive heart failure. Grupo de Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardiaca en Argentina (GESICA). Lancet. 1994;344:493–498.

30. Zühlke L, et al. Clinical outcomes in 3343 children and adults with rheumatic heart disease from 14 lowand middle-income countries: two-year follow-up of the global rheumatic heart disease registry (the REMEDY Study). Circulation. 2016;134:1456–1466.

31. Sliwa K, et al. Incidence and characteristics of newly diagnosed rheumatic heart disease in urban African adults: insights from the Heart of Soweto study. Eur Heart J. 2010;31:719–727.

32. Bauersachs J. 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.

33. Abraham WT, et al. Predictors of in-hospital mortality in patients hospitalized for heart failure: insights from the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF). J Am Coll Cardiol. 2008;52:347–356.

34. Sliwa K, et al. Readmission and death after an acute heart failure event: predictors and outcomes in sub-Saharan Africa: results from the THESUS-HF registry. Eur Heart J. 2013;34: 3151–3159.

35. Arrigo M, Parissis JT, Akiyama E, Mebazaa A. Understanding acute heart failure: pathophysiology and diagnosis. Eur Heart J Suppl. 2016;18:G11–G18.

36. Austin J, Williams R, Ross L, Moseley L, Hutchison S. Randomised controlled trial of cardiac rehabilitation in elderly patients with heart failure. Eur J Heart Fail. 2005;7:411–417.

37. McAlister FA, Stewart S, Ferrua S, McMurray JJ. Multidisciplinary strategies for the management of heart failure patients at high risk for admission: a systematic review of randomized trials. J Am Coll Cardiol 2004;44:810–819.

38. Teerlink JR, et al. Acute treatment with omecamtiv mecarbil to increase contractility in acute heart failure. J Am Coll Cardiol. 2016;67:1444–1455.

39. Packer M, et al. Effect of ularitide on cardiovascular mortality in acute heart failure. N Engl J Med. 2017;376:1956–1964.

40. Voors AA, et al. Adrenomedullin in heart failure: pathophysiology and therapeutic application. Eur J Heart Fail. 2019;21:163–171.

41. Deniau B, et al. Circulating dipeptidyl peptidase 3 is a myocardial depressant factor: dipeptidyl peptidase 3 inhibition rapidly and sustainably improves haemodynamics. Eur J Heart Fail. 2019;14,e0220866.

42. Takagi K, et al. Circulating dipeptidyl peptidase 3 and alteration in haemodynamics in cardiogenic shock: results from the OptimaCC trial. Eur J Heart Fail. 2019.

43. Troughton R, Felker GM, Januzzi JL. Natriuretic peptide-guided heart failure management. Eur Heart J. 2014;35:16–24.

44. Demissei BG et al. A multimarker multi-time point-based risk stratification strategy in acute heart failure: results from the RELAX-AHF trial. Eur J Heart Fail. 2017;19:1001–1010.

45. Flather MD, Yusuf S, Kober L, Pfeffer M, Hall A, Murray G, et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. Lancet. 2000;355:1575–1581.

46. Young JB, Dunlap ME, Pfeffer MA, Probstfield JL, Cohen-Solal A, Dietz R, et al. Mortality and morbidity reduction with candesartan in patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction: results of the CHARM low-left ventricular ejection fraction trials. Circulation. 2004;110:2618–2626.

47. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin receptor blocker valsartan in chronic heart failure. N Engl J Med. 2001;345:1667–1675.

48. Kotecha D, Manzano L, Krum H, Rosano G, Holmes J, Altman DG, et al. Effect of age and sex on efficacy and tolerability of β blockers in patients with heart failure with reduced ejection fraction: individual patient data meta-analysis. BMJ. 2016;353:i1855.

49. CIBIS Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial. Lancet 1999;353:9-13.

50. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. N Engl J Med. 1996;334:1349–1355.

51. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats AJ, Katus HA, Krum H, et al. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. Circulation. 2002;106:2194–2199.

52. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure. Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). Lancet. 1999;353:2001-2007.

53. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). Eur Heart J. 2005;26:215–225.

54. Hawkins NM, Virani S, Ceconi C. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: the challenges facing physicians and health services. Eur Heart J. 2013;34:2795–2807.

55. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. N Engl J Med. 1999;341:709–717.

56. Zannad F, McMurray JJ, Krum H; EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. N Engl J Med. 2011;364:11–21.

57. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez FA, Roniker B, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. N Engl J Med. 2003;348:1309–1321.

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

59. Ponikowski P. et al; Authors/Task Force Members; Document Reviewers. 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.

60. Cook S, Togni M, Schaub MC, Wenaweser P, Hess OM. High heart rate: a cardiovascular risk factor? Eur Heart J. 2006;27:2387–2393.

61. Swedberg K, Komajda M, Bohm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. Lancet. 2010;376:875–885.

62. Ambrosy AP, Butler J, Ahmed A, Vaduganathan M, van Veldhuisen DJ, Colucci WS, et al. The use of digoxin in patients with worsening chronic heart failure: reconsidering an old drug to reduce hospital admissions. J Am Coll Cardiol. 2014;63:1823–1832.

63. The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. N Engl J Med. 1997;336:525–533.

64. Rathore SS, Curtis JP, Wang Y, Bristow MR, Krumholz HM. Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. JAMA. 2003;289:871–878.

65. Pincus M. Management of digoxin toxicity. Aust Prescr. 2016;39:18–20.

66. Nanayakkara S, Kaye DM. Management of heart failure with preserved ejection fraction: a review. Clin Ther. 2015;37:2186–2198.

67. Pfeffer MA, Claggett B, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Clausell N, et al. Regional variation in patients and outcomes in the treatment of preserved cardiac function heart failure with an aldosterone antagonist (TOPCAT) trial. Circulation. 2015;131:34–42.

68. Solomon SD, Zile M, Pieske B, Voors A, Shah A, Kraigher-Krainer E, et al. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomized controlled trial. Lancet. 2012;380:1387–1395.

69. Hopper I, Samuel R, Hayward C, Tonkin A, Krum H. Can medications be safely withdrawn in patients with stable chronic heart failure? Systematic review and meta-analysis. J Card Fail. 2014;20:522–532.

70. Alhammed NJ, O'Donnell M, O'Donnell D, Mariani JA, Gould PA, McGavigan AD, et al. Cardiac implantable electronic devices and end-of-life care: an Australian perspective. Heart Lung Circ. 2016;25:814–819.

71. Page RL, O'Bryant CL, Cheng D, Dow TJ, Ky B, Stein CM, et al. Drugs that may cause or exacerbate heart failure: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2016;134:e32–69.

72. Rikhtegar R, et al. Stem cells as therapy for heart disease: iPSCs, ESCs, CSCs, and skeletal myoblasts. Biomed Pharmacother. 2019;109:304–313.

73. Zimmermann W-H, et al. Engineered heart tissue grafts improve systolic and diastolic function in infarcted rat hearts. Nat Med. 2006;12(4):452–458.

74. Menasche P, et al. Human embryonic stem cell-derived cardiac progenitors for severe heart failure treatment: first clinical case report. Eur Heart J. 2015;36(30):2011–2017.

75. Yoshida Y, Yamanaka S. Induced pluripotent stem cells 10 years later: For cardiac applications. Circ Res. 2017;120(12):1958–1968.

76. Hagege AA, et al. Skeletal myoblast transplantation in ischemic heart failure: long-term follow-up of the first phase I cohort of patients. Circulation. 2006;114(1):I108–113.

77. Pegtel DM, Gould SJ. Exosomes. Annu Rev Biochem. 2019;88:487–514.

78. Ibrahim A, Marban E. Exosomes: fundamental biology and roles in cardiovascular physiology. Annu Rev Physiol. 2016;78:67–83.

79. Jung JH, Fu X, Yang PC. Exosomes generated from iPSC -derivatives: new direction for stem cell therapy in human heart diseases. Circ Res. 2017;120(2):407–417.

80. Gao L, et al. Exosomes secreted by hiPSC-derived cardiac cells improve recovery from myocardial infarction in swine. Sci Trans Med. 2020.

81. de Abreu RC, et al. Native and bioengineered extracellular vesicles for cardiovascular therapeutics. Nat Rev Cardiol. 2020;17(11):685–697.

82. Sahoo S, Kariya T, Ishikawa K. Targeted delivery of therapeutic agents to the heart. Nat Rev Cardiol. 2021;18(6):389–399.

83. Wan Z, et al. Mononuclear phagocyte system blockade improves therapeutic exosome delivery to the myocardium. Theranostics. 2020;10(1):218–30.

84. Shafiee A, Atala A. Tissue engineering: toward a new era of medicine. Annu Rev Med. 2017;68:29–40.

85. Querdel E, et al. Human engineered heart tissue patches remuscularize the injured heart in a dose-dependent manner. Circulation. 2021;143(20):1991–2006.

86. Radisic M, Christman KL. Materials science and tissue engineering: repairing the heart. Mayo Clin Proc. 2013;88(8):884–98.

87. Lee A, et al. 3D bioprinting of collagen to rebuild components of the human heart. Science. 2019;365(6452):482–487.

88. Kim BYS, Rutka JT, Chan WCW. Nanomedicine. N Engl J Med. 2010;363(25):2434–2443.

89. Hajipour MJ, et al. Nanoscale technologies for prevention and treatment of heart failure: challenges and opportunities. Chem Rev. 2019;119(21):11352–11390.

90. Aslan K, Grell TA. Rapid and sensitive detection of troponin I in human whole blood samples by using silver nanoparticle films and microwave heating. Clin Chem. 2011;57(5):746–752.

91. Most P, et al. Cardiac adenoviral S100A1 gene delivery rescues failing myocardium. J Clin Investig. 2004;114(11):1550–1563.

92. Ruiz-Esparza GU, et al. A specifically designed nanoconstruct associates, internalizes, traffics in cardiovascular cells, and accumulates in failing myocardium: a new strategy for heart failure diagnostics and therapeutics. Eur J Heart Fail. 2016;18(2):169–178.

CAPÍTULO 2

ARTIGO DE REVISÃO

IMPACTO DA APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO NA ORIGEM DA HIPERTENSÃO ARTERIAL SOB A PERSPECTIVA DO EIXO CARDIORRESPIRATÓRIO

Autor Principal

Carlos Eduardo Silva Leão

Coautores

André Maia de Oliveira

Lucas Vieira de Almeida

Rachel Cristine Vale da Silva

Maria Adelina Roque Teixeira de Oliveira

Messias Barbosa de Macedo

Resumo A apneia obstrutiva do sono (AOS) se consolidou na literatura não apenas como um distúrbio do repouso, mas como uma patologia cardiovascular sistêmica de gravidade elevada. Caracterizada pela obstrução cíclica das vias aéreas superiores, a AOS desencadeia episódios de hipóxia intermitente que funcionam como um modelo de isquemia-reperfusão repetitiva. Esse fenômeno químico ativa intensamente os quimiorreceptores carotídeos, resultando em uma descarga simpática massiva e persistente que eleva a resistência vascular sistêmica mesmo durante a vigília. A relação entre a AOS e a hipertensão arterial sistêmica se configura como um eixo bidirecional, onde a gravidade respiratória exacerba os parâmetros pressóricos, tornando a AOS a causa secundária mais prevalente de hipertensão arterial resistente (HAR), atingindo cerca de 80% desta população em clínicas especializadas. Um marcador relevante dessa agressão cardiovascular é a interrupção do padrão circadiano de "imersão" ou *dipping*, no qual a pressão arterial permanece elevada durante a noite devido ao estresse simpático contínuo e aos microdespertares frequentes. Biologicamente, a AOS gera um surto de espécies reativas de oxigênio (EROs) que reduz a biodisponibilidade de óxido nítrico, promovendo rigidez arterial e inflamação sistêmica crônica. Além disso, a ativação anômala do sistema renina-angiotensina-aldosterona favorece a retenção hídrica e o deslocamento de fluidos para a região cervical durante o decúbito, o que reduz o diâmetro da via aérea e facilita o seu colapso. O diagnóstico por polissonografia permite quantificar essa severidade através do Índice de Apneia-Hipopneia (IAH), correlacionando a fragmentação do sono com o risco de eventos fatais. No campo terapêutico, o uso da pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP) interrompe a cascata de estresse oxidativo e restaurando o equilíbrio autonômico e o padrão *dipping*. Estratégias complementares incluem a perda de peso, intervenções cirúrgicas e o manejo farmacológico com antagonistas de mineralocorticoides para neutralizar o excesso de aldosterona.

Palavras-chave: Apneia obstrutiva do sono; Hipertensão arterial; Sistema nervoso simpático; Hipóxia intermitente; Doenças cardiovasculares.

1. ESTRUTURA CLÍNICA DA APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO: DEFINIÇÕES E EPIDEMIOLOGIA

A apneia obstrutiva do sono (AOS) é consolidada na literatura como um distúrbio crônico de natureza sistêmica e elevada prevalência, representada pela obstrução mecânica — parcial ou completa — das vias respiratórias superiores durante o repouso noturno. Este fenômeno ocorre devido ao comprometimento da patência da faringe, onde a falha dos músculos dilatadores em contrabalançar a pressão intratorácica negativa resulta em episódios cíclicos de cessação do fluxo aéreo. A interrupção respiratória desencadeia uma sequência de dessaturação de oxigênio hemoglobínico e hipercapnia transitória, forçando o indivíduo a microdespertares frequentes para restaurar o tônus muscular e a ventilação.

A magnitude epidemiológica da AOS revela uma disparidade de gênero significativa, afetando tradicionalmente de 2% a 4% da população masculina e aproximadamente 2% das mulheres em idade adulta. Porém, a prevalência apresenta uma trajetória ascendente em conformidade com o envelhecimento populacional e, principalmente, com a pandemia global de obesidade. O excesso de tecido adiposo, particularmente na região cervical, exerce uma compressão extrínseca sobre as estruturas das vias aéreas, reduzindo seu lúmen e aumentando a propensão ao colapso. Em pacientes com obesidade mórbida (IMC > 35 kg/m^2), a incidência de AOS atinge níveis alarmantes, sugerindo que o índice de massa corporal atua como um preditor direto da gravidade do distúrbio.

Além da obesidade, a etiologia da AOS envolve variáveis anatômicas e genéticas complexas. Estruturas como uma úvula proeminente, retrognatia (deslocamento posterior da mandíbula), macroglossia e a hipertrofia de tecidos linfoides aumentam a resistência à passagem do ar. A circunferência do pescoço surge como um marcador clínico objetivo, sendo valores superiores a 40 cm em mulheres e 42 cm em homens considerados indicadores de alto risco para a obstrução noturna. A influência hereditária também é reportada, sugerindo que a conformação craniofacial predisponente pode ser transmitida entre gerações, agravando o quadro quando associada a hábitos deletérios como o tabagismo e o consumo de álcool, que reduzem o tônus muscular faríngeo.

2. O EIXO BIDIRECIONAL ENTRE DISTÚRBIOS DO SONO E PRESSÃO ARTERIAL

A relação entre a AOS e a hipertensão arterial sistêmica pode ser considerada uma interação bidirecional em que a gravidade de uma patologia eleva os parâmetros da outra. Evidências epidemiológicas demonstram que pacientes diagnosticados com AOS apresentam uma probabilidade substancialmente maior de desenvolver hipertensão em comparação à população hígida. Esta correlação é medida com

precisão pelo Índice de Apneia-Hipopneia (IAH), que quantifica o número de eventos respiratórios por hora de sono. À medida que o IAH escala, observa-se um aumento proporcional na resistência vascular sistêmica e na severidade da hipertensão.

A AOS é reconhecida por órgãos internacionais, como o *Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure*, como uma das principais causas identificáveis de hipertensão arterial resistente (HAR). A HAR é definida pela persistência de níveis pressóricos elevados (> 140/90 mmHg) mesmo com o uso otimizado de três ou mais classes de anti-hipertensivos, incluindo obrigatoriamente um diurético. Em clínicas especializadas, a prevalência de AOS em pacientes com hipertensão resistente atinge a marca de 80%, consolidando o distúrbio respiratório como um fator de resistência farmacológica primordial.

A disparidade de gênero também se manifesta na apresentação clínica da hipertensão associada ao sono. Embora os homens sejam mais propensos a desenvolver AOS, as mulheres tendem a sofrer do distúrbio em idades mais avançadas, frequentemente após a menopausa, devido à redução dos hormônios sexuais como estrogênio e progesterona, que possuem efeito protetor sobre o impulso ventilatório. Em adultos jovens (idade inferior a 50 anos), a associação entre AOS e hipertensão é ainda mais significativa, sugerindo que o estresse fisiológico imposto pelas apneias em um sistema cardiovascular mais jovem precipita precocemente o remodelamento vascular. A Tabela 1 sintetiza as principais variáveis que predispõem ao colapso respiratório e os respectivos mecanismos de contribuição para a patogênese cardiovascular.

Tabela 1 – Fatores de risco para aos e suas implicações fisiopatológicas

Fator de Risco	**Descrição Clínica**	**Implicação Fisiopatológica Cardiovascular**
Obesidade (IMC > 35 kg/m^2)	Acúmulo de gordura perifaríngea e visceral.	Aumento da carga mecânica torácica e secreção de citocinas inflamatórias.
Circunferência do Pescoço	> 40 cm (mulheres) e > 42 cm (homens).	Estreitamento do lúmen das vias aéreas superiores e aumento da colapsabilidade.
Retrognatia / Macroglossia	Anomalias craniofaciais e	Obstrução anatômica direta e redução do espaço orofaríngeo.

Fator de Risco	Descrição Clínica	Implicação Fisiopatológica Cardiovascular
	volume lingual excessivo.	
Envelhecimento	Degeneração dos tecidos e perda de elasticidade.	Redução da sensibilidade de quimiorreceptores e desregulação neuronal respiratória.
Sexo Masculino	Predisposição hormonal e padrão de distribuição de gordura.	Ausência do estímulo ventilatório mediado pela progesterona e estrogênio.
Comorbidades (ICC / DRT)	Falência cardíaca e renal terminal.	Sobrecarga de volume e deslocamento rostral de fluidos para o pescoço durante o decúbito.

3. HIPÓXIA INTERMITENTE E A ESTRUTURA DO ESTRESSE SIMPÁTICO

O principal aspecto fisiopatológico que vincula a apneia obstrutiva do sono ao desenvolvimento da hipertensão arterial sistêmica reside na natureza cíclica e intermitente da hipóxia. Diferente da hipóxia contínua encontrada em grandes altitudes ou na doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), a hipóxia intermitente (HI) característica da AOS mimetiza um modelo de isquemia-reperfusão repetitiva. Durante o colapso das vias aéreas, a pressão parcial de oxigênio (PaO2) cai abruptamente, enquanto a pressão de dióxido de carbono (PaCO2) se eleva. Estes estímulos químicos são detectados pelos quimiorreceptores periféricos, situados principalmente nos corpos carotídeos, que enviam sinais aferentes intensos para os centros respiratórios e cardiovasculares no tronco encefálico.

A resposta imediata a essa sinalização consiste em uma descarga simpática massiva. O sistema nervoso simpático, ao ser ativado, promove uma vasoconstrição periférica intensa e um aumento na frequência cardíaca e na contratilidade miocárdica, mecanismos destinados a preservar a perfusão cerebral e cardíaca durante a asfixia temporária. Mas, na AOS, esse aumento da atividade simpática não se limita aos episódios de apneia. A exposição crônica à hipóxia intermitente induz uma sensibilização duradoura dos quimiorreceptores carotídeos, resultando em uma atividade nervosa simpática persistentemente

elevada mesmo durante o período de vigília, quando a respiração está normalizada. Esta hiperatividade tônica é um dos principais motivos para o estabelecimento da hipertensão fixa e para o remodelamento vascular adverso.

4. DESREGULAÇÃO DO RITMO CIRCADIANO PRESSÓRICO

Em condições fisiológicas normais, a pressão arterial segue um padrão circadiano caracterizado por uma redução de 10% a 20% nos níveis sistólicos e diastólicos durante o sono, fenômeno conhecido como "imersão" ou *dipping*. Este descenso pressórico noturno é essencial para o repouso do sistema cardiovascular e a proteção dos órgãos-alvo. Na apneia obstrutiva do sono, esse equilíbrio é severamente perturbado. As descargas simpáticas recorrentes e os microdespertares frequentes impedem a transição para estágios mais profundos do sono e sustentam níveis de catecolaminas elevados durante toda a noite.

Como consequência, os pacientes com AOS frequentemente apresentam o perfil de "não imersão" (*non-dipping*), onde a pressão arterial permanece elevada ou até mesmo aumenta durante o período noturno. A ausência do descenso fisiológico está diretamente associada a um pior prognóstico cardiovascular, apresentando correlação positiva com o aumento da massa do ventrículo esquerdo, disfunção renal e risco elevado de acidente vascular cerebral (AVC). A hipertensão noturna na AOS não é apenas um marcador de severidade do distúrbio respiratório, mas um mecanismo ativo de lesão endotelial contínua, uma vez que a vasculatura é submetida a um estresse hidrodinâmico ininterrupto nas 24 horas do dia.

5. DISFUNÇÃO ENDOTELIAL, ESTRESSE OXIDATIVO E INFLAMAÇÃO SISTÊMICA

A hipóxia intermitente atua como um potente gerador de espécies reativas de oxigênio (EROs) no nível mitocondrial. Durante o ciclo de desoxigenação e subsequente reoxigenação (ao fim da apneia), ocorre um surto de radicais livres que sobrecarrega os sistemas antioxidantes endógenos. Este estado de estresse oxidativo agride diretamente a camada endotelial das artérias, reduzindo a biodisponibilidade de óxido nítrico, o principal agente vasodilatador e protetor vascular. A perda da função endotelial resulta em uma vasculatura mais rígida, reativa e propensa a processos ateroscleróticos.

Paralelamente, a AOS desencadeia uma resposta inflamatória sistêmica crônica. A hipóxia ativa fatores de transcrição sensíveis ao oxigênio, como o fator induzido por hipóxia-1α (HIF-1α) e o fator nuclear kappa B (NF-κB), que coordenam a expressão de citocinas pró-inflamatórias (IL-6, TNF-α) e moléculas de adesão leucocitária. Este ambiente pró-inflamatório, somado à ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) induzida pela hipoperfusão renal transitória durante as apneias, consolida um ciclo vicioso de fibrose vascular e aumento da resistência periférica. A aldosterona, em particular, contribui para a retenção de sódio e edema da mucosa das vias aéreas, agravando a severidade da obstrução

respiratória. As principais vias fisiopatológicas e suas consequências clínicas para o sistema cardiovascular estão resumidas na Tabela 2.

Tabela 2 – Comparativo dos mecanismos de agressão cardiovascular na AOS

Mecanismo Fisiopatológico	Processo Biológico	Consequência Cardiovascular Direta
Hipóxia Intermitente (HI)	Ciclos de dessaturação e reoxigenação rápida.	Produção excessiva de radicais livres e dano mitocondrial.
Ativação Simpática Tônica	Sensibilização de quimiorreceptores carotídeos.	Hipertensão persistente na vigília e aumento da FC.
Estresse Oxidativo	Redução da biodisponibilidade de óxido nítrico.	Rigidez arterial e disfunção vasomotora endotelial.
Inflamação Sistêmica	Ativação de NF-κB e secreção de citocinas (TNF-α).	Aceleração da aterosclerose e remodelamento cardíaco.
Ativação do SRAA	Aumento da renina, angiotensina II e aldosterona.	Retenção hídrica, hipocalemia e hipertensão resistente.
Pressão Intratorácica Negativa	Esforço inspiratório contra a via aérea colapsada.	Aumento da pós-carga do VE e distensão atrial (risco de FA).

6. AVALIAÇÃO DA DINÂMICA RESPIRATÓRIA NOTURNA

O diagnóstico definitivo da apneia obstrutiva do sono requer uma avaliação objetiva e exaustiva da estrutura do sono e dos parâmetros ventilatórios, sendo a polissonografia de noite inteira o exame de referência. Este procedimento envolve o monitoramento simultâneo de múltiplas variáveis fisiológicas, permitindo a identificação exata da natureza, frequência e severidade dos eventos respiratórios. A análise é fundamentada no Índice de Apneia-Hipopneia (IAH), que consolida o

número de interrupções completas (apneias) ou parciais (hipopneias) do fluxo aéreo por hora de sono, correlacionando estes dados com a saturação periférica de oxigênio e a fragmentação do sono.

A sofisticação técnica da polissonografia reside na integração de sensores que captam o esforço toracoabdominal, o fluxo aéreo nasal/bucal e a atividade eletroencefalográfica (EEG). A distinção entre uma apneia obstrutiva e uma apneia central é fundamental para a conduta terapêutica: na AOS, o esforço respiratório persiste apesar da oclusão da via aérea, enquanto na forma central há uma ausência de estímulo ventilatório pelo sistema nervoso central. Conforme os critérios estabelecidos internacionalmente, a AOS é classificada como leve quando o IAH se situa entre 5 e 15 eventos por hora, moderada entre 15 e 30, e grave quando ultrapassa a marca de 30 episódios. Níveis elevados de IAH estão ligados a picos pressóricos noturnos severos e ao aumento da variabilidade da frequência cardíaca, indicadores precoces de dano cardiovascular estabelecido.

7. A SINERGIA ENTRE AOS E HIPERTENSÃO ARTERIAL RESISTENTE

A hipertensão arterial resistente representa um dos maiores desafios da cardiologia atual, definida pela incapacidade de atingir as metas pressóricas alvo mesmo com a administração otimizada de três ou mais classes de fármacos anti-hipertensivos. Nesse cenário, a AOS emerge como a causa secundária de hipertensão mais prevalente e um dos principais determinantes da falha terapêutica. A prevalência de distúrbios respiratórios obstrutivos em pacientes com HAR atinge níveis alarmantes, variando entre 70% e 80% em diversas coortes, o que sugere que a obstrução das vias aéreas atua como um motor contínuo de ativação neuro-hormonal que neutraliza o efeito dos medicamentos.

A resistência farmacológica na presença de AOS é sustentada pela hiperatividade simpática residual e pela ativação anômala do sistema renina-angiotensina-aldosterona. A hipóxia recorrente estimula a liberação de aldosterona, que promove a retenção de sódio e água, expandindo o volume intravascular e aumentando a rigidez arterial. Além disso, o excesso de aldosterona induz um processo de edema tecidual local nas vias aéreas superiores, criando um ciclo vicioso de agravamento da apneia e aumento das pressões de enchimento cardíaco. Por isso, em pacientes com dificuldade de controle pressórico, a investigação de AOS torna-se obrigatória, uma vez que o tratamento do distúrbio respiratório é frequentemente a chave para restaurar a sensibilidade aos fármacos anti-hipertensivos.

8. OBESIDADE CENTRAL E O DESLOCAMENTO DE FLUIDOS

A obesidade central, caracterizada pelo acúmulo de gordura visceral e abdominal, contribui para a patogênese da AOS e da hipertensão através de mecanismos que extrapolam a mera compressão mecânica. Um fenômeno fisiopatológico relevante

em pacientes obesos e hipertensos é o deslocamento de fluidos. Durante o período diurno em posição ortostática, ocorre um acúmulo de fluidos nas extremidades inferiores. Ao assumir a posição de decúbito dorsal para o sono, esse volume de fluido é redistribuído para a região cefálica e cervical.

Este deslocamento de fluidos aumenta o volume tecidual ao redor da faringe, reduzindo o diâmetro da via aérea e facilitando o seu colapso durante o relaxamento muscular do sono. Este processo é especialmente pronunciado em pacientes com insuficiência cardíaca ou doença renal crônica associada, onde a sobrecarga de volume é constante. A redução da capacidade residual funcional pulmonar, imposta pela pressão do abdômen obeso contra o diafragma, eleva a instabilidade ventilatória, tornando as quedas de saturação de oxigênio mais rápidas e profundas, o que por sua vez intensifica a resposta hipertensora simpática.

9. A INFLUÊNCIA DOS ESTEROIDES SEXUAIS E O IMPACTO DA MENOPAUSA

As disparidades de gênero na AOS são explicadas, em grande parte, pelo papel modulador dos hormônios sexuais no controle ventilatório e na distribuição da gordura corporal. A progesterona atua como um potente estimulante respiratório, aumentando a quimiossensibilidade e o tônus dos músculos dilatadores da faringe, enquanto o estrogênio auxilia na manutenção da complacência vascular. Estes fatores conferem às mulheres em idade fértil uma proteção relativa contra a gravidade da AOS e suas consequências hipertensivas.

Com a transição para o climatério e a menopausa, a queda abrupta nos níveis de esteroides sexuais resulta na perda desse efeito protetor. Observa-se um aumento significativo na incidência de AOS em mulheres pós-menopausa, igualando-se gradualmente ao risco observado nos homens. Além da redução do drive ventilatório, a menopausa promove uma mudança no padrão de distribuição de gordura, que deixa de ser predominantemente ginoide (quadris) para tornar-se androide (abdominal), favorecendo o colapso respiratório noturno. Este cenário ressalta a importância de uma abordagem diagnóstica sensível ao gênero, especialmente na avaliação de mulheres hipertensas na meia-idade. A classificação da severidade da AOS baseada no IAH e as respectivas manifestações hemodinâmicas esperadas são apresentadas na Tabela 3.

Tabela 3 – Critérios de gravidade da aos e correlação pressórica

Classificação da AOS	Índice de Apneia-Hipopneia (IAH)	Impacto Hemodinâmico e Risco Cardiovascular
Normal	< 5 eventos/hora	Pressão arterial dentro dos padrões circadianos normais (dipping).
Leve	5 – 15 eventos/hora	Início da variabilidade pressórica noturna; risco moderado de hipertensão primária.
Moderada	15 – 30 eventos/hora	Ativação simpática persistente na vigília; perfil pressórico non-dipping frequente.
Grave	> 30 eventos/hora	Risco elevado de hipertensão resistente; picos hipertensivos graves e arritmias noturnas.
Crítica	> 30 eventos/hora + dessaturação severa	Alta probabilidade de hipertrofia de ventrículo esquerdo e eventos coronarianos agudos.

10. PRESSÃO POSITIVA CONTÍNUA NAS VIAS AÉREAS (CPAP) COMO BARREIRA PNEUMÁTICA

A introdução da terapia com pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP) revolucionou o manejo da apneia obstrutiva do sono, consolidando-se como o tratamento de primeira escolha para pacientes com quadros moderados a graves. O mecanismo fundamental desta intervenção baseia-se na aplicação de um fluxo de ar constante através de uma interface nasal ou oronasal, que gera uma pressão transmural positiva capaz de superar a pressão de colapso da faringe. Isso impede a oclusão das vias aéreas superiores, garantindo a patência do lúmen respiratório durante todas as fases do sono e eliminando os ciclos de hipóxia e reoxigenação que alimentam a cascata hipertensiva.

A eficácia do CPAP na redução da pressão arterial é sustentada pela interrupção imediata dos mecanismos de agressão discutidos anteriormente. Ao estabilizar a saturação de oxigênio e prevenir os microdespertares, a terapia promove uma redução drástica na atividade nervosa simpática noturna e restaura a sensibilidade

dos barorreflexos. Estudos clínicos e meta-análises demonstram que o uso regular do CPAP resulta em uma redução média da pressão arterial sistêmica, com benefícios mais pronunciados na pressão arterial diastólica e no perfil pressórico noturno. Em pacientes com hipertensão resistente, a magnitude da queda tensional pode atingir níveis clinicamente significativos, auxiliando na redução da carga farmacológica e na prevenção de crises hipertensivas. A tabela a seguir organiza as principais modalidades de tratamento e os resultados esperados no controle da hipertensão arterial e saúde cardiovascular:

11. REDUÇÃO DO RISCO CARDIOVASCULAR E PROTEÇÃO DE ÓRGÃOS-ALVO

A correção dos eventos respiratórios através do CPAP exerce um efeito protetor sistêmico que transcende o controle numérico da pressão arterial. A estabilização do ambiente intratorácico reduz a pressão negativa gerada pelo esforço inspiratório ineficaz, o que diminui a pós-carga do ventrículo esquerdo e previne o estiramento atrial. Este processo é essencial para reduzir a incidência de arritmias cardíacas, particularmente a fibrilação atrial, que apresenta uma forte correlação etiológica com a AOS não tratada. A longo prazo, a redução da inflamação sistêmica e do estresse oxidativo promovida pela ventilação adequada desacelera a progressão da aterosclerose e melhora a função endotelial.

Evidências sugerem que a adesão rigorosa ao CPAP está associada a uma redução significativa no risco de eventos cardiovasculares maiores (MACE), incluindo infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral. A restauração do padrão de "imersão" (*dipping*) da pressão arterial durante o sono é um marcador de prognóstico favorável, indicando que o sistema cardiovascular recuperou sua capacidade de repouso noturno. Além disso, a melhora a qualidade do sono reduz a sonolência diurna excessiva e melhora a acuidade cognitiva, impactando positivamente na qualidade de vida e na redução de acidentes laborais e de trânsito, fatores que contribuem indiretamente para a saúde pública e longevidade do paciente.

12. DESAFIOS DE ADESÃO E ALTERNATIVAS INTERVENCIONISTAS

Apesar dos benefícios clínicos inquestionáveis, a eficácia do CPAP é severamente limitada pela taxa de adesão a longo prazo. A persistência terapêutica é influenciada por fatores como o desconforto da máscara, o ruído do dispositivo, a secura das mucosas e a dificuldade de exalação contra a pressão positiva. Dados indicam que uma parcela significativa de pacientes utiliza o dispositivo por menos de quatro horas por noite, limiar considerado mínimo para a obtenção de benefícios cardiovasculares plenos. A educação continuada do paciente, o ajuste da pressão (CPAP automático) e o suporte multidisciplinar são estratégias necessárias para aumentar a conformidade e garantir o sucesso do tratamento.

Para indivíduos que apresentam intolerância absoluta ao CPAP ou que possuem anomalias anatômicas específicas, as intervenções cirúrgicas e o uso de aparelhos intraorais de avanço mandibular surgem como alternativas viáveis. Procedimentos como a uvulopalatofaringoplastia e cirurgias de avanço maxilomandibular visam aumentar o espaço volumétrico das vias aéreas superiores. Em casos selecionados de obesidade mórbida, a cirurgia bariátrica demonstrou ser uma intervenção promissora, promovendo a remissão da AOS em uma proporção significativa de pacientes através da perda ponderal maciça e redução da gordura perifaríngea. Estas abordagens reforçam a importância de um plano terapêutico personalizado, que considere a anatomia, o fenótipo metabólico e as preferências do paciente. A Tabela 4 ilustra a comparação das diferentes intervenções terapêuticas disponíveis.

Tabela 4 – Comparativo de intervenções terapêuticas na AOS e seus impactos pressóricos

Modalidade Terapêutica	**Mecanismo de Ação Primário**	**Impacto na Pressão Arterial**	**Nível de Evidência / Adesão**
CPAP	Impede o colapso da via aérea.	Redução significativa (especialmente noturna).	Referência; Adesão variável.
Aparelho Intraoral	Avanço da mandíbula e língua para frente.	Redução leve a moderada.	Indicado para AOS leve/moderada; boa aceitação.
Cirurgia de Via Aérea	Remodelamento anatômico do trato respiratório.	Redução variável dependendo do sucesso técnico.	Reservado para casos anatômicos específicos.
Cirurgia Bariátrica	Redução da carga mecânica e inflamação visceral.	Redução drástica e potencial remissão da HAS.	Alto impacto metabólico e estrutural.

Modalidade Terapêutica	Mecanismo de Ação Primário	Impacto na Pressão Arterial	Nível de Evidência / Adesão
Higiene do Sono	Redução de álcool e sedativos; decúbito lateral.	Efeito adjuvante na variabilidade pressórica.	Fundamental como terapia complementar.
Perda de Peso (Clínica)	Redução do volume de tecidos moles cervicais.	Melhora gradual conforme redução do IMC.	Sustentabilidade a longo prazo é o desafio.

13. MANEJO FARMACOLÓGICO DA HIPERTENSÃO RESISTENTE NO CONTEXTO DA AOS

A abordagem terapêutica de pacientes que apresentam hipertensão arterial resistente (HAR) e apneia obstrutiva do sono exige uma estratégia que harmonize a proteção farmacológica com a correção do distúrbio ventilatório. A eficácia dos anti-hipertensivos convencionais é frequentemente comprometida pela ativação neuro-hormonal induzida pela hipóxia noturna. Nesse cenário, o uso de antagonistas do receptor de mineralocorticoide, como a espironolactona, demonstrou ser uma intervenção de alta performance. A justificativa para essa escolha fundamenta-se na capacidade da droga em neutralizar o excesso de aldosterona, que é um subproduto direto da ativação simpática e da hipoperfusão renal transitória durante os eventos de apneia.

A redução da retenção hidrossalina promovida pela espironolactona não apenas estabiliza a pressão arterial sistêmica, mas também diminui o edema tecidual nas vias aéreas superiores, reduzindo indiretamente a severidade do IAH. Além disso, a otimização da terapia medicamentosa deve ser sincronizada com o início do CPAP, uma vez que a correção da obstrução respiratória pode restaurar a sensibilidade dos receptores vasculares aos fármacos. É importante que o profissional monitore de perto os níveis de potássio e a função renal, especialmente em indivíduos com obesidade e diabetes associados, garantindo que o controle pressórico agressivo não resulte em iatrogenias eletrolíticas.

14. COORDENAÇÃO MULTIDISCIPLINAR NO SUCESSO TERAPÊUTICO

A complexidade sistêmica da AOS e suas repercussões na hipertensão arterial demandam um modelo de cuidado integrado, envolvendo cardiologistas, especialistas em medicina do sono, otorrinolaringologistas, nutricionistas e fisioterapeutas. A fragmentação do cuidado é um dos principais fatores que contribuem para o subdiagnóstico e para a baixa adesão ao tratamento. O papel do cardiologista é central na triagem inicial, devendo manter um alto índice de suspeição clínica para distúrbios do sono em todos os pacientes hipertensos que apresentem roncos, sonolência diurna ou obesidade central.

A intervenção nutricional e o suporte psicológico são essenciais para promover a perda de peso sustentada, que permanece como a única intervenção capaz de modificar a anatomia da via aérea de forma natural. A redução do tecido adiposo visceral impacta diretamente na redução da carga inflamatória sistêmica e na melhora do drive ventilatório. Paralelamente, a fisioterapia respiratória auxilia na adaptação às interfaces do CPAP e no fortalecimento da musculatura dilatadora da faringe em casos selecionados. Este sistema de cuidado compartilhado assegura que o paciente receba suporte em todas as frentes — mecânica, biológica e comportamental —, elevando as chances de remissão do quadro hipertensivo.

15. NOVAS TECNOLOGIAS E FARMACOTERAPIA PARA AOS

O horizonte da medicina do sono aponta para o desenvolvimento de soluções tecnológicas e farmacológicas que visam substituir ou complementar o uso do CPAP. Entre as inovações promissoras, destaca-se a estimulação do nervo hipoglosso através de dispositivos implantáveis, que promovem o avanço da língua e a abertura da via aérea durante a inspiração. Esta tecnologia oferece uma alternativa viável para pacientes com intolerância absoluta às máscaras de pressão positiva, apresentando resultados consistentes na redução do IAH e na estabilização hemodinâmica.

No campo da farmacologia, a pesquisa concentra-se em agentes que possam aumentar o tônus dos músculos dilatadores da faringe ou modular a quimiossensibilidade respiratória. Drogas que atuam nos receptores noradrenérgicos e muscarínicos estão sendo testadas para verificar sua capacidade de prevenir o colapso respiratório noturno sem a necessidade de equipamentos externos. Embora ainda em fase experimental ou de validação clínica, essas terapias sinalizam uma transição para uma abordagem mais personalizada, onde o fenótipo específico de cada paciente — seja ele predominantemente anatômico ou relacionado à instabilidade do controle ventilatório — determinará a melhor linha de tratamento.

16. A AOS COMO DETERMINANTE DE LONGEVIDADE

A análise das evidências demonstra que a apneia obstrutiva do sono não deve ser considerada um distúrbio isolado do sono, mas sim uma doença cardiovascular sistêmica de gravidade elevada. A relação entre hipóxia intermitente, hiperatividade simpática e hipertensão arterial sistêmica configura um estado de agressão contínua à rede vascular e ao miocárdio, acelerando o envelhecimento biológico e aumentando a vulnerabilidade a eventos fatais. O controle rigoroso da pressão arterial em pacientes apneicos é indissociável do tratamento da obstrução respiratória, exigindo uma visão holística do ciclo circadiano do indivíduo.

Com isso, é possível considerar que o diagnóstico precoce por meio da polissonografia e a implementação de terapias como o CPAP, associadas a mudanças no estilo de vida e manejo farmacológico de precisão, são estratégias fundamentais para mitigar a morbimortalidade cardiovascular. O futuro da onco-cardiologia e da saúde pública depende da integração da medicina do sono na prática clínica diária, reconhecendo o sono não apenas como um período de repouso, mas como um processo dinâmico e relevante para a homeostase tensional e a preservação da vida. A Tabela 5 sintetiza os parâmetros que devem ser monitorados para validar a eficácia da intervenção multidisciplinar.

Tabela 5 – Metas clínicas e marcadores de sucesso no tratamento da AOS

Parâmetro de Monitoramento	Meta Terapêutica Desejada	Significado Clínico do Sucesso
Índice de Apneia-Hipopneia (IAH)	< 5 eventos/hora com CPAP.	Normalização da ventilação e eliminação da hipóxia.
Pressão Arterial (MAPA 24h)	Restauração do padrão dipping (>10%).	Recuperação do repouso cardiovascular noturno.
Adesão ao CPAP	> 4 horas por noite em 70% dos dias.	Limiar mínimo para redução do risco cardiovascular.
Saturação de Oxigênio (SpO2)	Tempo abaixo de 90% reduzido ao mínimo.	Mitigação do estresse oxidativo e inflamação.

Parâmetro de Monitoramento	Meta Terapêutica Desejada	Significado Clínico do Sucesso
Escala de Sonolência de Epworth	< 10 pontos.	Melhora da funcionalidade diurna e segurança social.
Peso Corporal / Circunferência	Redução sustentada de 5% a 10% do peso.	Melhora da patência anatômica da via aérea.

REFERÊNCIAS

1. Qaseem A, Holty JEC, Owens DK, Dallas P, Starkey M, Shekelle P. Management of obstructive sleep apnea in adults: a clinical practice guideline from the American college of physicians. Ann Intern Med. 2013;159:471–83.

2. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. Seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. Hypertension. 2003;42:1206–52.

3. O'Connor GT, Caffo B, Newman AB, Quan SF, Rapoport DM, Redline S, et al. Prospective study of sleep-disordered breathing and hypertension: the sleep heart health study. Am J Respir Crit Care Med. 2009;179:1159–64.

4. Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. Am J Epidemiol. 2013;177:1006–14.

5. Lin CM, Davidson TM, Ancoli-Israel S. Gender differences in obstructive sleep apnea and treatment implications. Sleep Med Rev. 2008;12:481–96.

6. Haas DC, Foster GL, Nieto FJ, Redline S, Resnick HE, Robbins JA, et al. Age-dependent associations between sleep-disordered breathing and hypertension: importance of discriminating between systolic/diastolic hypertension and isolated systolic hypertension in the Sleep Heart Health Study. Circulation. 2005;111:614–21.

7. Walia HK, Li H, Rueschman M, Bhatt DL, Patel SR, Quan SF, et al. Association of severe obstructive sleep apnea and elevated blood pressure despite antihypertensive medication use. J Clin Sleep Med. 2014;10:835–43.

8. Pasha K, Towhiduzzaman M, Manwar A, Jahan MU. Resistant hypertension—An update. Mymensingh Med J. 2015;24:434–43.

9. Mokhlesi B, Hagen EW, Finn LA, Hla KM, Carter JR, Peppard PE. Obstructive sleep apnoea during REM sleep and incident non-dipping of nocturnal blood pressure: a longitudinal analysis of the Wisconsin sleep cohort. Thorax. 2015;70:1062.

10. Carey RM, Calhoun DA, Bakris GL, Brook RD, Daugherty SL, Dennison-Himmelfarb CR, et al. Resistant hypertension: detection, evaluation, and management: a scientific statement from the American Heart Association. Hypertension. 2018;72:e53–90.

11. Acelajado MC, Hughes ZH, Oparil S, Calhoun DA. Treatment of resistant and refractory hypertension. Circ Res. 2019;124:1061–70.

12. Persell SD. Prevalence of resistant hypertension in the United States, 2003–2008. Hypertension. 2011;57:1076–80.

13. Egan BM, Zhao Y, Axon RN, Brzezinski WA, Ferdinand KC. Uncontrolled and apparent treatment resistant hypertension in the United States, 1988 to 2008. Circulation. 2011;124:1046–58.

14. Carey RM, Sakhuja S, Calhoun DA, Whelton PK, Muntner P. Prevalence of apparent treatment-resistant hypertension in the United States. Hypertension. 2019;73:424–31.

15. Naseem R, Adam AM, Khan F, Dossal A, Khan I, Khan A, et al. Prevalence and characteristics of resistant hypertensive patients in an Asian population. Indian Heart J. 2017;69:442–6.

16. Muxfeldt ES, Margallo VS, Guimarães GM, Salles GF. Prevalence and associated factors of obstructive sleep apnea in patients with resistant hypertension. Am J Hypertens. 2014;27:1069–78.

17. Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, Tisler A, Tkacova R, Niroumand M, et al. High prevalence of unrecognized sleep apnea in drug-resistant hypertension. J Hypertens. 2001;19:2271–7.

18. Calhoun DA, Nishizaka MK, Zaman MA, Harding SM. Aldosterone excretion among subjects with resistant hypertension and symptoms of sleep apnea. Chest. 2004;125:112–7.

19. Gonçalves SC, Martinez D, Gus M, de Abreu-Silva EO, Bertoluci C, Dutra I, et al. Obstructive sleep apnea and resistant hypertension: a case-control study. Chest. 2007;132:1858–62.

20. Lavie P, Herer P, Hoffstein V. Obstructive sleep apnoea syndrome as a risk factor for hypertension: population study. BMJ. 2000;320:479–82.

21. Muxfeldt ES, Margallo V, Costa LM, Guimarães G, Cavalcante AH, Azevedo JC, et al. Effects of continuous positive airway pressure treatment on clinic and ambulatory blood pressures in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: a randomized controlled trial. Hypertension. 2015;65:736–42.

22. Thunström E, Manhem K, Rosengren A, Peker Y. Blood pressure response to losartan and continuous positive airway pressure in hypertension and obstructive sleep apnea. Am J Respir Crit Care Med. 2016;193:310–20.

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

24. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Shahar E, Samet JM, Redline S, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. JAMA. 2000;283:1829–36.

25. Appleton SL, Vakulin A, Martin SA, Lang CJ, Wittert GA, Taylor AW, et al. Hypertension is associated with undiagnosed OSA during rapid eye movement sleep. Chest. 2016;150:495–505.

26. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. Sleep 1999; 22: 667–689.

27. Ryan CM, Bradley TD. Pathogenesis of obstructive sleep apnea. J Appl Physiol 2005; 99: 2440–2450.

28. Li KK, Kushida C, Powell NB, Riley RW, Guilleminault C. Obstructive sleep apnea

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

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

JAMA 2004; 291: 2013–2016.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

43. Monahan KD, Leuenberger UA, Ray CA. Effect of repetitive hypoxic apnoeas on baroreflex function in humans. J Physiol. 2006;574(Pt 2):605–13.

44. Zhang J, Ma RC, Kong AP, So WY, Li AM, Lam SP, et al. Relationship of sleep quantity and quality with 24-hour urinary catecholamines and salivary awakening cortisol in healthy middleaged adults. Sleep. 2011;34(2):225–33.

45. Narkiewicz K, Montano N, Cogliati C, Van de Borne PJ, Dyken ME, Somers VK. Altered cardiovascular variability in obstructive sleep apnea. Circulation. 1998;98:1071–7.

46. Venkataraman S, Vungarala S, Covassin N, Somers VK. Sleep apnea, hypertension and the sympathetic nervous system in the adult population. J Clin Med. 2020;9(2):591.

47. Mokros Ł, Kuczyński W, Franczak Ł, Białasiewicz P. Morning diastolic blood pressure may be independently associated with severity of obstructive sleep apnea in nonhypertensive patients: a cross-sectional study. J Clin Sleep Med. 2017;13(7):905–10.

48. Hla KM, Young T, Finn L, Peppard PE, Szklo-Coxe M, Stubbs M. Longitudinal association of sleep-disordered breathing and nondipping of nocturnal blood pressure in the Wisconsin sleep chort study. Sleep. 2008;31(6):795–800.

49. Wang J, Yu W, Gao M, Zhang F, Gu C, Yu Y, et al. Impact of obstructive sleep apnea syndrome on endothelial function, arterial stiffening, and serum inflammatory markers: an updated meta-analysis and metaregression of 18 studies. J Am Heart Assoc. 2015;4(11): e002454.

50. Hoyos CM, Melehan KL, Liu PY, Grunstein RR, Phillips CL. Does obstructive sleep apnea cause endothelial dysfunction? A critical review of the literature. Sleep Med Rev. 2015;20:15–26.

51. Köklü E, Yüksel İÖ, Arslan Ş, Bayar N, Köklü F, Erkal Z, et al. Effects of carotid stenting on nocturnal nondipping phenomenon. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2015;24(9):2102–9.

52. Genta-Pereira DC, Furlan SF, Omote DQ, Giorgi DMA, Bortolotto LA, Lorenzi-Filho G, Drager LF. Nondipping blood pressure patterns predict obstructive sleep apnea in patients undergoing ambulatory blood pressure monitoring. Hypertension. 2018;72(4):979–85.

53. Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. Am J Epidemiol. 2013;177(9):1006–14.

54. Behan M, Wenninger JM. Sex steroidal hormones and respiratory control. Respir Physiol Neurobiol. 2008;164(1–2):213–21.

55. Galvan T, Camuso J, Sullivan K, Kim S, White D, Redline S, et al. Association of estradiol with sleep apnea in depressed perimenopausal and postmenopausal women: a preliminary study. Menopause. 2017;24(1):112–7.

56. Cooke PS, Nanjappa MK, Ko C, Prins GS, Hess RA. Estrogens in Male Physiology. Physiol Rev. 2017;97(3):995–1043.

57. Zabka AG, Mitchell GS, Behan M. Conversion from testosterone to estradiol is required to modulate respiratory long-term facilitation in male rats. J Physiol. 2006;576(3):903–12.

58. Mashaqi S, Gozal D. Obstructive sleep apnea and systemic hypertension: gut dysbiosis as the mediator? J Clin Sleep Med. 2019;15(10):1517–27.

59. Liu J, Li T, Wu H, Shi H, Bai J, Zhao W, et al. Lactobacillus rhamnosus GG strain mitigated the development of obstructive sleep apnea-induced hypertension in a high salt diet via regulating TMAO level and CD4+ T cell induced-type I inflammation. Biomed Pharmacother. 2019;112: 108580.

60. Ganesh BP, Nelson JW, Eskew JR, Ganesan A, Ajami NJ, Petrosino JF, et al. Prebiotics, probiotics, and acetate supplementation prevent hypertension in a model of obstructive sleep apnea. Hypertension. 2018;72(5):1141–50.

61. Wang J, Yu W, Gao M, Zhang F, Gu C, Yu Y, et al. Impact of obstructive sleep apnea syndrome on endothelial function, arterial stiffening, and serum inflammatory markers: an updated meta-analysis and metaregression of 18 studies. J Am Heart Assoc. 2015;4(11): e0024

62. Martinez CA, Kerr B, Jin C, Cistulli PA, Cook KM. Obstructive sleep apnea activates HIF-1 in a hypoxia dose-dependent manner in HCT116 colorectal carcinoma cells. Int J Mol Sci. 2019;20(2):445.

63. Nadeem R, Molnar J, Madbouly EM, Nida M, Aggarwal S, Sajid H, et al. Serum inflammatory markers in obstructive sleep apnea: a meta-analysis. J Clin Sleep Med. 2013;9(10):1003–12.

64. Pratt-Ubunama MN, Nishizaka MK, Boedefeld RL, Cofield SS, Harding SM, Calhoun DA. Plasma aldosterone is related to severity of obstructive sleep apnea in subjects with resistant hypertension. Chest. 2007;131(2):453–9.

65. Goodfriend TL, Calhoun DA. Resistant hypertension, obesity, sleep apnea, and aldosterone: theory and therapy. Hypertens. 2004;43(3):518–24.

66. Barbot M, Ceccato F, Scaroni C. The pathophysiology and treatment of hypertension in patients with Cushing's syndrome. Front Endocrinol (Lausanne). 2019;10:321.

67. Tang SCW, Lam B, Ku PP, Leung WS, Chu CM, Ho YW, et al. Alleviation of sleep apnea in patients with chronic renal failure by nocturnal cycler-assisted peritoneal dialysis compared with conventional continuous ambulatory peritoneal dialysis. J Am Soc Nephrol. 2006;17(9):2607–16.

68. Thunström E, Manhem K, Yucel-Lindberg T, Rosengren A, Lindberg C, Peker Y. Neuroendocrine and inflammatory responses to losartan and continuous positive airway pressure in patients with hypertension and obstructive sleep apnea. A randomized controlled trial. Ann Am Thorac Soc. 2016 Nov;13(11):2002–2011.

69. Varughese A, Nimkevych O, Uwaifo G. Hypercortisolism in obesity-associated hypertension. Curr Hypertens Rep. 2014;16(7):1–10.

70. Sert-Kuniyoshi F, Pusalavidyasagar S, Singh P, Somers V. Cardiovascular consequences of obstructive sleep apnoea. Indian J Med Res. 2010;131:196–205.

71. Kuniyoshi FH, Garcia-Touchard A, Gami AS, Romero-Corral A, Van der Walt C, Pusalavidyasagar S, et al. Day-night variation of acute myocardial infarction in obstructive sleep apnea. J Am Coll Cardiol. 2008;52:343–6.

72. Cuspidi C, Tadic M, Sala C, Gherbesi E, Grassi G, Mancia G. Targeting concentric left ventricular hypertrophy in obstructive sleep apnea syndrome. A meta-analysis of echocardiographic studies. Am J Hypertens. 2020;33(4):310–15.

73. Korcarz CE, Peppard PE, Young TB, Chapman CB, Hla KM, Barnet JH, et al. Effects of obstructive sleep apnea and obesity on cardiac remodeling: the Wisconsin sleep cohort study. Sleep. 2016;39(6):1187–95.

74. Hla KM, Young T, Hagen EW, Stein JH, Finn LA, Nieto FJ, et al. Coronary heart disease incidence in sleep disordered breathing: the Wisconsin sleep cohort study. Sleep. 2015;38(5):677–84.

75. Ozeke O, Ozer C, Gungor M, Celenk MK, Dincer H, Ilicin G. Chronic intermittent hypoxia caused by obstructive sleep apnea may play an important role in explaining the morbidity-mortality paradox of obesity. Med Hypotheses. 2011;76:61–3.

76. Neckar J, Ostadal B, Kolar F. Myocardial infarct size-limiting effect of chronic hypoxia persists for five weeks of normoxic recovery. Physiol Res. 2004;53:621–8.

77. Xu WQ, Yu Z, Xie Y, Huang GQ, Shu XH, Zhu Y, et al. Therapeutic effect of intermittent hypobaric hypoxia on myocardial infarction in rats. Basic Res Cardiol. 2011;106:329–42.

78. Eskandari D, Zou D, Grote L, Schneider H, Penzel T, Hedner J. Independent associations between arterial bicarbonate, apnea severity and hypertension in obstructive sleep apnea. Respir Res. 2017;18(1):1–9.

79. Hoff E, Zou D, Schiza S, Demir Y, Grote L, Bouloukaki I, et al. Carbonic anhydrase, obstructive sleep apnea and hypertension: effects of intervention. J Sleep Res. 2020;29(2).

80. Eskandari D, Zou D, Grote L, Hoff E, Hedner J. Acetazolamide reduces blood pressure and sleep-disordered breathing in patients with hypertension and obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. J Clin Sleep Med. 2018;14(3):309–17.

81. Shirasaki O, Yamashita S, Kawara S, Tagami K, Ishikawa J, Shimada K, Kario K. A new technique for detecting sleep apnea-related 'midnight' surge of blood pressure. Hypertens Res 2006; 29: 695–702.

82. Pimenta E, Calhoun DA. Resistant hypertension: incidence, prevalence, and prognosis. Circulation 2012; 125: 1594–1596.

83. Parati G, Ochoa JE, Bilo G, Mattaliano P, Salvi P, Kario K, Lombardi C. Obstructive sleep apnea syndrome as a cause of resistant hypertension. Hypertens Res 2014; 37: 601–613.

84. Calhoun DA, Nishizaka MK, Zaman MA, Harding SM. Aldosterone excretion among subjects with resistant hypertension and symptoms of sleep apnea. Chest 2004; 125: 112–117.

85. Ruttanaumpawan P, Nopmaneejumruslers C, Logan AG, Lazarescu A, Qian I, Bradley TD. Association between refractory hypertension and obstructive sleep apnea. J Hypertens 2009; 27: 1439–1445.

86. Lavie P, Hoffstein V. Sleep apnea syndrome: a possible contributing factor to resistant. Sleep 2001; 24: 721–725.

87. Grote L, Hedner J, Peter JH. Sleep-related breathing disorder is an independent risk factor for uncontrolled hypertension. J Hypertens 2000; 18: 679–685.

88. Dobrowolski P, Prejbisz A, Klisiewicz A, Florczak E, Rybicka J, Januszewicz A, Hoffman P. Determinants of concentric left ventricular hypertrophy in patients with resistant hypertension: RESIST-POL study. Hypertens Res 2015; 38: 545–550.

89. Gonzaga CC, Gaddam KK, Ahmed MI, Pimenta E, Thomas SJ, Harding SM, Oparil S, Cofield SS, Calhoun DA. Severity of obstructive sleep apnea is related to aldosterone status in subjects with resistant hypertension. J Clin Sleep Med 2010; 6: 363–368.

90. Gaddam KK, Nishizaka MK, Pratt-Ubunama MN, Pimenta E, Aban I, Oparil S, Calhoun DA. Characterization of resistant hypertension: association between resistant hypertension, aldosterone, and persistent intravascular volume expansion. Arch Intern Med 2008; 168: 1159–1164.

91. Friedman O, Bradley TD, Logan AG. Influence of lower body positive pressure on upper airway cross-sectional area in drug-resistant hypertension. Hypertension 2013; 61: 240–245.

92. Friedman O, Bradley TD, Chan CT, Parkes R, Logan AG. Relationship between overnight rostral fluid shift and obstructive sleep apnea in drug-resistant hypertension. Hypertension 2010; 56: 1077–1082.

93. Martinez-Garcia MA, Capote F, Campos-Rodriguez F, Lloberes P, de Atauri MJD, Somoza M, Masa JF, Gonzalez M, Sacristan L, Barbe F, Duran-Cantolla J, Aizpuru F, Manas E, Barreiro B, Mosteiro M, Cebrian JJ, de la Pena M, Garcia-Rio F, Maimo A,

Zapater J, Hernandez C, Grau SN, Montserrat JM. Effect of CPAP on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: the HIPARCO randomized clinical trial. JAMA 2013; 310: 2407–2415.

94. Gaddam K, Pimenta E, Thomas SJ, Cofield SS, Oparil S, Harding SM, Calhoun DA. Spironolactone reduces severity of obstructive sleep apnoea in patients with resistant hypertension: a preliminary report. J Hum Hypertens 2010; 24: 532–537.

95. Boggia J, Li Y, Thijs L, Hansen TW, Kikuya M, Bjorklund-Bodegard K, Richart T, Ohkubo T, Kuznetsova T, Torp-Pedersen C, Lind L, Ibsen H, Imai Y, Wang J, Sandoya E, O'Brien E, Staessen JA. Prognostic accuracy of day versus night ambulatory blood pressure: a cohort study. Lancet 2007; 370: 1219–1229.

96. Hoshide S, Kario K, Hoshide Y, Umeda Y, Hashimoto T, Kunii O, Ojima T, Shimada K. Associations between nondipping of nocturnal blood pressure decrease and cardiovascular target organ damage in strictly selected community-dwelling normotensives. Am J Hypertens 2003; 16: 434–438.

97. Loredo JS, Ancoli-Israel S, Dimsdale JE. Sleep quality and blood pressure dipping in obstructive sleep apnea. Am J Hypertens 2001; 14: 887–892.

98. Baguet JP, Levy P, Barone-Rochette G, Tamisier R, Pierre H, Peeters M, Mallion JM, Pepin JL. Masked hypertension in obstructive sleep apnea syndrome. J Hypertens 2008; 26: 885–892.

99. Drager LF, Diegues-Silva L, Diniz PM, Bortolotto LA, Pedrosa RP, Couto RB, Marcondes B, Giorgi DM, Lorenzi-Filho G, Krieger EM. Obstructive sleep apnea, masked hypertension, and arterial stiffness in men. Am J Hypertens 2010; 23: 249–254.

100. Osman AM, Carter SG, Carberry JC, Eckert DJ. Obstructive sleep apnea: current perspectives. Nat Sci Sleep. 2018;10:21–34.

101. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, Gozal D, Iber C, Kapur VK, et al. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM manual for the scoring of sleep and associated events. Deliberations of the sleep apnea definitions task force of the American academy of sleep medicine. J Clin Sleep Med. 2012;8(5):597–619.

102. Laratta CR, Ayas NT, Povitz M, Pendharkar SR. Diagnosis and treatment of obstructive sleep apnea in adults. CMAJ. 2017;189(48):E1481–8.

103. Lopez PP, Stefan B, Schulman CI, Byers PM. Prevalence of sleep apnea in morbidly obese patients who presented for weight loss surgery evaluation: more evidence for routine screening for obstructive sleep apnea before weight loss surgery. Am Surg. 2008;74(9):834–8.

104. Mokros Ł, Kuczyński W, Franczak Ł, Białasiewicz P. Morning diastolic blood pressure may be independently associated with severity of obstructive sleep apnea in nonhypertensive patients: a cross-sectional study. J Clin Sleep Med. 2017;13(7):905–10.

105. Behan M, Wenninger JM. Sex steroidal hormones and respiratory control. Respir Physiol Neurobiol. 2008;164(1–2):213–21.

106. Chung F, Yegneswaran B, Liao P, Chung SA, Vairavanathan S, Islam S, et al. STOP questionnaire: a tool to screen patients for obstructive sleep apnea. Anesth. 2008;108(5):812–21.

107. Chung F, Subramanyam R, Liao P, Sasaki E, Shapiro C, Sun Y. High STOP-BANG score indicates a high probability of obstructive sleep apnoea. Surv of Anesthesiol 2012;56(6).

108. Corral J, Sánchez-Quiroga MÁ, Carmona-Bernal C, Sánchez- Armengol Á, de la Torre AS, Durán-Cantolla J, et al. Conventional polysomnography is not necessary for the management of most patients with suspected obstructive sleep apnea. Noninferiority, randomized controlled trial. Am J Respir Crit Care Med. 2017;196(9):1181–90.

109. Wang N, Meng Z, Ding N, Chen W, Zhang X, Huang M, et al. Oxygen desaturation rate as a novel intermittent hypoxemia parameter in severe obstructive sleep apnea is strongly associated with hypertension. J Clin Sleep Med. 2020;16(7):1055–62.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

125. Rotenberg BW, Murariu D, Pang KP. Trends in CPAP adherence over twenty years of data collection: a flattened curve. J Otolaryngol Head Neck Surg 2016;45(1):43.

126. Barbe F, et al. Long-term effect of continuous positive airway pressure in hypertensive patients with sleep apnea. Am J Respir Crit Care Med 2010;181(7): 718–26.

127. Campos-Rodriguez F, et al. Long-term continuous positive airway pressure compliance in females with obstructive sleep apnoea. Eur Respir J 2013;42(5): 1255–62.

128. Baratta F, et al. Long-term prediction of adherence to continuous positive air pressure therapy for the treatment of moderate/severe obstructive sleep apnea syndrome. Sleep Med 2018;43:66–70.

129. Kang KT, et al. Effect of sleep surgery on blood pressure in adults with obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. Sleep Med Rev 2022;62: 101590.

130. Schiavon CA, et al. Three-year outcomes of bariatric surgery in patients with obesity and hypertension: a randomized clinical trial. Ann Intern Med 2020;173 (9):685–93.

131. Kent D, et al. Referral of adults with obstructive sleep apnea for surgical consultation: an American academy of sleep medicine systematic review, metaanalysis, and GRADE assessment. J Clin Sleep Med 2021;17(12):2507–31.

132. Jiang W, et al. Efficacy and safety of liraglutide in patients with type 2 diabetes mellitus and severe obstructive sleep apnea. Sleep Breath 2022.

CAPÍTULO 3

ARTIGO DE REVISÃO

PRECISÃO NA HIPERTENSÃO PULMONAR: DA RECONFIGURAÇÃO VASCULAR À INTERVENÇÃO TERAPÊUTICA

Autor Principal
André Maia de Oliveira

Coautores
Carlos Eduardo Silva Leão
Laiza Medeiros dos Anjos
Sebastião de Almeida e Silva Neto
Ícaro Nunes Galiaço
Renê Augusto Gonçalves e Silva
Camila Guerreiro Bentes

Resumo A hipertensão pulmonar (HP) passa por um estágio de redefinição clínica e fisiopatológica, deixando de ser vista como uma entidade patológica isolada para ser compreendida como um estado hemodinâmico complexo e multifatorial de prognóstico reservado. A mudança recente na definição diagnóstica, que agora estabelece o limiar de pressão média da artéria pulmonar superior a 20 mmHg, aferido obrigatoriamente por cateterismo cardíaco direito, reflete a urgência em identificar precocemente o processo de remodelação vascular que impõe uma pós-carga crítica ao ventrículo direito, uma câmara de baixa reserva muscular e complacência limitada. No centro biológico dessa patologia, a disfunção endotelial atua como fator primário da transformação vascular, causando um desequilíbrio entre substâncias vasodilatadoras e antiproliferativas, como o óxido nítrico e a prostaciclina, e a superexpressão de mediadores mitogênicos e vasoconstritores, principalmente a endotelina-1. Esse cenário molecular resulta em alterações estruturais profundas nas camadas íntima, média e adventícia das arteríolas pulmonares, resultando na proliferação celular descontrolada e na formação de lesões plexiformes que obstruem o lúmen vascular. A classificação atual em cinco grupos etiológicos fundamentais garante o sucesso terapêutico, distinguindo desde a raridade da hipertensão arterial pulmonar (Grupo 1) até as formas secundárias a doenças do coração esquerdo e patologias pulmonares, que representam a maior carga epidemiológica. A evolução das estratégias farmacológicas foi marcada pela transição disruptiva da monoterapia para a terapia combinada inicial *upfront*, sustentada por evidências como as do estudo AMBITION, que demonstrou reduções de até 50% no risco de falência clínica ao combater simultaneamente múltiplas vias de sinalização. Paralelamente, o manejo do Grupo 4 (tromboembólico crônico) consolidou intervenções como a tromboendarterectomia e a angioplastia por balão como caminhos para a cura ou controle hemodinâmico. O futuro da especialidade agora aponta para a medicina de precisão, onde a manipulação da via do TGF-beta através de fármacos como o sotatercept promete não apenas reduzir sintomas, mas reverter o remodelamento estrutural, proporcionando longevidade para pacientes que antes não tinham perspectivas definitivas.

Palavras-chave: Hipertensão pulmonar; Remodelação vascular; Insuficiência cardíaca direita; Vasodilatadores; Hemodinâmica.

1. ATUALIDADES HEMODINÂMICAS: DA MAGNITUDE SISTÊMICA À REDEFINIÇÃO DE LIMIARES

A hipertensão pulmonar (HP) não se configura como uma patologia isolada em sua origem, mas sim como um estado fisiopatológico e hemodinâmico convergente, resultante de várias condições clínicas que compartilham o aumento deletério da pressão na circulação pulmonar. Esta condição é definida pela elevação da pressão média da artéria pulmonar (PAPm), um parâmetro que atua como o principal condutor de estresse mecânico sobre o sistema cardiovascular direito.

Recentemente, a prática clínica e os consensos internacionais, apoiados em evidências sobre mortalidade e progressão da doença, atualizaram a definição diagnóstica de HP. O limiar hemodinâmico, anteriormente fixado em 25 mmHg, foi reduzido para uma PAPm superior a 20 mmHg, aferida obrigatoriamente por meio de cateterismo cardíaco direito em repouso. Esta mudança agora reconhece que pressões situadas na "zona cinzenta" anterior (entre 21 e 24 mmHg) já estão associadas a um risco aumentado de hospitalização e morte, indicando que o processo de remodelamento vascular pulmonar se inicia muito antes do que as diretrizes clássicas sugeriam.

A elevação tensional na artéria pulmonar impõe uma pós-carga excessiva e sustentada ao ventrículo direito (VD). Do ponto de vista anatômico e funcional, o VD é uma câmara de paredes delgadas, configurada para operar em um sistema de baixa pressão e alta complacência. Diferente do ventrículo esquerdo, que possui uma estrutura muscular forte para vencer a resistência periférica sistêmica, o VD carece de reserva muscular para lidar com aumentos pressóricos crônicos. Quando a resistência vascular pulmonar (RVP) ascende de forma progressiva, o VD entra em um ciclo de hipertrofia adaptativa inicial que, invariavelmente, evolui para uma dilatação mal-adaptativa e falência sistólica, caracterizando o desfecho clínico mais temido da doença.

2. SÍNTESE EPIDEMIOLÓGICA E CLASSIFICAÇÃO DE RISCO POR GRUPO ETIOLÓGICO

A Tabela 1 estratifica a magnitude da HP conforme a prevalência e o impacto na prática clínica hospitalar atual.

Grupo Clínico	Descrição Etiológica	Prevalência Estimada	Impacto no Sistema de Saúde
Grupo 1 (HAP)	Idiopática, hereditária, associada a colagenoses, HIV e esquistossomose.	Rara (15-50 casos/milhão).	Alto custo farmacológico; exige centros de referência.
Grupo 2 (HP-DCE)	Associada a doenças do coração esquerdo (ICFER, ICFEP, valvulopatias).	Extremamente comum; causa mais frequente de HP.	Alta taxa de readmissão hospitalar por congestão.
Grupo 3 (HP-DP)	Associada a doenças pulmonares (DPOC, fibrose) e hipóxia crônica.	Alta prevalência em tabagistas e populações de altitude.	Limitante para reabilitação pulmonar e qualidade de vida.
Grupo 4 (HPTEC)	Obstruções tromboembólicas crônicas da artéria pulmonar.	Baixa, mas frequentemente subdiagnosticada após TEP agudo.	Potencial curável; requer expertise cirúrgica complexa.
Grupo 5 (Multifatorial)	Mecanismos incertos (sarcoidose, anemia falciforme, doenças metabólicas).	Variável; dependente da patologia de base.	Manejo complexo e baixa evidência de terapias específicas.

A carga sintomática da hipertensão pulmonar reflete a incapacidade do sistema cardiovascular em manter um débito cardíaco adequado frente à obstrução ou ao estreitamento do leito vascular pulmonar. A dispneia progressiva aos esforços, frequentemente ignorada em estágios iniciais, evolui para uma fadiga crônica debilitante, refletindo a desoxigenação tecidual periférica. Em fases avançadas, a dor torácica e os episódios de síncope se manifestam como sinais de alarme de que a reserva funcional cardíaca foi exaurida, indicando que o ventrículo direito não consegue mais perfundir adequadamente nem a si mesmo, nem aos órgãos vitais durante o estresse físico. Portanto, a compreensão da HP exige que o profissional avalie além do pulmão, interpretando-a como uma falência sistêmica de interface cardiopulmonar.

3. ESTRUTURA CELULAR E REMODELAMENTO VASCULAR PULMONAR

A essência patogênica da hipertensão pulmonar reside em um processo de transformação estrutural profunda e progressiva das pequenas artérias pulmonares, conhecido como remodelamento vascular. Este fenômeno transcende a mera vasoconstrição funcional — que seria uma resposta aguda e reversível — para estabelecer alterações anatômicas permanentes e autossustentadas nas três camadas constituintes da parede vascular: a íntima, a média e a adventícia. A complexidade desta estrutura celular alterada resulta em um estreitamento crítico do lúmen, elevando exponencialmente a resistência vascular e, consequentemente, a carga de trabalho imposta ao ventrículo direito.

Na camada íntima, observa-se uma proliferação desregulada de células endoteliais, que perdem sua função homeostática e assumem um fenótipo pró-trombótico e mitogênico. Em estágios avançados, essa proliferação resulta na formação de lesões plexiformes — estruturas glomeruloides complexas compostas por canais vasculares desorganizados — que funcionam como referência histopatológica da gravidade da doença. Simultaneamente, a camada média sofre uma hipertrofia maciça devido à proliferação descontrolada das células musculares lisas, enquanto a adventícia apresenta um aumento na deposição de matriz extracelular e infiltração de fibroblastos, o que compromete a complacência do vaso e contribui para o enrijecimento arterial.

A disfunção endotelial atua como estímulo molecular primário dessa transformação. Em um estado de saúde vascular, o endotélio mantém um equilíbrio fino entre substâncias vasodilatadoras e antiproliferativas, como o óxido nítrico e a prostaciclina, e mediadores vasoconstritores e pró-mitogênicos, como a endotelina-1. Na hipertensão pulmonar, este equilíbrio é severamente perturbado em favor da proliferação tecidual e da oclusão vascular. Observa-se uma superexpressão patológica da endotelina-1 (ET-1), que não apenas promove a contração sustentada do vaso, mas também ativa cascatas intracelulares que estimulam a hipertrofia da camada média e a fibrose.

Paralelamente a esse excesso de estímulos vasoconstritores, ocorre uma redução drástica na biodisponibilidade de óxido nítrico e na produção de prostaciclina. A privação desses mensageiros retira da vasculatura seus principais mecanismos de defesa contra o remodelamento e a trombose *in situ*, criando um ambiente celular hostil que favorece a progressão ininterrupta da doença. Este cenário molecular justifica a necessidade de intervenções farmacológicas que não busquem apenas a dilatação do vaso, mas que tentem a reverter o estado proliferativo das células vasculares.

4. MEDIADORES MOLECULARES E ALTERAÇÕES ESTRUTURAIS NA VASCULOPATIA PULMONAR

A Tabela 2 disponibiliza informações sobre os principais mediadores químicos eas consequências celulares e teciduais observadas na HP.

Mediador Molecular	Status na HP	Alvo Celular Primário	Consequência Estrutural/Funcional
Endotelina-1 (ET-1)	Superexpressão	Receptores ETA e ETB	Vasoconstrição intensa e hipertrofia da camada média.
Óxido Nítrico (NO)	Deficiência	Guanilato Ciclase Solúvel (GCs)	Perda do relaxamento vascular e aumento da adesão plaquetária.
Prostaciclina (PGI2)	Redução	Receptor IP (AMPc)	Diminuição da proteção antiproliferativa e pró-trombótica.
TGF-beta / BMPR2	Disfunção	Células musculares lisas e endoteliais	Proliferação desordenada e formação de lesões plexiformes.
Matriz Extracelular	Deposição excessiva	Camada adventícia e interstício	Enrijecimento arterial (stiffness) e perda de complacência.

5. ESTRATIFICAÇÃO FENOTÍPICA E A TAXONOMIA DA HIPERTENSÃO PULMONAR

A organização da hipertensão pulmonar em grupos clínicos distintos é uma exigência fundamental para a precisão diagnóstica e a segurança terapêutica, dado que o tratamento eficaz para um fenótipo pode ser inútil ou até catastrófico para outro. Esta classificação em cinco grupos principais permite ao profissional identificar o *driver* fisiopatológico dominante e selecionar a estratégia de manejo mais adequada à etiologia de base.

O Grupo 1, denominado hipertensão arterial pulmonar (HAP), engloba as formas idiopáticas, hereditárias e aquelas associadas a condições sistêmicas específicas, como as doenças do tecido conjuntivo (notadamente a esclerodermia), a infecção pelo HIV e a hipertensão portal. Neste grupo, a patologia é intrínseca às pequenas

artérias pulmonares, e o foco terapêutico reside quase exclusivamente no uso de vasodilatadores pulmonares específicos que miram as vias da endotelina, do óxido nítrico e da prostaciclina.

Em contraste, o Grupo 2, decorrente de doenças do coração esquerdo, representa a forma mais prevalente de HP na prática clínica. Nestes pacientes, a elevação da pressão pulmonar é uma consequência retrógrada da congestão venosa passiva causada por insuficiência cardíaca (com fração de ejeção reduzida ou preservada) ou valvulopatias mitrais e aórticas. O manejo deste grupo baseia-se principalmente na otimização da função cardíaca esquerda, sendo o uso de drogas específicas da HAP muitas vezes contraindicado por poder aumentar a congestão pulmonar.

O Grupo 3 agrupa as formas de HP secundárias a doenças pulmonares crônicas, como a DPOC e as doenças intersticiais, além de distúrbios respiratórios do sono. Aqui, a hipóxia alveolar crônica atua como o principal gatilho para a vasoconstrição reflexa e a rarefação da vasculatura pulmonar. Já o Grupo 4 destaca-se pela hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC), uma entidade única por ser a única forma potencialmente curável através de intervenções mecânicas, como a tromboendarterectomia pulmonar. Por fim, o Grupo 5 reúne distúrbios sistêmicos complexos, como a sarcoidose e as anemias hemolíticas, onde múltiplos mecanismos inflamatórios e compressivos contribuem para a hipertensão pulmonar de maneira ainda não totalmente elucidada.

6. CRITÉRIOS ETIOLÓGICOS E MECANISMOS DOMINANTES POR GRUPO CLÍNICO

A Tabela 3 resume a taxonomia da HP, evidenciando as diferenças fundamentais entre as categorias clínicas.

Grupo Clínico	Categoria Principal	Exemplos de Etiologias	Mecanismo Fisiopatológico Dominante
Grupo 1	Arterial pulmonar (HAP)	Idiopática, esclerodermia, HIV, esquistossomose.	Vasculopatia proliferativa e lesões plexiformes.
Grupo 2	Doença cardíaca esquerda	ICFER, ICFEP, estenose mitral, valvulopatias.	Transmissão retrógrada e congestão venosa passiva.
Grupo 3	Doença pulmonar / hipóxia	DPOC, enfisema, fibrose, apneia do sono.	Vasoconstrição hipóxica e destruição capilar.

Grupo Clínico	Categoria Principal	Exemplos de Etiologias	Mecanismo Fisiopatológico Dominante
Grupo 4	Obstruções arteriais	Tromboembolismo crônico (HPTEC).	Obstrução mecânica por trombos fibróticos organizados.
Grupo 5	Mecanismos multifatoriais	Sarcoidose, anemia falciforme, doença de Gaucher.	Combinação de inflamação e compressão extrínseca.

7. O ECOCARDIOGRAMA TRANSTORÁCICO NO RASTREIO DIAGNÓSTICO

O diagnóstico oportuno da hipertensão pulmonar (HP) configura-se como um dos maiores desafios da propedêutica cardiovascular atual, devido à natureza insidiosa e inespecífica dos sintomas iniciais. A dispneia progressiva aos esforços e a fadiga crônica frequentemente mimetizam condições respiratórias primárias ou insuficiências cardíacas esquerdas incipientes, o que resulta em um hiato temporal deletério entre o início da remodelação vascular e a confirmação diagnóstica. Essa latência clínica compromete a oportunidade de intervenções que poderiam preservar a reserva funcional do ventrículo direito (VD).

Nesse cenário, o ecocardiograma transtorácico (ETT) se estabelece como um método de triagem fundamental e indispensável, oferecendo uma estimativa não invasiva da probabilidade clínica de HP. A aferição da pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP) é realizada através da análise Doppler do jato de regurgitação tricúspide. Ao aplicar a velocidade máxima deste jato à equação de Bernoulli simplificada e integrar a estimativa da pressão na aurícula direita — inferida pelo diâmetro e colapsabilidade da veia cava inferior —, é possível obter um indicativo numérico do estresse pressórico pulmonar.

Porém, a interpretação isolada dos valores pressóricos estimados pelo ETT exige um rigoroso senso crítico, uma vez que a PSAP pode sofrer variações significativas em função do estado volêmico, da frequência cardíaca e de limitações técnicas inerentes ao operador. A excelência diagnóstica exige que o ecocardiografista busque sinais morfológicos e funcionais indiretos de sobrecarga pressórica crônica sobre o coração direito. Achados como a dilatação das câmaras direitas, o achatamento do septo interventricular — que gera o sinal do "D" no eixo curto — e a redução da excursão sistólica do plano do anel tricúspide (TAPSE) são indicadores de que o VD está operando sob uma carga excessiva e começando a manifestar sinais de adaptação mal-adaptativa.

8. PARÂMETROS ECOCARDIOGRÁFICOS DE PROBABILIDADE PARA HP E DISFUNÇÃO DE VD

Os achados ecocardiográficos que orientam a progressão para a investigação invasiva são destaque na Tabela 4.

Parâmetro Avaliado	Achado Característico	Interpretação Clínica / Hemodinâmica
Velocidade de Regurgitação Tricúspide	> 2,8 a 3,4 m/s	Elevação da probabilidade de hipertensão pulmonar sistólica.
Configuração Septal	Sinal do "D" (achatamento do septo)	Sobrecarga de pressão e volume desviando o septo para a esquerda.
Função Longitudinal do VD	TAPSE < 17 mm	Redução da contratilidade longitudinal e falência incipiente do VD.
Dimensões Atriais	Área do átrio direito > 18 cm^2	Reflete o aumento das pressões de enchimento diastólico crônicas.
Veia Cava Inferior	Diâmetro > 21 mm com colapso < 50%	Indicador indireto de pressão atrial direita elevada e congestão sistêmica.

9. CATETERISMO CARDÍACO DIREITO

A transição da suspeição ecocardiográfica para a confirmação definitiva e a classificação fenotípica correta da HP depende, obrigatoriamente, da realização do cateterismo cardíaco direito (CCD). Este procedimento invasivo é a referência que permite a mensuração direta das pressões intracavitárias e vasculares, fornecendo a base objetiva para distinguir entre os perfis hemodinâmicos pré-capilar e pós-capilar. O rigor na aferição da pressão média da artéria pulmonar (PAPm) acima de 20 mmHg é o critério obrigatório para o diagnóstico.

A análise aprofundada das pressões exige a determinação precisa da pressão de oclusão da artéria pulmonar (POAP) e da resistência vascular pulmonar (RVP). Na HP pré-capilar — perfil característico dos Grupos 1, 3 e 4 —, a POAP permanece ≤

15 mmHg, enquanto a RVP apresenta-se ≥ 2 unidades Wood. Esses valores confirmam que a origem da hipertensão reside primariamente na vasculatura pulmonar arterial ou arteriolar, e não em pressões elevadas provenientes do coração esquerdo. Por outro lado, na HP pós-capilar (Grupo 2), a POAP é > 15 mmHg, evidenciando que a elevação da pressão pulmonar é um reflexo retrógrado de disfunções no ventrículo esquerdo ou nas válvulas esquerdas.

Além da fenotipagem inicial, o CCD desempenha um papel terapêutico preditivo fundamental através do teste de vasorreatividade aguda, especialmente em pacientes do Grupo 1. A administração de óxido nítrico inalatório visa identificar um subgrupo raro de pacientes respondedores, cujas arteríolas pulmonares ainda preservam uma capacidade de relaxamento significativa. Estes indivíduos apresentam uma redução substancial da PAPm sem queda do débito cardíaco e podem ser tratados com sucesso clínico duradouro utilizando bloqueadores de canais de cálcio em altas doses, uma abordagem substancialmente diferente do manejo farmacológico padrão.

10. DIFERENCIAÇÃO HEMODINÂMICA NO CATETERISMO CARDÍACO DIREITO

A Tabela 5 traz os valores de referência para a classificação precisa do perfil de hipertensão pulmonar.

Parâmetro Hemodinâmico	Valor de Referência	Significado e Direcionamento Clínico
PAP média (PAPm)	> 20 mmHg	Confirmação diagnóstica de hipertensão pulmonar.
POAP (Pressão de Oclusão)	≤ 15 mmHg	Perfil Pré-capilar (HAP, doença pulmonar, HPTEC).
POAP (Pressão de Oclusão)	> 15 mmHg	Perfil pós-capilar (doença do coração esquerdo).
RVP (Resistência Vascular)	≥ 2 Unidades Wood	Indicador de remodelamento vascular intrínseco significativo.
Saturação Venosa (SvO2)	> 65%	Reflete a adequação do débito cardíaco e oferta de oxigênio.

11. A ESTRUTURA DO PROGNÓSTICO: ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO E BIOMARCADORES DE ESTRESSE

Uma vez estabelecido o diagnóstico, a gestão moderna da HP fundamenta-se em uma estratificação de risco multiparamétrica, cujo objetivo é conduzir o paciente ao "estado de baixo risco". Este perfil clínico está associado a uma mortalidade anual inferior a 5%, representando o alvo terapêutico ideal. A avaliação é dinâmica e integra dados subjetivos e objetivos, permitindo que a intensidade do tratamento seja ajustada conforme a resposta biológica individual.

Dentro desta estrutura de avaliação, os níveis plasmáticos de peptídeos natriuréticos, especificamente o NT-proBNP, atuam como sentinelas bioquímicas do estresse miocárdico. O NT-proBNP é liberado pelas células musculares do ventrículo direito em resposta à distensão parietal e ao aumento das pressões de enchimento. Níveis persistentemente elevados ou que apresentam tendência de ascensão são indicadores potentes de deterioração hemodinâmica silenciosa e sinalizam a falha das estratégias terapêuticas vigentes, exigindo um escalonamento imediato da medicação.

Paralelamente à análise molecular, a capacidade funcional é mensurada de forma prática através do teste de caminhada de seis minutos (TC6M) e da classificação funcional da OMS. O TC6M fornece uma medida da reserva funcional global, onde reduções na distância percorrida ou a ocorrência de dessaturação de oxigênio durante o esforço são preditores de falência do VD a curto prazo. A integração harmoniosa desses parâmetros — biomarcadores, funcionalidade e hemodinâmica — permite que o médico personalize a estratégia farmacológica, visando não apenas o alívio sintomático, mas a preservação estrutural do coração direito a longo prazo.

12. A TRÍADE FARMACOLÓGICA NA HAP: ALVOS MOLECULARES E RECONFIGURAÇÃO DA SINALIZAÇÃO CELULAR

O tratamento da hipertensão arterial pulmonar (HAP - Grupo 1) experimentou uma revolução nas últimas duas décadas, impulsionada pela identificação de três vias de sinalização fundamentais que governam o tônus vascular e a proliferação celular. A estratégia terapêutica atual não visa apenas a vasodilatação aguda, mas a reversão do remodelamento vascular e a proteção da função ventricular direita.

A via da endotelina é um dos principais alvos, baseada na premissa de que a endotelina-1 (ET-1) é um potente vasoconstritor e mitogênico que se encontra em níveis patológicos na circulação pulmonar de pacientes com HAP. Os antagonistas dos receptores da endotelina (ARE), como o bosentano, ambrisentano e macitentano, atuam bloqueando os receptores ETA e ETB nas células musculares lisas e endoteliais. Este bloqueio previne a ativação de cascatas intracelulares que levam à contração vascular e à hipertrofia da camada média. O macitentano, especificamente, se destaca pela sua elevada afinidade tecidual e eficácia na

redução de eventos de morbidade e mortalidade, conforme demonstrado em ensaios clínicos de longo prazo.

Paralelamente, a via do óxido nítrico (NO) foca na restauração da biodisponibilidade deste importante mensageiro. O NO estimula a guanilato ciclase solúvel (GCs), aumentando os níveis de monofosfato de guanosina cíclico (GMPc), que promove o relaxamento vascular. Os inibidores da fosfodiesterase tipo 5 (iPDE5), como o sildenafil e o tadalafil, impedem a degradação do GMPc, prolongando seu efeito vasodilatador. Em casos onde a produção endógena de NO é severamente deficitária, os estimuladores da GCs, como o riociguat, oferecem uma alternativa importante, sensibilizando a enzima ao NO residual e estimulando-a diretamente na sua ausência.

Por fim, a via da prostaciclina aborda a deficiência de prostaciclina sintase observada na vasculatura pulmonar hipertensa. Os análogos da prostaciclina (epoprostenol, treprostinil, iloprost) e os agonistas dos receptores de prostaciclina (selexipag) elevam os níveis intracelulares de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc). O epoprostenol intravenoso permanece como a terapia de referência para pacientes em estado crítico (classe funcional IV), demonstrando melhoria direta na sobrevida, embora a sua administração exija cateterismo permanente e sistemas de infusão complexos.

13. MAPEAMENTO DE VIAS DE SINALIZAÇÃO E ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS NA HAP

A Tabela 6 correlaciona a biologia molecular com as intervenções farmacológicas de alta precisão.

Via de Sinalização	Alvo Enzimático/Receptor	Segundo Mensageiro	Impacto Celular Primário	Representantes Clínicos
Endotelina	Receptores ETA e ETB	Inositol trifosfato (IP3)	Inibição da proliferação celular e vasoconstrição.	Macitentan, ambrisentan
Óxido Nítrico	Guanilato ciclase (GCs)	GMP cíclico	Promoção de relaxamento e efeito antiagregante.	Riociguat, sildenafil
Prostaciclina	Receptor de prostanoides (IP$)	AMP cíclico	Vasodilatação potente e inibição	Epoprostenol, selexipag

Via de Sinalização	Alvo Enzimático/Receptor	Segundo Mensageiro	Impacto Celular Primário	Representantes Clínicos
			de remodelamento.	
Canais de Cálcio	Canais de cálcio tipo-L	Fluxo de Ca 2+	Relaxamento da musculatura lisa em respondedores.	Nifedipina, diltiazem

14. O PARADIGMA *UPFRONT* E A EVIDÊNCIA DO ESTUDO AMBITION

Uma das mudanças mais significativas na prática clínica foi a transição da monoterapia sequencial para a terapia combinada inicial. A fundamentação para esta abordagem reside no fato de que a HAP é uma doença multiviável e progressiva. Atacar simultaneamente duas ou mais vias fisiopatológicas desde o diagnóstico oferece uma proteção superior contra o remodelamento vascular.

O estudo AMBITION consolidou esta prática ao demonstrar que a combinação inicial de ambrisentano e tadalafil reduziu o risco de falência clínica em 50% em comparação com as monoterapias isoladas. Esta estratégia é agora recomendada para a maioria dos pacientes de risco baixo ou intermediário. Para pacientes de alto risco, a terapia tripla, incluindo um análogo da prostaciclina parenteral, deve ser considerada precocemente para evitar a descompensação irreversível do ventrículo direito. A monitorização constante da resposta terapêutica através da estratificação de risco permite o escalonamento célere das drogas, visando sempre a manutenção do paciente no perfil de baixo risco.

A lógica por trás da terapia *upfront* baseia-se na sinergia molecular. Enquanto os AREs bloqueiam os estímulos proliferativos externos, os iPDE5 ou estimuladores da GCs garantem que o tônus vasodilatador interno seja mantido. Isso impede que a vasculatura pulmonar escape do controle terapêutico através de vias alternativas, uma característica comum em doenças crônico-proliferativas. Em casos de refratariedade, a introdução de análogos de prostaciclina atua como o componente mais potente da tríade, capaz de reverter estados de choque cardiogênico à direita quando administrado por via parenteral contínua.

15. COMPARATIVO DE EFICÁCIA E INDICAÇÕES DE TERAPIA COMBINADA VS. MONOTERAPIA

Uma análise das diretrizes de escalonamento baseada na evidência clínica atual é apresentada na Tabela 7.

Abordagem Terapêutica	Perfil de Risco Alvo	Evidência Central	Objetivo Hemodinâmico Primário
Monoterapia	Apenas respondedores ao teste de vasorreatividade aguda.	Sitbon et al.	Redução drástica da PAPm com BCC.
Combinada Inicial (Oral)	Risco baixo ou intermediário (perfil *upfront*).	Estudo AMBITION	Redução de 50% na taxa de falência clínica.
Terapia Tripla (Parenteral)	Alto risco / descompensação clínica grave.	Galiè et al.	Sobrevivência e preservação aguda da função do VD.
Sequencial Aditiva	Pacientes estáveis que apresentam sinais de piora lenta.	Estudo SERAPHIN / GRIPHON	Manutenção do estado de baixo risco a longo prazo.

16. A SINGULARIDADE DO GRUPO 4: HIPERTENSÃO PULMONAR TROMBOEMBÓLICA CRÔNICA (HPTEC)

A hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC) ocupa um lugar de destaque e singularidade na classificação clínica atual, consolidando-se como a única forma de hipertensão pulmonar severa que possui potencial de cura definitiva. Enquanto os demais grupos de HP focam primordialmente no manejo da progressão da doença, a HPTEC oferece a perspectiva de restauração hemodinâmica completa, desde que o diagnóstico seja preciso e o manejo ocorra em centros de excelência. A patogênese desta condição é marcada pela falha na resolução de episódios de tromboembolismo pulmonar agudo, onde, em vez de serem lisados pelo sistema fibrinolítico endógeno, os trombos sofrem um processo de organização fibrótica, aderindo-se tenazmente à camada íntima das artérias pulmonares.

Este fenômeno resulta em uma obstrução mecânica fixa do leito vascular, mas a gravidade da HPTEC não é explicada exclusivamente por este componente macrovascular. A fisiopatologia da doença é caracterizada por um modelo de dois compartimentos: o primeiro envolve as grandes artérias obstruídas por material fibrótico; e o segundo manifesta-se como uma vasculopatia de pequenos vasos nas áreas pulmonares não obstruídas. Esse remodelamento vascular secundário, que mimetiza as alterações observadas na hipertensão arterial pulmonar (HAP), ocorre devido ao redirecionamento do fluxo sanguíneo para as áreas patentes, submetendo-as a regimes de alta pressão e estresse de cisalhamento, o que

perpetua a elevação da resistência vascular pulmonar (RVP) mesmo na ausência de novos eventos embólicos.

17. DIFERENCIAÇÃO ENTRE TROMBOSE AGUDA VS. ORGANIZAÇÃO FIBRÓTICA CRÔNICA

A Tabela 8 detalha as transformações estruturais que convertem um evento embólico agudo em uma patologia vascular crônica.

Característica Histopatológica	Tromboembolismo Agudo	HPTEC (Grupo 4)	Implicação Clínica
Composição do Trombo	Rico em fibrina e hemácias (fresco).	Tecido fibroso organizado e colágeno.	Resistência à fibrinólise farmacológica.
Relação com a Parede	Flutuante ou parcialmente aderido.	Intimamente aderido à camada íntima.	Requer plano de clivagem cirúrgico (endarterectomia).
Vasculopatia Distal	Ausente (apenas vasoconstrição reflexa).	Remodelamento tipo-HAP em vasos de resistência.	Persistência da HP após remoção mecânica do trombo.
Perfil Hemodinâmico	Elevação aguda de pressões.	Elevação crônica com falência progressiva do VD.	Adaptação hipertrófica do ventrículo direito.

18. TROMBOENDARTERECTOMIA PULMONAR (TEP)

A tromboendarterectomia pulmonar (TEP) se estabelece como o tratamento de eleição e referência para pacientes com HPTEC que apresentam trombos acessíveis cirurgicamente. Diferente de uma embolectomia simples, a TEP é um procedimento técnico que exige a remoção não apenas do trombo, mas de toda a camada íntima doente das artérias pulmonares, restaurando o calibre vascular original. O sucesso desta intervenção depende de um planejamento meticuloso e de uma execução que desafia os limites da cirurgia cardiovascular atual, exigindo o uso de circulação extracorpórea e períodos de paragem circulatória total sob hipotermia profunda.

A necessidade da paragem circulatória reside na exigência de um campo operatório absolutamente exangue, permitindo ao cirurgião visualizar as ramificações distais da árvore pulmonar e garantir a remoção completa do material fibrótico até os níveis segmentares e subsegmentares. Quando realizada e por equipes multidisciplinares experientes, a TEP resulta em uma normalização quase imediata

das pressões pulmonares e na recuperação funcional dramática do ventrículo direito. A restauração da patência vascular não apenas alivia a pós-carga do VD, mas também interrompe o ciclo vicioso de remodelamento nos vasos distais, proporcionando uma excelente qualidade de vida e uma sobrevida a longo prazo superior a qualquer terapia medicamentosa isolada.

19. ALGORITMO DE ELEGIBILIDADE E RESULTADOS PÓS-OPERATÓRIOS NA TEP

A Tabela 9 resume os critérios que definem o sucesso da intervenção cirúrgica definitiva.

Critério de Avaliação	Marcador de Operabilidade	Desfecho Esperado Pós-TEP
Localização da Lesão	Nível lobar ou segmentar proximal (visível na AngioTC).	Redução da RVP superior a 50% no pós-imediato.
Status Hemodinâmico	Correlação entre obstrução anatômica e RVP elevada.	Queda significativa da PAPm e aumento do débito cardíaco.
Comorbidades	Ausência de doença parenquimatosa pulmonar grave.	Melhora da classe funcional para I ou II (OMS).
Risco Cirúrgico	Avaliação pelo heart team (PH Centers).	Mortalidade perioperatória inferior a 5% em centros de elite.

20. A REVOLUÇÃO DA ANGIOPLASTIA E DO RIOCIGUAT

Para os pacientes que apresentam lesões distais inacessíveis à cirurgia, ou que persistem com HP residual após a tromboendarterectomia, a angioplastia pulmonar por balão (APB) emergiu como uma intervenção transformadora. Esta técnica micro-invasiva utiliza cateteres de balão introduzidos via percutânea para dilatar e fragmentar as membranas e bandas fibróticas que obstruem os ramos segmentares e subsegmentares. A APB é frequentemente realizada em múltiplas sessões sequenciais para minimizar o risco de edema de reperfusão, demonstrando reduções progressivas e sustentadas na resistência vascular pulmonar e uma melhora notável na capacidade de exercício.

No âmbito farmacológico, a HPTEC também presenciou avanços significativos com a aprovação do riociguat, um estimulador da guanilato ciclase solúvel. O riociguat

é o único fármaco com evidência robusta de classe I para o tratamento de pacientes com HPTEC inoperável ou recorrente. Sua ação biológica é dual: ele sensibiliza a enzima ao óxido nítrico endógeno residual e a estimula diretamente de forma independente do NO, promovendo vasodilatação e efeitos antiproliferativos que auxiliam no manejo da vasculopatia periférica associada à obstrução mecânica. Esta abordagem tripartida — cirurgia, intervenção percutânea e farmacoterapia de precisão — redefine o prognóstico da HPTEC, oferecendo esperança de cura ou controle rigoroso para a vasta maioria dos pacientes.

21. A FISIOPATOLOGIA DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA DIREITA: O DESTINO FINAL NA HP

O desfecho clínico e a sobrevida do paciente com hipertensão pulmonar são determinados, de forma quase exclusiva, pela capacidade de adaptação do ventrículo direito (VD) à sobrecarga pressórica crônica. Diferente do ventrículo esquerdo, que evoluiu para suportar altas resistências sistêmicas, o VD possui uma parede muscular delgada e uma estrutura geométrica projetada para lidar com volumes elevados sob baixas pressões. Subjacente a esta fragilidade anatômica, existe uma menor reserva contrátil que torna o coração direito extremamente vulnerável a aumentos súbitos ou sustentados da impedância vascular pulmonar.

No cenário da HP, o aumento progressivo da resistência vascular pulmonar (RVP) impõe uma pós-carga que excede a capacidade contrátil miocárdica, desencadeando um processo de remodelamento que transita da hipertrofia adaptativa para a dilatação mal-adaptativa. Este fenômeno é marcado pelo desacoplamento ventrículo-arterial, um estado em que a contratilidade miocárdica não consegue mais acompanhar o aumento da carga vascular. Como consequência, observa-se uma redução drástica do volume sistólico e o aumento compensatório das pressões de enchimento diastólico, o que promove a distensão atrial direita e a regurgitação tricúspide funcional por dilatação do anel valvar.

A interação interventricular torna-se crítica à medida que a falência progride. A dilatação acentuada do VD causa um desvio do septo interventricular para a esquerda, o que restringe mecanicamente o enchimento do ventrículo esquerdo — fenômeno conhecido como efeito de Bernheim reverso. Esta restrição diastólica reduz o débito cardíaco sistêmico, culminando em um ciclo vicioso de hipoperfusão tecidual, disfunção renal e congestão hepática, caracterizando o estado final de choque cardiogênico à direita.

22. CONTRASTE FUNCIONAL E ADAPTATIVO ENTRE OS VENTRÍCULOS

A Tabela 10 mostra as diferenças fundamentais que explicam a vulnerabilidade do coração direito na HP.

Característica Fisiológica	Ventrículo Esquerdo (VE)	Ventrículo Direito (VD)	Impacto na HP
Estrutura Mural	Parede espessa, cilíndrica.	Parede delgada, semilunar.	Baixa tolerância a regimes de alta pressão.
Pós-carga Alvo	Alta resistência sistêmica.	Baixa resistência pulmonar.	Desacoplamento rápido em caso de HP.
Mecanismo de Falha	Disfunção sistólica/diastólica.	Dilatação e desvio septal.	Restrição do enchimento do VE.
Perfusão Coronariana	Predominantemente diastólica.	Sistólica e diastólica.	Isquemia do VD quando a pressão sistólica excede a aórtica.

23. ESTRATÉGIAS DE SUPORTE AVANÇADO E INTERVENÇÕES DE RESGATE HEMODINÂMICO

Em pacientes que apresentam deterioração clínica rápida, apesar da terapia medicamentosa tripla otimizada, as intervenções de suporte mecânico e procedimentos paliativos tornam-se ferramentas de resgate fundamentais. A septostomia atrial por balão é uma estratégia clássica que visa criar um orifício artificial no septo interatrial para permitir um *shunt* da direita para a esquerda. Embora este procedimento resulte em uma queda moderada na saturação sistêmica de oxigênio, ele cumpre o papel vital de aliviar as pressões diastólicas no VD e aumentar o pré-carga do ventrículo esquerdo, mantendo um débito cardíaco mínimo e reduzindo o risco de morte súbita.

Para casos de falência cardíaca refratária em pacientes que aguardam o transplante pulmonar, a oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) surge como uma "ponte" de suporte vital. A modalidade veno-arterial (VA-ECMO) é frequentemente utilizada para fornecer suporte circulatório e respiratório total, reduzindo imediatamente a carga sobre o ventrículo direito e permitindo a estabilização metabólica do paciente antes de procedimentos definitivos. Alternativamente, técnicas como o *shunting* de Potts — uma anastomose entre a artéria pulmonar esquerda e a aorta descendente — são consideradas para descompressão pressórica em casos específicos de HP arterial grave, oferecendo uma sobrevida estendida enquanto se aguarda a disponibilidade de órgãos.

24. O TRANSPLANTE PULMONAR COMO INTERVENÇÃO DEFINITIVA

O transplante pulmonar permanece como a intervenção definitiva para pacientes com hipertensão pulmonar em estágio terminal que não respondem às terapias farmacológicas máximas. O sucesso deste procedimento depende de um *timing* preciso para a inclusão em lista de espera, evitando que a falência multiorgânica secundária inviabilize a cirurgia. Recomenda-se que o encaminhamento para avaliação ocorra assim que o paciente apresente sinais de risco intermediário a alto, caracterizados por uma classe funcional III ou IV persistente, redução na distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos ou evidência de disfunção progressiva do VD.

O transplante bilateral de pulmão é a técnica preferencial, pois permite a redução imediata e completa da resistência vascular pulmonar, facilitando a recuperação funcional do ventrículo direito na maioria dos casos. Embora o procedimento apresente riscos perioperatórios elevados, especialmente o risco de disfunção primária do enxerto, a sobrevida a longo prazo tem melhorado significativamente com o avanço dos protocolos de imunossupressão. Pacientes transplantados por HP frequentemente experimentam uma restauração completa da capacidade funcional, embora necessitem de vigilância vitalícia contra rejeição crônica e complicações sistêmicas da terapia imunossupressora.

25. CRITÉRIOS DE ALERTA PARA ENCAMINHAMENTO AO TRANSPLANTE PULMONAR

Os principais indicadores clínicos que sinalizam a exaustão das terapias convencionais são apresentados na Tabela 11.

Parâmetro de Avaliação	Marcador de Alerta (Risco Alto)	Implicação Clínica
Classe Funcional (OMS)	Classe III persistente ou IV.	Falha na reserva contrátil e funcionalidade mínima.
Teste de Caminhada (TC6M)	< 165 metros ou queda progressiva.	Incapacidade ventilatória e muscular grave.
Biomarcadores (BNP)	Níveis persistentemente elevados.	Estresse miocárdico e distensão ventricular crítica.
Hemodinâmica (CI)	Índice Cardíaco < 2,0 L/min/m^2.	Baixo débito cardíaco sistêmico e hipóxia tecidual.
Resposta Terapêutica	Refratariedade a prostaciclina IV.	Exaustão das vias de sinalização farmacológica.

26. O FUTURO DA MEDICINA DE PRECISÃO NA HP

A trajetória do manejo da hipertensão pulmonar evoluiu de uma condição invariavelmente fatal para uma síndrome crônica gerenciável através de intervenções de alta complexidade. A integração das vias da endotelina, óxido nítrico e prostaciclina permitiu uma melhora sem precedentes na qualidade de vida. Porém, a persistência de altas taxas de mortalidade em subgrupos específicos ressalta que a cura definitiva para a maioria das etiologias ainda está distante.

O futuro reside na medicina de precisão e na descoberta de novas vias de sinalização que abordem o remodelamento genético e inflamatório da vasculatura. O desenvolvimento de fármacos que atuam na via do TGF-beta, como o sotatercept, sinaliza o início de uma era onde a terapia poderá reverter as alterações estruturais das arteríolas de forma mais agressiva. A coordenação entre centros de referência e o suporte multidisciplinar contínuo continuam sendo as principais necessidades para transformar o prognóstico desta patologia desafiadora.

REFERÊNCIAS

1. Galie N, McLaughlin VV, Rubin LJ, et al. An overview of the 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension. Eur Respir J 2019;53:1802148.

2. Simonneau G, Hoeper MM. The revised definition of pulmonary hypertension: exploring the impact on patient management. Eur Heart J Suppl 2019;21(K):K4–8.

3. Hoeper MM, Humbert M, Souza R, et al. A global view of pulmonary hypertension. Lancet Respir Med 2016;4:306–22.

4. Hoeper MM, Meyer K, Rademacher J, et al. Diffusion capacity and mortality in patients with pulmonary hypertension due to heart failure with preserved ejection fraction. JACC Heart Fail 2016;4:441–9.

5. Keen J, Prisco SZ, Prins KW. Sex differences in right ventricular dysfunction: insights from the bench to bedside. Front Physiol 2020;11:623129.

6. Tuder RM, Archer SL, Dorfmüller P, et al. Relevant issues in the pathology and pathobiology of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 2013;62(25):D4–12.

7. Maron BA, Choudhary G, Khan UA, et al. Clinical profile and underdiagnosis of pulmonary hypertension in US veteran patients. Circ Heart Fail 2013;6:906–12.

8. Maron BA, Hess E, Maddox TM, et al. Association of borderline pulmonary hypertension with mortality and hospitalization in a large patient cohort: insights from the Veterans Affairs clinical assessment, reporting, and tracking program. Circulation 2016;133:1240–8.

9. Seeger W, Adir Y, Barberà JA, et al. Pulmonary hypertension in chronic lung diseases. J Am Coll Cardiol 2013;62(25):D109–16.

10. Vachiéry J-L, Adir Y, Barberà JA, et al. Pulmonary hypertension due to left heart diseases. J Am Coll Cardiol 2013;62(25):D100–8.

11. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. Eur Respir J 2019;53:1801913.

12. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol. 2013;62(25):D34-41.

13. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowkaet M, al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. Eur Respir J. 2019;53(1).

14. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Heart J. 2016;37(1):67-119.

15. Souza R, Fernandes CJ, Jardim CV. Other causes of PAH (schistosomiasis, porto-pulmonary hypertension and hemolysis-associated pulmonary hypertension). Semin Respir Crit Care Med. 2009;30(4):448-57.

16. Alves JL, Jr., Gavilanes F, Jardim C, Fernandes CJ, Morinaga LT, Dias B, et al. Pulmonary arterial hypertension in the southern hemisphere: results from a registry of incident Brazilian cases. Chest. 2015;147(2):495-501.

17. Fernandes CJ, Jardim CV, Hovnanian A, Hoette S, Morinaga LK, Souza R. Schistosomiasis and pulmonary hypertension. Expert Rev Respir Med. 2011;5(5):675-81.

18. Julio Cesar Fernandes C, Piloto B, Castro M, Gavilanes Oleas F, Leonidas Alves J, Jr., Felipe Lopes Prada L, et al. Survival of schistosomiasis-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. Eur Respir J. 2018; 51(6).

19. Gavilanes F, Fernandes CJ, Souza R. Pulmonary arterial hypertension in schistosomiasis. Curr Opin Pulm Med. 2016;22(5):408-14.

20. Alves JL, Jr., Oleas FG, Souza R. Pulmonary Hypertension: Definition, Classification, and Diagnosis. Semin Respir Crit Care Med. 2017;38(5):561-70.

21. Palazzini M, Dardi F, Manes A, Bacchi Reggiani ML, Gotti E, Rinaldi A, et al. Pulmonary hypertension due to left heart disease: analysis of survival according to the haemodynamic classification of the 2015 ESC/ERS guidelines and insights for future changes. Eur J Heart Fail. 2018;20(2):248-55.

22. Vachiéry J-L, Tedford RJ, Rosenkranz S, Palazzini M, Lang I, Guazzi M, et al. Pulmonary hypertension due to left heart disease. Eur Respir J 2019;53(1).

23. Hoeper MM, Humbert M, Souza R, Idrees M, Kawut SM, Sliwa-Hahnle K, et al. A global view of pulmonary hypertension. Lancet Respir Med. 2016;4(4):306-22.

24. Kim NH, Delcroix M, Jenkins DP, Channick R, Dartevelle P, Jansa P, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol. 2013;62(25 Suppl):D92-9.

25. Romberg H. Catalog von 5634 sternen für die epoche 1875. 0 aus den beobachtungen am pulkowaer meridiankreise während der jahre 1874-1880. St-Pétersbourg: Impr de l'Académie Impériale Des Sciences 1891:1.

26. Wood P. Pulmonary hypertension. Br Med Bull 1952;8:348–53.

27. WHO. Primary pulmonary hypertensionoctober. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1973: 15–7.

28. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. 2022 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Heart J 2022;43:3618–731.

29. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. N Engl J Med 1996;334:296–301.

30. Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. Ann Intern Med 2000;132:425–34.

31. Yaghi S, Novikov A, Trandafirescu T. Clinical update on pulmonary hypertension. J Investig Med 2020;68:821–7.

32. Chang KY, Duval S, Badesch DB, et al. Mortality in pulmonary arterial hypertension in the modern era: early insights from the pulmonary hypertension association registry. J Am Heart Assoc 2022;11:e024969.

33. Hoeper MM, Kramer T, Pan Z, et al. Mortality in pulmonary arterial hypertension: prediction by the 2015 European pulmonary hypertension guidelines risk stratification model. Eur Respir J 2017;50:1700740.

34. Benza RL, Miller DP, Barst RJ, et al. An evaluation of long-term survival from time of diagnosis in pulmonary arterial hypertension from the reveal registry. Chest 2012;142:448–56.

35. Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-seventh official adult lung and heart-lung transplant report -- 2010. J Heart Lung Transplant 2010;29:1104–18.

36. Gall H, Felix JF, Schneck FK, et al. The giessen pulmonary hypertension registry: survival in pulmonary hypertension subgroups. J Heart Lung Transplant 2017;36:957–67.

37. Hemnes AR, Leopold JA, Radeva MK, et al. Clinical characteristics and transplant-free survival across the spectrum of pulmonary vascular disease. J Am Coll Cardiol 2022;80:697–718.

38. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. Am J Respir Crit Care Med 2006; 173: 1023-30.

39. Hoeper MM, Huscher D, Ghofrani HA, et al. Elderly patients diagnosed with idiopathic pulmonary arterial hypertension: results from the COMPERA registry. Int J Cardiol 2013; 168: 871-80.

40. Rich S, Haworth SG, Hassoun PM, Yacoub MH. Pulmonary hypertension: the unaddressed global health burden. Lancet Respir Med 2018; 6: 577-9.

41. Wu W, He J, Shao X. Incidence and mortality trend of congenital heart disease at the global, regional, and national level, 1990–2017. Medicine (Baltimore) 2020; 99(23): e20593.

42. Hoeper MM, Humbert M, Souza R, et al. A global view of pulmonary hypertension. Lancet Respir Med 2016; 4: 306-22.

43. Gorter TM, Hoendermis ES, van Veldhuisen DJ, et al. Right ventricular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. Eur J Heart Fail 2016; 18: 1472-87.

44. Miller WL, Grill DE, Borlaug BA. Clinical features, hemodynamics, and outcomes of pulmonary hypertension due to chronic heart failure with reduced ejection fraction: pulmonary hypertension and heart failure. JACC Heart Fail 2013; 1: 290-9.

45. Moore LG, Niermeyer S, Zamudio S. Human adaptation to high altitude: regional and life-cycle perspectives. Am J Phys Anthropol 1998; 107: Suppl 27: 25-64.

46. Deol AK, Fleming FM, Calvo-Urbano B, et al. Schistosomiasis — assessing progress toward the 2020 and 2025 global goals. N Engl J Med 2019; 381: 2519-28.

47. GBD 2017 HIV collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and mortality of HIV, 1980–2017, and forecasts to 2030, for 195 countries and territories: a systematic analysis for the Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study 2017. Lancet HIV 2019; 6(12): e831-e859.

48. Sikirica M, Iorga SR, Bancroft T, Potash J. The economic burden of pulmonary arterial hypertension (PAH) in the US on payers and patients. BMC Health Serv Res 2014; 14: 676.

49. Wagenvoort CA. The pathology of primary pulmonary hypertension. J Pathol 1970; 101: Pi.

50. Price LC, Wort SJ, Perros F, et al. Inflammation in pulmonary arterial hypertension. Chest 2012; 141: 210-21.

51. Launay D, Sobanski V, Hachulla E, Humbert M. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: different phenotypes. Eur Respir Rev 2017; 26: 170056.

52. Gerges C, Gerges M, Friewald R, et al. Microvascular disease in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: hemodynamic phenotyping and histomorphometric assessment. Circulation 2020; 141: 376-86.

53. Fayyaz AU, Edwards WD, Maleszewski JJ, et al. Global pulmonary vascular remodeling in pulmonary hypertension associated with heart failure and preserved or reduced ejection fraction. Circulation 2018; 137: 1796-810.

54. Budhiraja R, Tuder RM, Hassoun PM. Endothelial dysfunction in pulmonary hypertension. Circulation 2004; 109: 159-65.

55. Galambos C, Sims-Lucas S, Abman SH, Cool CD. Intrapulmonary bronchopulmonary anastomoses and plexiform lesions in idiopathic pulmonary arterial hypertension. Am J Respir Crit Care Med 2016; 193: 574-6.

56. Perros F, Dorfmüller P, Montani D, et al. Pulmonary lymphoid neogenesis in idiopathic pulmonary arterial hypertension. Am J Respir Crit Care Med 2012; 185: 311-21.

57. Soon E, Holmes AM, Treacy CM, et al. Elevated levels of inflammatory cytokines predict survival in idiopathic and familial pulmonary arterial hypertension. Circulation 2010; 122: 920-7.

58. Hassoun PM, Mouthon L, Barberà JA, et al. Inflammation, growth factors, and pulmonary vascular remodeling. J Am Coll Cardiol 2009; 54: Suppl 1: S10-S19.

59. Vonk Noordegraaf A, Chin KM, Haddad F, et al. Pathophysiology of the right ventricle and of the pulmonary circulation in pulmonary hypertension: an update. Eur Respir J 2019; 53: 1801900.

60. Ryan JJ, Archer SL. The right ventricle in pulmonary arterial hypertension: disorders of metabolism, angiogenesis and adrenergic signaling in right ventricular failure. Circ Res 2014; 115: 176-88.

61. Vanderpool RR, Pinsky MR, Naeije R, et al. RV-pulmonary arterial coupling predicts outcome in patients referred for pulmonary hypertension. Heart 2015; 101: 37- 43.

62. Trip P, Kind T, van de Veerdonk MC, et al. Accurate assessment of load-independent right ventricular systolic function in patients with pulmonary hypertension. J Heart Lung Transplant 2013; 32: 50-5.

63. Sanz J, Kariisa M, Dellegrottaglie S, et al. Evaluation of pulmonary artery stiffness in pulmonary hypertension with cardiac magnetic resonance. JACC Cardiovasc Imaging 2009; 2: 286-95.

64. Nie L, Li J, Zhang S, et al. Correlation between right ventricular-pulmonary artery coupling and the prognosis of patients with pulmonary arterial hypertension. Medicine (Baltimore) 2019; 98(40): e17369.

65. Lahm T, Douglas IS, Archer SL, et al. Assessment of right ventricular function in the research setting: knowledge gaps and pathways forward. An official American Thoracic Society research statement. Am J Respir Crit Care Med 2018; 198(4): e15-e43.

66. Kawut SM, Lima JAC, Barr RG, et al. Sex and race differences in right ventricular structure and function: the multiethnic study of atherosclerosis-right ventricle study. Circulation 2011; 123: 2542- 51.

67. Ventetuolo CE, Ouyang P, Bluemke DA, et al. Sex hormones are associated with right ventricular structure and function: the MESA-right ventricle study. Am J Respir Crit Care Med 2011; 183: 659-67.

68. Jacobs W, van de Veerdonk MC, Trip P, et al. The right ventricle explains sex differences in survival in idiopathic pulmonary arterial hypertension. Chest 2014; 145: 1230-6.

69. Rain S, da Silva Goncalves Bos D, Handoko ML, et al. Protein changes contributing to right ventricular cardiomyocyte diastolic dysfunction in pulmonary arterial hypertension. J Am Heart Assoc 2014; 3(3): e000716.

70. Hsu S, Kokkonen-Simon KM, Kirk JA, et al. Right ventricular myofilament functional differences in humans with systemic sclerosis-associated versus idiopathic pulmonary arterial hypertension. Circulation 2018; 137: 2360-70.

71. Trembath RC, Thomson JR, Machado RD, et al. Clinical and molecular genetic features of pulmonary hypertension in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. N Engl J Med 2001; 345: 325- 34.

72. Harrison RE, Berger R, Haworth SG, et al. Transforming growth factor-beta receptor mutations and pulmonary arterial hypertension in childhood. Circulation 2005; 111: 435-41.

73. Nasim MT, Ogo T, Ahmed M, et al. Molecular genetic characterization of SMAD signaling molecules in pulmonary arterial hypertension. Hum Mutat 2011; 32: 1385-9.

74. Gräf S, Haimel M, Bleda M, et al. Identification of rare sequence variation underlying heritable pulmonary arterial hypertension. Nat Commun 2018; 9: 1416.

75. Austin ED, Ma L, LeDuc C, et al. Whole exome sequencing to identify a novel gene (caveolin-1) associated with human pulmonary arterial hypertension. Circ Cardiovasc Genet 2012; 5: 336-43.

76. Ma L, Roman-Campos D, Austin ED, et al. A novel channelopathy in pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med 2013; 369: 351-61.

77. Kerstjens-Frederikse WS, Bongers EMHF, Roofthooft MTR, et al. TBX4 mutations (small patella syndrome) are associated with childhood-onset pulmonary arterial hypertension. J Med Genet 2013; 50: 500-6.

78. Zhu N, Welch CL, Wang J, et al. Rare variants in SOX17 are associated with pulmonary arterial hypertension with congenital heart disease. Genome Med 2018; 10: 56.

79. Best DH, Sumner KL, Austin ED, et al. EIF2AK4 mutations in pulmonary capillary hemangiomatosis. Chest 2014; 145: 231-6.

80. Eyries M, Montani D, Girerd B, et al. EIF2AK4 mutations cause pulmonary veno-occlusive disease, a recessive form of pulmonary hypertension. Nat Genet 2014; 46: 65-9.

81. Potus F, Pauciulo MW, Cook EK, et al. Novel mutations and decreased expression of the epigenetic regulator TET2 in pulmonary arterial hypertension. Circulation 2020; 141: 1986-2000.

82. Spiekerkoetter E, Tian X, Cai J, et al. FK506 activates BMPR2, rescues endothelial dysfunction, and reverses pulmonary hypertension. J Clin Invest 2013; 123: 3600-13.

83. Long L, Ormiston ML, Yang X, et al. Selective enhancement of endothelial BMPR-II with BMP9 reverses pulmonary arterial hypertension. Nat Med 2015; 21: 777-85.

84. Morrell NW, Aldred MA, Chung WK, et al. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J 2019; 53: 1801899.

85. Zhu N, Swietlik EM, Welch CL, et al. Rare variant analysis of 4241 pulmonary arterial hypertension cases from an international consortium implicates FBLN2, PDGFD, and rare de novo variants in PAH. Genome Med 2021; 13: 80.

86. Hemnes AR, Beck GJ, Newman JH, et al. PVDOMICS: a multi-center study to improve understanding of pulmonary vascular disease through phenomics. Circ Res 2017; 121: 1136-9.

87. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Respir J 2015; 46: 903–975.

88. Morrell NW, Aldred MA, Chung WK, et al. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J 2019; 53: 1801899.

89. Stadler S, Mergenthaler N, Lange TJ. The prognostic value of DLCO and pulmonary blood flow in patients with pulmonary hypertension. Pulm Circ 2019; 9: 2045894019894531.

90. Forssmann W. Die Sondierung des rechten Herzens [Probing of the right heart]. Klin Wochenschr 1929; 8:2085–2087.

91. Hassoun PM. Pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med 2021; 385: 2361–2376.

92. Hoeper MM, Lee SH, Voswinckel R, et al. Complications of right heart catheterization procedures in patients with pulmonary hypertension in experienced centers. J Am Coll Cardiol 2006; 48: 2546–2552.

93. Kubiak GM, Ciarka A, Biniecka M, et al. Right heart catheterization – background, physiological basics, and clinical implications. J Clin Med 2019; 8: 1331.

94. Rosenkranz S, Preston IR. Right heart catheterisation: best practice and pitfalls in pulmonary hypertension. Eur Respir Rev 2015; 24: 642–652.

95. Sitbon O, Humbert M, Jaïs X, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. Circulation 2005; 111: 3105–3111.

96. Kiely DG, Lawrie A, Humbert M. Screening strategies for pulmonary arterial hypertension. Eur Heart J Suppl 2019; 21: Suppl. K, K9–K20.

97. Coghlan JG, Denton CP, Grünig E, et al. Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study. Ann Rheum Dis 2014; 73: 1340–1349.

98. Benza RL, Farber HW, Selej M, et al. Assessing risk in pulmonary arterial hypertension: what we know, what we don't. Eur Respir J 2017; 50: 1701353.

99. Benza RL, Gomberg-Maitland M, Elliott CG, et al. Predicting survival in patients with pulmonary arterial hypertension: the REVEAL risk score calculator 2.0 and comparison with ESC/ERS-based risk assessment strategies. Chest 2019; 156: 323–337.

100. Galiè N, Channick RN, Frantz RP, et al. Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J 2019; 53: 1801889.

101. Benza RL, Gomberg-Maitland M, Miller DP, et al. The REVEAL registry risk score calculator in patients newly diagnosed with pulmonary arterial hypertension. Chest 2012; 141: 354–362.

102. Cogswell R, Pritzker M, De Marco T. Performance of the REVEAL pulmonary arterial hypertension prediction model using non-invasive and routinely measured parameters. J Heart Lung Transplant 2014; 33: 382–387.

103. Benza RL, Kanwar MK, Raina A, et al. Development and validation of an abridged version of the REVEAL 2.0 risk score calculator, REVEAL Lite 2, for use in patients with pulmonary arterial hypertension. Chest 2021; 159:337–346.

104. Kanwar MK, Gomberg-Maitland M, Hoeper M, et al. Risk stratification in pulmonary arterial hypertension using Bayesian analysis. Eur Respir J 2020; 56: 2000008.

105. Hoette S, Jardim C, Souza R. Diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: an update. J Bras Pneumol. 2010;36(6):795-811.

106. Alves JL, Jr., Oleas FG, Souza R. Pulmonary Hypertension: Definition, Classification, and Diagnosis. Semin Respir Crit Care Med. 2017;38(5):561-70.

107. Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. N Engl J Med. 1992;327(2):76-81.

108. de Carvalho AC, Hovnanian AL, Fernandes CJ, Lapa M, Jardim C, Souza R. Tadalafil as treatment for idiopathic pulmonary arterial hypertension. Arq Bras Cardiol. 2006;87(5):e195-7.

109. Alves JL, Jr., Gavilanes F, Jardim C, Fernandes CJ, Morinaga LT, Dias B, et al. Pulmonary arterial hypertension in the southern hemisphere: results from a registry of incident Brazilian cases. Chest. 2015;147(2):495-501.

110. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. N Engl J Med. 1996;334(5):296-301.

111. Jardim C, Fernandes CJ, Souza R. Goal-oriented treatment of pulmonary arterial hypertension. Curr Opin Pulm Med. 2014;20(5):409-13.

112. Dos Santos Fernandes CJC, Humbert M, Souza R. Challenging the concept of adding more drugs in pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J. 2017;50(3).

113. Seger W, Adir Y, Barbera JA, Champion H, Coghlan JG, Cottin V, et al. Pulmonary hypertension in chronic lung diseases. J Am Coll Cardiol. 2013;62(25 Suppl):D109-16.

114. Kovacs G, Agusti A, Barbera JA, Celli B, Criner G, Humbert M, et al. Pulmonary Vascular Involvement in COPD - Is There a Pulmonary Vascular Phenotype? Am J Respir Crit Care Med. 2018.

115. Delcroix M, Lang I, Pepke-Zaba J, Jansa P, D'Armini AM, Snijder R, et al. Long-Term Outcome of Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Results From an International Prospective Registry. Circulation. 2016;133(9):859-71.

116. Stasch JP, Evgenov OV. Soluble guanylate cyclase stimulators in pulmonary hypertension. Handb Exp Pharmacol. 2013;218:279-313.

117. Ghofrani HA, Simonneau G, D'Armini AM, Fedullo P, Howard LS, Jais X, et al. Macitentan for the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (MERIT-1): results from the multicentre, phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled study. Lancet Respir Med. 2017;5(10):785-94.

118. Fukui S, Ogo T, Morita Y, Tsuji A, Tateishi E, Ozaki K, et al. Right ventricular reverse remodelling after balloon pulmonary angioplasty. Eur Respir J. 2014;43(5):1394-402.

119. Fernandes CJ, Jardim C, Carvalho LA, Farias AQ, Filho MT, Souza R. Clinical response to sildenafil in pulmonary hypertension associated with Gaucher disease. J Inherit Metab Dis. 2005;28(4):603-5.

120. Sweatt AJ, Hedlin HK, Balasubramanian V, et al. Discovery of distinct immune phenotypes using machine learning in pulmonary arterial hypertension. Circ Res 2019; 124: 904-19.

121. Swift AJ, Lu H, Uthoff J, et al. A machine learning cardiac magnetic resonance approach to extract disease features and automate pulmonary arterial hypertension diagnosis. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2021; 22: 236-45.

122. Rhodes CJ, Wharton J, Ghataorhe P, et al. Plasma proteome analysis in patients with pulmonary arterial hypertension: an observational cohort study. Lancet Respir Med 2017; 5: 717-26.

123. Zamanian RT, Badesch D, Chung L, et al. Safety and efficacy of B-cell depletion with rituximab for the treatment of systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension: a multicenter, double- blind, randomized, placebo-controlled trial. Am J Respir Crit Care Med 2021; 204: 209-21.

124. Hoeper MM, Barst RJ, Bourge RC, et al. Imatinib mesylate as add-on therapy for pulmonary arterial hypertension: results of the randomized IMPRES study. Circulation 2013; 127: 1128-38.

125. Spiekerkoetter E, Sung YK, Sudheendra D, et al. Randomised placebo-controlled safety and tolerability trial of FK506 (tacrolimus) for pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J 2017; 50: 1602449.

126. Humbert M, McLaughlin V, Gibbs JSR, et al. Sotatercept for the treatment of pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med 2021; 384: 1204-15.

CAPÍTULO 4

ARTIGO DE REVISÃO

ESTRATÉGIAS CLÍNICAS PARA O CONTROLE DA HIPERTENSÃO ARTERIAL E OTIMIZAÇÃO DO MANEJO DE COMORBIDADES ASSOCIADAS

Autor Principal

André Rossanno Mendes Almeida

Coautores

Henrique Nogueira Manhães

Rafael Rodrigues Coutinho

Carla Natrielli

Fábio Padilha de Moraes

Saulo Rodrigues Chaves

Edinelia Ferreira da Silva

Resumo O manejo da hipertensão arterial sistêmica hoje atravessa uma fase de complexidade crescente, na qual a condição deixou de ser encarada como uma patologia isolada para ser compreendida como parte de um espectro de desordens metabólicas e inflamatórias que se potencializam. Este novo paradigma exige que as metas terapêuticas superem o controle numérico da pressão, focando na proteção de órgãos-alvo e na modulação do risco cardiovascular global, especialmente quando associada a comorbidades como diabetes, obesidade e doença renal crônica. A base fisiopatológica dessa conexão reside, em grande parte, na resistência à insulina, que desvia a sinalização endotelial para vias vasoconstritoras e promove a reabsorção renal de sódio, elevando o volume intravascular e a atividade simpática. Esse cenário é agravado por um estado de inflamação crônica de baixo grau, onde o tecido adiposo visceral secreta citocinas pró-inflamatórias que, somadas ao estresse oxidativo derivado da ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), resultam em rigidez vascular e disfunção endotelial. No campo das evidências clínicas, a escolha farmacológica evoluiu para estratégias de nefroproteção e cardioproteção agressivas. Enquanto os inibidores do SRAA se mantêm como referências por reduzirem a pressão intraglomerular através da vasodilatação da arteríola eferente, a introdução dos inibidores de SGLT2 revolucionou o tratamento ao restaurar o feedback tubuloglomerular e promover a vasoconstrição da arteríola aferente. Estudos como o SPRINT e o ACCORD refinaram os alvos pressóricos, estabelecendo a meta de 130/80 mmHg para a maioria dos pacientes de alto risco, embora a individualização permaneça importante para idosos frágeis, seguindo o princípio de iniciar doses baixas e progredir lentamente. O controle sinérgico com estatinas e intervenções no estilo de vida, como a dieta DASH e a redução do sódio, demonstram impactos comparáveis a terapias farmacológicas. Em populações específicas, como

gestantes, a segurança fetal pede o uso de agentes como metildopa e labetalol, contraindicando formalmente os bloqueadores do SRAA. O futuro da gestão hipertensiva reside na medicina de precisão e na abordagem multidisciplinar, utilizando combinações fixas para superar a baixa adesão e garantir uma longevidade saudável frente à multimorbidade.

Palavras-chave: Hipertensão arterial; Diabetes mellitus; Doenças cardiovasculares; Síndrome metabólica; Manejo terapêutico.

1. A CARGA GLOBAL DA HIPERTENSÃO ARTERIAL E O DESAFIO DA MULTIMORBIDADE

A hipertensão arterial sistêmica é consolidada na prática clínica como uma condição crônica de natureza multifatorial, caracterizada pela elevação sustentada dos níveis pressóricos. Sua prevalência global é alarmante, afetando mais de um bilhão de indivíduos em todo o mundo, e sua trajetória está intrinsecamente ligada ao envelhecimento populacional e à adoção de estilos de vida pouco saudável. Porém, a hipertensão raramente se manifesta como uma patologia isolada. Ela frequentemente integra um espectro de desordens metabólicas que coexistem e se potencializam, elevando o risco cardiovascular de forma exponencial.

O manejo do paciente hipertenso torna-se significativamente mais complexo quando associado ao diabetes mellitus, à dislipidemia e à obesidade. Estes fatores de risco não apenas aceleram o desenvolvimento da aterosclerose, mas também impõem uma sobrecarga mecânica e metabólica aos sistemas renal e cardíaco. A presença de comorbidades exige que a meta terapêutica não seja limitada apenas ao controle numérico da pressão arterial, mas envolva uma estratégia abrangente de proteção de órgãos-alvo e modulação do risco metabólico global. A inércia terapêutica e a falta de adesão a regimes complexos são barreiras que impedem o alcance desses objetivos, resultando em desfechos clínicos desfavoráveis.

2. RESISTÊNCIA À INSULINA E SINALIZAÇÃO VASCULAR

A interconexão entre a hipertensão e desordens como o diabetes e a obesidade fundamenta-se na resistência à insulina, um processo biológico que afeta a homeostase vascular e o controle pressórico. Em indivíduos com resistência à insulina, a sinalização insulínica nas células endoteliais é desviada da via produtora de óxido nítrico para a via das proteínas quinases ativadas por mitógenos (MAPK). Esta alteração molecular resulta em uma redução da vasodilatação mediada pela insulina e em um aumento da produção de endotelina-1, um potente vasoconstritor.

A hiperinsulinemia compensatória, característica dos estágios iniciais da síndrome metabólica, promove a reabsorção renal de sódio e a ativação do sistema nervoso simpático. A insulina atua no túbulo proximal, aumentando a expressão do trocador

de sódio-hidrogênio (NHE3) e da bomba sódio-potássio ATPase, o que eleva o volume intravascular. Simultaneamente, a atividade simpática aumentada promove a vasoconstrição arterial e o remodelamento cardíaco, contribuindo diretamente para o estabelecimento da hipertensão sistólica e diastólica. Este eixo metabólico-cardiovascular explica por que a perda de peso e a melhora da sensibilidade à insulina são componentes tão importantes para o controle pressórico de longo prazo.

3. INFLAMAÇÃO CRÔNICA E ESTRESSE OXIDATIVO COMO PONTENCIALIZADORES DA LESÃO VASCULAR

O ambiente sistêmico em pacientes com hipertensão e doenças associadas é marcado por um estado de inflamação crônica de baixo grau. O tecido adiposo, particularmente a gordura visceral, atua como um órgão endócrino e inflamatório, secretando adipocinas pró-inflamatórias, como a interleucina-6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF-α). Estas substâncias infiltram a parede vascular, promovendo a ativação leucocitária e a expressão de moléculas de adesão, o que desencadeia o processo aterosclerótico precoce.

Paralelamente, a ativação crônica do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), comum nestas condições, estimula a produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) através da ativação da enzima NADPH oxidase nas células vasculares. O excesso de radicais livres promove a oxidação de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e agride diretamente as células endoteliais, prejudicando sua integridade estrutural e funcional. O resultado é um sistema vascular rígido, com redução da complacência e aumento da velocidade de onda de pulso, fatores que estimulam a hipertensão e aumentam a vulnerabilidade a eventos agudos, como o acidente vascular cerebral. A Tabela 1 mostra os principais mecanismos pelos quais as doenças associadas contribuem para o agravamento da hipertensão e do risco cardiovascular.

Tabela 1 – Impacto das comorbidades na fisiopatologia da hipertensão

Comorbidade	Mecanismo Fisiopatológico Principal	Consequência Vascular / Renal
Diabetes Mellitus	Glicação avançada e resistência à insulina.	Rigidez arterial e hiperfiltração glomerular precoce.
Dislipidemia	Acúmulo de LDL-oxidada no interstício.	Formação de placas ateroscleróticas e disfunção endotelial.
Obesidade Visceral	Secreção de adipocinas e compressão renal física.	Ativação simpática e aumento da reabsorção de sódio.

Comorbidade	Mecanismo Fisiopatológico Principal	Consequência Vascular / Renal
Doença Renal Crônica	Ativação sustentada do SRAA e retenção hídrica.	Expansão de volume e hipertensão resistente.
Apneia do Sono	Hipóxia intermitente e picos simpáticos noturnos.	Perda do descenso pressórico noturno (non-dipping).
Envelhecimento	Perda de fibras elásticas e calcificação medial.	Hipertensão sistólica isolada e aumento da pós-carga.

4. O MANEJO DA HIPERTENSÃO NO DIABETES MELLITUS: ALÉM DO CONTROLE VOLÊMICO

A abordagem da hipertensão arterial em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 exige compreensão da dinâmica hemodinâmica renal. A escolha da terapia de primeira linha não é determinada apenas pela eficácia na redução dos níveis sistólicos, mas pela capacidade do medicamento em reduzir a hipertensão intraglomerular, que é o fator primário da nefropatia diabética. Nesse cenário, os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e os bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA) se consolidam como as bases do tratamento.

A superioridade dessas classes fundamenta-se na sua ação seletiva sobre a arteríola eferente do glomérulo. Ao bloquear a angiotensina II, estes agentes promovem uma vasodilatação eferente mais pronunciada do que a aferente, o que reduz a pressão hidrostática intraglomerular e, consequentemente, diminui a taxa de albumina. Este efeito nefroprotetor é independente da redução da pressão arterial sistêmica, proporcionando uma barreira contra o remodelamento fibrótico do parênquima renal. A evidência acumulada em grandes ensaios clínicos reforça que a intervenção precoce com bloqueadores do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) retarda significativamente a progressão para a doença renal terminal em indivíduos diabéticos.

5. OS INIBIDORES DE SGLT2 NA PROTEÇÃO CARDIORRENAL

Recentemente, a introdução dos inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (iSGLT2) alterou o paradigma do manejo da hipertensão no paciente diabético e com doença renal crônica. A funcionalidade destes medicamentos supera o controle glicêmico, exercendo efeitos hemodinâmicos e metabólicos profundos que complementam a ação dos inibidores do SRAA. O mecanismo central envolve a restauração do feedback tubuloglomerular, um processo que é frequentemente perdido no diabetes devido à hiper-absorção de sódio e glicose no túbulo proximal.

Ao inibir o SGLT2, ocorre um aumento na oferta de sódio à mácula densa no túbulo distal. Este sinal é interpretado pelo rim como um indicador de hiperperfusão, desencadeando uma vasoconstrição reflexa da arteríola aferente. O resultado é uma redução adicional e protetora da pressão intraglomerular, o que se traduz clinicamente em uma estabilização da taxa de filtração glomerular a longo prazo e em uma redução significativa do risco de insuficiência cardíaca e hospitalização. A sinergia entre os iSGLT2 e os bloqueadores do SRAA representa, atualmente, a estratégia mais eficaz para a preservação da saúde cardiorrenal em pacientes com multimorbidade metabólica.

6. HIPERTENSÃO E DOENÇA RENAL CRÔNICA

Na doença renal crônica (DRC), a hipertensão arterial atua simultaneamente como causa e consequência. A perda progressiva de néfrons resulta em uma incapacidade do rim em manejar adequadamente a carga de sódio, levando a uma expansão do volume intravascular e ao aumento da resistência vascular sistêmica. Este estado de hipervolemia crônica é frequentemente acompanhado por uma ativação anômala do sistema nervoso simpático e do SRAA, criando um ambiente de difícil controle pressórico, caracterizado muitas vezes como hipertensão resistente.

O tratamento nesta população exige uma gestão volêmica rigorosa, muitas vezes necessitando da associação de diuréticos de alça com tiazídicos ou antagonistas do receptor de mineralocorticoide, como a espironolactona. A monitoração da função renal e dos níveis de potássio torna-se uma relevância clínica, especialmente durante a administração de doses de IECAs ou BRAs. O desafio reside em equilibrar a necessidade de uma redução pressórica agressiva para proteger a vasculatura sistêmica com o risco de induzir uma queda aguda e excessiva na filtração glomerular, o que exige um acompanhamento laboratorial frequente e ajustes personalizados conforme a trajetória da doença.

7. AS LIÇÕES DOS ESTUDOS SPRINT E ACCORD

A discussão sobre o quão baixo deve ser o alvo pressórico em pacientes de alto risco cardiovascular foi influenciada por grandes estudos multicêntricos. O estudo SPRINT (*Systolic Blood Pressure Intervention Trial*) demonstrou que, em pacientes com alto risco cardiovascular, mas sem diabetes, um alvo sistólico inferior a 120 mmHg resultou em reduções significativas em eventos cardiovasculares maiores e mortalidade total, em comparação ao alvo convencional de 140 mmHg. No entanto, este benefício veio acompanhado de um aumento na taxa de eventos adversos, como hipotensão, síncope e alterações eletrolíticas.

Em contraste, o estudo ACCORD (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*), focado especificamente em pacientes diabéticos, não conseguiu demonstrar uma redução significativa em eventos cardiovasculares combinados

com o alvo de 120 mmHg, embora tenha observado uma diminuição no risco de acidente vascular cerebral. Essas discrepâncias metodológicas e de resultados levaram as diretrizes atuais a adotar uma nova postura. Recomenda-se, de forma geral, um alvo inferior a 130/80 mmHg para a maioria dos pacientes com diabetes ou DRC, desde que a terapia seja bem tolerada. A individualização do alvo permanece essencial, considerando a fragilidade do paciente, a presença de hipotensão ortostática e a expectativa de vida. As recomendações de tratamento e os alvos pressóricos ideais conforme as diretrizes atuais para pacientes com comorbidades foram resumidas na Tabela 2.

Tabela 2 – Seleção farmacológica e alvos em populações específicas

Perfil do Paciente	Classe Farmacológica Preferencial	Alvo Pressórico Recomendado	Justificativa Clínica Principal
Diabetes Mellitus	IECA ou BRA + iSGLT2	< 130 / 80 mmHg	Nefroproteção e redução de risco cardiovascular.
Doença Renal Crônica	IECA ou BRA (monitorar K+)	< 130 / 80 mmHg	Redução da progressão para insuficiência renal terminal.
Idoso Frágil	Início cauteloso (Tiazídicos / BCC)	< 140 / 90 mmHg (flexível)	Prevenção de quedas e hipotensão sintomática.
Hipertensão Resistente	Adicionar Espironolactona	< 130 / 80 mmHg	Bloqueio do escape de aldosterona e manejo volêmico.
Doença Coronariana	Betabloqueadores + IECA	< 130 / 80 mmHg	Redução do consumo de oxigênio e remodelamento.
AVC Prévio	Diuréticos tiazídicos / BCC	< 130 / 80 mmHg	Prevenção de recorrência e proteção cerebrovascular.

8. HIPERTENSÃO E DISLIPIDEMIA

A coexistência de hipertensão arterial e dislipidemia configura um dos modelos mais agressivos de deterioração vascular. A elevação dos níveis de lipoproteína de

baixa densidade (LDL-c) atua em sinergia com o estresse hidrodinâmico imposto pela pressão arterial elevada, acelerando a infiltração lipídica no espaço subendotelial. A fundamentação para essa interação reside no fato de que a hipertensão promove um aumento da permeabilidade endotelial e o estiramento das fibras musculares lisas, o que facilita a retenção de partículas de LDL na matriz extracelular da íntima arterial.

Uma vez retidas, as partículas de LDL sofrem oxidação, desencadeando uma cascata inflamatória que envolve a atração de monócitos e sua posterior transformação em células espumosas. A presença de hipertensão agrava esse quadro ao induzir um estado pró-trombótico e aumentar a expressão de moléculas de adesão leucocitária. O tratamento concomitante com estatinas torna-se, portanto, essencial para pacientes hipertensos de alto risco. Além da redução absoluta do colesterol, as estatinas exercem efeitos pleiotrópicos fundamentais, como a estabilização da função endotelial e a redução do estresse oxidativo vascular, o que pode contribuir indiretamente para uma melhor resposta à terapia anti-hipertensiva e para a prevenção de eventos coronarianos agudos.

9. OBESIDADE VISCERAL E A ATIVAÇÃO DO EIXO SIMPÁTICO-RENAL

A obesidade, particularmente em sua forma visceral, é um dos principais fatores para a manutenção de níveis pressóricos elevados e para a resistência ao tratamento. A adiposidade abdominal não deve ser compreendida apenas como um depósito de energia, mas como um órgão endócrino metabolicamente ativo que secreta uma série de substâncias vasoativas. A elevação da pressão arterial em indivíduos obesos é mediada por uma ativação persistente do sistema nervoso simpático, estimulada tanto pelos níveis elevados de leptina quanto pela compressão física direta dos rins pelo tecido adiposo retroperitoneal.

Esta compressão renal física aumenta a pressão intersticial intrarrenal, o que dificulta a excreção de sódio e ativa o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Adicionalmente, a apneia obstrutiva do sono, frequentemente associada à obesidade, gera episódios repetitivos de hipóxia noturna que potencializam a descarga simpática. O manejo desta condição exige uma abordagem agressiva voltada para a redução ponderal. Evidências demonstram que a cirurgia bariátrica, em casos de obesidade mórbida, pode levar à remissão da hipertensão em uma proporção significativa de pacientes, não apenas pela perda de peso, mas pela modulação de hormônios incretínicos que melhoram a sensibilidade à insulina e reduzem a inflamação sistêmica.

10. INTERVENÇÕES NÃO FARMACOLÓGICAS E A EFICÁCIA DA DIETA DASH

O controle da hipertensão e de suas comorbidades é indissociável de modificações estruturais no estilo de vida. A dieta DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*), caracterizada pelo alto consumo de frutas, vegetais, grãos integrais

e laticínios com baixo teor de gordura, demonstrou ser uma ferramenta importante na redução pressórica. A eficácia desta intervenção é comparável à terapia farmacológica em muitos casos, agindo por meio do aumento da oferta de potássio, magnésio e fibras, que promovem a vasodilatação e auxiliam na excreção de sódio.

A restrição sódica permanece como base, especialmente em populações "sal-sensíveis", como idosos e pacientes com doença renal. A redução da ingestão de cloreto de sódio para níveis inferiores a 5g por dia reduz a sobrecarga volêmica e melhora a complacência das grandes artérias. O exercício físico aeróbio e de resistência, por sua vez, promove um remodelamento vascular positivo, aumentando a produção endotelial de óxido nítrico e reduzindo a atividade simpática de repouso. A integração dessas medidas exige uma abordagem multidisciplinar, onde o suporte nutricional e a prescrição de exercícios são adaptados às limitações físicas e ao perfil metabólico de cada paciente.

11. DESAFIOS DA ADESÃO E O PAPEL DA ABORDAGEM MULTIDISCIPLINAR

Um dos maiores obstáculos no tratamento de pacientes com hipertensão e doenças associadas é a baixa adesão terapêutica, frequentemente motivada pela complexidade dos esquemas de polifarmácia. A necessidade de múltiplos medicamentos para controlar pressão, diabetes e colesterol aumenta o risco de esquecimentos e de efeitos colaterais, levando o paciente a abandonar o tratamento. A transição para combinações fixas de medicamentos (polipílulas) tem se mostrado uma estratégia eficaz para simplificar o regime e aumentar a persistência do paciente ao longo do tempo.

A abordagem multidisciplinar surge como a solução para este desafio, integrando médicos, enfermeiros, farmacêuticos e nutricionistas no acompanhamento do paciente. A educação continuada sobre os riscos da hipertensão e os benefícios do controle rigoroso é essencial para aumentar o engajamento. Programas de monitoramento remoto e o uso de tecnologias digitais para o acompanhamento da pressão arterial no domicílio (MRPA) permitem um ajuste mais ágil das terapias e fornecem um feedback constante ao paciente, transformando-o em um agente ativo do seu próprio cuidado e reduzindo a inércia clínica. A Tabela 3 mostra as principais intervenções não farmacológicas e a importância da redução da pressão arterial sistólica (PAS) em indivíduos hipertensos:

Tabela 3 – Intervenções no estilo de vida e impacto pressórico esperado

Intervenção	Recomendação Técnica	Redução Aproximada da PAS	Mecanismo de Ação Principal
Redução de Peso	Manutenção de IMC entre 18,5 e 24,9 kg/m².	5 – 20 mmHg por cada 10 kg perdidos.	Redução da atividade simpática e da compressão renal.
Dieta DASH	Dieta rica em potássio, cálcio e baixa em gordura saturada.	8 – 14 mmHg.	Melhora da função endotelial e balanço eletrolítico.
Restrição de Sódio	Ingestão inferior a 2g de sódio (5g de sal) por dia.	2 – 8 mmHg.	Redução do volume intravascular e da reatividade vascular.
Atividade Física	150 min/semana de exercício aeróbico moderado.	4 – 9 mmHg.	Aumento da biodisponibilidade de óxido nítrico.
Moderação do Álcool	Máximo de 2 doses/dia para homens e 1 para mulheres.	2 – 4 mmHg.	Prevenção da ativação neuro-hormonal induzida pelo etanol.
Cessação do Tabagismo	Abandono completo do hábito tabágico.	Variável (reduz risco global).	Redução do dano endotelial e do estresse oxidativo.

12. O DESAFIO TERAPÊUTICO NO ENVELHECIMENTO

O tratamento da hipertensão arterial no paciente idoso representa um dos cenários mais delicados da cardiologia geriátrica, exigindo um equilíbrio preciso entre a necessidade de redução pressórica e a preservação da reserva funcional. Com o avançar da idade, a vasculatura sofre um processo de senescência caracterizado pela degradação das fibras elásticas e pelo aumento da deposição de colágeno e cálcio na camada média das grandes artérias. Este fenômeno, conhecido como rigidez arterial, resulta em uma elevação predominante da pressão sistólica e em uma queda da diastólica, configurando a hipertensão sistólica isolada.

A conduta clínica deve considerar que o idoso apresenta uma maior vulnerabilidade a eventos adversos, como a hipotensão ortostática e a disfunção autonômica. Embora estudos como o SPRINT tenham demonstrado benefícios em alvos mais intensivos, a aplicação desses resultados em pacientes muito idosos ou frágeis

exige cautela. A redução excessiva da pressão arterial pode comprometer a perfusão de órgãos vitais, como o cérebro e os rins, aumentando o risco de síncope, quedas e lesão renal aguda. Portanto, a estratégia de "iniciar com doses baixas e progredir lentamente" (*start low, go slow*) é fundamental, priorizando medicamentos com bom perfil de tolerabilidade, como os bloqueadores dos canais de cálcio e os diuréticos tiazídicos em doses baixas.

13. HIPERTENSÃO NA GESTAÇÃO

A hipertensão durante a gravidez é uma das principais causas de morbimortalidade materna e perinatal, manifestando-se como hipertensão crônica pré-existente, hipertensão gestacional ou pré-eclâmpsia. O manejo farmacológico nesta população é estritamente limitado pela necessidade de evitar agentes teratogênicos ou que comprometam o fluxo sanguíneo uteroplacentário. A contraindicação absoluta ao uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA) deve-se ao risco de malformações renais fetais e oligodrâmnio.

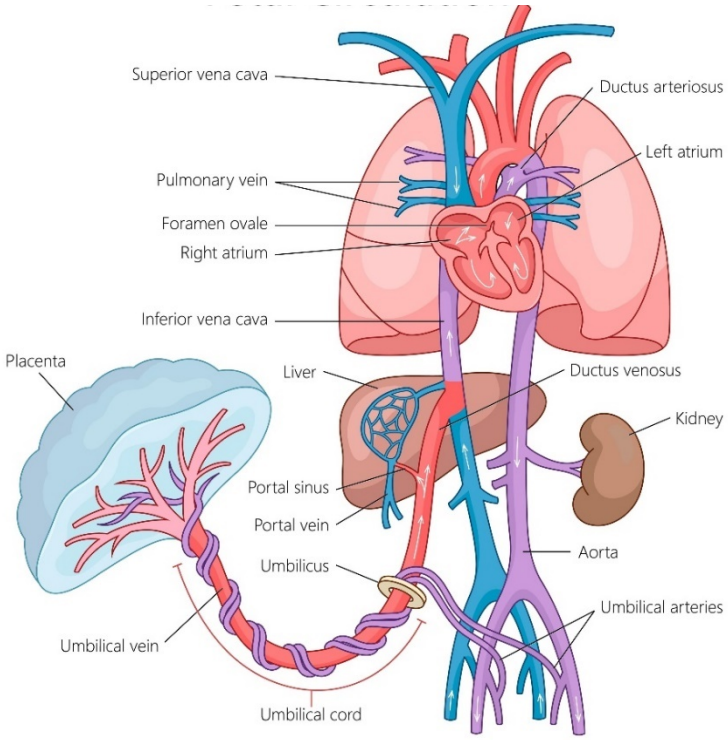


Figura 1 – As mudanças ocasionadas pela circulação fetal exigem um cuidado especial da gestante, evitando, principalmente, o uso de agentes teratogênicos ou que comprometam o fluxo sanguíneo uteroplacentário.

A escolha terapêutica recai sobre medicamentos com perfil de segurança estabelecido, como a metildopa, o labetalol e a nifedipina de liberação prolongada.

O controle pressórico visa prevenir complicações maternas graves, como o acidente vascular cerebral e o descolamento prematuro de placenta, sem induzir hipoperfusão fetal. Em casos de pré-eclâmpsia, a vigilância clínica deve ser intensificada, utilizando o sulfato de magnésio para a prevenção de crises convulsivas (eclâmpsia). A integração entre a cardiologia e a obstetrícia é essencial para determinar o momento ideal do parto, equilibrando a maturidade fetal com a segurança hemodinâmica da gestante.

14. VALOR PROGNÓSTICO DO CONTROLE GLOBAL E ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO

O prognóstico do paciente hipertenso é determinado não apenas pelos níveis de pressão arterial, mas pela carga cumulativa de danos subclínicos e pela presença de comorbidades. A estratificação de risco cardiovascular é a ferramenta que permite ao clínico identificar indivíduos com maior probabilidade de eventos adversos em dez anos, orientando a agressividade da intervenção. A detecção de lesões em órgãos-alvo, como a hipertrofia ventricular esquerda documentada pelo eletrocardiograma ou a microalbumina, sinaliza que a vasculatura já sofreu um impacto estrutural significativo.

O controle global de todos os fatores de risco — incluindo o abandono do tabagismo, o controle glicêmico e a redução do LDL-c — exerce um efeito sinérgico na redução da mortalidade. A redução de apenas 10 mmHg na pressão arterial sistólica está associada a uma diminuição de 20% no risco de eventos cardiovasculares maiores, 17% em doença coronariana e 27% em acidente vascular cerebral. Este impacto ressalta a importância de metas terapêuticas bem definidas e da persistência no tratamento a longo prazo, transformando a trajetória clínica de uma condição progressiva para um estado de estabilidade e preservação da qualidade de vida. A Tabela 4 mostra as opções terapêuticas para o manejo da hipertensão em gestantes, destacando as recomendações e restrições fundamentais.

Tabela 4 – Manejo farmacológico e segurança na gestação

Classe Farmacológica	Exemplos	Indicação / Status	Justificativa / Riscos
Agonistas Alfa-2	Metildopa	Primeira linha (Crônica)	Perfil de segurança fetal amplamente documentado.
Betabloqueadores	Labetalol	Primeira linha / Emergência	Eficaz no controle de picos pressóricos; baixo risco.

Classe Farmacológica	Exemplos	Indicação / Status	Justificativa / Riscos
Antag. de Cálcio	Nifedipina (Retard)	Primeira linha	Boa tolerabilidade; opção para hipertensão grave.
Vasodilatadores	Hidralazina	Emergência Hipertensiva	Uso intravenoso para controle rápido em ambiente hospitalar.
Bloqueadores SRAA	IECA / BRA	Contraindicados	Risco de toxicidade renal fetal e malformações.
Diuréticos	Tiazídicos	Uso Cauteloso	Podem reduzir o volume plasmático e a perfusão placentária.

15. A VISÃO GLOBAL DA HIPERTENSÃO COMPLEXA

A gestão da hipertensão arterial sistêmica em um cenário de multimorbidade representa o ápice da complexidade na medicina cardiovascular atual. Evidências científicas demonstram que a elevação da pressão arterial é um processo sistêmico alimentado por disfunções metabólicas, inflamatórias e neuro-hormonais. O sucesso terapêutico exige que o clínico supere a prescrição isolada de anti-hipertensivos, adotando uma abordagem que contemple a nefroproteção, o controle glicêmico e a estabilização da placa aterosclerótica.

A integração de novas classes farmacológicas, como os inibidores de SGLT2 e as incretinas, juntamente com o uso otimizado de bloqueadores do SRAA, redefine as fronteiras da proteção de órgãos-alvo. Porém, a tecnologia e a farmacologia devem ser acompanhadas por um esforço contínuo na educação do paciente e na modificação do estilo de vida. O futuro do manejo da hipertensão reside na medicina de precisão, onde a fenotipagem detalhada e a abordagem multidisciplinar permitem um cuidado personalizado, garantindo que cada intervenção contribua para a redução efetiva da carga global de doenças cardiovasculares e para a promoção de uma longevidade saudável.

REFERÊNCIAS

1. Safford MM, Allison JJ, Kiefe CI. Patient complexity: More than comorbidity. The vector model of complexity. J Gen Intern Med. 2007;22(Suppl 3):382–390.

2. Valderas JM, Starfield B, Sibbald B, Salisbury C, Roland M. Defining comorbidity: implications for understanding health services research. Ann Fam Med. 2009;7:357–363.

3. Boyd C, Fortin M. Future of multimorbidity research: How should understanding of multimorbidity inform health system design? Public Health Rev. 2010;32(2):451–474.

4. Starfield L, Bernhardt. Comorbidity: implications for the importance of primary care in case management. Ann Fam Med. 2003;1:8–14.

5. de Groot V, Beckerman H, Lankhorst GJ, Bouter LM. How to measure comorbidity. a critical review of available methods. J Clin Epidemiol. 2003;56(3):221–229.

6. Linn BS, Linn MW, Gurel L. Cumulative illness rating scale. J Am Geriatr Soc. May 1968;16(5):622–626.

7. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chronic Dis. 1987;40(5):373–383.

8. Deyo RA, Cherkin DC, Ciol MA. Adapting a clinical comorbidity index for use with ICD-9-CM administrative databases. J Clin Epidemiol. 1992;45(6):613–619.

9. Imamura K, McKinnon M, Middleton R, Black N. Reliability of a comorbidity measure: the index of co-existent disease (ICED). J Clin Epidemiol. 1997;50(9):1011–1016.

10. Malenka DJ, McLerran D, Roos N, Fisher ES, Wennberg JE. Using administrative data to describe casemix: a comparison with the medical record. J Clin Epidemiol. 1994;47(9):1027–1032.

11. Piette JD, Kerr EA. The impact of comorbid chronic conditions on diabetes care. Diabetes Care. 2006;29(3):725–731.

12. Mercer SW, Gunn J, Bower P, Wyke S, Guthrie B. Managing patients with mental and physical multimorbidity: changes are needed in policy, research, and practice. BMJ (Clinical research ed.). 2012;345(e5559).

13. Yoon J, Zulman DM, Scott JY, Maciejewski ML. Costs associated with multimorbidity among VA patients. Medical Care.

14. Steinman MA, Lee SJ, Boscardin WJ, et al. Patterns of multimorbidity in elderly veterans. J Am Geriatr Soc. 2012;60(1872–1880).

15. Boyd CM, Leff B, Wolff JL, et al. Informing clinical practice guideline development and implementation: prevalence of coexisting conditions among adults with coronary heart disease. J Am Geriatr Soc. 2011;59(5):797–805.

16. Nardi R, Scanelli G, Corrao S, Iori I, Mathieu G, Cataldi AR. Comorbidity does not reflect complexity in internal medicine patients. Eur J Intern Med. 2007;18(5):359–368.

17. Guiding Principles for the Care of Older Adults with Multimorbidity: An Approach for Clinicians: American Geriatrics Society Expert Panel on the Care of Older Adults with Multimorbidity. J Am Geriatr Soc. 2012.

18. Krein SL, Hofer TP, Holleman R, Piette JD, Klamerus ML, Kerr EA. More than a pain in the neck: How discussing chronic pain affects hypertension medication intensification. J Gen Intern Med. 2009;24(8):911–916.

19. Higashi T, Wenger NS, Adams JL, et al. Relationship between number of medical conditions and quality of care. N Engl J Med. 2007;356(24):2496–2504.

20. Petersen LA, Woodard LD, Henderson LM, Urech TH, Pietz K. Will hypertension performance measures used for pay-for-performance programs penalize those who care for medically complex patients? Circulation. 2009;119(23):2978–2985.

21. Halanych JH, Safford MM, Keys WC, et al. Burden of comorbid medical conditions and quality of diabetes care. Diabetes Care. 2007;30(12):2999–3004.

22. Min LC, Reuben DB, MacLean CH, et al. Predictors of overall quality of care provided to vulnerable older people. J Am Geriatr Soc. 2005;53(10):1705–1711.

23. Turner BJ, Hollenbeak CS, Weiner M, Ten Have T, Tang SS. Effect of unrelated comorbid conditions on hypertension management. Ann Intern Med. 2008;148(8):578–586.

24. Redelmeier DA, Tan SH, Booth GL. The treatment of unrelated disorders in patients with chronic medical diseases. N Engl J Med. 1998;338(21):1516–1520.

25. Kerr EA, Zikmund-Fisher BJ, Klamerus ML, Subramanian U, Hogan MM, Hofer TP. The role of clinical uncertainty in treatment decisions for diabetic patients with uncontrolled blood pressure. Ann Intern Med. 2008;148(10):717–727.

26. Frayne SM, Halanych JH, Miller DR, et al. Disparities in diabetes care: impact of mental illness. Arch Intern Med. 2005;165(22):2631–2638.

27. Braunstein JB, Anderson GF, Gerstenblith G, et al. Noncardiac comorbidity increases preventable hospitalizations and mortality among Medicare beneficiaries with chronic heart failure. J Am Coll Cardiol. 2003;42(7):1226–1233.

28. Krein SL, Bingham CR, McCarthy JF, Mitchinson A, Payes J, Valenstein M. Diabetes treatment among VA patients with comorbid serious mental illness. Psychiatr Serv. 2006;57(7):1016–1021.

29. Kerr EA, Heisler M, Krein SL, et al. Beyond comorbidity counts: How do comorbidity type and severity influence diabetes patients' treatment priorities and self-management? J Gen InternMed. 2007;22(12):1635– 1640.

30. Zulman DM, Kerr EA, Hofer TP, Heisler M, Zikmund-Fisher BJ. Patient-provider concordance in the prioritization of health conditions among hypertensive diabetes patients. J Gen Intern Med. 2010;25(5):408–414.

31. Boyd CM, Darer J, Boult C, Fried LP, Boult L, Wu AW. Clinical practice guidelines and quality of care for older patients with multiple comorbid diseases: implications for pay for performance. JAMA. 2005;294(6):716–724.

32.Murray CJL, Aravkin AY, Zheng P, Abbafati C, Abbas KM, Abbasi-Kangevari M, et al. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. Lancet 2020;396: 1223–1249.

33.Flint AC, Conell C, Ren X, Banki NM, Chan SL, Rao VA, et al. Effect of systolic and diastolic blood pressure on cardiovascular outcomes. N Engl J Med 2019;381: 243–251.

34.Franklin SS, Gustin W, Wong ND, Larson MG, Weber MA, Kannel WB, et al. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure: The Framingham Heart Study. Circulation 1997;96:308–315.

35.NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. Lancet 2017;389:37–55.

36.Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, Larson MG, Kannel WB, D'Agostino RB, et al. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men. JAMA 2002;287:1003–1010.

37.Modesti PA, Reboldi G, Cappuccio FP, Agyemang C, Remuzzi G, Rapi S, et al. Panethnic differences in blood pressure in Europe: a systematic review and meta-analysis. PLoS One 2016;11:e0147601.

38.Aggarwal R, Chiu N, Wadhera RK, Moran AE, Raber I, Shen C, et al. Racial/ethnic disparities in hypertension prevalence, awareness, treatment, and control in the United States, 2013 to 2018. Hypertension 2021;78:1719–1726.

39.Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2016;387:957–967.

40.Bundy JD, Li C, Stuchlik P, Bu X, Kelly TN, Mills KT, et al. Systolic blood pressure reduction and risk of cardiovascular disease and mortality. JAMA Cardiol 2017;2:775.

41.Rahimi K, Bidel Z, Nazarzadeh M, Copland E, Canoy D, Wamil M, et al. Age-stratified and blood-pressure-stratified effects of blood-pressure-lowering pharmacotherapy for the prevention of cardiovascular disease and death: an individual participant-level data meta-analysis. Lancet 2021;398:1053–1064.

42.Egan BM, Li J, Sutherland SE, Rakotz MK, Wozniak GD. Hypertension control in the United States 2009 to 2018: factors underlying falling control rates during 2015 to 2018 across age- and race-ethnicity groups. Hypertension 2021;78:578–587.

43.Zhou B, Carrillo-Larco RM, Danaei G, Riley LM, Paciorek CJ, Stevens GA, et al. Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. Lancet 2021;398:957–980.

44.Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Lancet 2002;360:1903–1913.

45.Rapsomaniki E, Timmis A, George J, Pujades-Rodriguez M, Shah AD, Denaxas S, et al. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1·25 million people. Lancet 2014;383:1899–1911.

46.Whelton PK, Einhorn PT, Muntner P, Appel LJ, Cushman WC, Diez Roux AV, et al. Research needs to improve hypertension treatment and control in African Americans. Hypertension 2016;68:1066–1072. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07905

47.Whelton SP, McEvoy JW, Shaw L, Psaty BM, Lima JAC, Budoff M, et al. Association of normal systolic blood pressure level with cardiovascular disease in the absence of risk factors. JAMA Cardiol 2020;5:1011–1018.

48.Ji H, Niiranen TJ, Rader F, Henglin M, Kim A, Ebinger JE, et al. Sex differences in blood pressure associations with cardiovascular outcomes. Circulation 2021;143:761–763.

49.Power C, Atherton K, Manor O. Co-occurrence of risk factors for cardiovascular disease by social class: 1958 British birth cohort. J Epidemiol Community Heal 2008; 62:1030–1035.

50.Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, et al. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990–2019. J Am Coll Cardiol 2020;76:2982–3021.

51.Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet 2004;364:937–952.

52.Berry JD, Dyer A, Cai X, Garside DB, Ning H, Thomas A, et al. Lifetime risks of cardiovascular disease. N Engl J Med 2012;366:321–329.

53.Sundström J, Arima H, Woodward M, Jackson R, Karmali K, Lloyd-Jones D, et al. Blood pressure-lowering treatment based on cardiovascular risk: a meta-analysis of individual patient data. Lancet 2014;384:591–598.

54.The GBD 2015 Obesity Collaborators, Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, Sur P, Estep K, et al. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. N Engl J Med 2017;377:13–27.

55.Jones DW, Kim JS, Andrew ME, Kim SJ, Hong YP. Body mass index and blood pressure in Korean men and women. J Hypertens 1994;12:1433–1437.

56.Doll S, Paccaud F, Bovet P, Burnier M, Wietlisbach V. Body mass index, abdominal adiposity and blood pressure: consistency of their association across developing and developed countries. Int J Obes 2002;26:48–57.

57.Hall JE, Do Carmo JM, Da Silva AA, Wang Z, Hall ME. Obesity-induced hypertension: interaction of neurohumoral and renal mechanisms. Circ Res 2015;116: 991–1006.

58.Wolk R, Shamsuzzaman ASM, Somers VK. Obesity, sleep apnea, and hypertension. Hypertension 2003;42:1067–1074.

59.Neter JE, Stam BE, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM. Influence of weight reduction on blood pressure. Hypertension 2003;42:878–884.

60. Blumenthal JA, Hinderliter AL, Smith PJ, Mabe S, Watkins LL, Craighead L, et al. Effects of lifestyle modification on patients with resistant hypertension: results of the TRIUMPH randomized clinical trial. Circulation 2021;144:1212–1226.

61. Giugliano D, Scappaticcio L, Longo M, Caruso P, Maiorino MI, Bellastella G, et al. GLP-1 receptor agonists and cardiorenal outcomes in type 2 diabetes: an updated meta-analysis of eight CVOTs. Cardiovasc Diabetol 2021;20:189.

62. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015;373: 2117–2128.

63.Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults. Circulation 2014;129:102–138.

64.Di Lorenzo N, Antoniou SA, Batterham RL, Busetto L, Godoroja D, Iossa A, et al. Clinical practice guidelines of the European Association for Endoscopic Surgery (EAES) on bariatric surgery: update 2020 endorsed by IFSO-EC, EASO and ESPCOP. Surg Endosc 2020;34:2332–2358.

65.American Diabetes Association. 8. Obesity management for the treatment of type 2 diabetes: standards of medical care in diabetes—2021. Diabetes Care 2021;44: S100–S110.

66.Yoshino M, Kayser BD, Yoshino J, Stein RI, Reeds D, Eagon JC, et al. Effects of diet versus gastric bypass on metabolic function in diabetes. N Engl J Med 2020;383: 721–732.

67.Schiavon CA, Bersch-Ferreira AC, Santucci EV, Oliveira JD, Torreglosa CR, Bueno PT, et al. Effects of bariatric surgery in obese patients with hypertension. Circulation 2018;137:1132–1142.

68.Schiavon CA, Bhatt DL, Ikeoka D, Santucci E V, Santos RN, Damiani LP, et al. Three-year outcomes of bariatric surgery in patients with obesity and hypertension. Ann Intern Med 2020;173:685–693.

69.Hallersund P, Sjöström L, Olbers T, Lönroth H, Jacobson P, Wallenius V, et al. Gastric bypass surgery is followed by lowered blood pressure and increased diuresis—long term results from the Swedish obese subjects (SOS) study. PLoS One 2012;7:e49696.

70.Schauer PR, Kashyap SR, Wolski K, Brethauer SA, Kirwan JP, Pothier CE, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes. N Engl J Med 2012;366:1567–1576.

71.Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, Wolski K, Aminian A, Brethauer SA, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes—5-year outcomes. N Engl J Med 2017;376:641–651.

72.Piché ME, Tchernof A, Després JP. Obesity phenotypes, diabetes, and cardiovascular diseases. Circ Res 2020;126:1477–1500.

73.Pareek M, Bhatt DL, Schiavon CA, Schauer PR. Metabolic surgery for hypertension in patients with obesity. Circ Res 2019;124:1009–1024.

74.Seravalle G, Colombo M, Perego P, Giardini V, Volpe M, Dell'Oro R, et al. Long-term sympathoinhibitory effects of surgically induced weight loss in severe obese patients. Hypertension 2014;64:431–437.

75.Ahmed AR, Rickards G, Coniglio D, Xia Y, Johnson J, Boss T, et al. Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass and its early effect on blood pressure. Obes Surg 2009; 19:845–849.

76.Adams ST, Salhab M, Hussain ZI, Miller G V, Leveson SH. Obesity-related hypertension and its remission following gastric bypass surgery - a review of the mechanisms and predictive factors. Blood Press 2013;22:131–137.

77.Zhou X, Yu J, Li L, Gloy VL, Nordmann A, Tiboni M, et al. Effects of bariatric surgery on mortality, cardiovascular events, and cancer outcomes in obese patients: systematic review and meta-analysis. Obes Surg 2016;26:2590–2601.

78.Cardoso L, Rodrigues D, Gomes L, Carrilho F. Short- and long-term mortality after bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. Diabetes Obes Metab 2017; 19:1223–1232.

79.Nathan DM, Bayless M, Cleary P, Genuth S, Gubitosi-Klug R, Lachin JM, et al. Diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: advances and contributions. Diabetes 2013; 62:3976–3986.

80.Tsimihodimos V, Gonzalez-Villalpando C, Meigs JB, Ferrannini E. Hypertension and diabetes mellitus. Hypertension 2018;71:422–428. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10546

81.Wijkman M, Länne T, Engvall J, Lindström T, Östgren CJ, Nystrom FH. Masked nocturnal hypertension—a novel marker of risk in type 2 diabetes. Diabetologia 2009; 52:1258–1264.

82.Nakano S, Fukuda M, Hotta F, Ito T, Ishii T, Kitazawa M, et al. Reversed circadian blood pressure rhythm is associated with occurrences of both fatal and nonfatal vascular events in NIDDM subjects. Diabetes 1998;47:1501–1506.

83.Lemmer B, Oster H. The role of circadian rhythms in the hypertension of diabetes mellitus and the metabolic syndrome. Curr Hypertens Rep 2018;20:43.

84.Brunström M, Carlberg B. Effect of antihypertensive treatment at different blood pressure levels in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses. BMJ 2016;352:i717.

85.Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence in hypertension: 10—should blood pressure management differ in hypertensive patients with and without diabetes mellitus? Overview and meta-analyses of randomized trials. J Hypertens 2017;33:922–944.

86.Emdin CA, Rahimi K, Neal B, Callender T, Perkovic V, Patel A. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. JAMA 2015;313: 603–615.

87.Nazarzadeh M, Bidel Z, Canoy D, Copland E, Wamil M, Majert J, et al. Blood pressure lowering and risk of new-onset type 2 diabetes: an individual participant data meta-analysis. Lancet 2021;398:1803–1810.

88.Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Eur Heart J 2020;41:255–323.

89.ADVANCE Collaborative Group, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, Billot L, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. Lancet 2007;370:829–840.

90.Zoungas S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Li Q, Hirakawa Y, et al. Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med 2014;371: 1392–1406.

91.Oxlund CS, Henriksen JE, Tarnow L, Schousboe K, Gram J, Jacobsen IA. Low dose spironolactone reduces blood pressure in patients with resistant hypertension and type 2 diabetes mellitus. J Hypertens 2013;31:2094–2102.

92.Takahashi S, Katada J, Daida H, Kitamura F, Yokoyama K. Effects of mineralocorticoid receptor antagonists in patients with hypertension and diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. J Hum Hypertens 2016;30:534–542.

93.Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, et al. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2020; 383:2219–2229.

94.Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, Anker SD, Bakris GL, Rossing P, et al. Cardiovascular events with finerenone in kidney disease and type 2 diabetes. N Engl J Med 2021; 385:2252–2263.

95.Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, Anker SD, Rossing P, Joseph A, et al. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. Eur Heart J 2022;43:474–484.

96.Agarwal R, Joseph A, Anker SD, Filippatos G, Rossing P, Ruilope LM, et al. Hyperkalemia risk with finerenone: results from the FIDELIO-DKD trial. J Am Soc Nephrol 2022;33:225–237.

97.Messerli FH, Suter T, Bangalore S. What ever happened to cardioprotection with β-blockers? Mayo Clin Proc 2018;93:401–403.

98.Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, McGill JB, Messerli FH, Phillips RA, et al. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension. JAMA 2004;292:2227–2236.

99.Ayers K, Byrne LM, DeMatteo A, Brown NJ. Differential effects of nebivolol and metoprolol on insulin sensitivity and plasminogen activator inhibitor in the metabolic syndrome. Hypertension 2012;59:893–898.

100.Tsujimoto T, Sugiyama T, Shapiro MF, Noda M, Kajio H. Risk of cardiovascular events in patients with diabetes mellitus on β-blockers. Hypertension 2017;70: 103–110.

101.Tsujimoto T, Kajio H, Shapiro MF, Sugiyama T. Risk of all-cause mortality in diabetic patients taking β-blockers. Mayo Clin Proc 2018;93:409–418.

102.Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2016;375: 311–322.

103.Zhao D, Liu H, Dong P. Liraglutide reduces systolic blood pressure in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials. Clin Exp Hypertens 2020;42:393–400.

104.Zhao X, Huang K, Zheng M, Duan J. Effect of liraglutide on blood pressure: a meta-analysis of liraglutide randomized controlled trials. BMC Endocr Disord 2019;19:4.

105.Kario K, Okada K, Kato M, Nishizawa M, Yoshida T, Asano T, et al. Twenty-four-hour blood pressure–lowering effect of a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor in patients with diabetes and uncontrolled nocturnal hypertension. Circulation 2019;139:2089–2097.

106.Goud A, Zhong J, Peters M, Brook RD, Rajagopalan S. GLP-1 agonists and blood pressure: a review of the evidence. Curr Hypertens Rep 2016;18:16.

107.Kario K, Ferdinand KC, Vongpatanasin W. Are SGLT2 inhibitors new hypertension drugs? Circulation 2021;143:1750–1753.

108.Wanner C, Lachin JM, Inzucchi SE, Fitchett D, Mattheus M, George J, et al. Empagliflozin and clinical outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus, established cardiovascular disease, and chronic kidney disease. Circulation 2018; 137:119–129.

109.Packer M, Butler J, Zannad F, Pocock SJ, Filippatos G, Ferreira JP, et al. Empagliflozin and major renal outcomes in heart failure. N Engl J Med 2021;385:1531–1533.

110.Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. N Engl J Med 2021;385:1451–1461.

111.Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2019;380:2295–2306.

112.Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. N Engl J Med 2017;377:644–657.

113.Tikkanen I, Narko K, Zeller C, Green A, Salsali A, Broedl UC, et al. Empagliflozin reduces blood pressure in patients with type 2 diabetes and hypertension. Diabetes Care 2015;38:420–428.

114.Böhm M, Fitchett D, Ofstad AP, Brueckmann M, Kaspers S, George JT, et al. Heart failure and renal outcomes according to baseline and achieved blood pressure in patients with type 2 diabetes: results from EMPA-REG OUTCOME. J Hypertens 2020;38:1829–1840.

115.Serenelli M, Böhm M, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Effect of dapagliflozin according to baseline systolic blood pressure in the Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure trial (DAPA-HF). Eur Heart J 2020;41:3402–3418.

116.Böhm M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. Empagliflozin improves cardiovascular and renal outcomes in heart failure irrespective of systolic blood pressure. J Am Coll Cardiol 2021;78:1337–1348.

117.Ye N, Jardine MJ, Oshima M, Hockham C, Heerspink HJL, Agarwal R, et al. Blood pressure effects of canagliflozin and clinical outcomes in type 2 diabetes and chronic kidney disease. Circulation 2021;143:1735–1749.

118.Striepe K, Jumar A, Ott C, Karg MV, Schneider MP, Kannenkeril D, et al. Effects of the selective sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor empagliflozin on vascular function and central hemodynamics in patients with type 2 diabetes mellitus. Circulation 2017;136:1167–1169.

119.Schlaich M, Straznicky N, Lambert E, Lambert G. Metabolic syndrome: a sympathetic disease? Lancet Diabetes Endocrinol 2015;3:148–157.

120.Huggett RJ, Scott EM, Gilbey SG, Stoker JB, Mackintosh AF, Mary DASG. Impact of type 2 diabetes mellitus on sympathetic neural mechanisms in hypertension. Circulation 2003;108:3097–3101.

121.Mahfoud F, Schlaich M, Kindermann I, Ukena C, Cremers B, Brandt MC, et al. Effect of renal sympathetic denervation on glucose metabolism in patients with resistant hypertension: a pilot study. Circulation 2011;123:1940–1946.

122.Ott C, Schmid A, Mahfoud F, Akarca E, Kistner I, Ditting T, et al. Secretory capacity of pancreatic beta-cells is enhanced 6 months after renal denervation in hypertensive patients. J Am Coll Cardiol 2018;72:3372–3374.

123.Witkowski A, Prejbisz A, Florczak EE, Kądziela J, Śliwiński P, Bieleń P, et al. Effects of renal sympathetic denervation on blood pressure, sleep apnea course, and glycemic control in patients with resistant hypertension and sleep apnea. Hypertension 2011; 58:559–565.

124.Verloop WL, Spiering W, Vink EE, Beeftink MMA, Blankestijn PJ, Doevendans PA, et al. Denervation of the renal arteries in metabolic syndrome. Hypertension 2015; 65:751–757.

125.Tsioufis C, Dimitriadis K, Kasiakogias A, Kalos T, Liatakis I, Koutra E, et al. Effects of multielectrode renal denervation on elevated sympathetic nerve activity and insulin resistance in metabolic syndrome. J Hypertens 2017;35:1100–1108.

126. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, Landa M, Maschio G, de Jong PE, et al. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control,

proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. Ann Intern Med 2003;139:244–252.

127. Muiesan ML, Ambrosioni E, Costa FV, Leonetti G, Pessina AC, Salvetti M, et al. Sex differences in hypertension-related renal and cardiovascular diseases in Italy. J Hypertens 2012;30:2378–2386.

128.Drawz PE, Alper AB, Anderson AH, Brecklin CS, Charleston J, Chen J, et al. Masked hypertension and elevated nighttime blood pressure in CKD: prevalence and association with target organ damage. Clin J Am Soc Nephrol 2016;11:642–652.

129. Cheung AK, Chang TI, Cushman WC, Furth SL, Hou FF, Ix JH, et al. KDIGO 2021 Clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. Kidney Int 2021;99:S1–S87.

130. Zannad F, Rossignol P. Cardiorenal syndrome revisited. Circulation 2018;138: 929–944.

131. Lv J, Ehteshami P, Sarnak MJ, Tighiouart H, Jun M, Ninomiya T, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on the progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. Can Med Assoc J 2013;185:949–957.

132.Lambert T, Gammer V, Nahler A, Blessberger H, Kammler J, Grund M, et al. Individual-patient visit-by-visit office and ambulatory blood pressure measurements over 24 months in patients undergoing renal denervation for hypertension. Int J Cardiol 2015;181:96–101.

133.The SPRINT Research Group, Lewis CE, Fine LJ, Beddhu S, Cheung AK, Cushman WC, et al. Final report of a trial of intensive versus standard blood-pressure control. N Engl J Med 2021;384:1921–1930.

134.Cheung AK, Rahman M, Reboussin DM, Craven TE, Greene T, Kimmel PL, et al. Effects of intensive BP control in CKD. J Am Soc Nephrol 2017;28:2812–2823.

135.McMahon EJ, Bauer JD, Hawley CM, Isbel NM, Stowasser M, Johnson DW, et al. A randomized trial of dietary sodium restriction in CKD. J Am Soc Nephrol 2013; 24:2096–2103.

136.Agarwal R, Sinha AD, Cramer AE, Balmes-Fenwick M, Dickinson JH, Ouyang F, et al. Chlorthalidone for hypertension in advanced chronic kidney disease. N Engl J Med 2021;385:2507–2519.

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

138.Sarafidis PA, Persu A, Agarwal R, Burnier M, de Leeuw P, Ferro CJ, et al. Hypertension in dialysis patients: a consensus document by the European Renal and Cardiovascular Medicine (EURECA-m) working group of the European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) and the hypertension and the kidney working group of the European Society of Hypertension (ESH). Nephrol Dial Transplant 2017;32:620–640.

139.Agarwal R, Sinha AD. Cardiovascular protection with antihypertensive drugs in dialysis patients. Hypertension 2009;53:860–866.

140.Heerspink HJL, Ninomiya T, Zoungas S, de Zeeuw D, Grobbee DE, Jardine MJ, et al. Effect of lowering blood pressure on cardiovascular events and mortality in patients on dialysis: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Lancet 2009;373:1009–1015.

141.Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. N Engl J Med 2020;383: 1436–1446.

142.Mauriello A, Rovella V, Anemona L, Servadei F, Giannini E, Bove P, et al. Increased sympathetic renal innervation in hemodialysis patients is the anatomical substrate of sympathetic hyperactivity in end-stage renal disease. J Am Heart Assoc 2015;4: e002426.

143.Campese VM, Kogosov E, Koss M. Renal afferent denervation prevents the progression of renal disease in the renal ablation model of chronic renal failure in the rat. Am J Kidney Dis 1995;26:861–865.

144.Ott C, Mahfoud F, Mancia G, Narkiewicz K, Ruilope LM, Fahy M, et al. Renal denervation in patients with versus without chronic kidney disease: results from the Global SYMPLICITY Registry with follow-up data of 3 years. Nephrol Dial Transplant 2022;37:304–310.

145.Hering D, Mahfoud F, Walton AS, Krum H, Lambert GW, Lambert EA, et al. Renal denervation in moderate to severe CKD. J Am Soc Nephrol 2012;23:1250–1257.

146.Ott C, Schmid A, Ditting T, Veelken R, Uder M, Schmieder RE. Effects of renal denervation on blood pressure in hypertensive patients with end-stage renal disease: a single centre experience. Clin Exp Nephrol 2019;23:749–755.

147.Crisafulli E, Costi S, Luppi F, Cirelli G, Cilione C, Coletti O, et al. Role of comorbidities in a cohort of patients with COPD undergoing pulmonary rehabilitation. Thorax 2008;63:487–492.

148.Feary JR, Rodrigues LC, Smith CJ, Hubbard RB, Gibson JE. Prevalence of major comorbidities in subjects with COPD and incidence of myocardial infarction and stroke: a comprehensive analysis using data from primary care. Thorax 2010;65: 956–962.

149.Loth DW, Brusselle GG, Lahousse L, Hofman A, Leufkens HGM, Stricker BH. β-Adrenoceptor blockers and pulmonary function in the general population: the Rotterdam Study. Br J Clin Pharmacol 2014;77:190–200.

150.Morales DR, Jackson C, Lipworth BJ, Donnan PT, Guthrie B. Adverse respiratory effect of acute β-blocker exposure in asthma. Chest 2014;145:779–786.

151.Coiro S, Girerd N, Rossignol P, Ferreira JP, Maggioni A, Pitt B, et al. Association of beta-blocker treatment with mortality following myocardial infarction in patients with chronic obstructive pulmonary disease and heart failure or left ventricular dysfunction: a propensity matched-cohort analysis from the high-risk myocardi. Eur J Heart Fail 2017;19:271–279.

152. Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet 2004;364:937–952.

153.Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2016;387:957–967.

154.Andersson B, She L, Tan R-S, Jeemon P, Mokrzycki K, Siepe M, et al. The association between blood pressure and long-term outcomes of patients with ischaemic cardiomyopathy with and without surgical revascularization: an analysis of the STICH trial. Eur Heart J 2018;39:3464–3471.

155.Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J 2020;41:407–477.

156.Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. BMJ 2009;338:b1665.

157.Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, Basta L, Brown EJ, Cuddy TE, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. N Engl J Med 1992;327:669–677.

158.Køber L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, Bagger H, Eliasen P, Lyngborg K, et al. A clinical trial of the angiotensin-converting–enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. N Engl J Med 1995; 333:1670–1676.

159.GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per to Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. Lancet 1994;343:1115–1122.

160.Ferrari R, Fox K. Insight into the mode of action of ACE inhibition in coronary artery disease. Drugs 2009;69:265–277.

161.Pfeffer MA, McMurray JJV, Velazquez EJ, Rouleau JL, Køber L, Maggioni AP, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. N Engl J Med 2003;349:1893–1906.

162.Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Health P, Sciences HHH, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. N Engl J Med 2008;358: 1547–1559.

163.Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. Lancet 2005;366:895–906.

164.Montalescot G, Drexler H, Gallo R, Pearson T, Thoenes M, Bhatt DL. Effect of irbesartan and enalapril in non-ST elevation acute coronary syndrome: results of the randomized, double-blind ARCHIPELAGO study. Eur Heart J 2009;30:2733–2741.

165.Ceconi C, Fox K, Remme WJ, Simoons ML, Bertrand M, Parrinello G, et al. ACE Inhibition with perindopril and endothelial function. Results of a substudy of the EUROPA study: PERTINENT. Cardiovasc Res 2007;73:237–246.

166.Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KK. The progression from hypertension to congestive heart failure. JAMA 1996;275:1557–1562.

167.Weber T, Chirinos JA. Pulsatile arterial haemodynamics in heart failure. Eur Heart J 2018;39:3847–3854.

168.Drazner MH. The progression of hypertensive heart disease. Circulation 2011;123: 327–334.

169.Redfield MM. Heart failure with preserved ejection fraction. N Engl J Med 2016;375: 1868–1877.

170.Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension. 1. Overview, meta-analyses and meta regression analyses of randomized trials. J Hypertens 2015;33:195–211.

171.Vaduganathan M, Pareek M, Kristensen AMD, Biering-Sørensen T, Byrne C, Almarzooq Z, et al. Prevention of heart failure events with intensive versus standard blood pressure lowering across the spectrum of kidney function and albuminuria: a SPRINT substudy. Eur J Heart Fail 2021;23:384–392.

172.Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure-lowering treatment. 6. Prevention of heart failure and new-onset heart failure— meta-analyses of randomized trials. J Hypertens 2016;34:373–384.

173.Filippatos G, Anker SD, Agarwal R, Ruilope LM, Rossing P, Bakris GL, et al. Finerenone reduces risk of incident heart failure in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes: analyses from the FIGARO-DKD trial. Circulation 2022; 145:437–447.

174.Bangalore S, Wild D, Parkar S, Kukin M, Messerli FH. Beta-blockers for primary prevention of heart failure in patients with hypertension. J Am Coll Cardiol 2008;52: 1062–1072.

175.ALLHAT Collaborative Research Group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). ALLHAT Collaborative Research Group. JAMA 2000;283:1967–1975.

176.Fagard RH, Celis H, Thijs L, Wouters S. Regression of left ventricular mass by antihypertensive treatment. Hypertension 2009;54:1084–1091.

177.Schmieder RE, Wagner F, Mayr M, Delles C, Ott C, Keicher C, et al. The effect of sacubitril/valsartan compared to olmesartan on cardiovascular remodelling in subjects with essential hypertension: the results of a randomized, double-blind, active- controlled study. Eur Heart J 2017;38:3308–3317.

178.Chua SK, Lai WT, Chen LC, Hung HF. The antihypertensive effects and safety of LCZ696 in patients with hypertension: a systemic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Med 2021;10:2824.

179.McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J 2021;42:3599–3726.

180.McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin–neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. N Engl J Med 2014;371:993–1004.

181.Cohn JN, Pfeffer MA, Rouleau J, Sharpe N, Swedberg K, Straub M, et al. Adverse mortality effect of central sympathetic inhibition with sustained-release moxonidine in patients with heart failure (MOXCON). Eur J Heart Fail 2003;5:659–667.

182.Hummel SL, Seymour EM, Brook RD, Sheth SS, Ghosh E, Zhu S, et al. Low-sodium DASH diet improves diastolic function and ventricular–arterial coupling in hypertensive heart failure with preserved ejection fraction. Circ Heart Fail 2013;6: 1165–1171.

183.Rossignol P, Hernandez AF, Solomon SD, Zannad F. Heart failure drug treatment. Lancet 2019;393:1034–1044.

184.Solomon SD, Janardhanan R, Verma A, Bourgoun M, Daley WL, Purkayastha D, et al. Effect of angiotensin receptor blockade and antihypertensive drugs on diastolic function in patients with hypertension and diastolic dysfunction: a randomised trial. Lancet 2007;369:2079–2087.

185.Aronow WS, Ahn C, Kronzon I. Effect of propranolol versus no propranolol on total mortality plus nonfatal myocardial infarction in older patients with prior myocardial infarction, congestive heart failure, and left ventricular ejection fraction ≥40% treated with diuretics plus angiot. Am J Cardiol 1997;80:207–209.

186. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-preserved trial. Lancet 2003;362:777–781.

187.Jackson AM, Jhund PS, Anand IS, Düngen HD, Lam CSP, Lefkowitz MP, et al. Sacubitril–valsartan as a treatment for apparent resistant hypertension in patients with heart failure and preserved ejection fraction. Eur Heart J 2021;42:3741–3752.

188.Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B, et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. N Engl J Med 2014;370:1383–1392.

189.Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2022;79:e263–e421.

190.Grassi G, Quarti-Trevano F, Esler MD. Sympathetic activation in congestive heart failure: an updated overview. Heart Fail Rev 2021;26:173–182.

191.Davies JE, Manisty CH, Petraco R, Barron AJ, Unsworth B, Mayet J, et al. First-in-man safety evaluation of renal denervation for chronic systolic heart failure: primary outcome from REACH-Pilot study. Int J Cardiol 2013;162:189–192.

192.Almeida MdS, Gonçalves P dA, Branco P, Mesquita J, Carvalho MS, Dores H, et al. Impact of renal sympathetic denervation on left ventricular structure and function at 1-year follow-up. PLoS One 2016;11:e0149855.

193.Feigin VL, Norrving B, Mensah GA. Global burden of stroke. Circ Res 2017;120: 439–448.

194.O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral hemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. Lancet 2010;376:112–123.

195.Böhm M, Schumacher H, Teo KK, Lonn EM, Lauder L, Mancia G, et al. Cardiovascular outcomes in patients at high cardiovascular risk with previous myocardial infarction or stroke. J Hypertens 2021;39:1602–1610.

196.The SPS3 Study Group, Benavente OR, Coffey CS, Conwit R, Hart RG, McClure LA, et al. Blood-pressure targets in patients with recent lacunar stroke: the SPS3 randomised trial. Lancet 2013;382:507–515.

197.Arima H, Chalmers J, Woodward M, Anderson C, Rodgers A, Davis S, et al. Lower target blood pressures are safe and effective for the prevention of recurrent stroke: the PROGRESS trial. J Hypertens 2006;24:1201–1208.

198.Park CS, Park JB, Kim Y, Yoon YE, Lee SP, Kim HK, et al. Left ventricular geometry determines prognosis and reverse J-shaped relation between blood pressure and mortality in ischemic stroke patients. JACC Cardiovasc Imaging 2018;11:373–382.

199.Collier DJ, Poulter NR, Dahlöf B, Sever PS, Wedel H, Buch J, et al. Impact of amlodipine-based therapy among older and younger patients in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial–Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA). J Hypertens 2011;29:583–591.

200.Wang WT, You LK, Chiang CE, Sung SH, Chuang SY, Cheng HM, et al. Comparative effectiveness of blood pressure-lowering drugs in patients who have already suffered from stroke. Medicine (Baltimore) 2016;95:e3302.

201.Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke. Stroke 2019;50:E344–E418.

202.Walker KA, Sharrett AR, Wu A, Schneider ALC, Albert M, Lutsey PL, et al. Association of midlife to late-life blood pressure patterns with incident dementia. JAMA 2019;322:535–545.

203.Waldstein SR, Giggey PP, Thayer JF, Zonderman AB. Nonlinear relations of blood pressure to cognitive function. Hypertension 2005;45:374–379.

204.Kilander L, Nyman H, Boberg M, Hansson L, Lithell H. Hypertension is related to cognitive impairment. Hypertension 1998;31:780–786.

205.Iadecola C, Gottesman RF. Neurovascular and cognitive dysfunction in hypertension. Circ Res 2019;124:1025–1044.

206.Williamson JD, Pajewski NM, Auchus AP, Bryan RN, Chelune G, Cheung AK, et al. Effect of intensive vs standard blood pressure control on probable dementia. JAMA 2019;321:553–561.

207.Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Babarskiene MR, Babeanu S, et al. The prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (syst-eur) study. Arch Intern Med 2002;162: 2046–2052.

208.Tzourio C, Anderson C, Chapman N, Woodward M, Neal B, MacMahon S, et al. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. Arch Intern Med 2003;163:1069–1075.

209.van Middelaar T, van Vught LA, van Charante EPM, Eurelings LSM, Ligthart SA, van Dalen JW, et al. Lower dementia risk with different classes of antihypertensive medication in older patients. J Hypertens 2017;35:2095–2101.

210.Sharashova E, Wilsgaard T, Ball J, Morseth B, Gerdts E, Hopstock LA, et al. Long-term blood pressure trajectories and incident atrial fibrillation in women and men: the Tromsø Study. Eur Heart J 2020;41:1554–1562.

211.Wachtell K, Lehto M, Gerdts E, Olsen MH, Hornestam B, Dahlöf B, et al. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol. J Am Coll Cardiol 2005;45:712–719.

212.Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J 2021;42:373–498.

213.Kim D, Yang PS, Kim TH, Jang E, Shin H, Kim HY, et al. Ideal blood pressure in patients with atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol 2018;72:1233–1245.

214.Kim T-H, Yang P-S, Yu HT, Jang E, Shin H, Kim HY, et al. Effect of hypertension duration and blood pressure level on ischaemic stroke risk in atrial fibrillation: nationwide data covering the entire Korean population. Eur Heart J 2019;40:809–819.

215.Voskoboinik A, Kalman JM, De Silva A, Nicholls T, Costello B, Nanayakkara S, et al. Alcohol abstinence in drinkers with atrial fibrillation. N Engl J Med 2020;382:20–28.

216.Schmieder RE, Kjeldsen SE, Julius S, McInnes GT, Zanchetti A, Hua TA. Reduced incidence of new-onset atrial fibrillation with angiotensin II receptor blockade: the VALUE trial. J Hypertens 2008;26:403–411.

217.Schaer BA, Schneider C, Jick SS, Conen D, Osswald S, Meier CR. Risk for incident atrial fibrillation in patients who receive antihypertensive drugs: a nested case- control study. Ann Intern Med 2010;152:78–84.

218.Reil JC, Tauchnitz M, Tian Q, Hohl M, Linz D, Oberhofer M, et al. Hyperaldosteronism induces left atrial systolic and diastolic dysfunction. Am J Physiol Circ Physiol 2016;311:H1014–H1023.

219.Shantsila E, Shahid F, Sun Y, Deeks J, Calvert M, Fisher JP, et al. Spironolactone in atrial fibrillation with preserved cardiac fraction: the IMPRESS-AF trial. J Am Heart Assoc 2020;9:e016239.

220.Castellá M, Kotecha D, van Laar C, Wintgens L, Castillo Y, Kelder J, et al. Thoracoscopic vs. Catheter ablation for atrial fibrillation: long-term follow-up of the FAST randomized trial. Europace 2019;21:746–753.

221.Pokushalov E, Romanov A, Corbucci G, Artyomenko S, Baranova V, Turov A, et al. A randomized comparison of pulmonary vein isolation with versus without concomitant renal artery denervation in patients with refractory symptomatic atrial fibrillation and resistant hypertension. J Am Coll Cardiol 2012;60:1163–1170.

222.Steinberg JS, Shabanov V, Ponomarev D, Losik D, Ivanickiy E, Kropotkin E, et al. Effect of renal denervation and catheter ablation vs catheter ablation alone on atrial fibrillation recurrence among patients with paroxysmal atrial fibrillation and hypertension: the ERADICATE-AF randomized clinical trial. JAMA 2020;323:248–255.

223.Ukena C, Becker N, Pavlicek V, Millenaar D, Ewen S, Linz D, et al. Catheter-based renal denervation as adjunct to pulmonary vein isolation for treatment of atrial fibrillation. J Hypertens 2020;38:783–790.

224.Lindman BR, Otto CM. Time to treat hypertension in patients with aortic stenosis. Circulation 2013;128:1281–1283.

225.Rieck ÅE, Cramariuc D, Boman K, Gohlke-Bärwolf C, Staal EM, Lønnebakken MT, et al. Hypertension in aortic stenosis. Hypertension 2012;60:90–97.

226.Mancusi C, de Simone G, Brguljan Hitij J, Sudano I, Mahfoud F, Parati G, et al. Management of patients with combined arterial hypertension and aortic valve stenosis: a consensus document from the Council on Hypertension and Council on Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology, the European Association of Cardiovasc. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother 2021;7:242–250.

227.Bang CN, Greve AM, Køber L, Rossebø AB, Ray S, Boman K, et al. Renin–angiotensin system inhibition is not associated with increased sudden cardiac death, cardiovascular mortality or all-cause mortality in patients with aortic stenosis. Int J Cardiol 2014;175:492–498.

228.Chockalingam A, Venkatesan S, Subramaniam T, Jagannathan V, Elangovan S, Alagesan R, et al. Safety and efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors in symptomatic severe aortic stenosis: symptomatic cardiac obstruction–pilot study of enalapril in aortic stenosis (SCOPE-AS). Am Heart J 2004;147:E19.

229.Bull S, Loudon M, Francis JM, Joseph J, Gerry S, Karamitsos TD, et al. A prospective, double-blind, randomized controlled trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor Ramipril In Aortic Stenosis (RIAS trial). Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2015; 16:834–841.

230.Rossi A, Temporelli PL, Cicoira M, Gaibazzi N, Cioffi G, Nistri S, et al. Beta-blockers can improve survival in medically-treated patients with severe symptomatic aortic stenosis. Int J Cardiol 2015;190:15–17.

231.Mancusi C, de Simone G, Brguljan Hitij J, Sudano I, Mahfoud F, Parati G, et al. Management of patients with combined arterial hypertension and aortic valve stenosis: a consensus document from the Council on Hypertension and Council on Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology, the European Association of Cardiovasc. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother 2021;7:242–250.

CAPÍTULO 5

ARTIGO DE REVISÃO

INFLUÊNCIA DO DECLÍNIO HORMONAL NO RISCO CARDIOVASCULAR E ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS NA MENOPAUSA

Autor Principal
Yanquel Bazan Antezana

Coautores
Leandro Araujo Prudente Freire
Tibério José Lopes de Alencar
André da Cunha Silva
Ivy Sales de Toledo
Ricardo Tirapelli Tanios

Resumo A transição para a menopausa representa um marco biológico decisivo na fisiologia feminina, transcendendo o encerramento da capacidade reprodutiva para configurar um estado de vulnerabilidade metabólica e hemodinâmica sem precedentes. Historicamente compreendida sob uma ótica puramente reprodutiva, a ciência contemporânea agora reconhece este período como um ponto de inflexão crítico na trajetória de saúde cardiovascular da mulher, onde a cessação da produção de estrogênios ovarianos desencadeia uma cascata de alterações estruturais e funcionais nos vasos e no miocárdio. O estrogênio, especificamente o 17-beta-estradiol, atua como um modulador fundamental da homeostase vascular, exercendo proteção por meio da ativação da sinalização do óxido nítrico, regulação do perfil lipídico e supressão de vias inflamatórias crônicas. Com a depleção hormonal, observa-se a desintegração desses mecanismos protetores, resultando em disfunção endotelial, aumento da rigidez arterial e uma reconfiguração metabólica que favorece a dislipidemia, a resistência à insulina e a adiposidade visceral. Evidências clínicas demonstram que o aumento da incidência de hipertensão e doença arterial coronariana após os 50 anos não é apenas um subproduto do envelhecimento cronológico, mas uma consequência direta do novo ambiente endócrino. A complexidade deste cenário exige uma abordagem de precisão, onde a terapia hormonal e o controle de fatores de risco modificáveis devem ser cuidadosamente individualizados, respeitando a oportunidade terapêutica para maximizar a longevidade com qualidade de vida. Diante da necessidade de estratégias preventivas mais eficazes, a compreensão profunda das interações entre receptores hormonais e o sistema cardiovascular torna-se essencial para orientar o diagnóstico precoce e o manejo multidisciplinar.

Palavras-chave: Menopausa. Doenças cardiovasculares. Fatores de risco. Terapia de reposição hormonal. Saúde da mulher

1. FUNDAMENTOS BIOLÓGICOS DA TRANSIÇÃO PARA A MENOPAUSA

A menopausa, compreendida como o encerramento fisiológico definitivo dos ciclos menstruais, ocorre tipicamente entre os 45 e 55 anos de idade. Este processo não se limita a uma mudança na fertilidade, mas sinaliza uma alteração profunda no ambiente endócrino sistêmico, marcada pelo declínio abrupto dos níveis de estrogênio e progesterona. Paralelamente, o sistema cardiovascular atravessa o seu próprio processo de envelhecimento, caracterizado por mudanças estruturais progressivas nas paredes dos vasos sanguíneos e na elasticidade miocárdica. A intersecção entre o envelhecimento biológico e a falência ovariana cria uma condição clínica única, na qual a perda de sinais hormonais acelera o desenvolvimento de doenças cardiovasculares (DCV).

A literatura científica estabelece a menopausa como uma fase de vulnerabilidade crítica. O risco de manifestações clínicas graves, como o acidente vascular cerebral, a insuficiência cardíaca congestiva e a doença arterial coronariana obstrutiva, eleva-se de maneira estatisticamente significativa após a cessação das funções ovarianas. Esta correlação reforça a necessidade de uma análise detalhada sobre como a retirada desses hormônios impacta a saúde vascular a longo prazo, buscando otimizar os desfechos clínicos e a sobrevida global das pacientes que atravessam este período.

2. FISIOPATOLOGIA DA DEPLECÇÃO HORMONAL VASCULAR

2.1 A dinâmica do estrogênio e a proteção endotelial

O papel do estrogênio na manutenção da saúde vascular é exercido predominantemente por meio do 17-beta-estradiol, que atua em receptores específicos distribuídos no endotélio e nas células musculares lisas da aorta. Durante os anos reprodutivos, este hormônio mantém o tônus vascular saudável através de múltiplos mecanismos cardioprotetores. Um dos processos centrais é o estímulo à produção de óxido nítrico e prostaciclina. O óxido nítrico é um potente vasodilatador que, ao ser liberado pelo endotélio, promove o relaxamento da musculatura lisa vascular, garantindo a flexibilidade das artérias e a manutenção de níveis pressóricos adequados.

A redução drástica dos níveis de estrogênio circulante durante a menopausa rompe esse equilíbrio hemodinâmico. Sem o estímulo estrogênico, há uma queda na biodisponibilidade do óxido nítrico, o que resulta em um estado de vasoconstrição crônica e disfunção endotelial. Além disso, o estrogênio atua diretamente na modulação do metabolismo lipídico no fígado. Ele favorece a elevação das lipoproteínas de alta densidade (HDL), que promovem o transporte reverso do colesterol, e simultaneamente reduz as concentrações de lipoproteínas de baixa densidade (LDL), diminuindo o substrato para a formação de placas ateroscleróticas.

No âmbito celular, o estrogênio exerce uma função anti-inflamatória robusta. Ele inibe a expressão de citocinas pró-inflamatórias e moléculas de adesão leucocitária, que são fundamentais para o início e a progressão da inflamação na parede arterial. Quando esses níveis hormonais caem, a parede arterial torna-se mais suscetível à migração e proliferação de células musculares lisas, processo que contribui para o estreitamento do lúmen vascular e a instabilidade de placas pré-existentes.

2.2 O papel da progesterona e a regulação pressórica

Embora frequentemente relegada a um papel secundário em discussões sobre risco cardiovascular, a progesterona desempenha funções regulatórias vitais que também sofrem declínio significativo na menopausa. Assim como o estrogênio, a progesterona possui propriedades vasodilatadoras, agindo de forma complementar no relaxamento dos vasos sanguíneos através do estímulo à produção de óxido nítrico. Esta ação é fundamental para a preservação da estabilidade da pressão arterial sistólica e diastólica.

Outro mecanismo essencial da progesterona envolve a sua capacidade de interagir com o sistema renina-angiotensina-aldosterona. Este sistema é o principal regulador do volume de fluidos e da resistência vascular periférica. A deficiência de progesterona pode levar a uma desregulação neste sistema, exacerbando a retenção hídrica e a vasoconstrição já estimuladas pela queda do estrogênio. Portanto, a menopausa deve ser vista como um estado de deficiência hormonal combinada, onde a perda da sinergia entre estradiol e progesterona acelera as mudanças estruturais e o enrijecimento das artérias.

2.3 Impacto comparativo da atividade hormonal vs. depleção na parede vascular

A Tabela 1 detalha as alterações moleculares e as respectivas repercussões clínicas observadas na transição para o estado hipoestrogênico.

Mecanismo de Ação	**Efeito com Hormônios Preservados (Pré-menopausa)**	**Consequência da Depleção Hormonal (Pós-menopausa)**	**Repercussão Clínica Sistêmica**
Sinalização do Óxido Nítrico	Alta produção; promoção de vasodilatação endotelial.	Redução da biodisponibilidade e eficácia vasodilatadora.	Hipertensão arterial e redução da reserva coronariana.

Mecanismo de Ação	Efeito com Hormônios Preservados (Pré-menopausa)	Consequência da Depleção Hormonal (Pós-menopausa)	Repercussão Clínica Sistêmica
Metabolismo de Lipídios	Estímulo ao HDL e supressão de LDL/triglicerídeos.	Aumento do LDL-C e redução do transporte reverso de colesterol.	Aceleração da aterosclerose e formação de placas.
Resposta Inflamatória	Inibição de citocinas pró-inflamatórias e adesão celular.	Ativação de vias inflamatórias na parede arterial.	Estreitamento vascular e risco de eventos trombóticos.
Proliferação Celular	Inibição da migração de células musculares lisas.	Perda do controle da integridade da parede arterial.	Aumento da espessura íntima-média e rigidez arterial.
Sistema Renina-Angiotensina	Modulação da pressão arterial e equilíbrio hidroeletrolítico.	Desregulação do controle de fluidos e tônus vascular.	Aumento da sensibilidade ao sal e retenção hídrica.

3. A TRANSIÇÃO METABÓLICA: DISLIPIDEMIA E REMODELAÇÃO DO PERFIL LIPÍDICO

O encerramento da função ovariana desencadeia uma reconfiguração profunda e deletéria no metabolismo das lipoproteínas, estabelecendo um ambiente pró-aterogênico que contribui diretamente para a escalada do risco cardiovascular em mulheres na pós-menopausa. Esta alteração não é uma mera flutuação estatística, mas uma mudança estrutural na forma como o organismo processa e transporta gorduras. Observa-se um aumento sistemático nos níveis de colesterol total, acompanhado por uma elevação acentuada no colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) e nos triglicerídeos.

A fisiopatologia desta dislipidemia reside, em grande parte, na perda do efeito modulador do estradiol sobre os receptores hepáticos de LDL. Com a redução da sinalização estrogênica, há uma diminuição na expressão desses receptores, resultando em um clearance menos eficiente das partículas de LDL da circulação sistêmica. Simultaneamente, a transição para a menopausa está associada a uma

redução ou estagnação dos níveis de colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL-C), comprometendo o transporte reverso do colesterol e favorecendo o acúmulo de depósitos lipídicos nas paredes arteriais.

Adicionalmente, a lipoproteína(a) [Lp(a)] emerge como um fator de risco independente e crítico nesta fase. Com uma estrutura molecular semelhante à do LDL, mas com o acréscimo da apolipoproteína(a), a Lp(a) possui propriedades pró-trombóticas e aterogênicas significativas. Estudos indicam que seus níveis podem elevar-se durante o período perimenopausal, permitindo que a molécula penetre na barreira endotelial e adira à matriz subendotelial, o que acelera a formação da placa aterosclerótica.

4. DINÂMICA PRESSÓRICA E COMPROMETIMENTO VASCULAR

A incidência de hipertensão arterial apresenta uma curva ascendente acentuada após a menopausa, ocorrendo com uma frequência duas vezes maior em comparação ao período pré-menopausado. A etiologia desta elevação pressórica é multifatorial, envolvendo a perda da proteção vascular direta do estrogênio e mudanças estruturais nos vasos. A degradação das fibras de elastina e o acúmulo compensatório de colágeno e cálcio na parede vascular resultam em um aumento da rigidez arterial.

A deficiência de estradiol promove um desequilíbrio entre fatores vasodilatadores e vasoconstritores. Observa-se uma menor produção de óxido nítrico e um aumento na síntese de fatores como a endotelina e o angiotensinogênio. Esta disfunção endotelial, caracterizada pela redução da capacidade de dilatação mediada pelo fluxo, impõe uma carga mecânica superior ao coração, elevando a pressão arterial sistólica e prejudicando a perfusão coronariana.

O envelhecimento vascular é exacerbado pela sensibilidade aumentada ao sódio, que leva à retenção hídrica e ao edema periférico, fatores que retroalimentam a hipertensão. Em mulheres com menopausa precoce (antes dos 45 anos), o risco de desenvolver hipertensão arterial é significativamente maior do que naquelas que atingem a menopausa na idade média esperada, reforçando o impacto protetor da exposição prolongada aos hormônios ovarianos.

5. HOMEOSTASE DA GLICOSE E REDISTRIBUIÇÃO DA ADIPOSIDADE VISCERAL

A transição para a menopausa altera a sensibilidade à insulina e o metabolismo da glicose, elevando o risco de desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2. O estradiol desempenha um papel fundamental na sinalização da insulina. Sua ausência prejudica a capacidade do corpo de utilizar a glicose de forma eficiente e altera a secreção de adipocinas. Verifica-se um aumento na produção de adipocinas pró-inflamatórias e uma redução simultânea das anti-inflamatórias, criando um estado de inflamação sistêmica de baixo grau.

Este cenário é agravado pela mudança drástica na composição corporal. Há uma transição clara para o acúmulo de gordura abdominal, especificamente a adiposidade visceral, mesmo em mulheres que mantêm um índice de massa corporal (IMC) estável. O tecido adiposo visceral atua como um órgão endócrino ativo, liberando ácidos graxos livres e mediadores inflamatórios como a interleucina-6 e a leptina diretamente na circulação portal. Níveis elevados de leptina estão correlacionados à obesidade central e ao aumento da rigidez arterial, funcionando como biomarcadores de risco cardiovascular elevado.

6. O EIXO GONADOTRÓFICO E O PAPEL METABÓLICO DO FSH

Evidências científicas recentes sugerem que o hormônio folículo-estimulante (FSH) exerce efeitos metabólicos que transcendem sua função reprodutiva. Durante a menopausa, enquanto os níveis de estradiol declinam, observa-se uma elevação compensatória e acentuada do FSH. Estudos indicam que o bloqueio da sinalização do FSH pode reduzir os níveis de colesterol sérico ao inibir a biossíntese hepática de colesterol, sugerindo que o FSH alto contribui diretamente para a dislipidemia pós-menopausa.

Pesquisas realizadas com coortes expressivas confirmaram que níveis elevados de FSH estão associados a concentrações superiores de colesterol total e LDL-C, independentemente dos níveis circulantes de estradiol. Este achado sugere que a monitorização do FSH pode ser um componente valioso na avaliação do risco cardiovascular, uma vez que a sinalização aumentada deste hormônio afeta o equilíbrio energético e a regulação do armazenamento de lipídios.

7. ESTRATIFICAÇÃO DOS FATORES DE RISCO CARDIOMETABÓLICOS NA MENOPAUSA

Os principais desvios metabólicos, seus gatilhos biológicos e o impacto direto na integridade do sistema cardiovascular estão resumidos na Tabela 2.

Domínio de Risco	**Alteração Primária**	**Gatilho Etiopatogênico**	**Impacto Cardiovascular Direto**
Perfil Lipídico	Elevação de LDL-C, triglicerídeos e Lp(a).	Queda na expressão de receptores hepáticos de LDL.	Aceleração da aterogênese e instabilidade de placas.

Domínio de Risco	Alteração Primária	Gatilho Etiopatogênico	Impacto Cardiovascular Direto
Hemodinâmica	Hipertensão sistólica e diastólica.	Perda da vasodilatação por NO e aumento da rigidez.	Aumento da pós-carga e hipertrofia ventricular.
Glicometabolismo	Resistência à insulina e hiperglicemia.	Disfunção da sinalização de receptores de estrogênio.	Danos microvasculares e risco de diabetes tipo 2.
Composição Corporal	Adiposidade visceral (gordura central).	Redução da taxa metabólica basal e hipoestrogenismo.	Estado pró-inflamatório e disfunção metabólica.
Eixo Endócrino	Elevação acentuada de FSH.	Feedback negativo pela falência folicular.	Estímulo à síntese hepática de colesterol

8. O DILEMA DA TERAPIA HORMONAL E A PROTEÇÃO VASCULAR

A utilização da terapia hormonal (TH) no período pós-menopausa permanece como um dos temas mais debatidos e analisados na cardiologia e ginecologia contemporâneas. Historicamente, grandes estudos observacionais sugeriram um efeito cardioprotetor reforçado, indicando que a reposição estrogênica poderia reduzir os danos vasculares decorrentes da falência ovariana. No entanto, a transposição desses achados para a prática clínica baseada em ensaios controlados e randomizados revelou resultados controversos, especialmente em relação à prevenção primária de doenças cardiovasculares, que ainda carece de reconhecimento definitivo em grandes ensaios clínicos.

Apesar dessas divergências, evidências demonstram que a TH atua de forma benéfica na progressão de marcadores subclínicos de aterosclerose. O uso adequado da terapia pode retardar o aumento da espessura da camada íntima-média das artérias carótidas, um indicador preditor de eventos isquêmicos, além de reduzir a velocidade de calcificação das artérias coronárias.

9. FARMACOCINÉTICA E VIAS DE ADMINISTRAÇÃO: ORAL VS. TRANSDÉRMICA

A escolha da via de administração do estrogênio é um determinante crítico dos desfechos metabólicos e do perfil de segurança da paciente. A administração por via oral implica na passagem obrigatória pelo metabolismo hepático de primeira passagem, o que desencadeia alterações significativas na síntese de proteínas e lipídios. Um dos efeitos colaterais mais notáveis da via oral é a elevação dos níveis de triglicerídeos séricos, o que pode representar um risco adicional para pacientes com predisposição a dislipidemias. Além disso, o estrogênio oral está associado ao aumento da síntese hepática de fatores de coagulação e marcadores inflamatórios, o que explica a elevação dose-dependente do risco de tromboembolismo venoso e acidente vascular cerebral.

Por outro lado, a via transdérmica oferece uma alternativa mais inócua e fisiológica. Ao entregar o estradiol diretamente na corrente sanguínea, evita-se o metabolismo hepático inicial, mantendo os níveis de triglicerídeos estáveis ou até promovendo sua redução. Mais importante ainda, o estradiol transdérmico, especialmente em doses inferiores a 50 µg/dia e quando combinado com a progesterona micronizada, não apresenta impacto significativo no sistema de coagulação. Por isso, a via transdérmica é a recomendação preferencial para mulheres com risco basal aumentado de eventos tromboembólicos.

10. OPORTUNIDADES E O MANEJO DO RISCO

O sucesso da terapia hormonal na redução do risco cardiovascular parece estar intrinsecamente ligado ao momento do seu início. Dados sugerem que a TH é considerada segura e potencialmente benéfica quando iniciada nos primeiros anos após a menopausa — geralmente dentro de um intervalo de 10 anos — ou antes dos 60 anos de idade. Pacientes que apresentam menopausa prematura (antes dos 40 anos) ou cirúrgica beneficiam-se do início precoce da reposição, uma vez que a deficiência prolongada de estradiol acelera o envelhecimento vascular e aumenta a incidência de eventos cardiovasculares não fatais antes dos 60 anos.

Por outro lado, o início tardio da TH, mais de uma década após a cessação das menstruações ou após os 60 anos, exige cautela. Nestes casos, o risco de doença arterial coronariana, tromboembolismo venoso e acidente vascular cerebral é maior, recomendando-se que a terapia seja utilizada pela menor duração e na menor dose eficaz possível, priorizando sempre a via transdérmica. A individualização do tratamento, fundamentada em uma avaliação rigorosa do risco cardiovascular basal, é necessária para equilibrar o alívio dos sintomas vasomotores com a preservação da integridade circulatória.

11. EVIDÊNCIAS COMPARATIVAS DAS MODALIDADES DE TERAPIA HORMONAL

A Tabela 2 apresenta as principais diferenças nos efeitos sistêmicos entre as vias de administração, com base na resposta hepática e metabólica.

Parâmetro de Avaliação	Administração por Via Oral	Administração por Via Transdérmica	Consequência Clínica Provável
Passagem Hepática	Metabolismo de primeira passagem presente.	Entrega direta na corrente sanguínea.	Maior segurança vascular na via transdérmica.
Níveis de Triglicerídeos	Aumento frequente (↑ TG).	Redução ou estabilidade (↓ ou ↔ TG).	Menor risco de pancreatite e dislipidemia na via transdérmica.
Cascata de Coagulação	Elevação de fatores pró-trombóticos.	Ausência de impacto significativo.	Redução expressiva no risco de tromboembolia venosa (TEV).
Marcadores Inflamatórios	Estímulo à produção hepática (↑ Proteína C Reativa).	Manutenção dos níveis basais (↔ inflamação).	Melhor preservação da função endotelial a longo prazo.
Eficácia em Doses Baixas	Benéfica na progressão da espessura íntima-média.	Altamente recomendada para perfis de risco.	Proteção subclínica contra a aterosclerose carotídea.

12. DETERMINANTES GENÉTICOS DA IDADE AO FINAL DA REPRODUÇÃO

A cronologia do encerramento da vida reprodutiva natural é um fenômeno biológico de alta complexidade, cujo impacto transcende a fertilidade para influenciar diretamente a longevidade e a saúde sistêmica da mulher. A variabilidade na idade em que a menopausa ocorre, geralmente situada no intervalo entre os 40 e 60 anos, é regida, principalmente, por fatores hereditários. Estudos conduzidos em linhagens familiares, incluindo análises de mães, filhas e gêmeas, estimam que a herdabilidade dessa característica oscila entre 31% e 87%. Esta amplitude reflete

a natureza poligênica do processo, envolvendo múltiplos loci que interagem com o ambiente.

A identificação de genes candidatos através de estudos de associação em todo o genoma revelou que as vias moleculares responsáveis pela manutenção da reserva ovariana estão frequentemente ligadas a processos fundamentais como o reparo do DNA, a função imunológica e a regulação neuroendócrina. Existe uma correlação genética negativa entre a predisposição para uma menopausa precoce e o risco de doença arterial coronariana (DAC). Isso sugere a existência de pleiotropia genética, na qual as mesmas variantes que antecipam a falência ovariana também conferem uma vulnerabilidade ao sistema cardiovascular, manifestando-se através do aumento da circunferência abdominal e do índice de massa corporal (IMC). Essas correlações, no entanto, não são observadas em populações masculinas, o que reforça a especificidade de gênero nos mecanismos genéticos que ligam a saúde reprodutiva à integridade vascular.

13. BIOLOGIA MOLECULAR DOS RECEPTORES ESTROGÊNICOS

A eficácia do estrogênio na proteção cardiovascular depende da sinalização precisa através de receptores específicos, cuja distribuição é altamente especializada em termos de tecidos e células. Os receptores nucleares clássicos, denominados ERα e ERβ, atuam como fatores de transcrição que regulam a expressão gênica a longo prazo, sendo essenciais para a homeostase do sistema reprodutivo e para a modulação do metabolismo lipídico. No endotélio vascular, a ativação desses receptores promove a saúde funcional através do estímulo direto à síntese de proteínas estruturais e reguladoras.

Além das vias genômicas clássicas, foram identificados receptores de membrana de superfície celular, como o GPR30 e o ER-X, que medeiam respostas rápidas e não genômicas do estradiol. Estes receptores são fundamentais para a regulação do tônus vascular imediato, pois sua ativação desencadeia cascatas de sinalização que resultam na vasodilatação dependente de óxido nítrico e na redução do estresse oxidativo. No miocárdio, a sinalização via receptores estrogênicos limita a remodelação cardíaca patológica e reduz a hipertrofia ventricular, aumentando a angiogênese e diminuindo a formação de fibrose tecidual. A compreensão dessa especificidade tecidual é o que possibilita o desenvolvimento de novas opções terapêuticas que busquem replicar os benefícios do estradiol de forma segura e direcionada.

14. FARMACOTERAPIA ADJUNTA E ESTRATÉGIAS DE PRECISÃO

O manejo do risco cardiovascular na menopausa frequentemente exige intervenções que vão além da reposição hormonal, integrando o controle rigoroso das comorbidades metabólicas. A dislipidemia, marcada pela elevação do LDL-C, deve ser tratada com estatinas e outros agentes hipolipemiantes, que reduzem a

progressão da aterosclerose e minimizam a incidência de eventos isquêmicos. Da mesma forma, o controle da hipertensão requer a utilização criteriosa de inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), betabloqueadores ou bloqueadores dos canais de cálcio, adaptando a escolha do medicamento às necessidades hemodinâmicas específicas de cada paciente.

Para mulheres com doença cardiovascular estabelecida ou perfis de risco muito elevados, a terapia antiplaquetária, predominantemente com aspirina em baixa dosagem, desempenha um papel preventivo importante. Porém, a decisão terapêutica deve ser ponderada individualmente para equilibrar os benefícios vasculares com o risco potencial de sangramentos gastrointestinais. A medicina de precisão, nesse caso, utiliza testes genéticos e perfis de biomarcadores para identificar variações individuais na resposta a tratamentos e na predisposição a doenças. Tecnologias emergentes, como a nanomedicina, prometem revolucionar a entrega de medicamentos, permitindo intervenções direcionadas que abordem os mecanismos moleculares subjacentes ao envelhecimento cardiovascular com eficácia e segurança superiores.

15. MAPEAMENTO DE RECEPTORES ESTROGÊNICOS E ATUAÇÃO SISTÊMICA

A distribuição dos receptores e os desfechos biológicos associados à sua ativação no organismo feminino estão reunidos na Tabela 3.

Tipo de Receptor	Localização Predominante	Mecanismo de Ação Celular	Desfecho na Saúde Cardiovascular
Receptores Nucleares (ERα e ERβ)	Gônadas, fígado, ossos e endotélio vascular.	Regulação da transcrição gênica e síntese de proteínas.	Modulação do perfil lipídico e integridade estrutural do vaso.
GPR30 (Receptor de Membrana)	Superfície celular de tecidos cardiovasculares e cerebrais.	Sinalização rápida via segundos mensageiros.	Vasodilatação imediata e proteção contra o estresse oxidativo.
ER-X (Receptor de Membrana)	Sistema nervoso central e tecidos vasculares específicos.	Resposta celular aguda a estímulos hormonais.	Neuroproteção e auxílio na regulação autonômica do tônus.

Tipo de Receptor	Localização Predominante	Mecanismo de Ação Celular	Desfecho na Saúde Cardiovascular
Receptores Extragonadais	Cérebro, tecido adiposo e músculo liso da aorta.	Síntese local de estradiol e ação tecidual direta.	Manutenção da taxa metabólica e prevenção da fibrose cardíaca.

16. MUDANÇAS NO ESTILO DE VIDA E CONTROLE DE FATORES MODIFICÁVEIS

A promoção da saúde cardiovascular no período pós-menopausa exige uma abordagem que supere a intervenção farmacológica, fundamentando-se na mudança de fatores de risco modificáveis. A menopausa é reconhecida pela literatura como um momento de colisão entre o declínio hormonal e o aumento intrínseco do risco cardiovascular, o que reforça a urgência de intervenções precoces e sustentadas na meia-idade. A cessação do tabagismo, o combate ao sedentarismo e a implementação de padrões alimentares saudáveis constituem a base terapêutica para diminuir as alterações metabólicas adversas observadas nesta fase.

A dieta desempenha um papel central na regulação do perfil lipídico e na manutenção da homeostase glicêmica. Hábitos alimentares adequados são fundamentais, pois são aplicáveis a todas as mulheres e apresentam alta capacidade de modificação, influenciando diretamente a redução da adiposidade visceral e do risco de síndrome metabólica. Além disso, a prática regular de exercícios físicos combate a diminuição natural do metabolismo basal e a resistência à insulina, prevenindo o desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2 e distúrbios lipídicos graves. O aconselhamento contínuo sobre o estilo de vida deve ser parte integrante das consultas de rotina, visando não apenas a prevenção de eventos isquêmicos, mas também a preservação da densidade mineral óssea e a melhoria da qualidade de vida global.

17. ALTERNATIVAS NÃO HORMONAIS E MANEJO DE ALTO RISCO

Para mulheres que apresentam contraindicações à terapia hormonal ou que possuem um risco tromboembólico basal elevado, a medicina oferece alternativas não hormonais como primeira linha de tratamento. Medicamentos não hormonais são recomendados para o manejo dos sintomas vasomotores nestes perfis específicos, garantindo o alívio sintomático sem exacerbar o risco de eventos vasculares agudos. Caso essas terapias não atinjam os resultados esperados, a aplicação transdérmica de estradiol, isolada ou combinada com progesterona micronizada, pode ser considerada sob monitoramento rigoroso, devido ao seu perfil de segurança superior em relação à via oral.

A hipertensão arterial em mulheres na pós-menopausa é frequentemente subdiagnosticada e subtratada, apesar de sua prevalência ser o dobro da observada em mulheres mais jovens. O tratamento eficaz da pressão arterial deve ser priorizado em qualquer idade, seguindo as diretrizes internacionais para minimizar os danos aos órgãos-alvo, como a doença renal crônica. Em casos de dislipidemia persistente, as estatinas permanecem como referência em tratamento, independentemente do estado da menopausa, embora o ajuste de dose deva ser cauteloso em mulheres com distúrbios metabólicos para evitar o surgimento de novos casos de diabetes.

18. SÍNTESE DO MANEJO MULTIPROFISSIONAL E PERSPECTIVAS

A complexidade das alterações fisiológicas na menopausa exige uma atuação multiprofissional coordenada, integrando cardiologistas, ginecologistas, endocrinologistas e nutricionistas. Esta colaboração é essencial para o desenvolvimento de estratégias eficazes de diagnóstico precoce e manejo adequado das doenças cardiovasculares. A educação em saúde atua como um catalisador para a adesão ao tratamento, capacitando a paciente a compreender a relação entre o declínio hormonal e os riscos sistêmicos, o que favorece a longevidade com saúde.

A adoção da medicina personalizada e das terapias de precisão, baseadas em modelos de estratificação de risco que incorporam biomarcadores e técnicas avançadas de imagem, representa o futuro do cuidado clínico. Embora mais pesquisas e validações sejam necessárias para garantir a eficácia dessas abordagens em populações diversas, o caminho aponta para intervenções cada vez mais direcionadas e adaptadas aos perfis genéticos e metabólicos exclusivos de cada mulher. A menopausa, portanto, não deve ser vista apenas como o fim de um ciclo, mas como um período de oportunidade para a implementação de intervenções preventivas que garantam uma trajetória de envelhecimento cardiovascular saudável e resiliente.

19. MATRIZ DE INTERVENÇÃO CLÍNICA E VIGILÂNCIA CARDIOVASCULAR

A Tabela 5 estrutura as prioridades de monitoramento e intervenção com base na complexidade do perfil clínico da paciente.

Nível de Intervenção	Foco Terapêutico Prioritário	Critério de Elegibilidade ou Risco	Resultado Clínico Esperado
Primária (Universal)	Mudança dietética e atividade física aeróbica.	Todas as mulheres em transição para a menopausa.	Redução da adiposidade central

Nível de Intervenção	Foco Terapêutico Prioritário	Critério de Elegibilidade ou Risco	Resultado Clínico Esperado
			e melhora do tônus vascular.
Secundária (Sintomática)	Terapia hormonal transdérmica de baixa dose.	Menopausa precoce (<45 anos) ou sintomas graves.	Redução do enrijecimento arterial e controle vasomotor.
Alternativa (Alto Risco)	Medicamentos não hormonais e hipolipemiantes.	Contraindicações à TH ou risco de tromboembolismo.	Controle sintomático e estabilização de placas ateroscleróticas.
Estratégica (Evolutiva)	Monitoramento de biomarcadores (FSH, Proteína C e Leptina).	Presença de comorbidades (DM2, hipertensão).	Detecção precoce de disfunção endotelial subclínica.
Avançada (Precisão)	Testes genéticos e estratificação por imagem carotídea.	Histórico familiar de DCV precoce ou eventos prévios.	Tratamento individualizado e prevenção de novos eventos.

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.

CAPÍTULO 6

ARTIGO DE REVISÃO

TERAPIAS EMERGENTES E ESTRATÉGIAS DE MANEJO NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA AVANÇADA

Autor Principal
Simone Silva Savero

Coautores
Israel Lemos Barcelos Neto
Felipe Pereira dos Santos
Marcos Vinicius de Souza Martins
João Vitor de Lima Martins
Ernane Oliveira Rodrigues
Luís Felipe Lopes Corrêa
Glauber Sousa Mendes Mota
Camila Guerreiro Bentes

Resumo A insuficiência cardíaca avançada (ICA) permanece como um dos maiores e mais complexos desafios da prática clínica contemporânea, atuando como um fator contínuo para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas disruptivas. No cenário das abordagens emergentes, ganham destaque as terapias baseadas em biologia celular, a engenharia de tecidos, o uso de exossomos e as aplicações da nanotecnologia. As terapias celulares, que utilizam desde células-tronco mesenquimais até cardiomiócitos derivados de células-tronco pluripotentes, têm como objetivo central a regeneração do tecido miocárdico lesionado e a restauração da função mecânica e elétrica do órgão. Embora ensaios clínicos demonstrem melhorias na contratilidade e na perfusão miocárdica, barreiras como a baixa taxa de retenção das células transplantadas e a imunogenicidade ainda representam desafios a serem superados pela ciência. A engenharia tecidual apresenta-se como uma alternativa robusta, empregando biomateriais e suportes (*scaffolds*) tridimensionais para facilitar a reparação do coração. Avanços como a bioimpressão 3D de tecidos e a diferenciação celular orientada são marcos na criação de enxertos funcionais. Os exossomos, vesículas extracelulares, destacam-se por promover a regeneração sem os riscos intrínsecos ao transplante de células vivas, atuando na modulação inflamatória e na proteção contra danos oxidativos. Paralelamente, a nanotecnologia inova ao permitir a entrega direcionada de fármacos e moléculas, aumentando a biodisponibilidade e reduzindo efeitos adversos. Esta revisão detalha como essas tecnologias prometem transformar o prognóstico da ICA, ressaltando a necessidade de validação clínica para garantir eficácia e segurança.

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

1. INTRODUÇÃO: O DESAFIO GLOBAL DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

A insuficiência cardíaca (IC) é reconhecida mundialmente como uma condição de saúde pública crítica, afetando de forma significativa aproximadamente 64 milhões de pessoas em todo o planeta. Observa-se uma tendência de crescimento contínuo em sua prevalência, fenômeno que se explica, em sua maioria, pelo envelhecimento progressivo da população global e pela incidência cada vez maior de fatores de risco cardiovascular, tais como a hipertensão arterial sistêmica, o diabetes mellitus e a obesidade.

Além de representar uma carga econômica imensa para os sistemas de saúde — com custos anuais que alcançam a casa dos bilhões de dólares —, a insuficiência cardíaca deteriora profundamente a qualidade de vida dos indivíduos acometidos. O quadro clínico é marcado por sintomas limitantes, como a dispneia (dificuldade respiratória), a fadiga persistente e uma redução drástica na capacidade de realizar atividades físicas cotidianas, o que invariavelmente leva a uma diminuição na expectativa de vida.

Nas últimas décadas, o tratamento da IC passou por transformações profundas devido aos avanços em pesquisas clínicas. Terapias farmacológicas clássicas, como os inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), betabloqueadores, bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRAs) e diuréticos, formaram a base do tratamento tradicional, visando o alívio sintomático e a melhora funcional. O uso de dispositivos implantáveis, como o cardioversor desfibrilador implantável (CDI) e a terapia de ressincronização cardíaca (TRC), trouxe benefícios adicionais em termos de redução de mortalidade e hospitalização.

Para os casos de estágio terminal, o transplante cardíaco é considerado a intervenção definitiva. No entanto, a implementação desta estratégia é severamente limitada pela escassez de órgãos para doação. Apesar dessas opções, muitos pacientes não respondem adequadamente ou sofrem com efeitos colaterais e regimes de tratamento complexos. Assim, surge a necessidade urgente de novas estratégias que incluam medicina regenerativa, medicina de precisão e intervenções tecnológicas avançadas para otimizar os resultados e a qualidade de vida.

2. ESTRATIFICAÇÃO CLÍNICA: ICFER, ICFEP E A TRANSIÇÃO INTERMEDIÁRIA

A compreensão moderna da insuficiência cardíaca exige uma distinção precisa entre seus diferentes fenótipos clínicos, baseando-se principalmente na função mecânica do ventrículo esquerdo.

A insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFEr) é caracterizada por uma fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) inferior a 40%. Este fenótipo está frequentemente associado a uma falha na capacidade contrátil do músculo

cardíaco, sendo comumente causada por doença cardíaca isquêmica, miocardiopatias ou processos inflamatórios como a miocardite.

Em contrapartida, os pacientes diagnosticados com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp) apresentam uma FEVE igual ou superior a 50%. Nestes casos, o problema central não é a sístole, mas sim a diástole: o ventrículo esquerdo apresenta um relaxamento prejudicado e uma rigidez aumentada, dificultando o enchimento sanguíneo adequado. Este quadro ocorre tipicamente em contextos de envelhecimento, hipertensão e diabetes.

Reconhecendo as limitações dessas duas categorias polares, a *European Society of Cardiology* (ESC) definiu uma terceira via: a insuficiência cardíaca com fração de ejeção intermediária (ICFEm), que engloba pacientes em uma zona de transição clínica. Todas essas formas de insuficiência cardíaca crônica demandam um manejo médico rigoroso e contínuo para evitar a progressão da doença e manter a estabilidade hemodinâmica do paciente.

3. FISIOPATOLOGIA: DA ARQUITETURA VENTRICULAR AO CONTROLE NEURO-HORMONAL

A fisiopatologia da insuficiência cardíaca é um campo de interação complexa entre fatores estruturais, funcionais e moleculares.

3.1 Remodelamento ventricular e disfunção mecânica

O processo central da doença é o remodelamento ventricular esquerdo, que consiste em mudanças graduais no tamanho, no formato e na estrutura da câmara cardíaca. Essas alterações resultam frequentemente de agressões como o infarto do miocárdio ou a sobrecarga crônica de pressão e volume, o que acaba por prejudicar a contratilidade e reduzir o volume sistólico ejetado.

Na hipertensão crônica, a sobrecarga de pressão induz a hipertrofia ventricular. Inicialmente, o aumento da espessura da parede do ventrículo serve como uma resposta compensatória para suportar a carga de trabalho elevada. No entanto, com o passar do tempo, essa resposta torna-se mal adaptativa, levando à rigidez, fibrose miocárdica e disfunção diastólica, características marcantes da ICFEp e ICFEm.

3.2 O papel dos sistemas de compensação neuro-hormonal

Em resposta à queda do débito cardíaco, o organismo ativa mecanismos compensatórios que, embora úteis a curto prazo, são deletérios no longo prazo. O sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) é mobilizado, elevando os níveis de angiotensina II e aldosterona, o que causa vasoconstrição periférica e retenção de sódio e água. Essa resposta aumenta a carga sobre o coração, alimentando o ciclo da insuficiência cardíaca.

Simultaneamente, o sistema nervoso simpático (SNS) é ativado, aumentando a frequência cardíaca e a força de contração. Embora essa ativação tente manter a

perfusão sistêmica, sua persistência causa danos miocárdicos adicionais. Como mecanismo contrarregulador, o coração libera peptídeos natriuréticos (ANP e BNP) em resposta ao estiramento das paredes ventriculares, exercendo efeitos vasodilatadores e diuréticos para tentar equilibrar a pressão interna.

Nas células, observa-se inflamação crônica, estresse oxidativo e disfunção endotelial, com redução do óxido nítrico e aumento da endotelina-1, o que compromete o fluxo sanguíneo coronário e a funcionalidade dos miócitos. Alterações no manuseio do cálcio e nos padrões de expressão gênica levam à disfunção contrátil e à morte celular programada (apoptose).

4. A NATUREZA MULTIFATORIAL: COMORBIDADES E FATORES DE RISCO

A insuficiência cardíaca não é uma entidade patológica isolada, mas o estágio final comum de diversas condições cardíacas e não cardíacas. A doença arterial coronária, episódios de infarto e quadros de isquemia crônica são os principais impulsionadores, especialmente da ICFEr. Outras causas incluem as cardiomiopatias (dilatada, hipertrófica e restritiva), valvulopatias como a estenose aórtica e arritmias mal controladas que interrompem a dinâmica normal do coração.

Fatores sistêmicos desempenham papel crucial: a hipertensão crônica é a base para a ICFEp, enquanto o diabetes não controlado e a obesidade aumentam o risco de insuficiência cardíaca através de danos microvasculares e sobrecarga metabólica. A relação entre o coração e os rins é bidirecional, onde a falência de um órgão frequentemente precipita a do outro. Condições como a DPOC, hipertensão pulmonar, anemia grave, abuso de álcool e exposição a substâncias cardiotóxicas também contribuem para o desenvolvimento e agravamento da síndrome. Por fim, mutações genéticas e predisposições familiares são fatores determinantes em muitas formas de cardiomiopatias.

5. CENÁRIO ATUAL DE TRATAMENTO: ESTRATÉGIAS CONVENCIONAIS E SEUS IMPACTOS

O tratamento da insuficiência cardíaca passou por uma evolução notável nas últimas décadas, movendo-se de uma abordagem puramente baseada no alívio de sintomas para uma estratégia complexa voltada à melhoria da qualidade de vida, redução drástica das hospitalizações e prolongamento da sobrevivência. Atualmente, as intervenções são estritamente adaptadas ao fenótipo e ao estágio da doença, com uma clara distinção terapêutica entre os casos de ICFEr e ICFEp.

5.1 Intervenções farmacológicas: a pedra angular da terapia médica

Os inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) estabeleceram-se como a base no manejo da ICFEr. Estes agentes atuam reduzindo a síntese de angiotensina II, um dos mais potentes vasoconstritores endógenos, e de

aldosterona, resultando em vasodilatação sistêmica e na diminuição da retenção patológica de sódio e água. Fármacos como o enalapril, lisinopril e ramipril são as principais referências desta classe. O estudo histórico CONSENSUS foi fundamental para consolidar o papel do enalapril, ao observar uma redução significativa da mortalidade em pacientes diagnosticados com insuficiência cardíaca grave.

Para pacientes que apresentam intolerância clínica aos inibidores da ECA, os bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRAs), como a losartana e a valsartana, surgem como uma alternativa robusta. Eles atuam bloqueando a ação da angiotensina II diretamente ao nível do receptor, demonstrando eficácia comprovada na redução da morbidade e mortalidade.

Complementarmente, os betabloqueadores — incluindo carvedilol, metoprolol e bisoprolol — tornaram-se uma opção terapêutica crítica. Estes medicamentos antagonizam os efeitos deletérios das catecolaminas no coração, reduzindo a frequência cardíaca e o consumo miocárdico de oxigênio, ao mesmo tempo em que promovem a melhora da contratilidade a longo prazo. O estudo CIBIS-II, por exemplo, demonstrou de forma inequívoca a eficácia do bisoprolol na redução da mortalidade em pacientes com ICFEr.

Outra classe essencial é composta pelos antagonistas do receptor mineralocorticoide (MRAs), como a espironolactona e a eplerenona. Estes fármacos têm como alvo os receptores de aldosterona, neutralizando seus efeitos de retenção hídrica e fibrose. O estudo RALES destacou os benefícios da espironolactona especificamente na redução da mortalidade em casos de ICFEr grave.

A inovação mais recente nesta área é a combinação de sacubitril (um inibidor da neprilisina) e valsartana. Este composto aumenta os níveis de peptídeos natriuréticos benéficos enquanto bloqueia os efeitos prejudiciais da angiotensina II. O estudo PARADIGM-HF foi um marco ao demonstrar resultados superiores desta combinação em relação ao enalapril isolado, especialmente na redução da mortalidade cardiovascular e das internações.

Para a gestão diária da sobrecarga de fluidos, os diuréticos como a furosemida e a hidroclorotiazida permanecem essenciais, aliviando prontamente os sintomas de congestão. Contudo, seu uso crônico exige vigilância constante devido ao risco de desequilíbrios eletrolíticos e disfunção renal. Outras opções incluem a digoxina, utilizada para o controle da frequência na fibrilação atrial e melhora sintomática, e a ivabradina, que atua na corrente *If* do nó sinoatrial para reduzir a frequência cardíaca sem comprometer a contratilidade em pacientes que permanecem sintomáticos apesar da terapia otimizada.

5.2 Terapias baseadas em dispositivos e suporte mecânico

Quando a terapia farmacológica atinge seus limites, os dispositivos implantáveis oferecem uma camada adicional de proteção e suporte. O cardioversor

desfibrilador implantável (CDI) é indicado para pacientes com ICFEr sob risco de morte súbita cardíaca, monitorando ritmos fatais e administrando choques quando necessário. Já a terapia de ressincronização cardíaca (TRC), através de um marcapasso biventricular, sincroniza a contração dos ventrículos em pacientes com atrasos de condução intraventricular, resultando em melhora sintomática e redução de mortalidade.

Em casos mais avançados, os dispositivos de assistência ventricular esquerda (LVADs) atuam como bombas mecânicas implantadas para assumir a função de bombeamento do coração. Estes são utilizados tanto como uma ponte para o transplante quanto como terapia definitiva em pacientes não candidatos ao procedimento cirúrgico.

5.3 Transplante cardíaco: a fronteira da terapia definitiva

O transplante cardíaco é, até hoje, considerado a intervenção definitiva para a insuficiência cardíaca em estágio terminal, reservado para quando os tratamentos médicos e dispositivos não são mais eficazes. No entanto, sua aplicabilidade em larga escala enfrenta o obstáculo intransponível da escassez crítica de órgãos doadores, o que limita severamente sua disponibilidade global.

5.4 Medidas não farmacológicas e estilo de vida

O sucesso do tratamento depende intrinsicamente da adesão a mudanças no estilo de vida. A restrição rigorosa de sódio na dieta é fundamental para reduzir a retenção hídrica e a congestão. Da mesma forma, o monitoramento e a restrição de ingestão diária de líquidos são recomendados em fases avançadas.

O controle do peso corporal, a cessação do tabagismo e a abstinência de álcool são medidas preventivas vitais para evitar danos adicionais ao miocárdio. Além disso, a prática de exercícios físicos regulares sob supervisão é essencial, pois melhora a aptidão cardiovascular, a força muscular e a qualidade de vida geral dos pacientes.

5.5 Desafios e limitações das terapias vigentes

Apesar dos avanços na ICFEr, a ICFEp permanece um desafio, sem uma terapia modificadora da doença consolidada até o momento. Medicamentos convencionais podem acarretar efeitos colaterais como hipotensão e disfunção renal, exigindo monitoramento constante. Além disso, a resistência a medicamentos, os riscos cirúrgicos de dispositivos (infecções, sangramentos) e a complexidade da adesão do paciente a regimes multifacetados evidenciam as lacunas que a inovação contínua busca preencher.

6. A NECESSIDADE CONTÍNUA DE INOVAÇÃO E MEDICINA DE PRECISÃO

O cenário atual aponta para a medicina de precisão como o próximo grande passo, utilizando perfis genéticos, moleculares e clínicos para personalizar o tratamento e minimizar efeitos colaterais. A busca por novos agentes farmacológicos que visem

vias moleculares específicas continua sendo uma prioridade da pesquisa científica.

Estratégias baseadas em biomarcadores — como a galectina-3, o ST2 solúvel e as troponinas de alta sensibilidade — prometem uma identificação mais precoce da doença e uma melhor estratificação de risco. Tecnologias de telemedicina e monitoramento remoto facilitam a coleta de dados em tempo real, permitindo intervenções precoces diante da piora de sintomas. Além disso, o uso de algoritmos de Inteligência Artificial e aprendizado de máquina está sendo explorado para otimizar regimes de medicação e criar planos de tratamento altamente individualizados.

7. ESTRATÉGIAS EMERGENTES E INTERDISCIPLINARES

A intersecção de diversas áreas do conhecimento médico-científico tem permitido a exploração de métodos regenerativos sem precedentes.

7.1 Terapias com células-tronco: o caminho da cura celular

O uso de células-tronco para estimular a cura do miocárdio representa uma das abordagens mais promissoras da medicina regenerativa. Entre as linhagens pesquisadas, as células-tronco pluripotentes induzidas (iPSCs) e as células-tronco embrionárias (ESCs) destacam-se pela sua capacidade única de autorrenovação e diferenciação em diversos tipos celulares, incluindo cardiomiócitos.

Estes cardiomiócitos derivados de iPSCs exibem propriedades funcionais cruciais, como contratilidade mecânica, batimento espontâneo e expressão adequada de canais iônicos. A expectativa científica é que o transplante dessas células melhore a função cardíaca através da contribuição mecânica direta para a contração e de efeitos tróficos regenerativos. Experimentos iniciais e o primeiro transplante clínico documentado com células progenitoras derivadas de ESCs humanas mostraram melhorias significativas na função cardíaca, validando a viabilidade desta estratégia no tratamento da insuficiência cardíaca isquêmica.

Além disso, as células miogênicas do músculo esquelético, derivadas de células progenitoras, oferecem uma capacidade regenerativa que pode reduzir a fibrose intersticial e aumentar a funcionalidade do coração. Mecanismos parácrinos também desempenham papel fundamental, onde células estromais mesenquimais secretam substâncias biologicamente ativas e vesículas extracelulares que promovem a cura do tecido lesionado.

7.2 Exossomos: mensageiros celulares e potencial terapêutico

Os exossomos consolidam-se como nanovesículas fundamentais, delimitadas por membranas e ricas em uma gama variada de biomoléculas essenciais, tais como lipídios, proteínas e ácidos nucleicos. Além de albergarem uma diversidade de complexos proteicos associados às suas superfícies membranosas, estas vesículas exibem uma heterogeneidade molecular pronunciada, sendo originadas

a partir do brotamento tanto na membrana plasmática quanto na endossomal. Uma vez secretados extracelularmente, os exossomos são captados por células-alvo específicas, onde desempenham a função crítica de fornecer informações biológicas e regular vias de sinalização intracelulares complexas.

No contexto da fisiopatologia das doenças cardiovasculares, os exossomos assumem um papel central. Praticamente todos os tipos celulares predominantes no coração — incluindo os cardiomiócitos, as células endoteliais e os fibroblastos — liberam estas nanovesículas, que atuam como mediadores de mensagens intercelulares e modulam funções celulares vitais. Evidências científicas demonstram que grande parte dos efeitos terapêuticos atribuídos às células-tronco ocorre, na realidade, por meio da função parácrina exercida pelos exossomos.

O mecanismo de ação dos cardiomiócitos derivados de células-tronco pluripotentes induzidas (iPSCs) no resgate de células miocárdicas danificadas fundamenta-se nos exossomos. Eles atuam protegendo o miocárdio contra processos de apoptose, necrose, inflamação, remodelamento negativo e fibrose após um infarto. Durante uma lesão cardíaca, a introdução exógena de exossomos pode promover o reparo tecidual através de efeitos antiapoptóticos, pró-angiogênicos e proliferativos, permitindo um tratamento altamente individualizado.

Devido à sua estrutura de bicamada lipídica e escala nanométrica, os exossomos protegem seu conteúdo da fixação do complemento e da depuração por macrófagos, o que prolonga sua meia-vida na circulação e potencializa sua atividade biológica. Por essa razão, são considerados veículos ideais para a administração direcionada de medicamentos no tratamento da insuficiência cardíaca. O potencial de atingir seletivamente tipos celulares específicos abre as portas para a medicina de precisão na cardiologia. Estratégias inovadoras, como o bloqueio prévio da endocitose de exossomos por macrófagos, têm demonstrado sucesso em melhorar a distribuição dessas vesículas terapêuticas no tecido cardíaco. Em suma, os exossomos superam limitações de transportadores artificiais, como toxicidade e imunogenicidade, oferecendo uma nova via para o tratamento preciso da insuficiência cardíaca.

7.3 Biomateriais e engenharia de tecidos: reconstruindo o miocárdio

O uso de biomateriais surge como uma estratégia revolucionária para prevenir e tratar a insuficiência cardíaca, especialmente no período pós-infarto do miocárdio. O objetivo central da engenharia de tecidos nesta área é mitigar a escassez crítica de órgãos para doação através da fabricação *in vitro* de estruturas biológicas que sejam funcionalmente equivalentes ao tecido nativo.

Uma das aplicações mais proeminentes é o remendo cardíaco (*cardiac patch*), um bloco de tecido vivo projetado em laboratório para mimetizar ao máximo as propriedades do miocárdio natural. Estes remendos são utilizados para substituir áreas do músculo ventricular que foram danificadas ou comprometidas por doenças, apresentando resultados promissores em modelos experimentais. Eles

possuem o potencial de interromper o processo de dilatação e remodelamento ventricular, restaurando a função cardíaca e prevenindo a evolução para estágios avançados de insuficiência.

Outra inovação significativa reside nos andaimes (*scaffolds*) de biomateriais injetáveis, desenvolvidos para promover a regeneração endógena do coração. Estes materiais são entregues diretamente no local da lesão por meio de cateteres, facilitando o acesso ao interior do órgão de forma minimamente invasiva. Originalmente concebidos para transportar células, descobriu-se que o próprio biomaterial desempenha um papel ativo na prevenção da remodelação ventricular esquerda. Além de fornecer suporte estrutural, estes materiais injetáveis podem ser carregados com agentes terapêuticos, como fatores de crescimento e genes, visando maximizar a sobrevivência celular e a recuperação funcional.

A bioimpressão 3D eleva a engenharia de tecidos a um novo patamar, permitindo a criação de estruturas heterogêneas complexas através da integração de células e materiais avançados. Recentemente, estruturas intrincadas que imitam a anatomia macroscópica do coração foram bioimpressas com sucesso, incluindo válvulas cardíacas de três folhetos, corações de colágeno em escala neonatal e modelos de ventrículos humanos. O uso desta tecnologia oferece estratégias sem precedentes para o reparo de defeitos cardíacos e a superação das limitações dos tratamentos convencionais.

7.4 Nanotecnologia: diagnóstico e terapêutica de alta precisão

A nanotecnologia representa um campo multidisciplinar e dinâmico que manipula estruturas atômicas e moleculares com propriedades mecânicas, elétricas e magnéticas únicas, consolidando-se como uma das áreas mais promissoras da cardiologia moderna. O uso de nanopartículas funcionalizadas permite o diagnóstico da insuficiência cardíaca em estágios extremamente precoces com altíssima sensibilidade e precisão, ao ligarem-se especificamente a proteínas e biomarcadores selecionados. Esta detecção precoce é crucial para aumentar as chances de cura e melhorar o prognóstico dos pacientes.

Além do diagnóstico, a nanotecnologia facilita a entrega eficaz de biomoléculas a alvos específicos, permitindo que moléculas terapêuticas atravessem barreiras biológicas complexas sem expor células saudáveis a riscos desnecessários. Um exemplo é a transferência do gene adenoviral S100A1 via nanotecnologia, que demonstrou a capacidade de normalizar a expressão proteica e reverter a disfunção contrátil em modelos de insuficiência cardíaca *in vitro* e *in vivo*.

Estudos experimentais confirmaram que os cardiomiócitos são capazes de internalizar nanomateriais sem apresentar sinais de toxicidade, transportando-os para regiões celulares estratégicas. A viabilidade da administração de fármacos, proteínas e materiais genéticos baseados em nanotecnologia fornece a base para uma revolução no tratamento da insuficiência cardíaca. Ao encapsular fármacos em nanopartículas, é possível contornar as limitações das terapias convencionais, aumentando a concentração da substância ativa no local desejado e reduzindo a

toxicidade sistêmica. Contudo, desafios relacionados à biocompatibilidade e ao direcionamento de longo prazo ainda precisam ser plenamente resolvidos antes da aplicação clínica em larga escala.

8. TERAPIAS PERSONALIZADAS E FENOTIPAGEM INDIVIDUAL DO PACIENTE

A variabilidade genética exerce um papel determinante na resposta individual ao tratamento da insuficiência cardíaca. A integração de informações genéticas aos dados clínicos convencionais permite adaptar as condutas terapêuticas às necessidades específicas de cada indivíduo, otimizando os resultados finais. O surgimento de novos medicamentos tornou a fenotipagem do paciente ainda mais relevante, uma vez que a tolerância a determinados fármacos varia amplamente.

Pacientes com insuficiência cardíaca exibem uma vasta gama de variações no estado hemodinâmico, grau de congestão e função renal. Portanto, a adaptação da terapia médica orientada por diretrizes (GDMT) baseada no perfil individual é uma abordagem racional e necessária.

8.1 Desafios em subgrupos específicos: fibrilação atrial e doença renal

Em pacientes que apresentam concomitantemente insuficiência cardíaca e fibrilação atrial, a frequência ventricular de repouso ideal parece situar-se entre 60 e 80 batimentos por minuto. Para este grupo, a anticoagulação é recomendada de forma ampla, a menos que existam contraindicações formais ou que o risco hemorrágico supere o benefício preventivo.

A interação entre insuficiência cardíaca e doença renal crônica é outro ponto crítico, afetando até 50% dos pacientes. A presença de disfunção renal (taxa de filtração glomerular < 60 mL/min/1,73 m^2) dobra o risco de mortalidade, sendo um indicador prognóstico até mais poderoso que a fração de ejeção do ventrículo esquerdo. Durante o tratamento, as alterações na função renal devem ser interpretadas com cautela. É notável que betabloqueadores e certas classes de inibidores de SGLT2, como a dapagliflozina e a empagliflozina, demonstraram segurança e eficácia em melhorar resultados cardiovasculares e renais mesmo em pacientes com função renal significativamente reduzida.

9. REABILITAÇÃO BASEADA EM EXERCÍCIOS: O PAPEL DO CONDICIONAMENTO FÍSICO

Pacientes diagnosticados com insuficiência cardíaca sofrem uma redução drástica em sua capacidade funcional, o que repercute negativamente nas atividades diárias e na qualidade de vida, elevando as taxas de internação. Para aqueles com disfunção sistólica, o treinamento físico supervisionado é um complemento inestimável ao programa de gerenciamento clínico.

O exercício regular promove mudanças benéficas no consumo de oxigênio (VO2 máximo), na função hemodinâmica, no sistema nervoso autônomo e na

funcionalidade vascular e muscular periférica. Tais adaptações permitem que o indivíduo realize esforços com frequências cardíacas mais baixas. Embora o treinamento não aumente necessariamente o débito cardíaco durante o esforço submáximo, ele retarda o alcance do limiar ventilatório e melhora a eficiência do consumo de oxigênio. Além disso, em pacientes com disfunção sistólica, o exercício tem demonstrado reduzir o estresse na parede do ventrículo esquerdo durante a diástole.

10. INTERVENÇÕES NUTRICIONAIS E SUPLEMENTAÇÃO DIETÉTICA

A implementação de medidas dietéticas é essencial para o controle da insuficiência cardíaca e suas comorbidades associadas, como obesidade e diabetes. Devido às restrições de sódio e líquidos, muitos pacientes podem apresentar ingestão insuficiente de micronutrientes, vitaminas e minerais.

Pesquisas indicam que os ácidos graxos ômega-3 são eficazes na redução do risco de morte súbita por arritmias e na mortalidade geral em pacientes coronariopatas. Estes ácidos graxos, encontrados em sementes de linhaça, nozes e peixes, também auxiliam no controle da hipertensão e hiperlipidemia. A abordagem ideal reside no consumo desses nutrientes através da alimentação direta, uma vez que alimentos como o peixe oferecem benefícios adicionais pela presença de arginina, glutamina e selênio.

11. O PAPEL DA ACUPUNTURA NA CARDIOLOGIA INTEGRATIVA

A acupuntura, base da Medicina Tradicional Chinesa, tem demonstrado efeitos favoráveis no sistema cardiovascular através de vias neuro-humorais complexas. Quando utilizada de forma complementar aos medicamentos convencionais, ela pode potencializar a eficácia do tratamento da insuficiência cardíaca congestiva. Evidências obtidas por ecocardiografia, além de melhorias nos níveis de nitrogênio ureico e creatinina, sustentam sua aplicação. Ensaios clínicos sugerem que a acupuntura é uma opção terapêutica viável e eficaz para diversos distúrbios cardiovasculares.

REFERÊNCIAS

1. Zaree A, Dev S, Yaseen Khan I, et al. Cardiac rehabilitation in the modern era: optimizing recovery and reducing recurrence. Cureus. 2023;15:46006.

2. Chaudhary M, Dev S, Kumari A, et al. Holistic approaches to arrhythmia management: combining medication, ablation, and device interventions. Cureus. 2023;15:45958.

3. Zakir M, Ahuja N, Surksha M, et al. Cardiovascular complications of diabetes: from microvascular to macrovascular pathways. Cureus. 2023;15:45835.

4. Sachdeva P, Kaur K, Fatima S, et al. Advancements in myocardial infarction management: exploring novel approaches and strategies. Cureus. 2023;15:45578.

5. Mohamad T, Jyotsna F, Farooq U, et al. Individualizing medicinal therapy post heart stent implantation: tailoring for patient factors. Cureus. 2023;15:e43977.

6. Jyotsna F, Ahmed A, Kumar K, et al. Exploring the complex connection between diabetes and cardiovascular disease: analyzing approaches to mitigate cardiovascular risk in patients with diabetes. Cureus. 2023;15:e43882.

7. Jyotsna F, Mahfooz K, Sohail H, et al. Deciphering the dilemma: anticoagulation for heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF). Cureus. 2023;15:e43279.

8. Jyotsna F, Mahfooz K, Patel T, et al. A systematic review and meta-analysis on the efficacy and safety of finerenone therapy in patients with cardiovascular and chronic kidney diseases in type 2 diabetes mellitus. Cureus. 2023;15:e41746.

9. Rogers C, Bush N. Heart failure: Pathophysiology, diagnosis, medical treatment guidelines, and nursing management. Nurs Clin North Am. 2015;50:787-99.

10. Gopinathannair R, Chen LY, Chung MK, et al. Managing atrial fibrillation in patients with heart failure and reduced ejection fraction: a scientific statement from the American Heart Association. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2021;14:HAE0000000000000078.

11. Seferović PM, Polovina M, Bauersachs J, et al. Heart failure in cardiomyopathies: a position paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail. 2019;21:553-76.

12. King-Dailey K, Frazier S, Bressler S, King-Wilson J. The role of nurse practitioners in the management of heart failure patients and programs. Curr Cardiol Rep. 2022;24:1945-56.

13. Chioncel O, Parissis J, Mebazaa A, et al. Epidemiology, pathophysiology and contemporary management of cardiogenic shock - a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail. 2020;22:1315-41.

14. Okumura T, Sawamura A, Murohara T. Palliative and end-of-life care for heart failure patients in an aging society. Korean J Intern Med. 2018;33:1039-49.

15. Greene SJ, Fonarow GC, Butler J. Risk profiles in heart failure: baseline, residual, worsening, and advanced heart failure risk. Circ Heart Fail. 2020;13:e007132.

16. Mitter SS, Pinney SP. Advances in the management of acute decompensated heart failure. Med Clin North Am. 2020;104:601-14.

17. Tompkins R, Romfh A. General principles of heart failure management in adult congenital heart disease. Heart Fail Rev. 2020;25:555-67.

18. McCartney SL, Patel C, Del Rio JM. Long-term outcomes and management of the heart transplant recipient. Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2017;31:237-48.

19. Lee C, Beleznai T, Hassan S, Rawat A, Douglas H, Kanagala P, Sankaranarayanan R. Ambulatory management of acute decompensation in heart failure. Br J Hosp Med (Lond). 2019;80:40-5.

20. Heckman GA, Shamji AK, Ladha R, et al. Heart failure management in nursing homes: a scoping literature review. Can J Cardiol. 2018;34:871-80.

21. Rosenbaum AN, Agre KE, Pereira NL. Genetics of dilated cardiomyopathy: practical implications for heart failure management. Nat Rev Cardiol. 2020;17:286-97.

22. Antohi EL, Ambrosy AP, Collins SP, et al. Therapeutic advances in the management of acute decompensated heart failure. Am J Ther. 2019;26:e222-33.

23. Mechler K, Liantonio J. Palliative care approach to chronic diseases: end stages of heart failure, chronic obstructive pulmonary disease, liver failure, and renal failure. Prim Care. 2019;46:415-32.

24. Rikhtegar R, et al. Stem cells as therapy for heart disease: iPSCs, ESCs, CSCs, and skeletal myoblasts. Biomed Pharmacother. 2019;109:304–13.

25. Zimmermann W-H, et al. Engineered heart tissue grafts improve systolic and diastolic function in infarcted rat hearts. Nat Med. 2006;12(4):452–8.

26. Menasche P, et al. Human embryonic stem cell-derived cardiac progenitors for severe heart failure treatment: first clinical case report. Eur Heart J. 2015;36(30):2011–7.

27. Yoshida Y, Yamanaka S. Induced pluripotent stem cells 10 years later: For cardiac applications. Circ Res. 2017;120(12):1958–68.

28. Hagege AA, et al. Skeletal myoblast transplantation in ischemic heart failure: long-term follow-up of the first phase I cohort of patients. Circulation. 2006;114(1):I108–13.

29. Pegtel DM, Gould SJ. Exosomes. Annu Rev Biochem. 2019;88:487–514.

30. Ibrahim A, Marban E. Exosomes: fundamental biology and roles in cardiovascular physiology. Annu Rev Physiol. 2016;78:67–83.

31. Jung JH, Fu X, Yang PC. Exosomes generated from iPSC-derivatives: new direction for stem cell therapy in human heart diseases. Circ Res. 2017;120(2):407–17.

32. Gao L, et al. Exosomes secreted by hiPSC-derived cardiac cells improve recovery from myocardial infarction in swine. Sci Trans Med. 2020.

33. Yang PC. Induced pluripotent stem cell (iPSC)-derived exosomes for precision medicine in heart failure. Circ Res. 2018;122(5):661–3.

34. de Abreu RC, et al. Native and bioengineered extracellular vesicles for cardiovascular therapeutics. Nat Rev Cardiol. 2020;17(11):685–97.

35. Sahoo S, Kariya T, Ishikawa K. Targeted delivery of therapeutic agents to the heart. Nat Rev Cardiol. 2021;18(6):389–99.

36. Wan Z, et al. Mononuclear phagocyte system blockade improves therapeutic exosome delivery to the myocardium. Theranostics. 2020;10(1):218–30.

37. Shafiee A, Atala A. Tissue engineering: toward a new era of medicine. Annu Rev Med. 2017;68:29–40.

38. Querdel E, et al. Human engineered heart tissue patches remuscularize the injured heart in a dose-dependent manner. Circulation. 2021;143(20):1991–2006.

39. Radisic M, Christman KL. Materials science and tissue engineering: repairing the heart. Mayo Clin Proc. 2013;88(8):884–98.

40. Wang Z, et al. 3D bioprinting in cardiac tissue engineering. Theranostics. 2021;11(16):7948–69.

41. Lee A, et al. 3D bioprinting of collagen to rebuild components of the human heart. Science. 2019;365(6452):482–7.

42. Hajipour MJ, et al. Nanoscale technologies for prevention and treatment of heart failure: challenges and opportunities. Chem Rev. 2019;119(21):11352–90.

43. Aslan K, Grell TA. Rapid and sensitive detection of troponin I in human whole blood samples by using silver nanoparticle films and microwave heating. Clin Chem. 2011;57(5):746–52.

44. Most P, et al. Cardiac adenoviral S100A1 gene delivery rescues failing myocardium. J Clin Investig. 2004;114(11):1550–63.

45. Ruiz-Esparza GU, et al. A specifically designed nanoconstruct associates, internalizes, traffics in cardiovascular cells, and accumulates in failing myocardium: a new strategy for heart failure diagnostics and therapeutics. Eur J Heart Fail. 2016;18(2):169–78.

46. Nabofa WEE, et al. Cardioprotective effects of curcuminnis in based poly lactic acid nanoparticle on myocardial infarction in guinea pigs. Sci Rep. 2018.

47. Mullens W, Damman K, Testani JM, Martens P, Mueller C, Lassus J, et al. Evaluation of kidney function throughout the heart failure trajectory - a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail. 2020;22:584-603.

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

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

CAPÍTULO 7

ARTIGO DE REVISÃO

ABORDAGEM FISIOPATOLÓGICA E CLÍNICA DOS DISTÚRBIOS HIPERTENSIVOS NA GESTAÇÃO: DA DISFUNÇÃO PLACENTÁRIA AO MANEJO TERAPÊUTICO

Autor Principal

Andrew Carlo Chagas

Coautores

Hugo Napoleão Cavalcanti Rolim

Rafael Furtado Bettio

Camila Ribeiro Moreira da Costa

Fabio Luis Grion

Thais Yanne Moreira Madeira

Resumo A prevalência dos distúrbios hipertensivos na gestação tem seguido uma trajetória ascendente, afetando atualmente uma em cada 10 gestações mundialmente, impulsionada por fatores como a idade materna avançada e a pandemia de obesidade. Longe de ser apenas um evento agudo e transitório, a hipertensão na gravidez é hoje reconhecida como um marcador de vulnerabilidade sistêmica e um "teste de estresse" natural que revela a predisposição cardiovascular subjacente da mulher. A origem dessa doença reside em uma falha crítica na placentação, onde o remodelamento incompleto das artérias espirais uterinas resulta em isquemia placentária e na liberação de fatores anti-angiogênicos, como o sFlt-1, na circulação materna. Esse desequilíbrio sequestra fatores de crescimento vascular, desencadeando uma disfunção endotelial sistêmica que culmina em hipertensão e lesões em órgãos-alvo. Para enfrentar esse desafio, a medicina fetal moderna adota o rastreio multiparamétrico e o uso de biomarcadores, como o rácio sFlt-1/PlGF, fundamentais para a predição e exclusão de curto prazo da pré-eclâmpsia. A prevenção primária baseia-se no uso de ácido acetilsalicílico (AAS), em baixas doses, iniciado antes da 16ª semana e na suplementação de cálcio, estratégias que modulam o tônus vascular e melhoram a perfusão placentária. No campo do manejo clínico, o estudo CHIPS revolucionou a prática ao demonstrar que o controle pressórico estrito, com alvo diastólico de 85 mmHg, reduz complicações maternas graves sem prejudicar o crescimento fetal. Escolhas farmacológicas como metildopa, labetalol e nifedipina são regidas pela segurança fetal, enquanto o sulfato de magnésio permanece como referência para a prevenção de convulsões eclâmpticas, conforme validado pelo *Magpie Trial*. O risco, contudo, não se encerra com o parto. O puerpério exige vigilância contra picos hipertensivos por redistribuição volêmica, e o legado cardiovascular estende-se por décadas, com um risco duas a quatro vezes maior de doenças coronarianas e AVC para essas mulheres. Assim, a integração da fisiopatologia molecular com o

seguimento longitudinal é essencial para transformar a gestação em uma janela de oportunidade para a saúde cardiovascular permanente.

Palavras-chave: Hipertensão gestacional; Pré-eclâmpsia; Mortalidade materna; Cuidado pré-natal; Nefroproteção.

1. EPIDEMIOLOGIA E O IMPACTO SISTÊMICO DOS DISTÚRBIOS HIPERTENSIVOS

A prevalência dos distúrbios hipertensivos durante o ciclo gravídico-puerperal apresenta uma trajetória ascendente, afetando atualmente cerca de uma em cada dez gestações globalmente. Este aumento na incidência é atribuído a uma transição demográfica e metabólica caracterizada pelo incremento da idade materna avançada no momento da concepção e pela pandemia de obesidade, condições que predispõem o sistema cardiovascular a uma menor reserva funcional e a um estado pró-inflamatório basal. A hipertensão na gravidez não é apenas um evento agudo, mas um marcador de vulnerabilidade sistêmica que impõe riscos severos à gestante, como o desenvolvimento de edema pulmonar, eventos tromboembólicos e coagulação intravascular disseminada (CIVD).

Para o feto, o ambiente hipertensivo traduz-se em uma insuficiência placentária crônica, onde a oferta de oxigênio e nutrientes é comprometida. A consequência direta é o retardo de crescimento intrauterino (RCIU) e a necessidade frequente de interrupção da gestação antes do termo, resultando em prematuridade e baixo peso ao nascer. Estes neonatos frequentemente exigem cuidados intensivos prolongados e apresentam maior risco de complicações metabólicas e neurológicas ao longo da infância. A compreensão do significado desses riscos exige que o rastreio da pressão arterial seja necessário em todas as consultas pré-natais, utilizando técnicas de aferição padronizadas para evitar diagnósticos tardios.

2. CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS E A DEFINIÇÃO DE ALVOS PRESSÓRICOS

O diagnóstico da hipertensão na gestação é fundamentado na constatação de níveis de pressão arterial sistólica ≥ 140 mmHg e/ou pressão diastólica ≥ 90 mmHg. Estas medidas devem ser obtidas em ambiente clínico ou hospitalar, preferencialmente com o uso de técnicas que minimizem a influência do estresse agudo, como o monitoramento em repouso. A identificação desses limiares é o ponto de partida para uma investigação diagnóstica que visa diferenciar a elevação pressórica transitória de condições estruturais mais graves.

A classificação dos distúrbios hipertensivos é essencial para orientar a conduta clínica e a intensidade da vigilância. O espectro clínico compreende quatro categorias principais que se distinguem pelo momento de início e pela presença de sinais de comprometimento orgânico:

1. **Hipertensão pré-existente:** Caracteriza-se por níveis pressóricos elevados que precedem a gestação ou que são detectados antes da 20ª semana de idade gestacional. Esta condição geralmente persiste por mais de 42 dias no período pós-parto e pode estar associada à proteinúria em casos de doença renal crônica subjacente.
2. **Hipertensão gestacional:** Surge após a 20ª semana de gestação em mulheres previamente normotensas, não sendo acompanhada de proteinúria significativa ou sinais de disfunção de órgãos-alvo. Embora considerada uma forma mais branda, requer monitoramento rigoroso, pois uma parcela significativa dessas pacientes evoluirá para pré-eclâmpsia.
3. **Pré-eclâmpsia e eclâmpsia:** Representam as formas mais críticas da doença, onde a hipertensão é acompanhada por proteinúria (> 300 mg/24h) ou evidência de lesão em órgãos-alvo, como disfunção hepática, insuficiência renal ou alterações neurológicas. A eclâmpsia é definida pela ocorrência de convulsões tônico-clônicas generalizadas na ausência de outras patologias neurológicas primárias.
4. **Hipertensão do avental branco:** Refere-se a pacientes que apresentam níveis elevados apenas no consultório, mantendo a pressão normal no monitoramento residencial (MRPA) ou ambulatorial (MAPA). Embora o risco de complicações imediatas seja menor, essas gestantes apresentam maior propensão a desenvolver hipertensão gestacional ou pré-eclâmpsia ao longo do terceiro trimestre.
5.

3. CLASSIFICAÇÃO E CRITÉRIOS DOS DISTÚRBIOS HIPERTENSIVOS NA GRAVIDEZ

A Tabela 1 mostra as principais definições diagnósticas e as características clínicas diferenciais adotadas pelas diretrizes atuais:

Categoria Clínica	Início da Hipertensão	Proteinúria ou Sinais de Alerta	Prognóstico Pós-parto
Hipertensão Crônica	Antes de 20 semanas	Variável (conforme doença de base).	Persiste além de 6 a 12 semanas.
Hipertensão Gestacional	Após 20 semanas	Ausentes por definição.	Geralmente normaliza em 6 semanas.
Pré-eclâmpsia	Após 20 semanas	Presente (Proteinúria ou lesão de órgão).	Resolução após a dequitação placentária.

Categoria Clínica	Início da Hipertensão	Proteinúria ou Sinais de Alerta	Prognóstico Pós-parto
Pré-eclâmpsia Sobreposta	Pré-existente	Piora súbita da pressão ou nova proteinúria.	Risco elevado de complicações graves.
Eclâmpsia	Qualquer momento	Crises convulsivas tônico-clônicas.	Emergência obstétrica imediata.
Hipertensão Avental Branco	Qualquer momento	Ausentes no monitoramento residencial.	Baixo risco; exige vigilância para progressão.

4. FISIOPATOLOGIA DA PLACENTAÇÃO

A origem da pré-eclâmpsia e de outros distúrbios hipertensivos graves na gestação reside em uma falha crítica durante as fases iniciais da placentação, especificamente no processo de invasão trofoblástica das artérias espirais uterinas. Em uma gestação fisiológica normal, os citotrofoblastos extravilosos de origem fetal invadem a decídua e o miométrio, substituindo o endotélio e a túnica média das artérias espirais maternas. Este remodelamento transforma vasos de alta resistência e baixo fluxo em condutos de baixa resistência e alto fluxo, garantindo uma perfusão placentária estável e independente das variações tônicas sistêmicas da mãe.

Na pré-eclâmpsia, este processo é incompleto ou defeituoso, limitando-se às porções superficiais da decídua. O resultado é a persistência de vasos estreitos e reativos, que submetem a placenta a episódios de hipoperfusão e estresse de cisalhamento. Esta isquemia placentária relativa desencadeia a libertação de diversos fatores antiangiogênicos na circulação materna, com destaque para a tirosina quinase 1 semelhante ao FMS solúvel (sFlt-1) e a endoglina solúvel (sEng). Estas moléculas atuam sequestrando fatores de crescimento vascular, como o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e o fator de crescimento placentário (PlGF), resultando numa disfunção endotelial sistêmica que se manifesta clinicamente através de hipertensão, proteinúria e lesão de órgãos-alvo.

5. BIOMARCADORES DE RASTREIO E A RELAÇÃO sFlt-1/PlGF

A identificação de gestantes em risco de desenvolver pré-eclâmpsia antes do surgimento dos sintomas clínicos é um dos pilares da medicina fetal moderna. O rastreio baseia-se em um modelo multiparamétrico que combina a história clínica materna, a pressão arterial média, o índice de pulsatilidade das artérias uterinas (IPUt) via Doppler e a quantificação de biomarcadores angiogênicos. O PlGF, em

particular, apresenta níveis reduzidos em gestantes que evoluirão para pré-eclâmpsia, refletindo a insuficiência da reserva vascular placentária.

A utilização da razão sFlt-1/PlGF consolidou-se como uma ferramenta de elevado valor preditivo negativo, especialmente para a exclusão de pré-eclâmpsia em curto prazo (uma a quatro semanas) em gestantes com suspeita clínica. Um rácio elevado indica um desequilíbrio angiogênico severo, correlacionando-se diretamente com a necessidade de interrupção da gravidez e com o risco de complicações maternas, como a síndrome HELLP (hemólise, enzimas hepáticas elevadas e plaquetopenia). A integração destes marcadores na rotina de pré-natal de alto risco permite uma estratificação mais precisa, evitando hospitalizações desnecessárias ou, inversamente, garantindo a vigilância intensiva daquelas com maior probabilidade de desfechos adversos.

6. ÁCIDO ACETILSALICÍLICO E SUPLEMENTAÇÃO DE CÁLCIO

A prevenção primária da pré-eclâmpsia em pacientes de alto risco fundamenta-se na utilização de ácido acetilsalicílico (AAS) em baixas doses (100 a 150 mg/dia). O mecanismo de ação do AAS reside na inibição irreversível da enzima ciclooxigenase-1 (COX-1), o que resulta na alteração favorável da relação entre tromboxano A2 (pro-agregante e vasoconstritor) e prostaciclina (anti-agregante e vasodilatador). Esta modulação do equilíbrio prostanoide melhora a perfusão nas artérias espirais e reduz a propensão a microtromboses na interface materno-fetal. Para que o benefício seja maximizado, a terapêutica deve ser iniciada idealmente antes da 16ª semana de gestação, período em que o segundo ciclo de invasão trofoblástica está a ocorrer.

Paralelamente, a suplementação de cálcio (1,5 a 2,0 g/dia) é recomendada para gestantes com baixa ingestão dietética deste mineral. O cálcio atua reduzindo a libertação da hormona paratireoidiana (PTH), o que diminui a concentração de cálcio intracelular nas células musculares lisas vasculares, promovendo o relaxamento arterial e a redução da resistência periférica. Além disso, a manutenção de níveis adequados de cálcio parece atenuar a resposta pressórica à angiotensina II, contribuindo para a estabilidade hemodinâmica durante o segundo e terceiro trimestres. Ambas as intervenções apresentam elevado perfil de segurança e custo-benefício, sendo as bases das diretrizes da Organização Mundial da Saúde (OMS) para a redução da mortalidade materna. A Tabela 2 traz um resumo das principais intervenções preventivas, os seus mecanismos e os critérios de aplicação clínica para mitigar o risco de pré-eclâmpsia:

Tabela 2 – Estratégias de prevenção e monitoração na gestação de alto risco

Intervenção	Dose e Posologia Recomendada	Mecanismo de Proteção	Critérios de Indicação
Aspirina (AAS)	100–150 mg/dia (antes de deitar).	Inibição do Tromboxano A2; melhora do fluxo placentário.	Risco elevado (PE anterior, HAS crônica, DM, Autoimune).
Cálcio	1,5 – 2,0 g de cálcio elementar/dia.	Redução do PTH e relaxamento muscular vascular.	Baixa ingestão dietética (< 600 mg/dia).
Doppler de Artérias Uterinas	Realizado entre 11–13 e 20–24 semanas.	Identificação de alta resistência (Notch) e baixo fluxo.	Rastreio universal ou em pacientes de alto risco.
Rácio sFlt-1/PlGF	Mensuração plasmática sequencial.	Avaliação do equilíbrio angiogênico sistémico.	Suspeita clínica de PE ou RCIU.
Controle de Peso	Dieta equilibrada e exercício moderado.	Mitigação do estado inflamatório e resistência insulínica.	Todas as gestantes (foco em obesidade).
Repouso Relativo	Evitar esforço físico extenuante.	Melhoria do retorno venoso e perfusão uterina.	Casos de hipertensão gestacional ou RCIU leve.

7. MANEJO DA HIPERTENSÃO CRÔNICA E GESTACIONAL

O manejo da hipertensão arterial crônica e gestacional exige um equilíbrio delicado entre a proteção da vasculatura materna e a preservação da perfusão placentária. Historicamente, existia um receio clínico de que o controle pressórico excessivamente rigoroso pudesse induzir hipoperfusão uteroplacentária, resultando em retardo de crescimento intrauterino. Porém, evidências registradas em grandes ensaios clínicos, como o estudo *Control of Hypertension in Pregnancy Study* (CHIPS), alteraram este paradigma. O CHIPS demonstrou que um controle preciso (alvo de pressão arterial diastólica de 85 mmHg) em comparação com um controle menos preciso (alvo de 100 mmHg) reduziu significativamente a incidência de hipertensão materna grave e complicações associadas, sem comprometer o peso ao nascer ou aumentar o risco de perda fetal.

Atualmente, recomenda-se que o tratamento farmacológico seja iniciado quando os níveis pressóricos atingem ≥ 140/90 mmHg em pacientes com hipertensão gestacional (sem proteinúria), hipertensão crônica ou pré-eclâmpsia sobreposta. O objetivo terapêutico deve manter a pressão arterial entre 110–140 mmHg para a sistólica e 80–85 mmHg para a diastólica. Esta faixa de segurança minimiza o risco de acidente vascular cerebral materno e descolamento prematuro da placenta, enquanto mantém um gradiente de pressão adequado para a transferência de gases e nutrientes através da barreira placentária. A vigilância deve ser intensificada em pacientes com lesão de órgãos-alvo pré-existente, onde a labilidade pressórica é mais acentuada e o risco de progressão para pré-eclâmpsia é significativamente superior.

8. TERAPIA ANTI-HIPERTENSIVA: FARMACODINÂMICA E SEGURANÇA NA GESTAÇÃO

A seleção do agente anti-hipertensivo na gestação é regida pela ausência de teratogenicidade e pela estabilidade do fluxo sanguíneo uterino. As classes que atuam diretamente no sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) são evitadas devido ao impacto crítico no desenvolvimento renal fetal e na regulação do líquido amniótico. Em vez disso, a prática clínica apoia-se em agentes que modulam o tônus vascular através de mecanismos simpaticolíticos ou bloqueio de canais de cálcio.

- **Metildopa (Agonista Alfa-2 Central):** Considerada referência para o tratamento de longo prazo, a metildopa atua como um falso precursor de neurotransmissores no sistema nervoso central. A sua conversão em alfa-metilnorepinefrina estimula os receptores alfa-2 adrenérgicos centrais, resultando na redução do efluxo simpático periférico e consequente queda da resistência vascular sistêmica. Sua longa história de uso clínico confirma a ausência de efeitos adversos no desenvolvimento neuropsicomotor das crianças expostas *in utero*.
- **Labetalol (Bloqueador Alfa e Beta):** Este agente de dupla ação é amplamente utilizado tanto no manejo crônico como nas emergências hipertensivas. O bloqueio dos receptores alfa-1 promove a vasodilatação, enquanto o bloqueio beta-1 previne a taquicardia reflexa e reduz o débito cardíaco de forma controlada. O labetalol é particularmente eficaz no controle de picos hipertensivos agudos, apresentando um início de ação rápido quando administrado por via intravenosa.
- **Nifedipina (Bloqueador de Canais de Cálcio):** A nifedipina de libertação prolongada atua inibindo a entrada de íons de cálcio nas células musculares lisas das arteríolas, promovendo relaxamento vascular direto. Sua utilização tem crescido devido à facilidade posológica e à eficácia na redução da pressão arterial em pacientes resistentes à metildopa. Deve-se ter cautela ao associá-la ao sulfato de magnésio, devido ao risco teórico de sinergia no

bloqueio neuromuscular, embora esta complicação seja rara na prática clínica supervisionada.

9. PREVENÇÃO DE CONVULSÕES E NEUROPROTEÇÃO COM SULFATO DE MAGNÉSIO

A utilização do sulfato de magnésio (MgSO4) é a base da prevenção e do tratamento de convulsões eclâmpticas. A superioridade do magnésio em relação a anticonvulsivantes tradicionais, como o diazepam ou a fenitoína, foi definitivamente estabelecida pelo estudo *Magpie Trial*. O mecanismo de ação do magnésio na pré-eclâmpsia é multifatorial: ele atua como um antagonista não competitivo dos receptores NMDA (N-metil-D-aspartato) no cérebro, elevando o limiar convulsivo e reduzindo a excitotoxicidade neuronal induzida pela isquemia e edema cerebral.

Além do efeito anticonvulsivante, o sulfato de magnésio exerce um papel neuroprotetor fetal em casos de parto prematuro iminente (antes das 32 semanas de gestação). O magnésio estabiliza as membranas celulares e reduz a produção de citocinas pró-inflamatórias, diminuindo significativamente a incidência de paralisia cerebral e disfunções motoras graves nos neonatos. O protocolo de administração exige vigilância rigorosa para evitar a toxicidade por magnésio (hipermagnesemia), monitorizando-se obrigatoriamente a presença do reflexo patelar, a frequência respiratória e o débito urinário. Em caso de toxicidade, o gluconato de cálcio deve estar prontamente disponível como antídoto específico para reverter a depressão neuromuscular. As principais opções farmacológicas, suas indicações e os aspectos práticos de monitoração para o manejo da hipertensão na gravidez são mostrados na Tabela

Tabela 3 – Agentes anti-hipertensivos na gestação e perfil clínico

Fármaco	Classe Farmacológica	Indicação Principal	Observações de Segurança
Metildopa	Agonista Alfa-2 Adrenérgico	Hipertensão Crônica / Gestacional leve a moderada.	Risco de depressão materna e anemia hemolítica (raro).
Labetalol	Bloqueador Alfa e Beta	Hipertensão Moderada a Grave / Emergência.	Evitar em gestantes com asma brônquica ou bradicardia.
Nifedipina (Retard)	Bloqueador de Canais de Cálcio	Hipertensão Resistente / Gestacional.	Pode causar cefaleia, edema periférico e rubor facial.

Fármaco	Classe Farmacológica	Indicação Principal	Observações de Segurança
Hidralazina	Vasodilatador Direto	Crises Hipertensivas Agudas.	Risco de taquicardia reflexa e hipotensão súbita.
Sulfato de Magnésio	Mineral / Anticonvulsivante	Profilaxia e Tratamento da Eclâmpsia.	Exige monitoração do reflexo patelar e diurese.
Gluconato de Cálcio	Antídoto	Reversão de Intoxicação por Magnésio.	Uso exclusivo em ambiente hospitalar de urgência.

10. O PUERPÉRIO E A TRANSIÇÃO DO CUIDADO HEMODINÂMICO

A resolução da gestação, marcada pela dequitação placentária, não encerra o risco de complicações graves associadas aos distúrbios hipertensivos. Pelo contrário, o período pós-parto imediato é caracterizado por uma redistribuição volêmica significativa, onde o fluido do espaço intersticial retorna ao compartimento intravascular, podendo resultar em picos hipertensivos severos e edema pulmonar agudo. A pressão arterial tende a atingir seu nadir nas primeiras 48 horas, mas frequentemente apresenta uma elevação rebote entre o terceiro e o sexto dia após o parto. Esta flutuação hemodinâmica exige que a monitoração pressórica seja mantida de forma rigorosa por, no mínimo, 72 horas em ambiente hospitalar para pacientes que apresentaram pré-eclâmpsia ou hipertensão gestacional grave.

A estratégia de transição terapêutica no puerpério envolve a reavaliação da necessidade de manutenção dos fármacos iniciados durante a gravidez. A metildopa, embora segura para o feto, apresenta uma associação documentada com um aumento do risco de depressão pós-parto e "maternal blues", devido ao seu mecanismo de ação central que interfere na via dopaminérgica. Portanto, em mulheres com predisposição a distúrbios do humor, recomenda-se a substituição da metildopa por bloqueadores de canais de cálcio ou inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) logo após o nascimento. A estabilização da pressão arterial no puerpério é fundamental para prevenir o acidente vascular cerebral, cuja incidência é paradoxalmente mais alta nas primeiras semanas após a alta hospitalar do que durante a própria gestação.

11. AMAMENTAÇÃO E SEGURANÇA FARMACOLÓGICA

A promoção da amamentação é uma prioridade clínica, dadas as evidências de seus benefícios imunológicos e metabólicos para o neonato e a mãe. No entanto, a escolha da terapia anti-hipertensiva durante a lactação exige uma análise da

excreção da droga no leite materno e do risco de efeitos adversos no lactente. A maioria dos anti-hipertensivos é excretada em concentrações muito baixas, mas a farmacocinética de cada agente deve ser considerada.

Os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), como o enalapril e o captopril, que eram terminantemente contraindicados durante a gestação, tornam-se opções seguras e eficazes durante a amamentação. Estes medicamentos apresentam uma transferência mínima para o leite materno devido ao seu elevado peso molecular e baixa solubilidade lipídica, não resultando em níveis clinicamente significativos no plasma do recém-nascido. O labetalol e a nifedipina de liberação prolongada também mantêm seu perfil de segurança, sendo considerados compatíveis com a lactação. Por outro lado, diuréticos como a hidroclorotiazida devem ser utilizados com cautela, não pelo risco de toxicidade direta, mas pelo potencial de redução do volume plasmático materno, o que pode comprometer a produção adequada de leite.

12. RISCO DE LONGO PRAZO E VIGILÂNCIA PERMANENTE

A ocorrência de um distúrbio hipertensivo na gestação, especialmente a pré-eclâmpsia de início precoce, atua como um "teste de estresse" natural que revela a predisposição subjacente da mulher a doenças cardiovasculares. Evidências epidemiológicas relevantes indicam que mulheres que sofreram de pré-eclâmpsia apresentam um risco duas a quatro vezes maior de desenvolver hipertensão crônica, doença arterial coronariana e acidente vascular cerebral em idades mais jovens, em comparação com aquelas que tiveram gestações normotensas. A fisiopatologia desse risco aumentado envolve a persistência de disfunção endotelial, rigidez arterial e alterações no perfil metabólico que não se resolvem completamente após o parto.

Além disso, as consequências estendem-se aos filhos. Crianças nascidas de gestações complicadas por pré-eclâmpsia apresentam uma maior propensão a níveis pressóricos elevados na infância e adolescência, além de um aumento da massa do ventrículo esquerdo, o que sugere uma programação fetal cardiovascular negativa. Este cenário impõe a necessidade de um seguimento longitudinal que transcenda o período puerperal imediato. A mulher deve ser orientada sobre a importância da modificação do estilo de vida, incluindo o controle rigoroso do peso, a prática regular de exercícios e a monitoração periódica do perfil lipídico e glicêmico. A integração entre o obstetra e o cardiologista é essencial para transformar um evento obstétrico adverso em uma oportunidade de prevenção primária cardiovascular duradoura. As recomendações atuais para o manejo da hipertensão durante o período de amamentação, baseada na segurança para o lactente, são descritas na Tabela 4.

Tabela 4 – Segurança e compatibilidade de anti-hipertensivos na lactação

Fármaco	Compatibilidade	Justificativa Técnica	Observações Adicionais
Enalapril / Captopril	**Seguro**	Baixa excreção no leite; compatível com lactentes a termo.	Preferível a outros IECAs devido ao maior corpo de evidência.
Labetalol	**Seguro**	Concentrações indetectáveis no leite em doses usuais.	Primeira linha para controle de frequência e pressão.
Nifedipina	**Seguro**	Transferência mínima; sem efeitos adversos no neonato.	Opção eficaz para hipertensão moderada a grave.
Metildopa	**Seguro (com cautela)**	Excretada em pequenas quantidades; risco de depressão materna.	Substituir se houver sinais de labilidade emocional.
Propranolol	**Seguro**	Altamente ligado a proteínas; baixa biodisponibilidade no leite.	Útil em casos de taquicardia associada.
Atenolol	**Evitar**	Excreção maior; risco de bradicardia e cianose no lactente.	Substituir por labetalol ou metoprolol.

15. A INTEGRAÇÃO DO CUIDADO MATERNO-FETAL

A complexidade dos distúrbios hipertensivos na gestação reafirma a necessidade de uma abordagem que integre a excelência técnica clínica com a sensibilidade aos riscos de longo prazo. O avanço nos métodos de prevenção, como o rastreio multiparamétrico e a profilaxia com aspirina em baixas doses, representa uma conquista significativa na redução da incidência de pré-eclâmpsia grave. No entanto, o sucesso terapêutico não deve ser medido apenas pelo controle dos níveis pressóricos durante as 40 semanas de gravidez, mas pela preservação da integridade sistêmica da mulher e do desenvolvimento saudável do feto.

O manejo moderno da hipertensão na gravidez exige o abandono de condutas baseadas exclusivamente no empirismo, priorizando intervenções fundamentadas

em grandes ensaios clínicos e na fisiopatologia molecular. A vigilância deve ser contínua, estendendo-se do primeiro trimestre até o período pós-parto tardio, com ênfase na educação da paciente e na coordenação entre as especialidades médicas.

REFERÊNCIAS

1. Ives CW, Sinkey R, Rajapreyar I, Tita ATN, Oparil S. Preeclampsia-pathophysiology and clinical presentations: JACC state-of-the-art review. J Am Coll Cardiol. 2020;76(14):1690–702.

2. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, Blomström-Lundqvist C, Cífková R, De Bonis M, et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. Eur Heart J. 2018;39(34):3165–241.

3. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP, Saito S, et al. The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis & management recommendations for international practice. Preg Hypertens. 2018;13:291–310.

4. Seely EW, Ecker J. Chronic hypertension in pregnancy. Circulation. 2014;129(11):1254–61.

5. Sanghavi M and Rutherford JD. Cardiovascular physiology of pregnancy. Circulation 2014;130: 1003–1008.

6. Berkane N, Liere P, Oudinet JP, et al. From pregnancy to preeclampsia: a key role for estrogens. Endocr Rev 2017; 38(2): 123–144.

7. Conrad KP. Maternal vasodilation in pregnancy: the emerging role of relaxin. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2011;301(2): R267–R275.

8. Kodogo V, Azibani F and Sliwa K. Role of pregnancy hormones and hormonal interaction on the maternal cardiovascular system: a literature review. Clin Res Cardiol. 2019.

9. Lumbers ER and Pringle KG. Roles of the circulating reninangiotensin-aldosterone system in human pregnancy. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2014; 306(2): R91–R101.

10. Ngene NC and Moodley J. Physiology of blood pressure relevant to managing hypertension in pregnancy. J Matern Fetal Neonatal Med. 2017.

11. Horowitz KM, Ingardia CJ and Borgida AF. Anemia in pregnancy. Clin Lab Med 2013; 33: 281–291.

12. Meah VL, Cockcroft JR, Backx K, et al. Cardiac output and related haemodynamics during pregnancy: a series of metaanalyses. Heart 2016; 102(7): 518–526.

13. Magee LA and von Dadelszen P. State-of-the-art diagnosis and treatment of hypertension in pregnancy. Mayo Clin Proc 2018; 93(11): 1664–1677.

14. Sibai BM, Lindheimer M, Hauth J, et al. Risk factors for preeclampsia, abruptio placentae, and adverse neonatal outcomes among women with chronic hypertension. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. N Engl J Med 1998; 339(10):667–671.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

30. Bello NA, Woolley JJ, Cleary KL, et al. Accuracy of blood pressure measurement devices in pregnancy: a systematic review of validation studies. Hypertension 2018; 71(2): 326–335.

31. Tremonti C, Beddoe J and Brown MA. Reliability of home blood pressure monitoring devices in pregnancy. Pregnancy Hypertens 2017; 8: 9–14.

32. Makris A, Yeung KR, Lim SM, et al. Placental growth factor reduces blood pressure in a uteroplacental ischemia model of preeclampsia in nonhuman primates. Hypertension. 2016;67:1263-1272.

33. Thadhani R, Kisner T, Hagmann H, et al. Pilot study of extracorporeal removal of soluble fms-like tyrosine kinase 1 in preeclampsia. Circulation. 2011;124:940-950.

34. Thadhani R, Hagmann H, Schaarschmidt W, et al. Removal of soluble Fms-like

tyrosine kinase-1 by dextran sulfate apheresis in preeclampsia. J Am Soc Nephrol. 2016;27:903-913.

35. Brown HL, Warner JJ, Gianos E, et al. Promoting risk identification and reduction of cardiovascular disease in women through collaboration with obstetricians and gynecologists: a presidential advisory from the American Heart Association and the American College of Obstetricians and Gynecologists. Circulation. 2018;137:e843-e852.

36. Leybovitz-Haleluya N, Wainstock T, Sheiner E. Maternal preeclampsia and the risk of pediatric gastrointestinal diseases of the offspring: a population-based cohort study. Pregnancy Hypertens. 2019;17:144-147.

37. Nahum Sacks K, Friger M, Shoham-Vardi I, et al. Long-term neuropsychiatric morbidity in children exposed prenatally to preeclampsia. Early Hum Dev. 2019;130:96-100.

38. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams DJ. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2007;335:974.

39. Brown MC, Best KE, Pearce MS, Waugh J, Robson SC, Bell R. Cardiovascular disease risk in women with pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. Eur J Epidemiol. 2013;28:1-19.

40. Wu P, Haththotuwa R, Kwok CS, et al. Preeclampsia and future cardiovascular health: a systematic review and meta-analysis. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2017;10:e003497.

41. Irgens HU, Reisaeter L, Irgens LM, Lie RT. Long term mortality of mothers and fathers after pre-eclampsia: population based cohort study. BMJ. 2001;323:1213-1217.

42. Skjaerven R, Wilcox AJ, Klungsøyr K, et al. Cardiovascular mortality after pre-eclampsia in one child mothers: prospective, population based cohort study. BMJ. 2012;345:e7677.

43. Kessous R, Shoham-Vardi I, Pariente G, Sergienko R, Sheiner E. Long-term maternal atherosclerotic morbidity in women with pre-eclampsia. Heart. 2015;101:442-446.

44. Kestenbaum B, Seliger SL, Easterling TR, et al. Cardiovascular and thromboembolic events following hypertensive pregnancy. Am J Kidney Dis. 2003;42:982-989.

45. Lykke JA, Langhoff-Roos J, Sibai BM, Funai EF, Triche EW, Paidas MJ. Hypertensive pregnancy disorders and subsequent cardiovascular morbidity and type 2 diabetes mellitus in the mother. Hypertension. 2009;53:944-951.

46. McDonald SD, Malinowski A, Zhou Q, Yusuf S, Devereaux PJ. Cardiovascular sequelae of preeclampsia/eclampsia: a systematic review and meta-analyses. Am Heart J. 2008;156:918-930.

47. Vikse BE, Irgens LM, Leivestad T, Skjaerven R, Iversen BM. Preeclampsia and the risk of end-stage renal disease. N Engl J Med. 2008;359:800-809.

48. Beharier O, Davidson E, Sergienko R, et al. Preeclampsia and future risk for maternal ophthalmic complications. Am J Perinatol. 2016;33:703-707.

49. Magee LA, von Dadelszen P, Stones W, Mathai M. The 2021 International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy classification, diagnosis & management recommendations for international practice. Pregnancy Hypertens. 2022;27:148–169.

50. Lai J, Syngelaki A, Nicolaides KH, von Dadelszen P, Magee LA. Impact of new definitions of preeclampsia at term on identification of adverse maternal and perinatal outcomes. Am J Obstet Gynecol. 2021;224(5):518.e1-518.e11.

51. Reddy M, Liu Y, Narasimhulu DM, Natarajan N, von Dadelszen P, Magee LA. The impact of the definition of preeclampsia on disease diagnosis and outcomes: a retrospective cohort study. Am J Obstet Gynecol. 2021;224(2):217.e1-217.e11.

52. Sinkey RG, Odibo AO, Dashe JS. Prevention, diagnosis, and management of hypertensive disorders of pregnancy: a comparison of international guidelines. Curr Hypertens Rep. 2020;22(8):66.

53. Webster K, Fishburn S, Maresh M, Findlay SC, Chappell LC. Diagnosis and management of hypertension in pregnancy: summary of updated NICE guidance. BMJ. 2019;366:l5119.

54. Duhig KE, Myers J, Seed PT, Sparkes J, Lowe J, Hunter R, et al. Placental growth factor testing to assess women with suspected pre-eclampsia: a multicentre, pragmatic, stepped-wedge cluster-randomised controlled trial. Lancet. 2019;393(10183):1807–1818.

55. Zeisler H, Llurba E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC, Sennström M, et al. Predictive value of the sFlt-1:PlGF ratio in women with suspected preeclampsia. N Engl J Med. 2016;374(1):13–22.

56. Paul T, Zhang W, Chappell L, Seed PT, Shennan AH. Prediction of adverse maternal outcomes in preeclampsia at term. Pregnancy Hypertens. 2019;18:75.

57. Sibai BM, Ramadan MK, Usta I, Salama M, Mercer BM, Friedman SA. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). Am J Obstet Gynecol. 1993;169(4):1000–1006.

58. Zwertbroek EF, van Rijn BB, Franx A, Bruinse HW, Roeters van Lennep JE, Steegers EA, et al. Prediction of progression to severe disease in women with late preterm hypertensive disorders of pregnancy. Acta Obstet Gynecol Scand. 2017;96(1):96–105.

59. von Dadelszen P, Payne B, Li J, Ansermino JM, Broughton Pipkin F, Côté AM, et al. Prediction of adverse maternal outcomes in pre-eclampsia: development and validation of the fullPIERS model. Lancet. 2011;377(9761):219–227.

60. Koopmans CM, Bijlenga D, Groen H, Vijgen SM, Aarnoudse JG, Bekedam DJ, et al. Induction of labour versus expectant monitoring for gestational hypertension or mild pre-eclampsia after 36 weeks' gestation (HYPITAT): a multicentre, open-label randomised controlled trial. Lancet. 2009;374(9694):979–988.

61. Broekhuijsen K, van Baaren GJ, van Pampus MG, Sikkema JM, Woiski M, Wouters MG, et al. Immediate delivery versus expectant monitoring for hypertensive disorders of pregnancy between 34 and 37 weeks of gestation (HYPITAT-II): an open-label, randomised controlled trial. Lancet. 2015;385(9986):2492–2501.

62. Bian X, Biswas A, Huang X, Lee K, Santorelli G, Walsh S, et al. Short-term prediction of adverse outcomes using the sFlt-1 (soluble fms-like tyrosine kinase 1)/PlGF (placental growth factor) ratio in Asian women with suspected preeclampsia. Hypertension. 2019;74(1):164–172.

63. Reddy M, Suri S, Singh B, Lata S, Das P, Suneja A, et al. Role of placental, fetal and maternal cardiovascular markers in predicting adverse outcome in women with suspected or confirmed pre-eclampsia. Ultrasound Obstet Gynecol. 2022;59(4):596–605.

64. Ukah UV, Mbofana F, Rocha BM, Weisel R, Magee LA, von Dadelszen P, et al. Assessment of the fullPIERS risk prediction model in women with early-onset preeclampsia. Hypertension. 2018;71(4):659–665.

65. O'Gorman, N. et al. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11–13 weeks gestation. Am. J. Obstet. Gynecol. 214, 103.e1–103.e12 (2016).

66. Tan, M. Y. et al. Screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks' gestation. Ultrasound Obstet. Gynecol. 52, 186–195 (2018).

67. Abalos, E., Cuesta, C., Grosso, A. L., Chou, D. & Say, L. Global and regional estimates of preeclampsia and eclampsia: a systematic review. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 170, 1–7 (2013).

68. Tan MY, et al. Comparison of diagnostic accuracy of early screening for pre-eclampsia by NICE guidelines and a method combining maternal factors and biomarkers: results of SPREE. Ultrasound Obstet Gynecol. 2018;51:743–750.

69. Wright D, Wright A, Nicolaides KH. The competing risk approach for prediction of preeclampsia. Am J Obstet Gynecol. 2020;223:12–23.e17.

70. Poon LC, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: a pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. Int J Gynaecol Obstet. 2019;145(Suppl. 1):1–33.

71. Rolnik DL, et al. Routine first trimester combined screening for preterm preeclampsia in Australia: a multicenter clinical implementation cohort study. Int J Gynaecol Obstet. 2021.

72. Sotiriadis A, et al. ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in screening for and follow-up of pre-eclampsia. Ultrasound Obstet Gynecol. 2019;53:7–22.

73. Litwinska M, Syngelaki A, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Management of pregnancies after combined screening for pre-eclampsia at 19–24 weeks' gestation. Ultrasound Obstet Gynecol. 2018;52:365–372.

74. Black C, et al. Prediction of preterm pre-eclampsia at midpregnancy using a multivariable screening algorithm. Aust NZ J Obstet Gynaecol. 2020;60:675–682.

75. Panaitescu A, et al. Screening for pre-eclampsia at 35–37 weeks' gestation. Ultrasound Obstet Gynecol. 2018;52:501–506.

76. Jhee JH, et al. Prediction model development of late-onset preeclampsia using machine learning-based methods. PLoS ONE. 2019;14:e0221202.

77. Beaufils M, Uzan S, Donsimoni R, Colau JC. Prevention of pre-eclampsia by early antiplatelet therapy. Lancet. 1985;1:840–842.

78. Hauth JC, et al. Low-dose aspirin therapy to prevent preeclampsia. Am J Obstet Gynecol. 1993;168:1083–1091.

79. Imperiale TF, Petrulis AS. A meta-analysis of low-dose aspirin for the prevention of pregnancy-induced hypertensive disease. JAMA. 1991;266:260–264.

80. Wallenburg HCS, Makovitz JW, Dekker GA, Rotmans P. Low-dose aspirin prevents pregnancy-induced hypertension and pre-eclampsia in angiotensin-sensitive primigravidae. Lancet. 1986;327:1–3.

81. Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, Stewart LA. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. Lancet. 2007;369:1791–1798.

82. Rolnik D, et al. Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia. N Engl J Med. 2017;377:613.

83. Kinshella MLW, et al. Calcium for pre-eclampsia prevention: a systematic review and network meta-analysis to guide personalised antenatal care. BJOG. 2022.

84. Grobman WA, et al. Labor induction versus expectant management in low-risk nulliparous women. N Engl J Med. 2018;379:513–523.

85. Akbar MIA, et al. INOVASIA study: a multicenter randomized clinical trial of pravastatin to prevent preeclampsia in high risk patients. Am J Perinatol. 2022.

86. Döbert M, et al. Pravastatin versus placebo in pregnancies at high risk of term preeclampsia. Circulation. 2021;144:670–679.

87. Tarry-Adkins JL, Ozanne SE, Aiken CE. Impact of metformin treatment during pregnancy on maternal outcomes: a systematic review/meta-analysis. Sci Rep. 2021;11:9240.

88. Syngelaki A, et al. Metformin versus placebo in obese pregnant women without diabetes mellitus. N Engl J Med. 2016;374:434–443.

89. Irwinda R, Hiksas R, Lokeswara AW, Wibowo N. Vitamin D supplementation higher than 2000 IU/day compared to lower dose on maternal-fetal outcome: systematic review and meta-analysis. Womens Health. 2022;18:17455057221111066.

90. Cruz-Lemini M, Vázquez JC, Ullmo J, Llurba E. Low-molecular-weight heparin for prevention of preeclampsia and other placenta-mediated complications: a systematic review and meta-analysis. Am J Obstet Gynecol. 2022;226:S1126–S1144.e17.

91. Sibai BM. Evaluation and management of severe preeclampsia before 34 weeks' gestation. Am J Obstet Gynecol. 2011;205:191–198.

92. Easterling T, et al. Oral antihypertensive regimens (nifedipine retard, labetalol, and methyldopa) for management of severe hypertension in pregnancy: an open-label, randomised controlled trial. Lancet. 2019;394:1011–1021.

93. Impey L. Severe hypotension and fetal distress following sublingual administration of nifedipine to a patient with severe pregnancy induced hypertension at 33 weeks. Br J Obstet Gynaecol. 1993;100:959–961.

94. Magee LA, Namouz-Haddad S, Cao V, Koren G, von Dadelszen P. Labetalol for hypertension in pregnancy. Expert Opin Drug Saf. 2015;14:453–461.

95. Wiciński M, Malinowski B, Puk O, Socha M, Słupski M. Methyldopa as an inductor of postpartum depression and maternal blues: a review. Biomed Pharmacother. 2020;127:110196.

96. Benagiano M, Mancuso S, Brosens JJ, Benagiano G. Long-term consequences of placental vascular pathology on the maternal and offspring cardiovascular systems. Biomolecules. 2021;11:1625.

97. Williams D. Long-term complications of preeclampsia. Semin Nephrol. 2011;31:111–122.

98. Hoodbhoy Z, et al. Cardiovascular dysfunction in children exposed to preeclampsia during fetal life. J Am Soc Echocardiogr. 2021;34:653–661.

99. Lazdam M, et al. Unique blood pressure characteristics in mother and offspring after early onset preeclampsia. Hypertension. 2012;60:1338–1345.

100. van Wassenaer AG, et al. Outcome at 4.5 years of children born after expectant management of early-onset hypertensive disorders of pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 2011;204:e1–e9.

101. Stern C, et al. The impact of severe preeclampsia on maternal quality of life. Qual Life Res. 2014;23:1019–1026.

102. Cetin O, Guzel Ozdemir P, Kurdoglu Z, Sahin HG. Investigation of maternal psychopathological symptoms, dream anxiety and insomnia in preeclampsia. J Matern Fetal Neonatal Med. 2017;30:2510–2515.

103. Rep A, Ganzevoort W, Bonsel GJ, Wolf H, de Vries JI. Psychosocial impact of early-onset hypertensive disorders and related complications in pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 2007;197:158.e1–158.e6.

CAPÍTULO 8

ARTIGO DE REVISÃO

ESTRATÉGIAS DE PERSONALIZAÇÃO NA TERAPIA MEDICAMENTOSA DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

Autor Principal
Eleonora Peixoto de Britto

Coautores
Adriano Costa Alves Gama
Fernanda Faria Poiani Grossi Rocha
Maximiliano Ludemann
Fabio Luis Grion
Maicon Dionatan Lima Teles
Moises Santos de Sousa

Resumo A insuficiência cardíaca (IC) é compreendida como uma condição clínica de caráter crônico e progressivo que exerce um impacto profundo sobre milhões de indivíduos em escala global. Devido à sua natureza intrinsecamente complexa e à elevada taxa de morbimortalidade associada, a síndrome configura-se como um dos maiores desafios para a prática médica contemporânea. No cerne do manejo terapêutico eficaz, a otimização da farmacoterapia destaca-se como um dos pilares fundamentais, possuindo o objetivo precípuo de elevar a qualidade de vida dos pacientes, reduzir de forma drástica as hospitalizações recorrentes e promover o aumento da sobrevida. O arsenal farmacológico moderno é estruturado a partir do uso estratégico de agentes bloqueadores de sistemas neuro-humorais, incluindo os inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona (IECAs, BRAs e os inovadores inibidores da neprilisina), além de betabloqueadores, antagonistas de receptores mineralocorticoides e os inibidores do cotransportador de sódio-glicose-2 (SGLT2). A efetividade deste tratamento depende de ajustes individualizados que considerem o perfil clínico único de cada paciente, levando em conta variáveis como a senescência, a função renal, a tolerância biológica e a presença de comorbidades. Evidências científicas demonstram que existem disparidades significativas na resposta aos fármacos baseadas no sexo, o que influencia tanto a eficácia clínica quanto a incidência de reações adversas. Outro desafio proeminente no cotidiano do manejo da IC é a polifarmácia, que exige vigilância constante para evitar interações medicamentosas deletérias e assegurar a adesão ao regime terapêutico. No horizonte da inovação, estratégias como a farmacogenômica e a inteligência artificial estão sendo exploradas para refinar a personalização do cuidado através da identificação de biomarcadores. A implementação de protocolos baseados em evidências atualizadas e a educação contínua do paciente, amparada por equipes multidisciplinares, são essenciais para transformar o prognóstico e reduzir a carga sistêmica desta enfermidade.

Palavras-chave: Insuficiência cardíaca; Terapia medicamentosa; Polifarmácia; Adesão ao Tratamento; Farmacoterapia.

1. INTRODUÇÃO: O DESAFIO DA IMPLEMENTAÇÃO DAS DIRETRIZES E O PAPEL DO ENGAJAMENTO DIGITAL

A insuficiência cardíaca (IC) é hoje a principal causa de uma carga de morbidade severa, afetando aproximadamente 6 milhões de adultos apenas nos Estados Unidos. Nos casos classificados como insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFEr), estimativas robustas indicam que a implementação ideal da terapia médica orientada por diretrizes (GDMT) é capaz de reduzir as taxas de mortalidade em mais de 70%, além de proporcionar uma melhora expressiva na qualidade de vida relacionada à saúde. Entretanto, observa-se que a GDMT ainda é drasticamente subutilizada no cenário clínico real, o que reforça a urgência na identificação de estratégias que facilitem e acelerem sua implementação.

Historicamente, muitos programas de monitoramento remoto voltados para a IC têm concentrado seus esforços no gerenciamento de aspectos do estilo de vida, no rastreamento de sinais precoces de descompensação e no ajuste do regime diurético, em vez de focar primordialmente na otimização e titulação dos medicamentos da GDMT. Como consequência, o impacto desses programas nos resultados clínicos finais tem sido considerado inconsistente em diversas análises. Dado o benefício clínico irrefutável da GDMT, acredita-se que o direcionamento de intervenções de saúde digital para a otimização da dosagem de medicamentos possa ser a chave para melhorar os desfechos. Esforços prévios para elevar as taxas de implementação da terapia médica têm se concentrado em processos clínicos ou do próprio sistema de saúde, tais como sistemas eletrônicos de suporte à decisão para encorajar médicos a titularem fármacos, protocolos de titulação geridos por farmacêuticos clínicos ou enfermeiros especializados, além de intervenções baseadas em auditoria e feedback no ambiente ambulatorial. Embora esses procedimentos tenham demonstrado eficácia em contextos controlados, a magnitude da melhoria global no início e na otimização da GDMT tem sido considerada modesta.

Para que o gerenciamento da IC seja bem-sucedido, os pacientes precisam assumir um papel ativo, o que inclui comparecer regularmente a consultas clínicas, gerenciar e tomar uma série complexa de medicamentos, monitorar diariamente o peso e sinais vitais, realizar ajustes profundos no estilo de vida, gerenciar o estresse inerente à doença crônica e participar de programas de reabilitação cardíaca. No entanto, ainda existe uma lacuna de pesquisa sobre a importância de aprimorar especificamente o envolvimento do paciente com o objetivo direto de otimizar o uso da GDMT. No estudo EPIC-HF (*Electronically Delivered, Patient-Activation Tool for Intensification of Medications for Chronic Heart Failure with Reduced Ejection Fraction*), randomizou-se 306 pacientes ambulatoriais para tratamento usual ou para receberem ferramentas digitais de ativação, incluindo um vídeo educativo sobre a importância da GDMT e uma lista de metas terapêuticas. Os resultados foram notáveis: observou-se um aumento de quase 20% no início ou intensificação

da GDMT entre o grupo que recebeu a ativação digital em apenas 30 dias, o que indica que elevar o conhecimento e a motivação do paciente pode impactar substancialmente as taxas de sucesso do tratamento.

O envolvimento do paciente torna-se, portanto, um componente essencial para programas virtuais de IC desenhados para otimizar a terapia medicamentosa. A saúde digital possui o potencial de expandir o alcance desses programas e focar na ativação do indivíduo para que ele defenda o seu próprio cuidado ideal. Com base em achados de painéis que envolveram pacientes, cuidadores e clínicos de redes de pesquisa da *American Heart Association*, é possível identificar as barreiras predominantes no tratamento ambulatorial e explorar abordagens digitais capazes de aprimorar os cuidados e os resultados em longo prazo.

2. TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA: PILARES E MECANISMOS

De modo geral, o tratamento medicamentoso da insuficiência cardíaca é estruturado sobre dois eixos estratégicos principais: o manejo contínuo para a melhora da sobrevida e a medicação voltada para o alívio imediato dos sintomas congestivos. No eixo do manejo de longo prazo, encontram-se classes fundamentais como os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA), bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA), betabloqueadores, antagonistas dos receptores de mineralocorticoides (ARM), os inibidores do receptor da angiotensina-neprilisina (ARNI), os inibidores do cotransportador de sódio-glicose-2 (SGLT2) e a ivabradina. Para o alívio sintomático, utiliza-se primordialmente diuréticos, nitratos e a digoxina. Com exceção dos diuréticos de alça e da digoxina, todas essas opções de tratamento demonstraram, em ensaios clínicos randomizados de larga escala, a capacidade de mitigar sintomas, reduzir hospitalizações e prolongar a sobrevida. A seleção precisa do esquema terapêutico deve basear-se no fenótipo da IC e nas particularidades individuais do paciente.

2.1 Mecanismos de ação detalhados da terapia clássica

A compreensão fisiológica do funcionamento dos medicamentos é vital para a otimização clínica.

- **Betabloqueadores e a modulação adrenérgica:** Estes fármacos exercem sua ação ao se ligarem aos receptores adrenérgicos β. Os receptores β1 localizam-se primordialmente no tecido cardíaco e nos rins; os receptores β2 situam-se na vasculatura, pulmões, trato gastrointestinal, fígado, útero e músculo esquelético; enquanto os receptores β3 encontram-se nos adipócitos. Ao se ligarem aos receptores β1, os betabloqueadores neutralizam as ações tóxicas das catecolaminas — noradrenalina e adrenalina — que estão cronicamente elevadas na insuficiência cardíaca. Como resultado direto desta inibição, observa-se uma redução da frequência cardíaca e da contratilidade miocárdica, o que leva à diminuição

do débito cardíaco excessivo e da pressão arterial sistêmica. A redução da frequência cardíaca é particularmente benéfica ao oferecer um tempo maior para o enchimento diastólico ventricular, sem que haja uma diminuição do volume sistólico efetivo. No rins, os betabloqueadores cardiosseletivos (β1-seletivos) também inibem a secreção de renina no aparelho justaglomerular, o que reduz a gravidade da vasoconstrição mediada pela angiotensina II e a expansão de volume induzida pela aldosterona. As classes de betabloqueadores incluem os não cardiosseletivos (como propranolol e carvedilol) e os cardiosseletivos (como atenolol, metoprolol e bisoprolol). Alguns agentes apresentam propriedades vasodilatadoras intrínsecas, como o nebivolol, que estimula a liberação de óxido nítrico endotelial, e o carvedilol, que bloqueia adicionalmente os receptores α1. Esta função vasodilatadora é altamente benéfica, pois reduz a resistência vascular periférica, otimizando o volume sistólico e a função do ventrículo esquerdo.

- **Bloqueio do sistema renina-angiotensina (IECA e BRAs):** Os inibidores da ECA atuam inibindo seletivamente a enzima conversora, o que acarreta na diminuição da produção de angiotensina II. Este bloqueio mitiga efeitos deletérios como a vasoconstrição potente, a liberação de hormônios antidiuréticos e a secreção excessiva de aldosterona. Além disso, os IECAs elevam as concentrações do peptídeo vasoativo bradicinina, que é um potente vasodilatador endógeno. Essa redução da resistência periférica total (arterial e venosa) diminui a pós-carga ventricular, aumentando o débito cardíaco e reduzindo as pressões de enchimento biventriculares, o que melhora significativamente a congestão pulmonar e sistêmica. Por outro lado, os BRAs atuam na mesma via ao se ligarem competitivamente aos receptores AT1 no músculo liso vascular e tecido cardíaco, bloqueando as ações danosas da angiotensina II e prevenindo danos estruturais à vasculatura, coração e rins.
- **Antagonistas da aldosterona (ARMs):** Em muitos pacientes, os IECAs e BRAs falham em suprimir completamente a formação excessiva de aldosterona. Os ARMs funcionam bloqueando a ligação da aldosterona ao seu receptor mineralocorticoide, o que reduz de forma competitiva a reabsorção inadequada de sódio e água, impedindo também a excreção excessiva de potássio, exercendo assim efeitos cardioprotetores robustos.
- **Diuréticos de alça e gestão de fluidos:** Estes agentes atuam inibindo o cotransportador luminal de sódio-cloreto-potássio no ramo ascendente da alça de Henle, local onde ocorre uma fração massiva da reabsorção renal de sódio. Ao impedir essa reabsorção, facilitam a excreção rápida de sódio acompanhada de água, o que reduz o volume plasmático circulante, diminui a pré-carga e a demanda miocárdica de oxigênio. Atualmente, são a ferramenta principal para o alívio imediato da congestão pulmonar e dos edemas periféricos.

2.2 Novas abordagens no tratamento farmacológico da insuficiência cardíaca

Nas últimas décadas, a cardiologia clínica vivenciou uma mudança de paradigma sem precedentes com a introdução de novas classes de medicamentos que não apenas tratam os sintomas, mas modificam estruturalmente o curso da insuficiência cardíaca. Estes fármacos surgiram como resposta à necessidade de superar os limites da terapia tripla clássica, demonstrando benefícios robustos em termos de sobrevida e redução de morbidade, embora sua implementação em larga escala ainda enfrente barreiras de subutilização.

2.2.1 Sacubitril/Valsartana: o pioneirismo da inibição dual (ARNI)

A combinação de sacubitril com valsartana inaugurou a classe dos inibidores do receptor de angiotensina–neprilisina (ARNI), representando um avanço tecnológico na modulação neuro-humoral. O mecanismo de ação é sofisticado por atuar simultaneamente em dois sistemas contrarreguladores: o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e o sistema endopeptidase neutro. Enquanto a valsartana bloqueia os receptores AT1, neutralizando a vasoconstrição e a fibrose, o sacubitril exerce a inibição da enzima neprilisina. Esta enzima é responsável pela degradação de diversos peptídeos vasoativos vitais, incluindo o peptídeo natriurético atrial (ANP), o peptídeo natriurético tipo B (BNP), a bradicinina e a adrenomedulina. Ao inibir a neprilisina, o fármaco aumenta a biodisponibilidade destes peptídeos, o que resulta em potente vasodilatação, natriurese facilitada e redução do tônus simpático.

A superioridade desta terapia foi confirmada pelo ensaio PARADIGM-HF, um dos marcos da medicina baseada em evidências. Envolvendo mais de 8.400 pacientes com ICFEr (FEVE ≤ 40%), o estudo comparou o padrão-ouro da época, o enalapril, com o sacubitril/valsartana. Os resultados foram tão impactantes que o estudo foi interrompido precocemente: observou-se uma redução de 20% no risco de morte cardiovascular ou hospitalização por IC e uma diminuição de 16% na mortalidade por qualquer causa no grupo ARNI. Além da sobrevivência, a combinação demonstrou melhorar a função diastólica, reduzir a incidência de arritmias ventriculares e promover o remodelamento reverso, revertendo danos estruturais ao miocárdio. Em diretrizes atuais, o ARNI é recomendado para substituir o IECA em pacientes sintomáticos, exigindo-se, contudo, um período de "washout" de 36 horas para mitigar o risco de angioedema.

2.2.2 Inibidores do cotransportador de sódio-glicose-2 (SGLT2i)

Originalmente desenvolvidos para o controle da glicemia em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (DM2), os inibidores de SGLT2 (dapagliflozina, empagliflozina, canagliflozina e ertugliflozina) revelaram-se agentes cardioprotetores de primeira ordem. Eles atuam inibindo a reabsorção de glicose no túbulo proximal do rim, o que provoca glicosúria e reduz os níveis de glicose plasmática. No entanto, seus benefícios na insuficiência cardíaca transcendem o controle metabólico direto.

Os ensaios clínicos pivotais DAPA-HF e EMPEROR-Reduced forneceram evidências definitivas para a ICFEr. No estudo DAPA-HF, a dapagliflozina reduziu a morte cardiovascular e o agravamento da IC em 26%, independentemente da presença de diabetes, com benefícios observados logo após o início da terapia. De forma análoga, o estudo EMPEROR-Reduced demonstrou que a empagliflozina reduziu em 25% o risco de morte cardiovascular ou hospitalização, além de retardar o declínio da taxa de filtração glomerular renal. Mais recentemente, o estudo EMPEROR-Preserved preencheu uma lacuna histórica ao demonstrar que a empagliflozina reduz o risco de hospitalização em pacientes com ICFEp (frações de ejeção preservadas), fenótipo para o qual os medicamentos convencionais falharam em demonstrar benefícios consistentes.

3. ESTRATÉGIAS DE TRATAMENTO E PERSONALIZAÇÃO CLÍNICA

A complexidade da síndrome de insuficiência cardíaca exige que as estratégias de tratamento sejam rigorosamente adaptadas ao perfil clínico e hemodinâmico do paciente. Para os casos de fração de ejeção preservada ou levemente reduzida (FEVE ≥ 40%), a terapia de primeira linha fundamenta-se no uso de diuréticos para o manejo da congestão, enquanto IECAs, betabloqueadores e ARMs são considerados opções secundárias. O sucesso terapêutico nesses perfis depende significativamente do controle rigoroso de comorbidades como hipertensão, obesidade e diabetes.

3.1 Manejo da fibrilação atrial e congestão

A fibrilação atrial é uma comorbidade frequente que agrava o prognóstico. Nestes pacientes, a anticoagulação é mandatória para prevenir eventos tromboembólicos. O controle da frequência cardíaca deve ser otimizado entre 60 e 100 bpm, utilizando-se digoxina ou betabloqueadores. Em situações de falha terapêutica ou sintomas persistentes, procedimentos intervencionistas como a ablação do nó AV com implante de ressincronizador (CRT-D) podem ser necessários.

3.2 Protocolos de Titulação na ICFEr

O manejo da ICFEr exige a introdução precoce de agentes modificadores da doença. Recomenda-se iniciar um IECA (ou ARNI) e um betabloqueador, com titulação gradual das doses a cada duas semanas até atingir a dose máxima tolerada. Em pacientes descompensados, deve-se ter cautela extrema: os betabloqueadores não devem ser iniciados na fase aguda, pois podem agravar sintomas de fadiga e dispneia. A terapia quádrupla (ARNI + betabloqueador + ARM + SGLT2i) consolidou-se como uma nova referência, devendo ser implementada rapidamente na ausência de contraindicações.

4. PARTICULARIDADES DO PACIENTE: O IMPACTO DA IDADE E DO SEXO

4.1 Alterações fisiológicas e estruturais no idoso

O envelhecimento cardiovascular impõe desafios únicos ao tratamento. Observa-se uma redução na densidade e sensibilidade dos receptores beta-adrenérgicos, o que compromete a capacidade do coração senescente de responder ao estresse. A contratilidade miocárdica e a frequência cardíaca máxima diminuem de forma linear com a idade. O enchimento diastólico torna-se dependente de um relaxamento ativo mais lento, e a deposição intersticial de colágeno e amiloide aumenta a rigidez miocárdica e vascular. Essa perda de complacência arterial eleva a pós-carga, predispondo o idoso à hipertensão sistólica isolada e à exacerbação da IC frente a desequilíbrios hídricos ou eletrolíticos causados por diuréticos.

4.2 Diferenças de sexo no perfil da doença

Epidemiologicamente, mulheres apresentam maior prevalência de ICFEp, frequentemente associada à hipertensão e disfunção diastólica, enquanto homens desenvolvem mais ICFEr isquêmica. A cardioproteção feminina parece estar vinculada ao estrogênio (17β-estradiol), que modula vias antiapoptóticas e protege contra insultos citotóxicos. No tratamento, os IECAs apresentam efeitos mais pronunciados em homens, ao passo que as mulheres sofrem mais com efeitos colaterais como a tosse, levando a taxas mais altas de descontinuação. A digoxina também apresenta riscos distintos: em mulheres, concentrações plasmáticas elevadas foram correlacionadas a um aumento na mortalidade, um efeito que exige monitoramento cuidadoso dos níveis séricos.

5. PARTICULARIDADES DO TRATAMENTO DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA: DESAFIOS FARMACOCINÉTICOS E FARMACODINÂMICOS

O manejo terapêutico da insuficiência cardíaca (IC) não se restringe à escolha do fármaco ideal; ele exige uma compreensão profunda de como a falência do sistema cardiovascular altera a própria biologia do paciente e a forma como o organismo processa as substâncias químicas. As alterações fisiopatológicas sistêmicas impostas pela IC criam um ambiente dinâmico que modifica as propriedades farmacocinéticas (o que o corpo faz com o fármaco) e farmacodinâmicas (o que o fármaco faz com o corpo), tornando o ajuste de doses uma tarefa de extrema precisão clínica.

5.1 Considerações farmacocinéticas e suas consequências clínicas

A farmacocinética em pacientes com insuficiência cardíaca é profundamente afetada pela redução do débito cardíaco e pela redistribuição do fluxo sanguíneo. O primeiro ponto de impacto ocorre no sistema gastrointestinal. A redução do fluxo sanguíneo para o trato digestivo provoca uma diminuição na absorção de diversos medicamentos administrados por via oral. Em pacientes que apresentam quadros de congestão venosa, o edema na mucosa intestinal atua como uma barreira física

adicional, prejudicando o transporte de fármacos com baixa permeabilidade tecidual. Além disso, a hipoperfusão crônica da parede intestinal pode, ao longo do tempo, desencadear processos de inflamação enteral crônica e desnutrição, alterando ainda mais o perfil absortivo. Curiosamente, em alguns estágios da IC, o aumento da permeabilidade intestinal pode facilitar a transferência indesejada de certas substâncias para a circulação portal, alterando a biodisponibilidade esperada.

A fase de distribuição dos medicamentos também sofre modificações críticas. A redução da perfusão sanguínea tanto em órgãos centrais quanto periféricos leva a uma distribuição irregular das substâncias nos tecidos. As flutuações na carga hídrica corporal total, comuns em pacientes que oscilam entre estados de congestão e euvolemia, afetam diretamente o volume de distribuição, especialmente para fármacos hidrossolúveis. Outro aspecto vital é a ligação às proteínas plasmáticas. Após eventos agudos como o infarto do miocárdio, o fígado aumenta a produção de α1-glicoproteínas ácidas em resposta à necrose tecidual e à inflamação sistêmica, o que altera a fração livre de diversos medicamentos. Em pacientes que evoluem para caquexia cardíaca, a redução dos níveis de albumina plasmática pode elevar perigosamente a fração livre de fármacos, aumentando o risco de toxicidade.

No que tange ao metabolismo e à eliminação, a IC impõe desafios significativos aos sistemas hepático e renal. A redução do fluxo sanguíneo para estes órgãos retarda a depuração dos fármacos e de seus metabólitos ativos. No fígado, a congestão venosa passiva e a hipóxia central podem levar à hepatocitólise, manifestada pelo aumento das transaminases e pela redução drástica da atividade das enzimas microssomais do complexo citocromo P450. Na prática clínica, observou-se que a ação de medicamentos como captopril, enalapril, perindopril, carvedilol e furosemida pode ser significativamente aumentada em pacientes com IC descompensada devido a estas alterações cinéticas. Como a maioria dos ensaios clínicos pivotais frequentemente exclui pacientes com disfunção renal ou hepática grave, os parâmetros exatos de farmacocinética nestes perfis ainda carecem de estudos definitivos, reforçando a necessidade de uma titulação progressiva e monitoramento constante da segurança.

5.2 Considerações farmacodinâmicas e mecanismos de adaptação

A farmacodinâmica na insuficiência cardíaca é modulada pelos mecanismos compensatórios neuro-hormonais ativados pelo organismo para tentar manter a homeostase pressórica. A ativação persistente do sistema renina-angiotensina e do sistema nervoso simpático altera a sensibilidade dos receptores celulares e a reatividade dos barorreceptores. A hiperatividade simpática crônica promove uma "down-regulation" (dessensibilização) dos receptores beta-adrenérgicos no miocárdio, o que pode atenuar a resposta esperada a determinados agentes farmacológicos. Além disso, o aumento da resistência vascular periférica e as alterações na perfusão das vísceras esplâncnicas para priorizar o fluxo para o

cérebro e o coração resultam em hipoperfusão renal e hepática persistente, realimentando o ciclo de alterações farmacodinâmicas.

5.3 Manejo da insuficiência cardíaca na síndrome cardiorrenal

A síndrome cardiorrenal representa o ápice da interdependência fisiológica entre o coração e os rins, onde a falência aguda ou crônica de um destes órgãos precipita inevitavelmente a disfunção do outro. Esta síndrome é caracterizada por uma complexa rede de interferências hemodinâmicas, produção de citocinas inflamatórias, perturbações bioquímicas e alterações estruturais mútuas. O processo inicia-se frequentemente com a queda do débito cardíaco, que induz a ativação do sistema nervoso simpático como mecanismo compensatório. Esta ativação estimula a liberação de renina pelos rins, mobilizando o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA).

A redução da perfusão renal resultante da falha cardíaca ocasiona lesões no parênquima renal, marcando o início da síndrome. A ativação do SRAA promove a retenção de sódio e água através da secreção de aldosterona e do hormônio antidiurético (ADH), elevando a pressão arterial média e a pré-carga. Contudo, este aumento da pré-carga e a vasoconstrição sistêmica acabam por diminuir ainda mais o débito cardíaco e a perfusão renal, criando um círculo vicioso de deterioração. A doença renal crônica (DRC) agrava este quadro ao induzir hipertrofia ventricular esquerda e remodelação miocárdica negativa devido à hipertensão persistente. Além disso, a queda na produção de eritropoetina pelos rins gera anemia crônica, aumentando o risco de eventos isquêmicos cardíacos. Distúrbios no metabolismo do cálcio, fósforo e vitamina D resultam em calcificação vascular e coronária acelerada, elevando ainda mais a mortalidade cardiovascular.

O tratamento da síndrome cardiorrenal é um dos maiores desafios clínicos. A sobrecarga de volume deve ser manejada com diuréticos potentes, sendo os diuréticos de alça (furosemida, torsemida, bumetanida) a escolha preferencial. Em casos de resistência diurética, a associação de um tiazídico pode restaurar a euvolemia através de um bloqueio sequencial do néfron. O monitoramento da função renal e dos níveis de potássio deve ser realizado rigorosamente: para IECAs, BRAs ou ARNIs, recomenda-se uma verificação em 1 a 2 semanas após qualquer ajuste de dose. Para os antagonistas da aldosterona (ARM), o protocolo exige verificações em 2 a 3 dias, 7 dias e, posteriormente, mensalmente nos primeiros três meses. Em pacientes com insuficiência renal grave, os ARNIs devem ter suas doses reduzidas, enquanto os ARMs são formalmente contraindicados se os níveis de creatinina ou potássio excederem os limites de segurança ($K > 5,0$ mEq/L).

5.4 Tratamento da insuficiência cardíaca na gravidez e lactação

A gestação impõe demandas fisiológicas extraordinárias ao sistema cardiovascular. Para suprir as necessidades metabólicas do feto e dos tecidos maternos, o organismo aumenta o débito cardíaco em 30% a 50% e o volume plasmático em aproximadamente 40%. Estas mudanças, somadas ao aumento do fluxo sanguíneo renal e cutâneo para dissipação de calor, representam um trabalho

cardíaco adicional que pode precipitar sintomas de IC, especialmente no segundo trimestre.

O manejo terapêutico durante a gravidez deve ser adaptado com extrema cautela para garantir a segurança fetal. Os diuréticos de alça são considerados a primeira linha para o controle da pré-carga e pressão capilar pulmonar, não havendo evidências robustas de que causem restrição ao crescimento fetal. Betabloqueadores beta-1 seletivos, como o bisoprolol ou o succinato de metoprolol, são preferidos por serem mais bem tolerados. Entretanto, fármacos essenciais no manejo comum da IC, como IECAs, BRAs, ARNIs, ARMs e inibidores de SGLT2, devem ser terminantemente evitados e suspensos antes da concepção devido ao risco documentado de danos fetais graves e malformações.

No período de lactação, a prioridade deve ser o tratamento materno efetivo, equilibrando-o com a compatibilidade da amamentação. O enalapril é o inibidor da ECA preferido devido ao seu perfil de segurança assegurador e baixa transferência para o leite materno. Entre os betabloqueadores, o metoprolol e o propranolol são as escolhas ideais por suas propriedades farmacocinéticas favoráveis. A associação sacubitril/valsartana e os inibidores de SGLT2 devem ser evitados por falta de dados de segurança. Por outro lado, a digoxina, a hidralazina e a espironolactona são consideradas opções seguras. É fundamental monitorar bebês expostos a betabloqueadores ou IECAs via leite materno para sinais de hipotensão, bradicardia, letargia ou ganho de peso insuficiente.

6. REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS E SEGURANÇA DO PACIENTE

As reações adversas a medicamentos (RAMs) representam uma preocupação central no tratamento da IC, sendo responsáveis por 10% a 20% das internações hospitalares em unidades geriátricas. Estudos observacionais indicam que quase 7% das admissões por IC possuem etiologia iatrogênica, estando associadas a uma mortalidade mais elevada e internações prolongadas quando comparadas a causas não iatrogênicas. A descompensação da IC por fatores induzidos pela própria medicação é um problema documentado que exige um gerenciamento rigoroso da prescrição.

Existem disparidades notáveis entre os sexos no que tange às RAMs. As mulheres são significativamente mais suscetíveis (1,5 a 1,7 vezes) a desenvolver reações adversas graves do que os homens, correndo maior risco de hospitalização por este motivo. Este fenômeno é explicado, em parte, pela alta incidência de polifarmácia em mulheres idosas com ICFEp, que frequentemente utilizam múltiplos medicamentos de venda livre e suplementos alimentares. Além disso, as diferenças fisiológicas na farmacocinética — como menor volume de distribuição, menor depuração renal e variações hormonais — predispõem as mulheres a uma maior probabilidade de sobredosagem relativa. Um risco específico de grande relevância é a arritmia ventricular do tipo *Torsades de Pointes*, mais comum em

mulheres devido ao seu intervalo QTc intrinsecamente mais longo, modulado por hormônios sexuais que influenciam os canais de potássio e cálcio.

Complicações iatrogênicas comuns incluem distúrbios hemorrágicos sob uso de antitrombóticos, anormalidades eletrolíticas severas induzidas por diuréticos, tosse persistente e elevação da creatinina por IECAs, e miopatias associadas a estatinas. Nestes contextos, é importante que a dosagem dos medicamentos com índice terapêutico estreito seja ajustada com base no peso corporal total e na taxa de filtração glomerular, visando o efeito clínico necessário com o mínimo de risco.

7. CONTINUIDADE E DESCONTINUAÇÃO DO TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

A gestão da continuidade terapêutica é tão crítica quanto a iniciação do tratamento. Diversos estudos alertam para os desfechos negativos associados à interrupção abrupta de medicamentos crônicos para IC. No caso dos inibidores do SRAA, que oferecem os benefícios mais robustos na redução da mortalidade na ICFEr, a sua descontinuação tem sido correlacionada a um aumento imediato na mortalidade e nas taxas de re-hospitalização nos meses subsequentes. Recomenda-se que estes agentes não sejam suspensos, mesmo em pacientes com disfunção renal moderada a grave, desde que o benefício clínico supere os riscos monitorados.

Quanto aos betabloqueadores, o risco de interrupção é ainda mais agudo. Embora possam causar hipotensão, a suspensão repentina pode desencadear o fenômeno de "rebote", resultando em taquicardia severa, agravamento da angina de peito e risco elevado de arritmias ventriculares fatais. Diretrizes da *European Society of Cardiology* (ESC) enfatizam que o tratamento com betabloqueadores deve ser mantido mesmo durante episódios de descompensação hospitalar, a menos que o paciente apresente um quadro de hipotensão grave ou choque cardiogênico, uma vez que a manutenção desta terapia está associada a menores taxas de mortalidade e readmissão.

REFERÊNCIAS

1. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, Deswal A, Drazner MH, Dunlay SM, Evers LR, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2022;145:e895–e1032.

2. Greene SJ, Butler J, Albert NM, DeVore AD, Sharma PP, Duffy CI, Hill CL, McCague K, Mi X, Patterson JH. Medical therapy for heart failure with reduced ejection fraction: the CHAMP-HF registry. J Am Coll Cardiol. 2018;72:351–366.

3. Sandhu AT, Kohsaka S, Turakhia MP, Lewis EF, Heidenreich PA. Evaluation of quality of care for US veterans with recent-onset heart failure with reduced ejection fraction. JAMA Cardiol. 2022;7:130–139.

4. Scholte NTB, Gürgöze MT, Aydin D, Theuns DAMJ, Manintveld OC, Ronner E, Boersma E, de Boer RA, van der Boon RMA, Brugts JJ. Telemonitoring for heart failure: a meta-analysis. Eur Heart J. 2023;44:2911–2926.

5. Desai AS, Maclean T, Blood AJ, Bosque-Hamilton J, Dunning J, Fischer C, Fera L, Smith KV, Wagholikar K, Zelle D, et al. Remote optimization of guideline-directed medical therapy in patients with heart failure with reduced ejection fraction. JAMA Cardiol. 2020;5:1430–1434.

6. Ghazi L, Yamamoto Y, Riello RJ, Coronel-Moreno C, Martin M, O'Connor KD, Simonov M, Huang J, Olufade T, McDermott J, et al. Electronic alerts to improve heart failure therapy in outpatient practice. J Am Coll Cardiol. 2022;79:2203–2213.

7. Allen LA, Venechuk G, McIlvennan CK, Page RL, Knoepke CE, Helmkamp LJ, Khazanie P, Peterson PN, Pierce K, Harger G, et al. An electronically delivered patient-activation tool for intensification of medications for chronic heart failure with reduced ejection fraction. Circulation. 2021;143:427–437.

8. Brahmbhatt DH, Cowie MR. Remote management of heart failure: an overview of telemonitoring technologies. Card Fail Rev. 2019;5:86–92.

9. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2013;62:e147–e239.

10. Writing Committee, Maddox TM, Januzzi JL Jr, Allen LA, Breathett K, Butler J, et al. 2021 Update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. J Am Coll Cardiol. 2021;77:772–810.

11. Oliver E, Mayor F Jr, D'Ocon P. Beta-blockers: Historical Perspective and Mechanisms of Action. Rev Esp Cardiol. 2019;72:853–62.

12. Bie P, Mølstrøm S, Wamberg S. Normotensive sodium loading in conscious dogs: Regulation of renin secretion during beta-receptor blockade. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2009;296:R428–35.

13. Sayer G, Bhat G. The renin-angiotensin-aldosterone system and heart failure. Cardiol Clin. 2014;32:21–32.

14. Bruno N, Sinagra G, Paolillo S, Bonomi A, Corrà U, Piepoli M, et al. Mineralocorticoid receptor antagonists for heart failure: A real-life observational study. ESC Heart Fail. 2018;5:267–74.

15. Casu G, Merella P. Diuretic Therapy in Heart Failure-Current Approaches. Eur Cardiol. 2015;10:42–7.

16. Levine TB. Role of vasodilators in the treatment of congestive heart failure. Am J Cardiol. 1985;55:32A–35A.

17. David MNV, Shetty M. Digoxin Toxicity. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [citado em 2025 Mar 21]. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556025/

18. Reed M, Kerndt CC, Nicolas D. Ivabradine. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [citado em 2025 Mar 21]. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507783/

19. Yancy C, Jessup M, Butler J, Casey DE Jr, Colvin MM, Drazner MH, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. Circulation. 2017;136:e137–61.

20. Sauer AJ, Cole R, Jensen BC, Pal J, Sharma N, Yehya A, et al. Practical guidance on the use of sacubitril/valsartan for heart failure. Heart Fail Rev. 2019;24:167–76.

21. Chandra A, Lewis E, Claggett B, Desai AS, Packer M, Zile MR, et al. The Effects of sacubitril/valsartan on physical and social activity limitations in heart failure patients: The PARADIGM-HF Trial. JAMA Cardiol. 2018;3:498–505.

22. Velazquez E, Morrow D, DeVore A, Duffy CI, Ambrosy AP, McCague K, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in acute decompensated heart failure. N Engl J Med. 2019;380:539–48.

23. Myhre PL, Vaduganathan M, Claggett B, Packer M, Desai AS, Rouleau JL, et al. B-type natriuretic peptide during treatment with sacubitril/valsartan: The PARADIGM-HF trial. J Am Coll Cardiol. 2019;73:1264–72.

24. Lewis EF, Claggett BL, McMurray JJV, Packer M, Lefkowitz MP, Rouleau JL, et al. Health-related quality of life outcomes in PARADIGM-HF. Circ Heart Fail. 2017;10:e003430.

25. Seferovic P, Ponikowski P, Anker S, Bauersachs J, Chioncel O, Cleland JGF, et al. Clinical practice update on heart failure 2019: Pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of The Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail. 2019;21:1169–86.

26. Gillette M, Bozkurt B. Ins and Outs: Perspectives of inpatient prescribing for sacubitril/valsartan. Ann Pharmacother. 2020;55:805–13.

27. Byrne D, Fahey T, Moriarty F. Efficacy and safety of sacubitril/valsartan in the treatment of heart failure: Protocol for a systematic review incorporating unpublished clinical study reports. HRB Open Res. 2020;3:5.

28. Scheen AJ. Sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. Nat Rev Endocrinol. 2020;16:556–77.

29. Al Hamed FA, Elewa H. Potential Therapeutic Effects of Sodium Glucose-linked Cotransporter 2 Inhibitors in Stroke. Clin Ther. 2020;42:e242–49.

30. Ling AW, Chan CC, Chen SW, Kao YW, Huang CY, Chan YH, et al. The risk of new-onset atrial fibrillation in patients with type 2 diabetes mellitus treated with sodium

glucose cotransporter 2 inhibitors versus dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. Cardiovasc Diabetol. 2020;19:188.

31. Lee HC, Shiou YL, Jhuo SJ, Chang CY, Liu PL, Jhuang WJ, et al. The sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor empagliflozin attenuates cardiac fibrosis and improves ventricular hemodynamics in hypertensive heart failure rats. Cardiovasc Diabetol. 2019;18:45.

32. Grubic-Rotkvic P, Cigrovski-Berkovic M, Bulj N, Rotkvic L. Minireview: Are SGLT2 inhibitors heart savers in diabetes? Heart Fail Rev. 2020;25:899–905.

33. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. N Engl J Med. 2019;381:1995–2008.

34. Nassif ME, Windsor SL, Tang F, Khariton Y, Husain M, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin effects on biomarkers, symptoms, and functional status in patients with heart failure with reduced ejection fraction: The DEFINE-HF Trial. Circulation. 2019;140:1463–76.

35. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. N Engl J Med. 2020;383:1413–24.

36. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Shahzeb Khan M, Ferreira JP, Bocchi E, et al. Baseline characteristics of patients with heart failure with preserved ejection fraction in the EMPEROR-Preserved trial. Eur J Heart Fail. 2020;22:2383–92.

37. Packer M, Butler J, Zannad F, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. Effect of empagliflozin on worsening heart failure events in patients with heart failure and preserved ejection fraction: EMPEROR-Preserved Trial. Circulation. 2021;144:1284–94.

38. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2021;42:3599–3726.

39. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Eur J Heart Fail. 2016;18:891–975.

40. Gazewood JD, Turner PL. Heart failure with preserved ejection fraction: Diagnosis and management. Am Fam Physician. 2017;96:582–8.

41. Mulder BA, Schnabel RB, Rienstra M. Predicting the future in patients with atrial fibrillation: Who develops heart failure? Eur J Heart Fail. 2013;15:366–7.

42. Ouyang AJ, Lv YN, Zhong HL, Wen JH, Wei XH, Peng HW, et al. Meta-analysis of digoxin use and risk of mortality in patients with atrial fibrillation. Am J Cardiol. 2015;115:901–6.

43. Van Gelder IC, Haegeli LM, Brandes A, Heidbuchel H, Aliot E, Kautzner J, et al. Rationale and current perspective for early rhythm control therapy in atrial fibrillation. Europace. 2011;13:1517–25.

44. Packer M, Califf RM, Konstam MA, Krum H, McMurray JJ, Rouleau JL, et al. Comparison of omapatrilat and enalapril in patients with chronic heart failure: The Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events (OVERTURE). Circulation. 2002;106:920–6.

45. Fleg JL, Strait J. Age-associated changes in cardiovascular structure and function: A fertile milieu for future disease. Heart Fail Rev. 2012;17:545–54.

46. Lakatta EG. Diminished beta-adrenergic modulation of cardiovascular function in advanced age. Cardiol Clin. 1986;4:185–200.

47. Loffredo FS, Nikolova AP, Pancoast JR, Lee RT. Heart failure with preserved ejection fraction: Molecular pathways of the aging myocardium. Circ Res. 2014;115:97–107.

48. Olivetti G, Melissari M, Capasso JM, Anversa P. Cardiomyopathy of the aging human heart. Myocyte loss and reactive cellular hypertrophy. Circ Res. 1991;68:1560–8.

49. Burgess ML, McCrea JC, Hedrick HL. Age-associated changes in cardiac matrix and integrins. Mech Ageing Dev. 2001;122:1739–56.

50. Eghbali M, Eghbali M, Robinson TF, Seifter S, Blumenfeld OO. Collagen accumulation in heart ventricles as a function of growth and aging. Cardiovasc Res. 1989;23:723–30.

51. Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: Major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part I: Aging arteries: A “set up” for vascular disease. Circulation. 2003;107:139–46.

52. Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: Major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part II: The aging heart in health: Links to heart disease. Circulation. 2003;107:346–54.

53. Picard M, McEwen BS. Psychological stress and mitochondria: A conceptual framework. Psychosom Med. 2018;80:126–40.

54. Liamis G, Milionis HJ, Elisaf M. A review of drug-induced hypernatraemia. NDT Plus. 2009;2:339–46.

55. Miller M. Fluid and electrolyte homeostasis in the elderly: Physiological changes of ageing and clinical consequences. Baillières Clin Endocrinol Metab. 1997;11:367–87.

56. Peeters LEJ, Kester MP, Feyz L, Van Den Bemt PMLA, Koch BCP, Van Gelder T, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations in the treatment of the elderly patient with hypertension. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2019;15:287–97.

57. Barr RG, Bluemke DA, Ahmed FS, Carr JJ, Enright PL, Hoffman EA, et al. Percent emphysema, airflow obstruction, and impaired left ventricular filling. N Engl J Med. 2010;362:217–27.

58. Petrescu C, Schlink U, Richter M, Suciu O, Ionovici R, Herbarth O. Risk assessment of the respiratory health effects due to air pollution and meteorological factors in a population from Drobeta Turnu Severin, Romania. In: Proceedings of the

17th European Symposium on Computer Aided Process Engineering; 2007 May 27–30; Cluj, Romania. Vol. 24. p. 1205–10.

59. Monfredi O, Lakatta EG. Complexities in cardiovascular rhythmicity: Perspectives on circadian normality, ageing and disease. Cardiovasc Res. 2019;115:1576–95.

60. Savarese G, D'Amario D. Sex differences in heart failure. Adv Exp Med Biol. 2018;1065:529–44.

61. Aimo A, Vergaro G, Barison A, Maffei S, Borrelli C, Morrone D, et al. Sex-related differences in chronic heart failure. Int J Cardiol. 2018;255:145–51.

62. Luo T, Kim JK. The role of estrogen and estrogen receptors on cardiomyocytes: An overview. Can J Cardiol. 2016;32:1017–25.

63. Bouma W, Noma M, Kanemoto S, Matsubara M, Leshnower BG, Hinmon R, et al. Sex-related resistance to myocardial ischemia-reperfusion injury is associated with high constitutive ARC expression. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2010;298:H1510–7.

64. Jia M, Dahlman-Wright K, Gustafsson JÅ. Estrogen receptor alpha and beta in health and disease. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2015;29:557–68.

65. Tasevska-Dinevska G, Kennedy LM, Cline-Iwarson A, Cline C, Erhardt L, Willenheimer R. Gender differences in variables related to B-natriuretic peptide. Int J Cardiol. 2011;149:364–71.

66. Elmariah S, Goldberg LR, Allen MT, Kao A. Effects of gender on peak oxygen consumption and the timing of cardiac transplantation. J Am Coll Cardiol. 2006;47(11):2237-42.

67. van Deursen VM, Urso R, Laroche C, Damman K, Dahlström U, Tavazzi L, et al. Co-morbidities in patients with heart failure: An analysis of the European Heart Failure Pilot Survey. Eur J Heart Fail. 2014;16(1):103-11.

68. Hudson M, Rahme E, Behlouli H, Sheppard R, Pilote L. Sex differences in the effectiveness of angiotensin receptor blockers and angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with congestive heart failure—A population study. Eur J Heart Fail. 2007;9(6):602-9.

69. Ghali JK, Lindenfeld J. Sex differences in response to chronic heart failure therapies. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2008;6(5):555-65.

70. Adams KF Jr, Patterson JH, Gattis WA, O'Connor CM, Lee CR, Schwartz TA, et al. Relationship of serum digoxin concentration to mortality and morbidity in women in the Digitalis Investigation Group trial: A retrospective analysis. J Am Coll Cardiol. 2005;46(3):497-504.

71. Valentova M, von Haehling S. An overview of recent developments in the treatment of heart failure: Update from the ESC Congress 2013. Expert Opin Investig Drugs. 2014;23(4):573-8.

72. Arutyunov GP, Kostyukevich OI, Serov RA, Rylova NV, Bylova NA. Collagen accumulation and dysfunctional mucosal barrier of the small intestine in patients with chronic heart failure. Int J Cardiol. 2008;125(2):240-5.

73. Sandek A, Bauditz J, Swidsinski A, Buhner S, Weber-Eibel J, von Haehling S, et al. Altered intestinal function in patients with chronic heart failure. J Am Coll Cardiol. 2007;50(16):1561-9.

74. Schwartz JB. The current state of knowledge on age, sex, and their interactions on clinical pharmacology. Clin Pharmacol Ther. 2007;82(1):87-96.

75. Sica DA, Wood M, Hess M. Gender and its effect in cardiovascular pharmacotherapeutics: Recent considerations. Congest Heart Fail. 2005;11(3):163-6.

76. Ogawa R, Stachnik JM, Echizen H. Clinical pharmacokinetics of drugs in patients with heart failure: An update (part 1, drugs administered intravenously). Clin Pharmacokinet. 2013;52(3):169-85.

77. Valentová M, von Haehling S, Doehner W, Murín J, Anker SD, Sandek A. Liver dysfunction and its nutritional implications in heart failure. Nutrition. 2013;29(3):370-8.

78. Ogawa R, Stachnik JM, Echizen H. Clinical pharmacokinetics of drugs in patients with heart failure: An update (part 2, drugs administered orally). Clin Pharmacokinet. 2014;53(11):1083-1114.

79. Mangoni AA, Jarmuzewska EA. The influence of heart failure on the pharmacokinetics of cardiovascular and noncardiovascular drugs: A critical appraisal of the evidence. Br J Clin Pharmacol. 2019;85(1):20-36.

80. Bader F, Atallah B, Brennan LF, Rimawi RH, Khalil ME. Heart failure in the elderly: Ten peculiar management considerations. Heart Fail Rev. 2017;22(3):219-28.

81. Rangaswami J, Bhalla V, Blair JEA, Chang TI, Costa S, Lentine KL, et al. Cardiorenal syndrome: classification, pathophysiology, diagnosis, and treatment strategies: A scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2019;139(16):e840-78.

82. Rangaswami J, Mathew RO. Pathophysiological mechanisms in cardiorenal syndrome. Adv Chronic Kidney Dis. 2018;25(5):400-7.

83. Kousa O, Mullane R, Aboeata A. Cardiorenal syndrome. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542305/

84. Damman K, Testani JM. The kidney in heart failure: An update. Eur Heart J. 2015;36(23):1437-44.

85. Ronco C, Chionh CY, Haapio M, Anavekar NS, House A, Bellomo R. The cardiorenal syndrome. Blood Purif. 2009;27(1):114-26.

86. Anthony J, Sliwa K. Decompensated heart failure in pregnancy. Card Fail Rev. 2016;2(1):20-6.

87. Stergiopoulos K, Lima FV, Butler J. Heart failure in pregnancy: A problem hiding in plain sight. J Am Heart Assoc. 2019;8(18):e012905.

88. Dorn GW 2nd. The fuzzy logic of physiological cardiac hypertrophy. Hypertension. 2007;49(5):962-70.

89. Kearney L, Wright P, Fhadil S, Thomas M. Postpartum cardiomyopathy and considerations for breastfeeding. Card Fail Rev. 2018;4(2):112-8.

90. Tschiderer L, Seekircher L, Kunutsor SK, Peters SAE, O'Keeffe LM, Willeit P. Breastfeeding is associated with a reduced maternal cardiovascular risk: Systematic review and meta-analysis involving data from 8 studies and 1 192 700 parous women. J Am Heart Assoc. 2022;11(7):e022746.

91. Rich MW, Shah AS, Vinson JM, Freedland KE, Kuru T, Sperry JC. Iatrogenic congestive heart failure in older adults: Clinical course and prognosis. J Am Geriatr Soc. 1996;44(6):638-43.

92. Bots SH, Groepenhoff F, Eikendal ALM, Tannenbaum C, Rochon PA, Regitz-Zagrosek V, et al. Adverse drug reactions to guideline-recommended heart failure drugs in women: A systematic review of the literature. JACC Heart Fail. 2019;7(3):258-66.

93. Tamargo J, Rosano G, Walther T, Duarte J, Niessner A, Kaski JC, et al. Gender differences in the effects of cardiovascular drugs. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother. 2017;3(3):163-82.

94. O'Brien ET. Beta-blockade withdrawal. Lancet. 1975;2(7932):819.

95. Miller RR, Olson HG, Amsterdam EA, Mason DT. Propranolol-withdrawal rebound phenomenon. Exacerbation of coronary events after abrupt cessation of antianginal therapy. N Engl J Med. 1975;293(9):416-8.

96. Clark H, Krum H, Hopper I. Worsening renal function during renin-angiotensin-aldosterone system inhibitor initiation and long-term outcomes in patients with left ventricular systolic dysfunction. Eur J Heart Fail. 2014;16(1):41-8.

97. Clark AL, Kalra PR, Petrie MC, Mark PB, Tomlinson LA, Tomson CR. Change in renal function associated with drug treatment in heart failure: National guidance. Heart. 2019;105(11):904-10.

98. Jondeau G, Neuder Y, Eicher JC, Jourdain P, Fauveau E, Galinier M, et al. B-CONVINCED: Beta-blocker continuation vs. interruption in patients with congestive heart failure hospitalized for a decompensation episode. Eur Heart J. 2009;30(18):2186-92.

CAPÍTULO 9

ARTIGO DE REVISÃO

GESTÃO CLÍNICA E GENÔMICA DOS ANEURISMAS DA AORTA TORÁCICA

Autor Principal
Larissa Marques Souza Horevicht

Coautores
Carlos Pinto Garcia
Sebastião Olacy de Souza Júnior
André Fernandes Diniz
Bruna Francilene Silva Rodrigues
Reynaldo Losi Neto

Resumo A compreensão dos aneurismas da aorta torácica (AAT) hoje ultrapassa o conceito de dilatação anatômica e se consolida como uma área complexa, que integra genética molecular, hemodinâmica avançada e intervenções personalizadas. Historicamente negligenciada devido à sua natureza silenciosa, a doença aórtica torácica exige atualmente uma mudança de perspectiva na triagem e no manejo, fundamentada no reconhecimento de que a aorta não é um conduto inerte, mas um órgão dinâmico com propriedades elásticas e contráteis essenciais. O mecanismo biológico central da doença reside na degeneração da camada média, onde a perda da integridade das células musculares lisas vasculares e a fragmentação das fibras elásticas comprometem a resistência à tração, predispondo o vaso à dilatação progressiva, dissecção ou ruptura catastrófica. Evidências clínicas recentes demonstram que a abordagem multidisciplinar, unindo a precisão da imagem multimodal — como a angiotomografia e a ressonância magnética com fluxo quadridimensional — à avaliação genética criteriosa, é determinante para a redução da mortalidade pré-hospitalar. O cenário terapêutico cresceu consideravelmente, indo além da vigilância para incluir a farmacoterapia com betabloqueadores e bloqueadores dos receptores de angiotensina, além de técnicas cirúrgicas e endovasculares de alta precisão. As implicações futuras apontam para uma medicina de precisão, na qual a identificação de variantes genéticas específicas, como as mutações nos genes FBN1, ACTA2 ou TGFβR, indicará o limiar exato para intervenções profiláticas, superando os critérios baseados puramente no diâmetro aórtico.

Palavras-chave: Aneurisma da aorta torácica. Aorta torácica. Aneurisma aórtico. Aterosclerose aórtica. Dissecação aórtica.

1. DEFINIÇÃO E CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO FENOTÍPICO

A caracterização de um aneurisma da aorta torácica não se limita à observação de uma dilatação. Trata-se de um processo patológico definido por uma expansão que atinge um diâmetro pelo menos 50% superior ao valor esperado para aquele

segmento específico, considerando as variáveis de idade e sexo do indivíduo. Essa métrica, embora pareça puramente matemática, concentra implicações clínicas profundas, pois estabelece o ponto de ruptura da homeostase vascular onde as forças de cisalhamento superam a capacidade de retração elástica da parede aórtica. A definição clínica exige que o profissional não apenas identifique o aumento volumétrico, mas também classifique a lesão quanto à sua morfologia — sacular ou fusiforme —, localização anatômica precisa e, fundamentalmente, a etiologia subjacente, que pode variar de processos degenerativos ateroscleróticos a condições genéticas sindrômicas.

A distinção entre os segmentos aórticos é relevante, uma vez que a aorta torácica e a aorta abdominal possuem características estruturais e biológicas diferentes. Essas discrepâncias apresentam origens embriológicas divergentes. Enquanto a aorta ascendente deriva em grande parte das células da crista neural, a aorta descendente tem origem no mesoderma paraxial. Essa heterogeneidade celular explica por que certas doenças genéticas atacam preferencialmente a raiz aórtica, enquanto o processo aterosclerótico clássico costuma ser mais agressivo nos segmentos distais. A maioria dos diagnósticos de AAT ocorre de forma incidental, em exames de imagem realizados por outras queixas, o que reforça a natureza insidiosa da doença. No entanto, em pacientes com síndromes conhecidas, a detecção precoce é o objetivo primário da vigilância ativa.

A base microscópica que sustenta a formação do aneurisma na região torácica é a degeneração medial cística. Este processo é marcado pela fragmentação das fibras elásticas e pela depleção das células musculares lisas, resultando em espaços preenchidos por material mucoide que enfraquecem a túnica média. Em pacientes com aortopatias genéticas, essas alterações microscópicas refletem o envelhecimento vascular acelerado, ocorrendo em décadas muito mais precoces do que na população geral. A incidência reportada, embora estimada entre 6 a 10 casos por 100.000 pessoas ao ano, é frequentemente considerada uma subestimativa da realidade clínica devido à alta taxa de mortalidade em eventos agudos não diagnosticados.

2. PANORAMA EPIDEMIOLÓGICO E A COMPLEXIDADE DOS SEGMENTOS AÓRTICOS

Anatomicamente, a doença aórtica é segregada para fins de conduta em aneurismas da aorta torácica (AAT), aneurismas da aorta abdominal (AAA) e os complexos aneurismas toracoabdominais (AATA). Os AATA representam um desafio técnico particular, pois envolvem uma dilatação contínua que cruza o hiato diafragmático, estendendo-se da cavidade torácica até os segmentos infra-renais. Embora compartilhem fatores de risco comuns, como a hipertensão arterial crônica e o tabagismo, o AAT e o AAA possuem cursos clínicos distintos, o que exige protocolos de acompanhamento e critérios de intervenção diferenciados.

O AAT abrange o território que se inicia na válvula aórtica e termina na 12ª vértebra torácica. A distribuição anatômica dessas lesões não é uniforme: cerca de 60% dos aneurismas torácicos se concentram na raiz aórtica ou na aorta ascendente, áreas submetidas ao maior estresse pulsátil do ventrículo esquerdo. O arco aórtico, com sua estrutura complexa e emergência de vasos supra-aórticos, é afetado em aproximadamente 10% dos casos. É importante notar que a doença aórtica raramente é um evento isolado. Em cerca de 20% dos pacientes, há uma coexistência de aneurismas torácicos e abdominais, o que obriga a equipe médica a realizar uma avaliação sistêmica de toda a extensão da aorta.

A natureza silenciosa do AAT contribui para uma epidemiologia de risco, onde a primeira manifestação pode ser a ruptura ou a dissecção aguda, condições com taxas de mortalidade pré-hospitalar extremamente elevadas. A ausência de diretrizes de triagem populacional em larga escala para AAT, ao contrário do que ocorre com o AAA em certos grupos, torna o diagnóstico dependente da suspeição clínica baseada no histórico familiar ou na presença de estigmas físicos de doenças do tecido conjuntivo. O acompanhamento regular de pacientes com dilatações submétricas é a única estratégia eficaz para evitar a progressão para eventos fatais.

3. CLASSIFICAÇÃO ANATÔMICA E PERFIL DE RISCO NOS ANEURISMAS DA AORTA TORÁCICA

A Tabela 1 apresenta não apenas a extensão anatômica de cada tipo de aneurisma, mas também seus principais fatores de risco e de complicação.

Segmento Aórtico	Extensão Anatômica	Prevalência Relativa	Fator de Risco Dominante	Principal Complicação Aguda
Raiz Aórtica / Ascendente	Da válvula aórtica à artéria braquiocefálica	~60%	Genética (Marfan/VAB), Hipertensão	Dissecção Tipo A / Insuficiência Aórtica
Arco Aórtico	Entre a braquiocefálica e a subclávia esquerda	~10%	Aterosclerose, Dissecções prévias	Acidente Vascular Cerebral (AVC), Isquemia de membros

Segmento Aórtico	Extensão Anatômica	Prevalência Relativa	Fator de Risco Dominante	Principal Complicação Aguda
Aorta Descendente	Da subclávia esquerda ao hiato diafragmático	~30%	Hipertensão arterial, Tabagismo	Dissecção Tipo B / Ruptura pleural
Toracoabdominal (AATA)	Extensão multissegmentar transdiafragmática	Variável	Degeneração medial, aortopatias familiares	Isquemia visceral e medular, insuficiência renal

4. BASES MOLECULARES E MECANISMOS DA DEGENERAÇÃO MEDIAL

A característica patognomônica que define a evolução dos aneurismas da aorta torácica reside na degeneração medial cística, um processo histopatológico complexo que desestrutura a integridade da parede vascular. Esse fenômeno é marcado pela depleção das células musculares lisas vasculares (vSMCs), acompanhada por defeitos profundos na conformação das fibras de colágeno e uma fragmentação sistemática das fibras elásticas. Concomitantemente, observa-se o acúmulo deletério de proteoglicanos no espaço intersticial da túnica média, o que compromete a biomecânica do vaso.

Em condições de normalidade, a aorta é organizada em três camadas distintas: a íntima, composta por uma monocamada de células endoteliais; a média, que sustenta a carga pressórica através de fibras elásticas e colágenas; e a adventícia, rica em tecido conjuntivo e vasa vasorum para suporte nutricional. Nas vSMCs de uma aorta hígida, a produção da matriz extracelular (MEC) garante que proteínas como a elastina e o colágeno mantenham a complacência e a resistência à tração necessárias para absorver o fluxo sistólico pulsátil e redistribuí-lo durante a diástole.

A disfunção das vSMCs surge como o fator determinante na origem e na progressão da dilatação aneurismática. Durante o curso da doença, ocorre uma alteração no equilíbrio fenotípico dessas células, que se alteram de um estado contrátil — essencial para a mecanotransdução e manutenção da integridade estrutural — para um fenótipo sintético e proliferativo. Esse fenótipo sintético está associado à secreção exacerbada de enzimas proteolíticas, que degradam a MEC e precipitam

a instabilidade tecidual, resultando em migração celular desordenada e apoptose. Comparativamente, enquanto o aneurisma de aorta abdominal (AAA) apresenta uma destruição generalizada e substituição fibrocolágena, o aneurisma de aorta torácica (AAT) é caracterizado por uma desorganização mais específica e fragmentação das fibras elásticas mediais.

5. SÍNDROME DE MARFAN: O PAPEL DA FIBRILINA-1 E DA SINALIZAÇÃO DE TGF-B

A Síndrome de Marfan (SMF) constitui uma desordem autossômica dominante do tecido conjuntivo, com uma prevalência estimada entre 2 a 3 para cada 10.000 indivíduos. A etiologia primária da SMF está vinculada a mutações no gene FBN1, localizado no cromossomo 15q21.1, que codifica a fibrilina-1. Esta glicoproteína é um componente estrutural indispensável das microfibrilas que compõem a matriz extracelular, sendo responsável por oferecer suporte de força aos tecidos, especialmente na túnica média e adventícia da aorta. Até o momento, foram catalogadas mais de 1.800 mutações nesse gene, apresentando diferentes níveis de penetrância e expressividade clínica.

Embora a hereditariedade siga um padrão autossômico dominante, cerca de um terço dos casos decorre de mutações *de novo*, onde não há histórico familiar prévio. As repercussões sistêmicas da SMF são vastas, afetando os sistemas musculoesquelético, ocular e cardiovascular. No âmbito cardiovascular, as manifestações mais graves incluem a formação de aneurismas no seio de Valsalva e na aorta torácica descendente, além do prolapso da válvula mitral. A tortuosidade aórtica, embora menos frequente, é reconhecida como um indicador de prognóstico reservado e desfechos clínicos desfavoráveis.

A fisiopatologia da dilatação aórtica na SMF envolve a ativação aumentada do fator transformador de crescimento β1 (TGF-β1). O aumento da sinalização de SMAD2 contribui para a apoptose das vSMCs e inibe a capacidade regenerativa do tecido aórtico. Estudos experimentais indicam que o uso de doxiciclina pode atenuar a proteólise induzida por metaloproteinases de matriz (MMP), sugerindo um potencial terapêutico superior aos betabloqueadores em certos contextos por normalizar a rigidez e a contratilidade muscular do vaso. A forma neonatal da síndrome é particularmente agressiva, com insuficiências valvulares graves e uma mortalidade próxima a 95% no primeiro ano de vida devido à insuficiência cardíaca congestiva. A Tabela 2 mostra a estratificação terapêutica e limiares cirúrgicos na síndrome de Marfan (SMF).

Tabela 2 – Estratificação terapêutica e limiares cirúrgicos na síndrome de Marfan (SMF)

Categoria de Intervenção	Descrição da Conduta Clínica	Nível de Recomendação (ACC/AHA)	Critério de Medição / Gatilho
Manejo Farmacológico	Betabloqueadores ou Bloqueadores dos Receptores de Angiotensina (BRA) em doses máximas toleradas.	Classe I	Diagnóstico inicial ou evidência de dilatação progressiva.
Vigilância por Imagem	Ecocardiograma transtorácico (ETT) inicial, repetido em 6 meses para avaliar taxa de crescimento.	Classe I	Anual, se os diâmetros permanecerem estáveis.
Reparo Cirúrgico Eletivo	Substituição da raiz da aorta e aorta ascendente por enxerto valvar composto (CVG).	Classe I	Diâmetro da raiz da aorta ≥ 5,0 cm.
Intervenção Antecipada	Considerar cirurgia profilática em centros de excelência.	Classe IIa	Diâmetro ≥ 4,5 cm + História familiar de dissecção ou crescimento ≥ 0,3 cm/ano.
Avaliação Genética	Teste genético para variantes FBN1 e rastreamento de familiares de primeiro grau.	Classe I / IIa	Presença de características sindrômicas ou morte súbita inexplicável na família.

6. SÍNDROME DE LOEYS-DIETZ: AGRESSIVIDADE VASCULAR E MANEJO PRECOCE

A Síndrome de Loeys-Dietz (SLD) representa uma aortopatia autossômica dominante rara, decorrente de mutações nos receptores do fator de crescimento transformador beta (TGFβR1 e TGFβR2), além dos genes SMAD3, TGFβ2 e TGFβ3. Caracteriza-se por um envolvimento sistêmico que inclui malformações craniofaciais, anormalidades neurológicas e uma fragilidade vascular acentuada. Os fenótipos da SLD são classificados em cinco tipos de acordo com a gravidade, sendo o tipo 1 o espectro clínico mais crítico.

Diferente de outras condições, a SLD apresenta um risco de dissecção significativamente mais elevado em idades precoces e com diâmetros aórticos menores, muitas vezes sem uma dilatação prévia exuberante. A sobrevida média estimada para esses pacientes é de aproximadamente 37 anos, com a mortalidade sendo motivada por dissecções aórticas torácicas ou abdominais e hemorragias cerebrais. Além da aorta, a tortuosidade arterial difusa e os aneurismas em vasos intracranianos e ramos do pescoço são achados frequentes que exigem uma triagem abrangente da cabeça à pelve por meio de angiotomografia ou ressonância magnética.

Devido à propensão para eventos agudos catastróficos, as diretrizes sugerem limiares mais baixos para intervenção cirúrgica profilática na SLD. Em pacientes com mutações em TGFβR1 ou TGFβR2 e características de alto risco — como histórico familiar de dissecção ou crescimento aórtico superior a 0,3 cm por ano — , a substituição da raiz da aorta é recomendada quando o diâmetro atinge ≥ 4,0 cm. Para indivíduos sem esses agravantes ou com mutações em SMAD3 ou TGFβ2, o limiar cirúrgico é estabelecido em ≥ 4,5 cm. O manejo clínico segue o protocolo de uso de betabloqueadores ou BRA para reduzir o estresse hemodinâmico, embora a cirurgia permaneça como base na prevenção da ruptura.

7. SÍNDROME DE EHLERS-DANLOS VASCULAR: FRAGILIDADE TECIDUAL E DESAFIOS PROGNÓSTICOS

A Síndrome de Ehlers-Danlos (SED), por sua vez, compreende um grupo heterogêneo de desordens do tecido conjuntivo originadas por defeitos no metabolismo do colágeno. Entre os 13 subtipos catalogados pela classificação internacional, a variante vascular — anteriormente denominada SED tipo IV — destaca-se pelo prognóstico severamente reservado. Esta condição é o resultado de mutações autossômicas dominantes no gene *COL3A1*, responsável pela codificação da cadeia alfa-1 do colágeno tipo III. Esta proteína é um componente estrutural indispensável em órgãos ocos e vasos de médio e grande calibre, constituindo entre 5% e 20% do conteúdo colágeno total do organismo humano.

Diferente das formas clássicas de SED, a variante vascular não apresenta hiperextensibilidade cutânea marcante, embora a pele seja frequentemente

translúcida, permitindo a visualização nítida de veias superficiais. A gravidade clínica reside na propensão a dissecções arteriais espontâneas e rupturas de órgãos, como o trato gastrointestinal e o útero, frequentemente em idades precoces. A expectativa de vida é reduzida, com a idade mediana de óbito situada em torno dos 50 anos, sendo que 80% dos pacientes experimentam um evento vascular grave até a quarta década de vida.

O manejo clínico da SED vascular é complexo devido à extrema fragilidade dos tecidos, o que eleva substancialmente o risco de complicações hemorrágicas durante intervenções cirúrgicas. As diretrizes atuais enfatizam o controle pressórico rigoroso e a vigilância por imagem da cabeça à pelve, visando identificar precocemente dilatações em artérias renais, mesentéricas e ilíacas. Embora faltem evidências robustas para o uso generalizado de bloqueadores dos receptores de angiotensina, estudos com o celiprolol — um antagonista β-1 com propriedades agonistas β-2 parciais — sugerem uma extensão potencial do tempo livre de complicações vasculares.

8. GENÉTICA DOS ANEURISMAS FAMILIARES: DISFUNÇÃO DO APARELHO CONTRÁTIL

Os aneurismas familiares da aorta torácica representam aproximadamente 20% dos casos de doença aórtica na ausência de estigmas sindrômicos clássicos. O centro fisiopatológico desta condição reside em mutações que afetam componentes críticos do aparelho contrátil das células musculares lisas vasculares (vSMCs), especificamente nos genes *MYLK*, *ACTA2*, *MYH11* e *PRKG1*. A função contrátil da aorta é dependente da interação precisa entre filamentos de alfa-actina e β-miosina. Qualquer prejuízo nessa dinâmica reduz a capacidade do vaso de responder adequadamente às variações de pressão pulsátil, desencadeando o processo de dilatação.

O gene *ACTA2* é o marcador mais frequentemente mutado, respondendo por até 21% dos casos familiares. Pacientes portadores dessas variantes apresentam um risco elevado de dissecções aórticas (cerca de 88% dos eventos aórticos na linhagem), muitas vezes ocorrendo em diâmetros inferiores a 5 cm. Além disso, mutações no *ACTA2* estão associadas a uma vasculopatia sistêmica que inclui doença arterial coronariana prematura, acidentes vasculares cerebrais isquêmicos e a doença de Moyamoya. Outro gene relevante, o *PRKG1*, codifica a proteína quinase PKG-1. Mutações de ganho de função neste gene resultam em um relaxamento excessivo das vSMCs e redução da fosforilação da cadeia leve de miosina, predispondo a dissecções agudas já na segunda década de vida.

O padrão de herança é predominantemente autossômico dominante, com penetrância e expressividade variáveis entre os membros da mesma família. Devido à taxa de crescimento mais acelerada desses aneurismas em comparação às formas esporádicas, as diretrizes recomendam o teste genético em cascata para todos os parentes de primeiro grau, especialmente se o diagnóstico no paciente

índice ocorrer antes dos 60 anos. A cirurgia profilática deve ser considerada com limiares mais baixos, especialmente em famílias com histórico de morte súbita ou dissecções precoces. A Tabela 3 destaca as associações genotípicas e fenótipos vasculares nos aneurismas familiares.

Tabela 3 – Associações genotípicas e fenótipos vasculares nos aneurismas familiares

Gene Mutado	Proteína Afetada	Mecanismo de Disfunção	Manifestações Extraaórticas Comuns	Risco de Dissecção Aguda
ACTA2	Alfa-actina do músculo liso	Comprometimento da contração em resposta ao pulso pressórico.	Doença coronariana precoce, Moyamoya, livedo reticular.	Elevado, inclusive em diâmetros < 5,0 cm.
MYLK	Quinase de cadeia leve de miosina	Redução da fosforilação da miosina II.	Disfunção vesical e gastrointestinal (em modelos experimentais).	Predisposição acentuada a dissecções torácicas.
PRKG1	Proteína quinase tipo I dependente de cGMP	Aumento na atividade de relaxamento do vSMC.	Inexistentes ou mínimas; fenótipo puramente vascular.	Muito alto; início precoce (a partir dos 17 anos).
MYH11	Cadeia pesada da β-miosina	Defeito estrutural no filamento grosso do sarcômero.	Persistência do canal arterial (PDA).	Associado a aneurismas torácicos progressivos.

9. VÁLVULA AÓRTICA BICÚSPIDE (VAB) E AORTOPATIA ASSOCIADA

A válvula aórtica bicúspide (VAB) constitui a malformação cardíaca congênita de maior incidência, afetando até 2% da população mundial, com uma clara predominância no sexo masculino. Embora frequentemente associada a estenose ou insuficiência valvar, a VAB está intrinsecamente ligada ao desenvolvimento de aneurismas da aorta ascendente, processo que ocorre em 20% a 30% dos

pacientes acometidos. A patogênese é multifatorial, unindo uma predisposição genética subjacente ao estresse hemodinâmico crônico gerado pelo fluxo sanguíneo assimétrico e turbulento através da válvula malformada.

Esse fluxo de alta velocidade impõe uma força de cisalhamento desproporcional na concavidade da aorta ascendente, resultando em alterações celulares específicas, como o aumento da expressão de metaloproteinases de matriz (MMP-2) e a apoptose de vSMCs. Embora o risco de dissecção aórtica em pacientes com VAB seja oito vezes superior ao da população geral, o risco absoluto anual permanece relativamente baixo, estimado em 0,03%. No entanto, após os 50 anos, essa incidência aumenta significativamente, tornando o monitoramento rigoroso essencial.

As diretrizes atuais preconizam o rastreamento ecocardiográfico de todos os parentes de primeiro grau de indivíduos com VAB, dada a taxa de agrupamento familiar de aproximadamente 9%. O prognóstico a longo prazo é geralmente favorável em termos de sobrevida, mas a morbidade é substancial, frequentemente exigindo intervenções cirúrgicas para substituição valvar ou reparo aórtico devido à dilatação progressiva.

10. ANEURISMAS ESPORÁDICOS E O IMPACTO DOS FATORES DE RISCO DEGENERATIVOS

Apesar do avanço nas associações genéticas, uma parcela significativa das aortopatias torácicas não possui uma etiologia hereditária ou sindrômica prontamente identificável, sendo classificadas como aneurismas esporádicos ou degenerativos. Nestes casos, a origem da dilatação é impulsionada por uma combinação de fatores de risco sistêmicos, entre os quais a hipertensão arterial e a idade avançada ocupam posições de destaque no agravamento da integridade vascular. A hipertensão sistêmica atua como um elemento propulsor da formação do aneurisma e é reconhecida como a etiologia mais prevalente para a dissecção aguda da aorta torácica, em virtude do estresse mecânico ininterrupto exercido contra a parede do vaso.

A senescência vascular manifesta-se através da degeneração progressiva da lâmina elástica, um processo considerado o precursor histológico para o enfraquecimento da média e subsequente formação de aneurismas. Além da pressão arterial, outros hábitos e condições clínicas, como o tabagismo crônico, a aterosclerose sistêmica e a doença pulmonar obstrutiva crônica, contribuem para a aceleração do dano estrutural aórtico. Nas moléculas, variantes genéticas pontuais podem modular a suscetibilidade individual. Estudos identificaram que alelos específicos do gene *THBS2* aumentam o risco de formação de aneurismas torácicos em pacientes hipertensos, enquanto variantes nos genes *HSPA8*, *GPX1*, *AGT* e *TNF* parecem exercer um papel protetor contra essa dilatação.

Os hormônios vasorreguladores também desempenham funções críticas, com a angiotensina II surgindo como um mediador central tanto na hipertensão quanto na patologia aneurismática. Evidências em modelos experimentais demonstram que a exposição prolongada à angiotensina II está associada à degeneração da lâmina elástica e à formação de dilatações, embora os mecanismos biológicos sejam diferentes entre os segmentos torácico e abdominal da aorta. O controle farmacológico agressivo desses fatores é a base do tratamento, com diretrizes estabelecendo metas de pressão arterial rigorosas, inferiores a 130/80 mmHg, priorizando o uso de betabloqueadores e bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA) para reduzir a progressão do dano. A Tabela 4 mostra os fatores de risco e as estratégias de modificação clínica.

Tabela 4 – Base dos fatores de risco e das estratégias de modificação clínica

Fator Influenciador	**Mecanismo de Injúria Vascular**	**Meta Terapêutica ou Intervenção**	**Recomendação (ACC/AHA)**
Hipertensão Arterial	Estresse mecânico pulsátil e ativação de vias de sinalização de angiotensina II.	Pressão Arterial ≤ 130/80 mmHg.	Classe I
Tabagismo	Promoção de inflamação sistêmica e aceleração da degradação de elastina.	Cessação tabágica definitiva e imediata.	Classe I
Dislipidemia / Aterosclerose	Formação de placas e ulcerações que fragilizam a parede aórtica.	Estatinas de moderada a alta intensidade + Aspirina em baixa dose.	Classe IIa
Idade Avançada	Degeneração natural e fragmentação da lâmina elástica relacionada à senescência.	Vigilância por imagem a cada 6 ou 12 meses após o diagnóstico.	Classe I

11. TECNOLOGIAS DE IMAGEM E A PRECISÃO NO DIAGNÓSTICO

O acompanhamento e o diagnóstico preciso dos aneurismas da aorta torácica exigem uma abordagem multimodal, na qual cada tecnologia de imagem oferece contribuições específicas para a compreensão da extensão da doença. A ecocardiografia transtorácica (ETT) permanece como o método de triagem inicial, sendo particularmente eficaz na visualização da raiz da aorta e do segmento proximal da aorta ascendente. Porém, o ETT apresenta limitações na avaliação da aorta ascendente média e distal, do arco aórtico e da aorta descendente em pacientes adultos, áreas onde a janela acústica é frequentemente subótima. A ecocardiografia transesofágica (ETE), por sua natureza invasiva, é reservada para contextos intraoperatórios ou situações de emergência onde a visualização detalhada de dissecções ou valvopatias é urgente.

A angiotomografia computadorizada (angio-TC) se consolidou como referência para a avaliação abrangente de toda a extensão aórtica. Através de protocolos controlados por eletrocardiograma e reconstruções multiplanares pelo método duplo oblíquo, a TC permite a medição rigorosa e reprodutível do diâmetro aórtico, corrigindo as distorções causadas pela tortuosidade do vaso. Esta modalidade é indispensável para identificar estados agudos, como hematomas intramurais e úlceras penetrantes, além de auxiliar no planejamento cirúrgico ao detalhar o sistema arterial coronariano, muitas vezes dispensando a necessidade de angiografia invasiva pré-operatória.

A angiografia por ressonância magnética (ARM) oferece uma alternativa valiosa, especialmente para pacientes jovens que necessitam de vigilância frequente, devido à ausência de radiação ionizante. Além da morfologia, a ARM com realce por gadolínio é a modalidade preferida para o diagnóstico de aortites inflamatórias, revelando edemas e espessamentos na parede do vaso. Em casos de atividade inflamatória persistente ou monitoramento da resposta terapêutica em vasculites, a tomografia por emissão de pósitrons (FDG-PET) tem demonstrado utilidade ao identificar células metabolicamente ativas na parede vascular, embora a diferenciação entre placas de ateroma e inflamação ativa exija interpretação cautelosa em idosos. O comparativo de eficácia e aplicação dos métodos de imagem se encontram na Tabela 5.

Tabela 5 – Comparativo de eficácia e aplicação dos métodos de imagem

Modalidade	Principais Vantagens	Desvantagens e Limitações	Indicação Preferencial
ETT	Baixo custo, ampla disponibilidade, avaliação valvar funcional.	Campo de visão limitado para aorta distal e arco.	Triagem inicial e acompanhamento de rotina da raiz aórtica.

Modalidade	Principais Vantagens	Desvantagens e Limitações	Indicação Preferencial
Angio-TC	Rapidez, visão tridimensional, alta resolução anatômica.	Radiação ionizante e risco de nefropatia por contraste iodado.	Planejamento cirúrgico e diagnóstico de síndromes agudas.
ARM	Excelente contraste tecidual, ausência de radiação ionizante.	Contraindicada em pacientes com certos implantes; tempo de exame longo.	Vigilância a longo prazo em pacientes jovens ou com aortite.
PET-CT	Avaliação qualitativa da atividade inflamatória e celular.	Alto custo e dificuldade em distinguir aterosclerose de aortite.	Monitoramento de resposta ao tratamento em doenças inflamatórias.

12. PADRONIZAÇÃO DA MEDIÇÃO AÓRTICA E CRITÉRIOS DE INTERVENÇÃO

Um dos maiores desafios na gestão dos AAT é a discrepância frequente nas medições obtidas entre diferentes modalidades ou examinadores. Essas variações decorrem de técnicas não padronizadas, como a medição realizada na sístole versus diástole, ou a inclusão ou exclusão das paredes aórticas no cálculo do diâmetro. As diretrizes da American Society of Echocardiography (JASE) recomendam a técnica da "borda anterior à borda anterior" para adultos no ETT, enquanto na TC e na RM, a prática comum utiliza o método de "borda interna a borda interna". É comum uma variação de 2 a 3 mm entre as modalidades, o que pode impactar significativamente a decisão clínica sobre o momento do reparo operatório.

Para aneurismas de aorta ascendente ou da raiz aórtica de origem degenerativa, a intervenção cirúrgica é recomendada quando o diâmetro atinge ≥ 5,5 cm. No entanto, o crescimento rápido — definido como um aumento de ≥ 0,5 cm em um único ano ou ≥ 0,3 cm ao ano por dois anos consecutivos — também constitui um gatilho para a cirurgia profilática, independentemente do diâmetro absoluto. Em pacientes com função renal comprometida, estratégias de redução de contraste em exames transversais ou o uso de sequências de ressonância sem contraste se tornam essenciais para garantir a segurança sem sacrificar a precisão diagnóstica.

13. ESTRATÉGIAS DE MANEJO CLÍNICO E TERAPIA MEDICAMENTOSA DE ROTINA

O tratamento medicamentoso dos aneurismas da aorta torácica (AAT) fundamenta-se na redução das forças hemodinâmicas que incidem sobre a parede vascular, visando retardar a progressão da dilatação e prevenir eventos agudos catastróficos. A hipertensão sistêmica exerce um papel central tanto na origem quanto no aumento da patologia aórtica, atuando como um fator agravante mesmo em pacientes com predisposição genética ou malformações congênitas. Dessa forma, o controle pressórico agressivo é necessário, utilizando-se frequentemente a combinação de múltiplas classes farmacológicas para atingir os níveis tensionais recomendados pelas diretrizes internacionais.

Em populações jovens portadoras de doenças aórticas hereditárias, como a Síndrome de Marfan (SMF), a hipertensão pode não ser a manifestação predominante, porém, a redução do estresse de cisalhamento permanece como o objetivo terapêutico primário. O uso de betabloqueadores é preconizado, sendo iniciado preferencialmente no momento do diagnóstico ou assim que a dilatação aórtica progressiva é documentada. Nas últimas décadas, o foco científico expandiu-se para a modulação da via do fator transformador de crescimento beta (TGFβ). Os bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA) demonstraram eficácia em retardar o crescimento aórtico em modelos experimentais e em ensaios clínicos humanos, como o estudo AIMS, sendo recomendada a titulação até a dose máxima tolerada para otimizar o efeito protetor, inclusive durante o esforço físico.

A evidência clínica para outras condições, como a Síndrome de Ehlers-Danlos (SED) vascular e a aortopatia associada à válvula aórtica bicúspide (VAB), ainda é menos robusta devido à raridade dessas condições ou à escassez de ensaios randomizados de grande porte. No entanto, pequenos ensaios indicam que o uso de betabloqueadores específicos, como o celiprolol, pode reduzir a taxa de eventos vasculares na SED vascular. Atualmente, a prática clínica adota o uso combinado de betabloqueadores e BRA para potencializar a proteção da parede arterial, adaptando a prescrição às necessidades hemodinâmicas e tolerância de cada paciente. Protocolo de terapia farmacológica e metas hemodinâmicas são registrados na Tabela 6.

Tabela 6 – Protocolo de terapia farmacológica e metas hemodinâmicas de aneurismas da aorta torácica

Classe Farmacológica	Mecanismo de Ação Principal	Indicação Específica	Meta e Observações Clínicas
Betabloqueadores	Redução da frequência cardíaca e do inotropismo (dP/dt).	Primeira linha em SMF, VAB e AAT degenerativo.	Iniciar no diagnóstico; titular para reduzir o estresse de pulso.
Bloqueadores de Receptores (BRA)	Antagonismo da angiotensina II e modulação da via TGFβ.	SMF e pacientes intolerantes a betabloqueadores.	Dose máxima tolerada para efeito protetor sistêmico.
Estatinas	Estabilização de placas e redução da inflamação vascular.	AAT esporádico com evidência de aterosclerose.	Intensidade moderada a alta se houver ulceração aórtica.
Anti-hipertensivos Gerais	Redução da resistência vascular periférica.	Controle de hipertensão arterial sistêmica associada.	Meta rigorosa de pressão arterial ≤ 130/80 mmHg.

14. PRESCRIÇÃO DE ATIVIDADE FÍSICA E MODIFICAÇÕES NO ESTILO DE VIDA

A orientação quanto à atividade física é um componente importante do cuidado longitudinal, exigindo um equilíbrio entre os benefícios cardiovasculares do exercício e o risco de elevação súbita da pressão intra-aórtica. O exercício aeróbico de intensidade moderada é geralmente considerado seguro e deve ser incentivado para a manutenção da saúde metabólica e vascular. Porém, restrições rigorosas são aplicadas a modalidades que envolvem impacto significativo ou risco de desaceleração súbita, as quais podem precipitar a dissecção em vasos já fragilizados.

Atividades que exigem levantamento de cargas pesadas ou esforços isométricos intensos são contraindicadas, uma vez que frequentemente induzem à manobra de

Valsalva. Esta manobra provoca um aumento rápido e transitório da pressão arterial sistêmica no momento da liberação do esforço, criando um pico de estresse sobre o aneurisma. Da mesma forma, esportes radicais e modalidades de resistência extrema devem ser evitados para minimizar flutuações hemodinâmicas perigosas. Além da atividade física, a cessação do tabagismo e a abstenção de drogas recreativas são medidas relevantes, dado que o fumo e substâncias simpatomiméticas aceleram a degradação tecidual e elevam o risco de ruptura.

15. DESAFIOS HEMODINÂMICOS E GESTÃO DO RISCO NA GRAVIDEZ

A gestação representa um período de vulnerabilidade extrema para mulheres com dilatação aórtica, devido às profundas alterações fisiológicas e hormonais que predispõem à maior fragilidade da parede do vaso. O aumento do débito cardíaco e a remodelação vascular gestacional elevam o risco de dissecção aguda, evento que ocorre com frequência desproporcional neste grupo. Consequentemente, o aconselhamento pré-concepcional detalhado é indispensável para discutir os riscos materno-fetais e estabelecer uma estratégia de monitoramento.

Durante o período gestacional, recomenda-se a realização de acompanhamento por imagem, preferencialmente por ressonância magnética sem contraste no segundo trimestre, para avaliar qualquer expansão adicional da aorta. Caso seja detectada uma dilatação significativa, a equipe multidisciplinar deve planejar uma cesariana programada para evitar o estresse hemodinâmico do trabalho de parto. Em situações onde o diâmetro aórtico excede 4,5 cm antes da concepção, o risco de dissecção durante a gravidez é frequentemente considerado superior ao risco cirúrgico, justificando a discussão sobre a necessidade de reparo profilático prévio. Em relação à contracepção após o parto ou para planejamento, métodos baseados exclusivamente em progestagênios são considerados seguros e recomendados para mulheres com patologias cardiovasculares complexas. A Tabela 7 traz as diretrizes de manejo obstétrico em mulheres com aortopatias.

Tabela 7 – Diretrizes de manejo obstétrico em mulheres com aortopatias

Etapa Clínica	Ação Recomendada	Critério de Decisão	Justificativa Clínica
Pré-concepção	Aconselhamento e avaliação por imagem (TC/RM).	Diâmetro > 4,5 cm.	Considerar cirurgia profilática antes da gestação.

Etapa Clínica	Ação Recomendada	Critério de Decisão	Justificativa Clínica
Gestacional	RM de aorta torácica sem contraste.	No meio do segundo trimestre.	Monitorar a taxa de crescimento aórtico sob estresse.
Parto	Cesariana planejada.	Se houver dilatação adicional ou diâmetro crítico.	Evitar picos hipertensivos do trabalho de parto.
Contracepção	Uso de progestagênio isolado.	Em todas as pacientes com risco vascular.	Segurança cardiovascular e eficácia contraceptiva.

REFERÊNCIAS

1. Maleszewski JJ. Inflammatory ascending aortic disease: perspectives from pathology. J Thorac Cardiovasc Surg. 2015;149(2):S176-S183.

2. Isselbacher EM. Thoracic and abdominal aortic aneurysms. Circulation. 2005;111(6):816-828.

3. Halushka MK, Angelini A, Bartoloni G, et al. Consensus statement on surgical pathology of the aorta from the Society for Cardiovascular Pathology and the Association For European Cardiovascular Pathology: II. Noninflammatory degenerative diseasesdnomenclature and diagnostic criteria. Cardiovasc Pathol. 2016;25(3):247-257.

4. Clouse WD, Hallett JW Jr, Schaff HV, Gayari MM, Ilstrup DM, Melton LJ III. Improved prognosis of thoracic aortic aneurysms: a population-based study. JAMA. 1998;280(22):1926-1929.

5. Huang Y, Schaff HV, Dearani JA, et al. A population-based study of the incidence and natural history of degenerative thoracic aortic aneurysms. Mayo Clin Proc. 2021;96(10):2628- 2638.

6. Bhandari R, Aatre RD, Kanthi Y. Diagnostic approach and management of genetic aortopathies. Vasc Med. 2020;25(1):63-77.

7. Thakker PD, Braverman AC. Cardiogenetics: genetic testing in the diagnosis and management of patients with aortic disease. Heart. 2021;107(8):619-626.

8. Rodríguez-Palomares JF, Dux-Santoy L, Guala A, et al. Aortic flow patterns and wall shear stress maps by 4D-flow cardiovascular magnetic resonance in the

assessment of aortic dilatation in bicuspid aortic valve disease. J Cardiovasc Magn Reson. 2018;20(1):28.

9. Isselbacher EM, Preventza O, Hamilton Black J III, et al. 2022 ACC/AHA Guideline for the diagnosis and management of aortic disease: a report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2022;146(24):e334-e482.

10. Frederick JR, Woo YJ. Thoracoabdominal aortic aneurysm. Ann Cardiothorac Surg. 2012;1:277–285.

11. Zhou Z, Cecchi AC, Prakash SK, Milewicz DM. Risk Factors for Thoracic Aortic Dissection. Genes. 2022;13:1814.

12. Clouse WD, Hallett JW Jr, Schaff HV, Gayari MM, Ilstrup DM, Melton LJ 3rd. Improved prognosis of thoracic aortic aneurysms: A population-based study. JAMA. 1998;280:1926–1929.

13. Kuzmik GA, Sang AX, Elefteriades JA. Natural history of thoracic aortic aneurysms. J Vasc Surg. 2012;56:565–571.

14. Gouveia e Melo R, Silva Duarte G, Lopes A, Alves M, Caldeira D, Fernandes e Fernandes R, Mendes Pedro L. Synchronous and Metachronous Thoracic Aortic Aneurysms in Patients with Abdominal Aortic Aneurysms: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Am Heart Assoc. 2020;9:e017468.

15. Milewicz DM, Guo DC, Tran-Fadulu V, Lafont AL, Papke CL, Inamoto S, Kwartler CS, Pannu H. Genetic Basis of Thoracic Aortic Aneurysms and Dissections: Focus on Smooth Muscle Cell Contractile Dysfunction. Annu Rev Genom Hum Genet. 2008;9:283–302.

16. Borges LF, Gomez D, Quintana M, Touat Z, Jondeau G, Leclercq A, Meilhac O, Jandrot-Perrus M, Gutierrez PS, Freymuller E, et al. Fibrinolytic activity is associated with presence of cystic medial degeneration in aneurysms of the ascending aorta. Histopathology. 2010;57:917–932.

17. Lin CJ, Lin CY, Stitziel NO. Genetics of the extracellular matrix in aortic aneurysmal diseases. Matrix Biol. 2018;71–72:128–143.

18. Lu H, Du W, Ren L, Hamblin MH, Becker RC, Chen YE, Fan Y. Vascular Smooth Muscle Cells in Aortic Aneurysm: From Genetics to Mechanisms. J Am Heart Assoc. 2021;10:e023601.

19. He R, Guo DC, Estrera AL, Safi HJ, Huynh TT, Yin Z, Cao SN, Lin J, Kurian T, Buja LM, et al. Characterization of the inflammatory and apoptotic cells in the aortas of patients with ascending thoracic aortic aneurysms and dissections. J Thorac Cardiovasc Surg. 2006;131:671–678.e2.

20. Jia L, Zhang W, Zhang H, Li T, Wang Y, Qin Y, Gu H, Du J. Mechanical stretch-induced endoplasmic reticulum stress, apoptosis and inflammation contribute to thoracic aortic aneurysm and dissection. J Pathol. 2015;236:373–383.

21. Gillis E, Van Laer L, Loeys BL. Genetics of Thoracic Aortic Aneurysm: At the Crossroad of Transforming Growth Factor-Signaling and Vascular Smooth Muscle Cell Contractility. Circ Res. 2013;113:327–340.

22. Caglayan AO, Dundar M. Inherited diseases and syndromes leading to aortic aneurysms and dissections. Eur J Cardiothorac Surg. 2009;35:931–940.

23. Meester JAN, Verstraeten A, Schepers D, Alaerts M, Van Laer L, Loeys BL. Differences in manifestations of Marfan syndrome, Ehlers-Danlos syndrome, and Loeys-Dietz syndrome. Ann Cardiothorac Surg. 2017;6:582–594.

24. Bradley TJ, Bowdin SC, Morel CFJ, Pyeritz RE. The Expanding Clinical Spectrum of Extracardiovascular and Cardiovascular Manifestations of Heritable Thoracic Aortic Aneurysm and Dissection. Can J Cardiol. 2016;32:86–99.

25. Chung AWY, Yang HHC, Radomski MW, Van Breemen C. Long-Term Doxycycline Is More Effective Than Atenolol to Prevent Thoracic Aortic Aneurysm in Marfan Syndrome Through the Inhibition of Matrix Metalloproteinase-2 and -9. Circ Res. 2008;102:73–85.

26. Robinson PN, Arteaga-Solis E, Baldock C, Collod-Beroud G, Booms P, De Paepe A, Dietz HC, Guo G, Handford AP, Judge DP, et al. The molecular genetics of Marfan syndrome and related disorders. J Med Genet. 2006;43:769–787.

27. Maeda J, Kosaki K, Shiono J, Kouno K, Aeba R, Yamagishi H. Variable severity of cardiovascular phenotypes in patients with an early-onset form of Marfan syndrome harboring FBN1 mutations in exons 24–32. Heart Vessels. 2016;31:1717–1723.

28. Carande EJ, Bilton SJ, Adwani S. A Case of Neonatal Marfan Syndrome: A Management Conundrum and the Role of a Multidisciplinary Team. Case Rep Pediatr. 2017;2017:8952428.

29. Porciani MC, Attanasio M, Lepri V, Lapini I, Demarchi G, Padeletti L, Pepe G, Abbate R, Gensini GF. Prevalence of cardiovascular manifestations in Marfan syndrome. Ital Heart J Suppl. Off J Ital Fed Cardiol. 2004;5:647–652.

30. Krause KJ. Marfan syndrome: Literature review of mortality studies. J Insur Med N Y. 2000;32:79–88.

31. Chan Y, Ting C, Ho P, Poon J, Cheung G, Cheng S. Ten-Year Epidemiological Review of In-Hospital Patients with Marfan Syndrome. Ann Vasc Surg. 2008;22:608–612.

32. Shores J, Berger KR, Murphy EA, Pyeritz RE. Progression of Aortic Dilatation and the Benefit of Long-Term β-Adrenergic Blockade in Marfan's Syndrome. N Engl J Med. 1994;330:1335–1341.

33. Rossi-Foulkes R, Roman MJ, Rosen ES, Kramer-Fox R, Ehlers KH, O'loughlin JE, Davis JG, Devereux RB. Phenotypic features and impact of Beta blocker or calcium antagonist therapy on Aortic lumen size in the Marfan syndrome. Am J Cardiol. 1999;83:1364–1368.

34. Pitcher A, Spata E, Emberson J, Davies K, Halls H, Holland L, Wilson K, Reith C, Child AH, Clayton T, et al. Angiotensin receptor blockers and blockers in Marfan syndrome: An individual patient data meta-analysis of randomised trials. Lancet. 2022;400:822–831.

35. Groenink M, Hartog AWD, Franken R, Radonic T, deWaard V, Timmermans J, Scholte AJ, Berg MPvD, Spijkerboer AM, Marquering HA, et al. Losartan reduces

aortic dilatation rate in adults with Marfan syndrome: A randomized controlled trial. Eur Heart J. 2013;34:3491–3500.

36. Forteza A, Evangelista A, Sánchez V, Teixidó-Turà G, Sanz P, Gutiérrez L, Gracia T, Centeno J, Rodríguez-Palomares J, Rufilanchas JJ, et al. Efficacy of losartan vs. atenolol for the prevention of aortic dilation in Marfan syndrome: A randomized clinical trial. Eur Heart J. 2016;37:978–985.

37. Chiu HH, Wu MH, Wang JK, Lu CW, Chiu SN, Chen CA, Lin MT, Hu FC. Losartan Added to β-Blockade Therapy for Aortic Root Dilation in Marfan Syndrome: A Randomized, Open-Label Pilot Study. Mayo Clin Proc. 2013;88:271–276.

38. Isselbacher EM, Preventza O, Iii JHB, Augoustides JG, Beck AW, Bolen MA, Braverman AC, Bray BE, Brown- Zimmerman MM, Chen EP, et al. 2022 ACC/AHA Guideline for the Diagnosis and Management of Aortic Disease. J Am Coll Cardiol. 2022;80:e223–e393.

39. Milewicz DM, Dietz HC, Miller DC. Treatment of Aortic Disease in Patients with Marfan Syndrome. Circulation. 2005;111:e150–e157.

40. Zeigler SM, Sloan B, Jones JA. Pathophysiology and Pathogenesis of Marfan Syndrome. In Progress in Heritable Soft Connective Tissue Diseases; Halper J, Ed.; Springer International Publishing: Berlin/Heidelberg, Germany, 2021; Volume 1348, pp. 185–206.

41. MacCarrick G, Black JH, Bowdin S, El-Hamamsy I, Frischmeyer-Guerrerio PA, Guerrerio AL, Sponseller PD, Loeys B, Dietz HC. Loeys–Dietz syndrome: A primer for diagnosis and management. Genet Med. 2014;16:576–587.

42. Nickol JL, Malik SA, Yetman AT. Case report of Loeys-Dietz syndrome presenting with coronary artery aneurysm. Eur Heart J Case Rep. 2022;6:ytac383.

43. Fattori R, Sangiorgio P, Mariucci E, Ritelli M, Wischmeijer A, Greco C, Colombi M. Spontaneous coronary artery dissection in a young woman with Loeys-Dietz syndrome. Am J Med Genet A. 2012;158A:1216–1218.

44. Cury M, Zeidan F, Lobato AC. Aortic Disease in the Young: Genetic Aneurysm Syndromes, Connective Tissue Disorders, and Familial Aortic Aneurysms and Dissections. Int J Vasc Med. 2013;2013:267215.

45. Loeys BL, Schwarze U, Holm T, Callewaert BL, Thomas GH, Pannu H, De Backer JF, Oswald GL, Symoens S, Manouvrier S, et al. Aneurysm Syndromes Caused by Mutations in the TGF-β Receptor. N Engl J Med. 2006;355:788–798.

46. Erbel R, Germany C, Aboyans V, France C, France CB. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2014;35:2873–2926.

47. Writing Group Members, Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, Bersin RM, Carr VF, Casey DE Jr, Eagle KA, Hermann LK, Isselbacher EM, et al. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM Guidelines for the Diagnosis and Management of Patients with Thoracic Aortic Disease: A Report of the American

College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons, and Society for Vascular Medicine. Circulation. 2010;121:e266–e3369.

48. Appoo JJ, Bozinovski J, Chu MW, El-Hamamsy I, Forbes TL, Moon M, Ouzounian M, Peterson MD, Tittley J, Boodhwani M. Canadian Cardiovascular Society/Canadian Society of Cardiac Surgeons/Canadian Society for Vascular Surgery Joint Position Statement on Open and Endovascular Surgery for Thoracic Aortic Disease. Can J Cardiol. 2016;32:703–713.

49. Boodhwani M, Andelfinger G, Leipsic J, Lindsay T, McMurtry MS, Therrien J, Siu SC. Canadian Cardiovascular Society Position Statement on the Management of Thoracic Aortic Disease. Can J Cardiol. 2014;30:577–589.

50. Eagleton MJ. Arterial complications of vascular Ehlers-Danlos syndrome. J Vasc Surg. 2016;64:1869–1880.

51. Kuivaniemi H, Tromp G. Type III collagen (COL3A1): Gene and protein structure, tissue distribution, and associated diseases. Gene. 2019;707:151–171.

52. Germain DP. Ehlers-Danlos syndrome type IV. Orphanet J Rare Dis. 2007;2:32.

53. Pepin M, Schwarze U, Superti-Furga A, Byers PH. Clinical and Genetic Features of Ehlers–Danlos Syndrome Type IV, the Vascular Type. N Engl J Med. 2000;342:673–680.

54. Ong K-T, Perdu J, De Backer J, Bozec E, Collignon P, Emmerich J, Fauret A-L, Fiessinger J-N, Germain DP, Georgesco G, et al. Effect of celiprolol on prevention of cardiovascular events in vascular Ehlers-Danlos syndrome: A prospective randomised, open, blinded-endpoints trial. Lancet. 2010;376:1476–1484.

55. Bowen JM, Hernandez M, Johnson DS, Green C, Kammin T, Baker D, Keigwin S, Makino S, Taylor N, Watson O, et al. Diagnosis and management of vascular Ehlers-Danlos syndrome: Experience of the UK national diagnostic service, Sheffield. Eur J Hum Genet. 2023;31:749–760.

56. Byers PH, Belmont J, Black J, De Backer J, Frank M, Jeunemaitre X, Johnson D, Pepin M, Robert L, Sanders L, et al. Diagnosis, natural history, and management in vascular Ehlers-Danlos syndrome. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2017;175:40–47.

57. Lee C, Tully A, Fang JC, Sugeng L, Elmariah S, Grubb KJ, Young MN. Building and Optimizing the Interdisciplinary Heart Team. J Soc Cardiovasc Angiogr Interv. 2023;2:101067.

58. Batchelor WB, Anwaruddin S, Wang DD, Perpetua EM, Krishnaswami A, Velagapudi P, Wyman JF, Fullerton D, Keegan P, Phillips A, et al. The Multidisciplinary Heart Team in Cardiovascular Medicine. JACC Adv. 2023;2:100160.

59. Takeda N, Komuro I. Genetic basis of hereditary thoracic aortic aneurysms and dissections. J Cardiol. 2019;74:136–143.

60. Wang L, Guo D-C, Cao J, Gong L, Kamm K, Regalado E, Li L, Shete S, He W-Q, Zhu M-S, et al. Mutations in Myosin Light Chain Kinase Cause Familial Aortic Dissections. Am J Hum Genet. 2010;87:701–707.

61. He W, Peng Y, Zhang W, Lv N, Tang J, Chen C, Zhang C, Gao S, Chen H, Zhi G, et al. Myosin Light Chain Kinase Is Central to Smooth Muscle Contraction and Required for Gastrointestinal Motility in Mice. Gastroenterology. 2008;135:610–620.e2.

62. Vinholo TF, Brownstein AJ, Ziganshin BA, Zafar MA, Kuivaniemi H, Body SC, Bale AE, Elefteriades JA. Genes Associated with Thoracic Aortic Aneurysm and Dissection: An Update and Clinical Implications. AORTA. 2017;5:11–20.

63. Guo D-C, Papke CL, Tran-Fadulu V, Regalado ES, Avidan N, Johnson RJ, Kim DH, Pannu H, Willing MC, Sparks E, et al. Mutations in Smooth Muscle Alpha-Actin (ACTA2) Cause Coronary Artery Disease, Stroke, and Moyamoya Disease, Along with Thoracic Aortic Disease. Am J Hum Genet. 2009;84:617–627.

64. Guo D-C, Pannu H, Tran-Fadulu V, Papke CL, Yu RK, Avidan N, Bourgeois S, Estrera AL, Safi HJ, Sparks E, et al. Mutations in smooth muscle α-actin (ACTA2) lead to thoracic aortic aneurysms and dissections. Nat Genet. 2007;39:1488–1493.

65. Regalado ES, Guo D-C, Prakash S, Bensend TA, Flynn K, Estrera A, Safi H, Liang D, Hyland J, Child A, et al. Aortic Disease Presentation and Outcome Associated with ACTA2 Mutations. Circ Cardiovasc Genet. 2015;8:457–464.

66. Zhu L, Vranckx R, Van Kien PK, Lalande A, Boisset N, Mathieu F, Wegman M, Glancy L, Gasc J-M, Brunotte F, et al. Mutations in myosin heavy chain 11 cause a syndrome associating thoracic aortic aneurysm/aortic dissection and patent ductus arteriosus. Nat Genet. 2006;38:343–349.

67. Allaire E, Schneider F, Saucy F, Dai J, Cochennec F, Michineau S, et al. New Insight in Aetiopathogenesis of Aortic Diseases. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2009;37:531–7.

68. Guo D-C, Regalado E, Casteel DE, Santos-Cortez RL, Gong L, Kim JJ, et al. Recurrent Gain-of-Function Mutation in PRKG1 Causes Thoracic Aortic Aneurysms and Acute Aortic Dissections. Am J Hum Genet. 2013;93:398–404.

69. Albornoz G, Coady MA, Roberts M, Davies RR, Tranquilli M, Rizzo JA, et al. Familial Thoracic Aortic Aneurysms and Dissections—Incidence, Modes of Inheritance, and Phenotypic Patterns. Ann Thorac Surg. 2006;82:1400–5.

70. Ma W-G, Chou AS, Mok SC, Ziganshin BA, Charilaou P, Zafar MA, et al. Positive family history of aortic dissection dramatically increases dissection risk in family members. Int J Cardiol. 2017;240:132–7.

71. Biddinger A, Rocklin M, Coselli J, Milewicz DM. Familial thoracic aortic dilatations and dissections: A case control study. J Vasc Surg. 1997;25:506–11.

72. Robertson EN, van der Linde D, Sherrah AG, Vallely MP, Wilson M, Bannon PG, et al. Familial non-syndromal thoracic aortic aneurysms and dissections—Incidence and family screening outcomes. Int J Cardiol. 2016;220:43–51.

73. Verhagen JM, Kempers M, Cozijnsen L, Bouma BJ, Duijnhouwer AL, Post JG, et al. Expert consensus recommendations on the cardiogenetic care for patients with thoracic aortic disease and their first-degree relatives. Int J Cardiol. 2018;258:243–8.

74. Weinsaft JW, Devereux RB, Preiss LR, Feher A, Roman MJ, Basson CT, et al. Aortic Dissection in Patients with Genetically Mediated Aneurysms. J Am Coll Cardiol. 2016;67:2744–54.

75. Saeyeldin A, Zafar MA, Li Y, Tanweer M, Abdelbaky M, Gryaznov A, et al. Decision-making algorithm for ascending aortic aneurysm: Effectiveness in clinical application? J Thorac Cardiovasc Surg. 2019;157:1733–45.

76. Hinton RB. Bicuspid Aortic Valve and Thoracic Aortic Aneurysm: Three Patient Populations, Two Disease Phenotypes, and One Shared Genotype. Cardiol Res Pract. 2012;2012:926975.

77. Borger MA, Fedak PW, Stephens EH, Gleason TG, Girdauskas E, Ikonomidis JS, et al. The American Association for Thoracic Surgery consensus guidelines on bicuspid aortic valve–related aortopathy: Full online-only version. J Thorac Cardiovasc Surg. 2018;156:e41–74.

78. Michelena HI, Prakash SK, Della Corte A, Bissell MM, Anavekar N, Mathieu P, et al. Bicuspid Aortic Valve: Identifying Knowledge Gaps and Rising to the Challenge From the International Bicuspid Aortic Valve Consortium (BAVCon). Circulation. 2014;129:2691–2704.

79. Yassine NM, Shahram JT, Body SC. Pathogenic Mechanisms of Bicuspid Aortic Valve Aortopathy. Front Physiol. 2017;8:687.

80. Cotrufo M, Della Corte A, De Santo LS, Quarto C, De Feo M, Romano G, et al. Different patterns of extracellular matrix protein expression in the convexity and the concavity of the dilated aorta with bicuspid aortic valve: Preliminary results. J Thorac Cardiovasc Surg. 2005;130:504.e1–504.e9.

81. Michelena HI, Khanna AD, Mahoney D, Margaryan E, Topilsky Y, Suri RM, et al. Incidence of Aortic Complications in Patients with Bicuspid Aortic Valves. JAMA. 2011;306:1104.

82. Michelena HI, Desjardins VA, Avierinos JF, Russo A, Nkomo VT, Sundt TM, et al. Natural History of Asymptomatic Patients with Normally Functioning or Minimally Dysfunctional Bicuspid Aortic Valve in the Community. Circulation. 2008;117:2776–2784.

83. Tzemos N. Outcomes in Adults with Bicuspid Aortic Valves. JAMA. 2008;300:1317.

84. Siu SC, Silversides CK. Bicuspid Aortic Valve Disease. J Am Coll Cardiol. 2010;55:2789–2800.

85. Rabkin SW. Accentuating and Opposing Factors Leading to Development of Thoracic Aortic Aneurysms Not Due to Genetic or Inherited Conditions. Front Cardiovasc Med. 2015;2:21.

86. Danyi P, Elefteriades JA, Jovin IS. Medical therapy of thoracic aortic aneurysms. Trends Cardiovasc Med. 2012;22:180–184.

87. Kato K, Oguri M, Kato N, Hibino T, Yajima K, Yoshida T, et al. Assessment of Genetic Risk Factors for Thoracic Aortic Aneurysm in Hypertensive Patients. Am J Hypertens. 2008;21:1023–1027.

88. Daugherty A, Rateri DL, Charo IF, Owens AP, Howatt DA, Cassis LA. Angiotensin II infusion promotes ascending aortic aneurysms: Attenuation by CCR2 deficiency in apoE□/□ mice. Clin Sci. 2010;118:681–689.

89. Kanematsu Y, Kanematsu M, Kurihara C, Tsou TL, Nuki Y, Liang EI, et al. Pharmacologically Induced Thoracic and Abdominal Aortic Aneurysms in Mice. Hypertension. 2010;55:1267–1274.

90. Evangelista A. Imaging aortic aneurysmal disease. Heart. 2014; 100(12):909-915.

91. Holloway BJ, Rosewarne D, Jones RG. Imaging of thoracic aortic disease. Br J Radiol. 2011;84:S338-S354.

92. Gornik HL, Creager MA. Aortitis. Circulation. 2008;117(23):3039-3051.

93. Zerizer I, Tan K, Khan S, et al. Role of FDG-PET and PET/CT in the diagnosis and management of vasculitis. Eur J Radiol. 2010;73(3):504-509.

94. Tatsumi M, Cohade C, Nakamoto Y, Wahl RL. Fluorodeoxyglucose uptake in the aortic wall at PET/CT: possible finding for active atherosclerosis. Radiology. 2003;229(3):831-837.

95. Elefteriades JA, Mukherjee SK, Mojibian H. Discrepancies in Measurement of the Thoracic Aorta: JACC Review Topic of the Week. J Am Coll Cardiol. 2020;76(2):201-217.

96. Goldstein SA, Evangelista A, Abbara S, et al. Multimodality imaging of diseases of the thoracic aorta in adults: from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging: endorsed by the Society of Cardiovascular Computed Tomography and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. J Am Soc Echocardiogr. 2015;28(2):119-182.

97. Stojanovska J, Rodriguez K, Mueller GC, Agarwal PP. MR imaging of the thoracic aorta. Magn Reson Imaging Clin N Am. 2015;23(2):273-291.

98. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2013 ESH/ESC practice guidelines for the management of arterial hypertension. Blood Pressure 2014; 23: 3–16.

99. Lacro RV, Dietz HC & Mahony L. Atenolol versus losartan in Marfan's syndrome. New England Journal of Medicine 2015; 372: 980–981.

100. Shores J, Berger KR, Murphy EA & Pyeritz RE. Progression of aortic dilatation and the benefit of long-term beta-adrenergic blockade in Marfan's syndrome. New England Journal of Medicine 1994; 330:1335–1341.

101. Habashi JP, Judge DP, Holm TM, Cohn RD, Loeys BL, Cooper TK, Myers L, Klein EC, Liu G, Calvi C, et al. Losartan, an AT1 antagonist, prevents aortic aneurysm in a mouse model of Marfan syndrome. Science 2006; 312:117–121.

102. Mullen MJ, Flather MD, Jin XY, Newman WG, Erdem G, Gaze D, Valencia O, Banya W, Foley CE & Child A. A prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter study of the effects of irbesartan on aortic dilatation in Marfan syndrome (AIMS trial): study protocol. Trials 2013;14:408.

103. Ong KT, Perdu J, De Backer J, Bozec E, Collignon P, Emmerich J, Fauret AL, Fiessinger JN, Germain DP, Georgesco G, et al. Effect of celiprolol on prevention of cardiovascular events in vascular Ehlers-Danlos syndrome: a prospective randomised, open, blinded-endpoints trial. Lancet 2010; 376:1476–1484.

104. Moody WE, Pickup L, Plunkett E, Fryearson J, Clift PF, Katie Morris R, Thompson PJ, Thorne S & Hudsmith LE. Feasibility of performing non-contrast magnetic resonance angiography in pregnant subjects with familial aortopathies. International Journal of Cardiology 2017; 244:354–357.

105. van Hagen IM & Roos-Hesselink JW. Aorta pathology and pregnancy. Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology 2014;28:537–550.

CAPÍTULO 10

ARTIGO DE REVISÃO

CARDIOTOXICIDADE E GESTÃO DO RISCO CARDIOVASCULAR NO PACIENTE ONCOLÓGICO

Autor Principal
Claudina Mendes Horevicht

Coautores
Humberto Conrado Pinheiro Dapieve
Renê Augusto Gonçalves e Silva
Camilla Kelly Pereira
Thiago Rabello Santos
Murilo Pavanello Rodrigues Moraes
Francywagner Silva Vargas

Resumo A coexistência entre as doenças cardiovasculares e as neoplasias malignas deixou de ser encarada como uma mera coincidência clínica para se tornar um dos maiores desafios da medicina interna no século atual. Historicamente, essas condições eram tratadas por especialistas em campos isolados, porém, o aumento expressivo da longevidade populacional e o refinamento das intervenções terapêuticas revelaram uma rede intrincada de dependências biológicas e riscos compartilhados. A base dessa relação fundamenta-se em mecanismos moleculares transversais, onde a inflamação crônica sistêmica, o estresse oxidativo e a disfunção endotelial atuam como promotores comuns tanto da aterogênese quanto da carcinogênese. Adicionalmente, o sucesso no controle de diversos tipos de câncer trouxe à tona o fenômeno da cardiotoxicidade induzida pelo tratamento, transformando complicações cardíacas na principal causa de morte em sobreviventes de longo prazo de tumores específicos, como o de mama em mulheres pós-menopáusicas. Diante dessa realidade, a emergência da cardio-oncologia como subespecialidade reflete a necessidade de uma abordagem multidisciplinar e integrada, capaz de monitorar precocemente lesões miocárdicas por meio de biomarcadores sensíveis e exames de imagem avançados, como o strain longitudinal global. Este cenário exige uma vigilância contínua que ultrapassa o período de tratamento ativo, exigindo o manejo rigoroso de comorbidades clássicas como hipertensão e diabetes, além da exploração de terapias cardioprotetoras promissoras que incluem betabloqueadores, inibidores da enzima conversora de angiotensina e novas classes de antidiabéticos, como os inibidores de SGLT2. A integração desses conhecimentos permite não apenas a redução da morbidade cardiovascular, mas também a otimização da própria terapia oncológica, assegurando que o paciente não sobreviva ao câncer apenas para sucumbir a uma insuficiência cardíaca evitável. O futuro da prática médica nessas áreas depende, portanto, da consolidação de protocolos que unifiquem a prevenção primária e secundária, visando uma melhora substantiva na qualidade de vida e nos resultados clínicos globais de populações vulneráveis a essas patologias interligadas.

Palavras-chave: Doenças cardiovasculares. Neoplasias. Biomarcadores tumorais. Biomarcadores cardiovasculares. Quimioterapia

1. DINÂMICA EPIDEMIOLÓGICA E A NOVA REALIDADE DA CARDIO-ONCOLOGIA

As doenças cardíacas e as neoplasias malignas se consolidaram como duas condições predominantes na estatística de morbilidade e mortalidade em escala global. Este panorama impõe à comunidade científica uma investigação profunda sobre os aspectos que unem estas duas entidades patológicas, uma vez que o entendimento de sua relação é indispensável para a evolução das condutas terapêuticas. Em 2019, dados dos Estados Unidos revelaram uma incidência alarmante de mais de 1,5 milhão de diagnósticos oncológicos inéditos, acompanhados de um registro superior a 600 mil óbitos atribuídos à doença no mesmo período.

Apesar da magnitude desses números, observa-se uma trajetória de progresso considerável. O aprimoramento das técnicas de rastreamento precoce e o desenvolvimento de protocolos de tratamento mais robustos e direcionados propiciaram um aumento expressivo nos índices de sobrevivência. Desde o início da década de 1990, a taxa global de mortalidade por câncer sofreu uma retração de 27%, um dado que atesta a eficácia das inovações biomédicas acumuladas ao longo das últimas três décadas. Consequentemente, a população de sobreviventes de câncer nos Estados Unidos já ultrapassa a marca de 16 milhões de indivíduos, criando uma nova demanda para os sistemas de saúde.

No entanto, a melhora na expectativa de vida desses pacientes revelou um custo clínico antes subestimado: a cardiotoxicidade. À medida que o tempo de acompanhamento se estende, torna-se cada vez mais evidente a correlação direta entre o uso de agentes oncológicos potentes e o surgimento de complicações cardiovasculares graves. Esses efeitos, muitas vezes classificados como toxicidade *off-label*, manifestam-se pela interferência desses medicamentos em tecidos não alvos, especificamente o miocárdio e o sistema vascular. Em grupos populacionais específicos, como mulheres pós-menopausa diagnosticadas com câncer de mama em estágios iniciais, a doença cardiovascular já superou a neoplasia como a principal causa de mortalidade, evidenciando que o coração pode se tornar um órgão mais frágil após a cura ou o controle do tumor. A Tabela 1 mostra a evolução da sobrevivência de pacientes com câncer e os riscos a longo prazo.

Tabela 1 – Evolução da sobrevivência e riscos competitivos

Categoria Clínica	Indicador de Desempenho (EUA)	Impacto no Prognóstico de Longo Prazo
Sobrevivência ao Câncer	Redução de 27% na mortalidade desde 1991	Surgimento de populações com risco elevado de efeitos tardios

Categoria Clínica	Indicador de Desempenho (EUA)	Impacto no Prognóstico de Longo Prazo
Mortalidade Cardiovascular	Principal causa em mulheres com câncer de mama pós-menopausa	Supera o risco de recidiva tumoral em subgrupos específicos
Prevalência de Sobreviventes	> 16 milhões de indivíduos atualmente	Necessidade de protocolos de vigilância vitalícia

O manejo dessas condições se torna ainda mais complexo em pacientes idosos, faixa etária em que o câncer apresenta maior incidência. Nestes casos, a presença de doenças cardiovasculares comórbidas pré-existentes e a existência de múltiplos fatores de risco metabólicos exercem uma influência determinante sobre a viabilidade das escolhas terapêuticas oncológicas. O desafio reside em tratar o câncer de forma agressiva sem desencadear um colapso na reserva funcional cardiovascular, o que poderia comprometer a saúde global do paciente.

Neste contexto, a consolidação da cardio-oncologia como subespecialidade médica representa uma resposta estratégica a esta demanda. Esta área promove a integração multidisciplinar, em que oncologistas, cardiologistas e outros profissionais de saúde colaboram de forma integrada. O objetivo dessa integração é a otimização da saúde cardiovascular de pacientes expostos a terapias potencialmente cardiotóxicas, garantindo que o tratamento contra o câncer seja conduzido com a máxima segurança possível, minimizando danos estruturais e funcionais ao aparelho circulatório.

2. FATORES DE RISCO E MECANISMOS MOLECULARES

A compreensão atual das doenças crônicas não transmissíveis aponta para uma convergência significativa entre as doenças cardiovasculares (DCV) e as neoplasias malignas. Tradicionalmente analisadas como eixos patológicos independentes, hoje se reconhece que ambas compartilham uma base etiológica fundamentada em variáveis como idade, sexo, predisposição genética e um conjunto de hábitos de vida que incluem o tabagismo, o sedentarismo e dietas de baixa qualidade nutricional. Embora cada um desses elementos isoladamente possa exercer uma pressão patogênica moderada, a sua coexistência gera um efeito sinérgico que eleva exponencialmente a incidência de ambas as condições. Esta interdependência sugere que a proteção de um sistema orgânico frequentemente resulta em benefícios colaterais para o outro, reforçando a necessidade de estratégias preventivas unificadas.

2.1 Senescência celular e a dinâmica da inflamação crônica

O processo de envelhecimento biológico atua como o principal condutor da disfunção sistêmica, manifestando-se através da exaustão funcional de órgãos e do acúmulo progressivo de danos teciduais. No centro desta deterioração encontra-se a senescência celular, um estado no qual as células perdem a capacidade de divisão, mas permanecem metabolicamente ativas, secretando um conjunto de citocinas pró-inflamatórias, quimiocinas e proteases. Esta atividade secretora contribui para a instalação de um estado inflamatório crônico de baixa intensidade, que compromete a vigilância imunológica e predispõe o organismo ao desenvolvimento de múltiplas patologias, incluindo as DCV, diversos tipos de câncer e doenças neurodegenerativas como o Alzheimer.

Este cenário inflamatório estabelece um ciclo vicioso: a inflamação exacerbada agrava a doença subjacente que, por sua vez, estimula a produção de mais mediadores inflamatórios, deteriorando ainda mais a reserva funcional do paciente. Em indivíduos idosos, esta resposta imunológica diminuída falha em eliminar células pré-malignas e em conter a progressão de placas ateroscleróticas, demonstrando que a inflamação não é apenas um marcador, mas um motor ativo do dano biológico.

2.2 Convergência genética e hematopoiese clonal

A herança genética desempenha um papel determinante na suscetibilidade individual a ambas as condições. É comum observar famílias com alta prevalência de eventos cardiovasculares precoces e diagnósticos oncológicos recorrentes, o que demanda investigações genéticas detalhadas para mapear riscos específicos. Estudos de associação ampla do genoma (GWAS) identificaram que, embora cada variação genética individual contribua de forma modesta para o risco total, a combinação de múltiplos polimorfismos pode criar um perfil de alta vulnerabilidade para DCV, câncer ou ambos.

Um fenômeno de particular interesse é a hematopoiese clonal de potencial indeterminado (CHIP), observada em cerca de 20% dos indivíduos acima de 70 anos. Este processo envolve o acúmulo de mutações somáticas em células-tronco hematopoiéticas, sendo frequentemente associado a mutações no regulador epigenético TET2. A presença dessas células mutadas no sangue periférico não apenas eleva o risco de neoplasias hematológicas, mas também acelera o desenvolvimento de aterosclerose e insuficiência cardíaca (IC), servindo como um biomarcador emergente da fragilidade cardiovascular. Além disso, mutações em proteínas da via de sinalização Wnt foram identificadas como elos biológicos comuns entre o desenvolvimento de aterosclerose coronária e certos tumores sólidos. A Tabela 2 traz os mecanismos genéticos e moleculares de intersecção das doenças.

Tabela 2 – Mecanismos genéticos e moleculares de intersecção

Mecanismo	Manifestação Celular/Sistêmica	Consequência Clínica Compartilhada
Mutação TET2 (CHIP)	Aumento da produção de citocinas (IL-1β, IL-6) por macrófagos	Aceleração da aterosclerose e risco de leucemias
Via de Sinalização Wnt	Regulação da proliferação celular e integridade vascular	Carcinogênese e doença arterial coronária
Inflamação Sistêmica	Elevação de Proteína C Reativa (PCR) e estresse oxidativo	Disfunção endotelial e instabilidade genômica

2.3 Influências metabólicas e estilo de vida: obesidade e sedentarismo

O impacto da nutrição na origem de doenças é profundo. Dietas ricas em carne vermelha e processada estão correlacionadas tanto ao aumento do risco de aterosclerose quanto à maior incidência de câncer colorretal. Da mesma forma, o consumo elevado de sódio é um determinante da hipertensão arterial e um fator de risco para o câncer gástrico, enquanto o uso excessivo de álcool exerce efeitos tóxicos diretos no miocárdio, podendo causar cardiomiopatia dilatada, além de promover tumores no fígado, esôfago e laringe.

A obesidade atua como a base entre estas condições, mediada pela atividade metabólica do tecido adiposo visceral. Este tecido funciona como um órgão endócrino ativo, secretando citocinas como a interleucina-6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral (TNF), além de hormônios como a leptina. A elevação crônica desses mediadores promove a disfunção do sistema imunológico e a resistência à insulina, criando um ambiente favorável à proliferação celular descontrolada e ao dano vascular. A leptina, em particular, exerce uma ação pró-inflamatória direta sobre macrófagos e linfócitos, contribuindo para a progressão de placas de ateroma e para o desenvolvimento de neoplasias de mama, próstata e cólon.

Por outro lado, o exercício físico regular oferece uma proteção sistêmica abrangente. Em modelos experimentais, a atividade física demonstrou capacidade de reduzir a progressão tumoral através da modulação da função das células T CD8+, componentes essenciais da imunidade antitumoral. Além disso, o exercício melhora a função endotelial, otimiza o perfil lipídico e reduz a inflamação sistêmica ao diminuir a massa de tecido adiposo e os níveis circulantes de insulina e leptina.

3. Fatores modificáveis e a origem do dano celular

A análise dos determinantes de saúde revela que o estilo de vida exerce um controle direto sobre a integridade genômica e a estabilidade vascular. Entre esses determinantes, o tabagismo, a hipertensão e o diabetes destacam-se como catalisadores de um ambiente sistêmico hostil, onde a inflamação e o estresse oxidativo atuam como mediadores do dano orgânico.

3.1 Tabagismo: estresse oxidativo e promoção angiogênica

O consumo de tabaco estabelece uma relação intrínseca com processos de comprometimento endotelial, trombose e inflamação sistêmica, elementos que fundamentam tanto a aterosclerose quanto a carcinogênese. A exposição aos componentes do tabaco induz um estado de estresse oxidativo persistente, resultando na oxidação de lipoproteínas e no dano direto ao DNA celular. Além do dano estrutural, a nicotina exerce efeitos biológicos específicos que favorecem a progressão neoplásica, como a inibição dos mecanismos de apoptose e o estímulo à angiogênese, processo essencial para o suprimento sanguíneo e o crescimento de tumores malignos. Assim, a cessação do tabagismo não apenas reduz o risco de eventos coronarianos agudos, mas também interrompe vias de sinalização que sustentam a proliferação tumoral.

3.2 Hipertensão arterial e a via da angiotensina II

Embora a hipertensão arterial seja amplamente reconhecida como o fator principal das doenças cardiovasculares, evidências crescentes sugerem sua participação na fisiopatologia de certas neoplasias. A angiotensina II, além de seu papel central na regulação da pressão arterial e na indução de hipertrofia miocárdica, atua como um mediador inflamatório potente. Este peptídeo estimula a produção do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e promove o estresse oxidativo na parede arterial, criando um microambiente que tem sido associado ao desenvolvimento do carcinoma de células renais. Esta conexão reforça a ideia de que o controle rigoroso da pressão arterial pode oferecer benefícios que superam a proteção hemodinâmica clássica.

3.3 Dislipidemia e diabetes: um ambiente metabólico pró-tumoral

A hiperlipidemia, condição frequentemente associada a erros alimentares e predisposição genética, é um alvo terapêutico consolidado na prevenção da aterosclerose. No entanto, seu papel como fator de risco para o câncer está sendo melhor definido, com estudos sugerindo uma associação significativa com o câncer de mama e outras doenças malignas. O colesterol e seus metabólitos podem influenciar a sinalização celular e a fluidez das membranas em células tumorais, facilitando processos de invasão e metástase.

Complementarmente, o diabetes mellitus, muitas vezes agravado pela obesidade, cria um cenário metabólico ideal para o desenvolvimento de neoplasias em órgãos como fígado, pâncreas, cólon, mama e rim. A resistência à insulina e o consequente aumento do fator de crescimento semelhante à insulina (IGF) promovem a

proliferação celular e inibem a morte programada. Este ambiente hiperinsulinêmico, aliado à inflamação crônica característica do estado diabético, explica a alta incidência de complicações cardiovasculares e oncológicas nesta população. Os impactos sistêmicos dos fatores de risco são resumidos na Tabela 3.

Tabela 3 – Impacto sistêmico dos fatores de risco

Fator de Risco	Mediador Biológico Principal	Manifestação Cardiovascular	Manifestação Neoplásica
Tabagismo	Nicotina e Alcatrão	Disfunção endotelial e trombose	Inibição da apoptose e angiogênese
Hipertensão	Angiotensina II	Remodelação concêntrica do VE	Estímulo ao VEGF e risco renal
Diabetes	Insulina / IGF-1	Aterosclerose acelerada	Proliferação em pâncreas e endométrio
Dislipidemia	Colesterol e Frações	Estenose arterial coronária	Influência na sinalização de mama

4. CARDIOTOXICIDADE INDUZIDA PELA TERAPIA ONCOLÓGICA

A evolução do tratamento oncológico permitiu que milhões de pacientes alcançassem a cura ou a estabilização da doença. Porém, as intervenções farmacológicas e radioterápicas podem impor danos colaterais severos ao coração. Esta toxicidade manifesta-se desde disfunções subclínicas até a insuficiência cardíaca clinicamente manifesta, exigindo uma vigilância rigorosa.

4.1 Antraciclinas e o dano miocárdico irreversível

As antraciclinas, como a doxorrubicina, permanecem como bases no tratamento de diversos tumores sólidos e hematológicos, apesar de seu perfil cardiotóxico bem documentado. O mecanismo de comprometimento envolve a interação do fármaco com o DNA e a inibição da replicação celular, afetando não apenas as células tumorais, mas também os miócitos. Clinicamente, observa-se uma diminuição progressiva da espessura da parede do ventrículo esquerdo (VE) e da massa cardíaca, resultando na redução do encurtamento fracional.

O risco de cardiotoxicidade está tradicionalmente associado à dose cumulativa, com maior incidência em doses superiores a 300 mg/m^2. No entanto, anormalidades ecocardiográficas subclínicas têm sido detectadas em pacientes submetidos a doses significativamente menores, indicando que não existe um limiar totalmente seguro. Estima-se que até metade dos sobreviventes tratados com esta classe de medicamentos apresentará alguma forma de disfunção cardíaca em um período de 20 anos, o que os torna vulneráveis a eventos cardiovasculares em idades muito mais precoces do que a população geral.

4.2 Imunoterapia e inibidores de checkpoint

A introdução da imunoterapia revolucionou o prognóstico de neoplasias avançadas, mas trouxe novos desafios para a segurança cardiovascular. Os inibidores do ponto de controle imunológico, ao desinibirem o sistema imunológico para atacar as células tumorais, podem desencadear respostas inflamatórias imuno-mediadas no miocárdio. A miocardite associada a esses agentes, embora relativamente rara, apresenta uma gravidade extrema, com taxas de fatalidade que podem atingir 50% dos casos diagnosticados. Este cenário exige que a equipe assistencial esteja alerta para sintomas inespecíficos e elevações de biomarcadores cardíacos logo nas primeiras doses da terapia imunológica.

4.3 Impacto da radiação mediastinal na longevidade cardiovascular

A radioterapia mediastinal tem sido historicamente reconhecida por elevar significativamente o risco de morbidade e mortalidade por causas cardíacas em pacientes oncológicos. O dano provocado pelas radiações ionizantes não se restringe apenas ao parênquima pulmonar ou ao tecido tumoral, mas estende-se de maneira profunda aos vasos coronários, especialmente em indivíduos que foram submetidos a esses procedimentos durante a infância. A fisiopatologia dessa lesão envolve processos inflamatórios agudos e crônicos que aceleram a aterosclerose e promovem a fibrose de estruturas valvares e pericárdicas.

Um dado alarmante revela que quase metade dos sobreviventes de câncer infantil expostos à radiação apresenta escores de cálcio na artéria coronária (CAC) equivalentes aos de indivíduos pelo menos 15 anos mais velhos. Frequentemente, esses pacientes permanecem assintomáticos por longos períodos, o que pode ser atribuído tanto ao comprometimento da inervação nervosa local provocado pela própria radiação quanto a uma redução adaptativa na tolerância ao exercício físico. A gravidade da doença arterial coronariana após a irradiação depende de uma combinação de fatores, incluindo a dose total administrada, a idade do paciente no momento da exposição, o campo anatômico delimitado e o intervalo de tempo decorrido desde o término das sessões, somados aos fatores de risco metabólicos preexistentes do indivíduo.

Estudos comparativos demonstram que pacientes submetidos à radioterapia isolada possuem um risco 2,3 vezes maior de desenvolver doença aterosclerótica em relação àqueles tratados exclusivamente por via cirúrgica. No entanto, quando a radiação é combinada com protocolos de quimioterapia, esse risco aumenta

drasticamente para 4,8 vezes, evidenciando um efeito sinérgico devastador sobre a integridade vascular. Além da coronariopatia, a radiação pode induzir quadros de pericardite, miocardiopatias restritivas e disfunções valvares complexas, complicando o manejo clínico de longo prazo.

5. PROTOCOLOS DE VIGILÂNCIA E MONITORAMENTO DE CARDIOTOXICIDADE

A triagem sistemática para a detecção de danos cardíacos em sobreviventes de câncer fundamenta-se na estratificação de risco individual, levando em conta a sintomatologia clínica, as doses cumulativas das terapias e o estado geral de saúde do paciente. O uso de biomarcadores séricos, como a troponina cardíaca (cTnT) e o peptídeo natriurético procéfalo N-terminal (NT-proBNP), consolidou-se como uma ferramenta essencial para a identificação de alterações estruturais tardias, especialmente em populações que enfrentaram o câncer na infância.

5.1 Biomarcadores como preditores de remodelação patológica

A elevação da cTnT sérica durante os primeiros 90 dias de tratamento com antraciclinas possui um valor preditivo significativo, estando diretamente associada à redução da espessura miocárdica e ao aumento da remodelação patológica do ventrículo esquerdo (VE) quatro anos após o evento inicial. Resultados análogos foram observados com a elevação do NT-proBNP. A troponina I (TnI) também se destaca como um marcador de risco robusto. Sua detecção em níveis elevados sinaliza a probabilidade de uma queda futura na fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE).

A ausência de elevação da TnI, por outro lado, permite identificar pacientes com baixo risco de dano miocárdico imediato, auxiliando na seleção daqueles que exigem um monitoramento mais intensivo e frequente da função cardíaca. Essa abordagem baseada em laboratório oferece uma visão dinâmica da agressão sofrida pelos miócitos, permitindo ajustes terapêuticos antes que a falência cardíaca se torne clinicamente irreversível.

5.2 Avaliação por imagem e a superioridade do *strain* longitudinal

Embora a FEVE seja o parâmetro tradicionalmente utilizado para monitorar a função sistólica, ela pode falhar na detecção de danos precoces. Estudos que analisam a deformação miocárdica demonstraram que sobreviventes infantis expostos a antraciclinas ou radiação torácica apresentam frequentemente deformação longitudinal anormal, mesmo quando a função sistólica global parece preservada nos exames convencionais.

O estudo SUCCOR comparou o uso do *strain* longitudinal global (GLS) com a FEVE para orientar o início de terapias cardioprotetoras em pacientes sob risco de disfunção cardíaca relacionada à quimioterapia. Observou-se que, após um ano de acompanhamento, o grupo monitorado prioritariamente pela FEVE apresentou resultados funcionais inferiores em comparação ao grupo cuja conduta foi guiada

pelo GLS, sugerindo que o *strain* é uma medida mais sensível para a proteção miocárdica precoce. A Tabela 4 destaca os parâmetros de acompanhamento e a periodicidade recomendada

Tabela 4 – Parâmetros de vigilância e periodicidade recomendada

Perfil do Paciente / Tratamento	Método de Rastreamento Principal	Intervalo de Monitoramento	Fundamentação Clínica
Sobreviventes de Câncer Infantil (Alto Risco)	Ecocardiografia de rotina	A cada 1, 2 ou 5 anos	Depende da dose de antraciclina, idade e radiação torácica.
Adultos (Estratificação Padrão - NA)	Ecocardiograma de rastreamento	10 anos pós-tratamento; a cada 5 anos depois	Recomendação conjunta ACC, ASE e EACVI.
Alto Risco p/ Dano por Radiação	Testes de estresse não invasivos	Início aos 5 anos pós-tratamento; a cada 5 anos	Foco na detecção de coronariopatia acelerada por radiação.
Pacientes em Quimioterapia Ativa	Troponinas e NT-proBNP	Durante os primeiros 90 dias e conforme ciclo	Identificação de lesão miocárdica aguda e risco de remodelação.

6. ESTRATÉGIAS FARMACOLÓGICAS PARA PROTEÇÃO CARDIOVASCULAR

A implementação de medidas de prevenção primária e secundária em sobreviventes de câncer é uma necessidade clínica que busca reduzir a incidência de doenças cardiovasculares (DCV). O manejo terapêutico visa não apenas tratar a disfunção instalada, mas antecipar-se ao dano miocárdico, preservando a reserva funcional do coração durante e após a exposição a agentes cardiotóxicos.

6.1 Modulação adrenérgica e bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Os betabloqueadores exercem sua função através da inibição competitiva das catecolaminas endógenas nos receptores beta-adrenérgicos. Essa ação resulta em uma redução sustentada da pressão arterial e da demanda miocárdica de oxigênio,

além de prolongar o tempo de enchimento diastólico e atenuar processos de remodelação cardíaca adversa. Complementarmente, o sistema SRAA atua como um regulador crítico do volume sanguíneo e da resistência vascular sistêmica. Sua ativação patológica desencadeia a reabsorção renal de sódio, o deslocamento de fluidos para o espaço intravascular e a liberação de aldosterona, elevando a pressão arterial e reduzindo a sensibilidade do reflexo barorreceptor.

Evidências clínicas demonstram que pacientes com câncer de mama e corações estruturalmente íntegros que receberam betabloqueadores durante o tratamento com antraciclinas ou trastuzumabe apresentaram uma redução significativa na incidência de novos eventos de insuficiência cardíaca (IC). Em um acompanhamento de três anos, a incidência cumulativa de IC foi de apenas 2% no grupo sob terapia contínua com betabloqueadores, em comparação com 9% no grupo controle. Estudos com carvedilol ou nebivolol também evidenciaram um menor declínio da função do ventrículo esquerdo (VE) em seis meses, embora o ensaio CECCY tenha apontado que o carvedilol não apresentou impacto na incidência de redução precoce da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) em populações específicas.

Entre os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), o uso profilático de enalapril em pacientes com enzimas cardíacas elevadas durante a quimioterapia mostrou-se altamente eficaz. Enquanto 43% dos indivíduos do grupo controle apresentaram uma queda superior a 10% na FEVE após 12 meses, nenhum paciente tratado com enalapril exibiu essa deterioração. Além disso, o número de eventos cardíacos adversos foi substancialmente menor no grupo de intervenção. A combinação de IECA e betabloqueadores parece oferecer uma proteção superior. Pacientes com cardiomiopatia induzida por quimioterapia apresentaram melhora significativa na FEVE sob terapia combinada, um resultado não observado com o uso isolado de IECA. As evidências de eficácia das terapias de bloqueio neuro-humoral podem ser observadas na Tabela 5.

Tabela 5 – Evidências de eficácia das terapias de bloqueio neuro-humoral

Intervenção Terapêutica	**Estudo de Referência**	**População e Condição Clínica**	**Principal Desfecho Clínico Observado**
Betabloqueadores (Contínuo)	Seicean et al	Câncer de mama / Antraciclinas	Redução da incidência de IC de 9% para 2% em 3 anos.
Enalapril (Profilático)	Cardinale et al	Enzimas cardíacas elevadas pós-quimioterapia	Prevenção total de queda >10% na FEVE em 12 meses.

Intervenção Terapêutica	Estudo de Referência	População e Condição Clínica	Principal Desfecho Clínico Observado
Enalapril + Carvedilol	OVERCOME	Hemopatias malignas / Quimioterapia intensiva	Prevenção da disfunção sistólica do VE em comparação ao controle.
IECA + Betabloqueador	SAFE-HEaRt	HER2+ com FEVE limítrofe (40-49%)	90% dos pacientes completaram a terapia oncológica planejada.

6.2 Impacto do bloqueio adrenérgico na progressão neoplásica

Um aspecto interessante da modulação por betabloqueadores é o seu potencial efeito direto sobre a biologia tumoral. Demonstrou-se que esses medicamentos podem reduzir a mortalidade, a recorrência e o potencial metastático de certos cânceres. Em uma coorte de pacientes com câncer de mama acompanhadas por mais de 10 anos, o uso de betabloqueadores foi associado a um risco significativamente reduzido de metástases e a uma maior sobrevida livre de doença. Usuárias de propranolol, especificamente, apresentaram menor probabilidade de doença avançada e mortalidade específica por câncer de mama.

Esse benefício sistêmico é atribuído à capacidade da sinalização beta-adrenérgica de regular as respostas imunológicas às células tumorais, inibir a apoptose de células malignas e induzir a expressão do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF). Um estudo abrangendo mais de 24.000 pacientes com diversos tipos de tumores sólidos (cabeça e pescoço, pulmão, ovário, gástrico, cólon e próstata) registrou uma redução de 25% na recorrência do câncer em usuários de propranolol em comparação a não usuários.

6.3 Sacubitril/valsartana e novas perspectivas na ICFER

O uso do complexo sacubitril/valsartana, já consolidado nas diretrizes para insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFEr), começa a ganhar reconhecimento na cardio-oncologia. Embora as evidências ainda sejam limitadas para esta população específica, estudos iniciais indicam melhorias significativas na FEVE, com normalização da função em subgrupos de pacientes afetados por cardiotoxicidade. Além da recuperação funcional, observou-se uma redução expressiva nos níveis de NT-proBNP e uma melhora na tolerância ao exercício, refletida pela mudança favorável na classe funcional da New York Heart Association (NYHA).

6.4 Aspirina: modulação da ciclooxigenase e proteção vascular em sobreviventes

A aspirina, ou ácido acetilsalicílico, se consolidou na prevenção secundária de eventos isquêmicos, como o infarto do miocárdio e o acidente vascular cerebral, devido à sua ação antiplaquetária. Seu mecanismo de ação principal reside na inibição irreversível das enzimas ciclooxigenase (COX), o que limita a síntese de prostanoides. Estes mediadores lipídicos estão envolvidos em diversas funções biológicas, desde a modulação da resposta inflamatória e citoproteção gástrica até a manutenção da hemostasia e a proteção contra o desenvolvimento da placa aterosclerótica.

No contexto oncológico, a expressão aberrante da COX-2 tem sido identificada como um fator crítico na promoção de neoplasias, particularmente no câncer colorretal. A atividade exacerbada desta enzima resulta em níveis elevados de prostanoides que favorecem a tumorigênese em seus estágios iniciais, estimulando a proliferação e a migração celular no epitélio intestinal. Embora as diretrizes atuais para prevenção primária em populações hipertensas ou diabéticas convencionais tenham se tornado mais restritivas, os sobreviventes de câncer apresentam riscos ateroscleróticos aumentados que podem justificar o uso do fármaco.

Estudos clínicos randomizados e metanálises sugerem que a aspirina reduz significativamente o risco de morte relacionada ao câncer colorretal, indicando que sua propriedade antiplaquetária contribui simultaneamente para a estabilidade vascular e para a prevenção oncológica. No entanto, a prescrição exige cautela e uma análise criteriosa do perfil de risco-benefício, dado o risco elevado de sangramentos graves associado ao uso crônico. Ferramentas como o escore de cálcio da artéria coronária (CAC), obtido via tomografia computadorizada, podem auxiliar na identificação de pacientes de alto risco que mais se beneficiariam da terapia antiplaquetária, especialmente aqueles com aterosclerose prematura induzida pelo tratamento oncológico.

6.5 Estatinas e os efeitos pleiotrópicos na cardio-oncologia

As estatinas são tradicionalmente utilizadas no manejo da hipercolesterolemia através da inibição da enzima HMG-CoA redutase. Porém, a utilidade desses fármacos na população oncológica ultrapassa a simples redução lipídica. A inibição da síntese de colesterol afeta diversas vias de sinalização intracelular que regulam a produção de citocinas e quimiocinas inflamatórias. Com isso, as estatinas exercem efeitos denominados pleiotrópicos, que incluem a diminuição do estresse oxidativo, a redução da inflamação sistêmica e a estabilização de placas ateroscleróticas pela redução do infiltrado inflamatório.

Estas propriedades sugerem que as estatinas podem atuar como agentes cardioprotetores contra a toxicidade induzida por quimioterápicos. Evidências de estudos de coorte indicam que mulheres com câncer de mama tratadas com estatinas concomitantemente ao uso de antraciclinas apresentam um risco menor

de desenvolver insuficiência cardíaca em comparação com aquelas que não utilizam o fármaco. Além disso, observou-se que a terapia com estatinas atenua o declínio da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) e limita o aumento das dimensões diastólicas finais do VE, reduzindo o processo de remodelação patológica. Embora os resultados sejam promissores, investigações adicionais de longo prazo são necessárias para consolidar o papel das estatinas como tratamento padrão nesta população.

6.6 Inibidores da PCSK9: estabilização inflamatória e lipídica

A pró-proteína convertase subtilisina/kexin tipo 9 (PCSK9) desempenha um papel fundamental na regulação dos receptores de LDL, impedindo a remoção das partículas de lipoproteína de baixa densidade da circulação. Os inibidores da PCSK9, ao bloquearem esta proteína, promovem uma redução drástica nos níveis de LDL e, consequentemente, no risco cardiovascular. No entanto, a PCSK9 também é expressa na parede vascular, onde ativa vias pró-inflamatórias, como a do fator nuclear kappa B (NF-kB), facilitando a infiltração de monócitos e a formação da placa de ateroma.

O uso de anticorpos monoclonais contra a PCSK9 tem demonstrado eficácia superior, com reduções de até 70% nos níveis de LDL quando associados a estatinas. Além do impacto lipídico, estas intervenções mostraram-se capazes de reverter o perfil pró-inflamatório de monócitos e reduzir a secreção de fatores como o TNF, enquanto elevam citocinas anti-inflamatórias como a IL-10. Este componente anti-inflamatório é particularmente relevante para sobreviventes de câncer, nos quais a inflamação aumentada pelo diagnóstico e pela terapêutica oncológica estimula as doenças cardiovasculares. Embora estudos específicos de longo prazo nesta população ainda sejam aguardados, o potencial preventivo destes agentes em relação a novos riscos de câncer também tem sido alvo de discussão na literatura médica. A Tabela 6 traz uma comparação entre os medicamentos de modulação metabólica e sua ação cardioprotetora.

Tabela 6 – Comparativo de fármacos moduladores metabólicos e proteção cardiovascular

Classe Farmacológica	Mecanismo de Ação Primário	Efeito Cardioprotetor Adicional	Benefício Potencial no Câncer
Aspirina	Inibição da COX-1 e COX-2	Prevenção de eventos isquêmicos e ateroproteção	Redução da incidência e mortalidade no câncer colorretal
Estatinas	Inibição da HMG-CoA redutase	Redução do estresse oxidativo e inflamação da placa	Atenuação da cardiotoxicidade por antraciclinas

Classe Farmacológica	Mecanismo de Ação Primário	Efeito Cardioprotetor Adicional	Benefício Potencial no Câncer
Inibidores PCSK9	Bloqueio da degradação do receptor de LDL	Reversão do perfil inflamatório de monócitos	Redução teórica de riscos oncológicos sistêmicos

6.7 Antidiabéticos modernos: benefícios hemodinâmicos e sistêmicos

A gestão do diabetes mellitus em pacientes oncológicos exige estratégias que considerem a vulnerabilidade cardiovascular aumentada. Novas classes de antidiabéticos demonstraram benefícios que superam o controle glicêmico, atuando diretamente sobre a inflamação e a estabilidade hemodinâmica.

6.7.1 Inibidores de SGLT2 (gliflozinas)

Os inibidores do cotransportador de sódio-glicose-2 (SGLT2) atuam nos rins, bloqueando a reabsorção de glicose e sódio. Este mecanismo promove a contração do volume plasmático e a redução da pressão arterial, descarregando hemodinamicamente o ventrículo esquerdo. Essa redução na demanda miocárdica de oxigênio e na tensão da parede ventricular traduz-se em benefícios clínicos robustos, como a redução de mais de 30% na mortalidade cardiovascular e nas hospitalizações por insuficiência cardíaca. Além do impacto hemodinâmico, as gliflozinas modulam processos inflamatórios ao reduzir a secreção de citocinas pró-inflamatórias pelo tecido adiposo epicárdico, o que pode diminuir o risco tanto de DCV quanto de progressão oncológica.

6.7.2 Agonistas do receptor de GLP-1

O peptídeo semelhante ao glucagon 1 (GLP-1) é uma incretina que estimula a secreção de insulina e inibe a motilidade gástrica, auxiliando na perda de peso e na regulação do apetite. Além de sua ação metabólica, o GLP-1 está envolvido na modulação da inflamação sistêmica. Estudos como o LEADER demonstraram que o uso de agonistas de GLP-1 reduz significativamente a ocorrência de eventos cardíacos adversos maiores e a mortalidade cardiovascular. Para sobreviventes de câncer, que frequentemente apresentam baixa adesão a diretrizes dietéticas e sofrem os efeitos metabólicos do uso de corticosteroides, o benefício adicional da perda de peso torna esses medicamentos promissores para a prevenção cardiovascular a longo prazo.

6.8 Dexrazoxano: quelação e proteção miocárdica direta

O dexrazoxano representa uma intervenção farmacológica única na prevenção da cardiotoxicidade, sendo atualmente o único agente aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) especificamente para reduzir os danos relacionados ao uso de antraciclinas. Sua atuação principal ocorre através da capacidade de se

comportar como um agente quelante de alta afinidade, que se liga ao ferro intracelular antes que este penetre nos cardiomiócitos. Ao sequestrar o ferro, o medicamento impede a formação do complexo ferro-antraciclina, o que resulta em uma redução drástica na geração de radicais livres de oxigênio e, consequentemente, na prevenção da apoptose celular induzida pelo estresse oxidativo.

A aplicação clínica do dexrazoxano em pacientes com câncer de mama sob tratamento com doxorrubicina demonstrou uma queda substancial no risco de desenvolvimento de insuficiência cardíaca (IC) clinicamente manifesta. Dados provenientes de meta-análises corroboram essa eficácia, registrando reduções na ocorrência de eventos cardíacos que variam entre 65% e 82%. É relevante notar que o benefício se estende a populações pediátricas e adolescentes, nas quais o fármaco exerce seu papel cardioprotetor sem comprometer a eficácia antitumoral das antraciclinas ou impactar negativamente a sobrevida livre de eventos. Porém, a utilização deste composto exige uma compreensão de suas limitações, uma vez que a toxicidade das antraciclinas é multifatorial. O dexrazoxano oferece cobertura contra os mecanismos dependentes de radicais livres, mas pode não ser plenamente eficaz contra todas as vias de injúria miocárdica.

6.9 Agentes biológicos: modulação da cascata inflamatória

A interação entre a imunologia e a saúde cardiovascular abriu caminho para o estudo de citocinas pró-inflamatórias como alvos terapêuticos. O fator de necrose tumoral (TNF), secretado predominantemente por células do sistema imune, exerce influência direta em processos de inflamação, proliferação celular, morte programada e metabolismo de lipídios. Embora o uso de agentes anti-TNF seja uma prática consolidada em doenças autoimunes, seu papel na prevenção de doenças cardiovasculares (DCV) em sobreviventes de câncer ainda está sob investigação.

Evidências sugerem que o TNF estimula a formação de placas ateroscleróticas, tornando sua inibição uma estratégia potencialmente viável para a redução de eventos coronarianos. Em pacientes com artrite reumatoide, a supressão do TNF resultou em uma diminuição clara da aterosclerose e de episódios cardiovasculares. Além disso, níveis elevados desta citocina após um infarto do miocárdio (IM) funcionam como preditores de recorrência isquêmica, acidente vascular cerebral e doença arterial coronariana (DAC).

O estudo CANTOS trouxe evidências importantes ao testar o anticorpo monoclonal canaquinumabe, que tem como alvo a interleucina-1β (IL-1β). Pacientes que receberam a dose de 150 mg apresentaram reduções significativas nos níveis de proteína C reativa (PCR) e interleucina-6 (IL-6), resultando em um risco 15% menor de desfechos primários, como morte cardiovascular e IM não fatal. Um dado de extrema relevância foi a observação de que a mortalidade por câncer também foi significativamente menor no grupo tratado com canaquinumabe, reforçando a premissa de que a inflamação é um fator biológico indissociável entre a morbidade oncológica e a vascular. Entretanto, tentativas de utilizar inibidores de TNF como

etanercepte e infliximabe especificamente para o tratamento da insuficiência cardíaca resultaram em agravamento do quadro clínico e pior prognóstico, evidenciando que a modulação imunológica em corações já falhados obedece a uma lógica fisiopatológica distinta e ainda pouco compreendida.

7. A INTEGRAÇÃO COMO NOVO PADRÃO DE CUIDADO

A interação complexa entre as neoplasias e as doenças cardiovasculares exige uma mudança profunda na organização dos cuidados de saúde. O reconhecimento de que ambas as condições compartilham uma base de fatores de risco modificáveis — como obesidade, tabagismo e sedentarismo — e mecanismos patogênicos comuns, centrados na inflamação crônica e no estresse oxidativo, impõe a necessidade de abordagens integradas. O sucesso no aumento da sobrevida de pacientes oncológicos trouxe consigo a responsabilidade de gerir os efeitos tardios das terapias, transformando a vigilância cardiovascular em um componente intrínseco do tratamento do câncer.

A cardio-oncologia, ao reunir o conhecimento técnico de diversas especialidades, permite que as intervenções terapêuticas sejam otimizadas, garantindo que o paciente receba o tratamento oncológico mais eficaz com o menor risco cardíaco possível. O uso estratégico de betabloqueadores, inibidores do sistema renina-angiotensina e novas classes de medicamentos metabólicos, aliado ao monitoramento rigoroso por meio de biomarcadores e tecnologias de imagem avançadas, constitui a base para a melhoria dos resultados clínicos e da qualidade de vida. O cuidado integrado, portanto, não apenas trata doenças instaladas, mas atua na prevenção primária, assegurando que os avanços na sobrevivência ao câncer sejam acompanhados por uma longevidade cardiovascular plena.

REFERÊNCIAS

1. Jones DS, Podolsky SH, Greene JA. The burden of disease and the changing task of medicine. N Engl J Med. 2012;366:2333-2338.

2. Accordino MK, Neugut AI, Hershman DL. Cardiac effects of anticancer therapy in the elderly. J Clin Oncol. 2014;32:2654-2661.

3. Curigliano G, Lenihan D, Fradley M, et al; ESMO Guidelines Committee. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. Ann Oncol. 2020;31:171-190.

4. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. CA Cancer J Clin. 2019;69:7-34.

5. Miller KD, Nogueira L, Mariotto AB, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2019. CA Cancer J Clin. 2019;69:363-385.

6. Mavrogeni SI, Sfendouraki E, Markousis-Mavrogenis G, et al. Cardio-oncology, the myth of Sisyphus, and cardiovascular disease in breast cancer survivors. Heart Fail Rev. 2019;24:977-987.

7. Cinar D, Tas D. Cancer in the elderly. North Clin Istanb. 2015;2:73-80.

8. Lee L, Cheung WY, Atkinson E, et al. Impact of comorbidity on chemotherapy use and outcomes in solid tumors: a systematic review. J Clin Oncol. 2011; 29:106-117.

9. Osadnik T, Strzelczyk J, Hawranek M, et al. Red cell distribution width is associated with long-term prognosis in patients with stable coronary artery disease. BMC Cardiovasc Disord. 2013;13:113.

10. Sangoi MB, Guarda NDS, Rödel APP, et al. Prognostic value of red blood cell distribution width in prediction of in-hospital mortality in patients with acute myocardial infarction. Clin Lab. 2014;60(8):1351-1356.

11. Sun XP, Chen WM, Sun ZJ, et al. Impact of red blood cell distribution width on long-term mortality in patients with ST-elevation myocardial infarction. Cardiology. 2014;128(4):343-348.

12. Patel KV, Semba RD, Ferrucci L, et al. Red cell distribution width and mortality in older adults: a meta-analysis. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2010;65(3):258-265.

13. Poludasu S, Marmur JD, Weedon J, Khan W, Cavusoglu E. Red cell distribution width (RDW) as a predictor of long-term mortality in patients undergoing percutaneous coronary intervention. Thromb Haemost. 2009;102(3):581-587.

14. Nabais S, Losa N, Gaspar A, et al. Association between red blood cell distribution width and outcomes at six months in patients with acute coronary syndromes. Rev Port Cardiol. 2009;28(9):905-924.

15. Dabbah S, Hammerman H, Markiewicz W, Aronson D. Relation between red cell distribution width and clinical outcomes after acute myocardial infarction. Am J Cardiol. 2010;105(3):312-317.

16. Cavusoglu E, Chopra V, Gupta A, et al. Relation between red blood cell distribution width (RDW) and all-cause mortality at two years in an unselected population referred for coronary angiography. Int J Cardiol. 2010;141(2):141-146.

17. Wang YL, Hua Q, Bai CR, Tang Q. Relationship between red cell distribution width and short-term outcomes in acute coronary syndrome in a Chinese population. Intern Med. 2011;50(24):2941-2945.

18. Azab B, Torbey E, Hatoum H, et al. Usefulness of red cell distribution width in predicting all-cause long-term mortality after non-ST-elevation myocardial infarction. Cardiology. 2011;119(2):72-80.

19. Uyarel H, Ergelen M, Cicek G, et al. Red cell distribution width as a novel prognostic marker in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. Coron Artery Dis. 2011;22(3):138-144.

20. Lappé JM, Horne BD, Shah SH, et al. Red cell distribution width, C-reactive protein, the complete blood count, and mortality in patients with coronary disease and a normal comparison population. Clin Chim Acta. 2011;412(23-24):2094-2099.

21. Vaya A, Hernández JL, Zorio E, Bautista D. Association between red blood cell distribution width and the risk of future cardiovascular events. Clin Hemorheol Microcirc. 2012;50(3):221-225.

22. Cardiovascular diseases (CVDs): World Health Organisation; 2021. Disponível em: https:// www. who. int/ news- room/ fact- sheets/ detail/ cardiovascular-diseases-(cvds).

23. Demers M, Krause DS, Schatzberg D, Martinod K, Voorhees JR, Fuchs TA, Scadden DT, Wagner DD. Cancers predispose neutrophils to release extracellular DNA traps that contribute to cancer-associated thrombosis. Proc Natl Acad Sci U S A. 2012;109(32):13076–81.

24. Blann AD, Dunmore S. Arterial and venous thrombosis in cancer patients. Cardiol Res Pract. 2011;2011:394740.

25. Park SJ, Bejar R. Clonal hematopoiesis in cancer. Exp Hematol. 2020;83:105–12.

26. Jaiswal S, Libby P. Clonal haematopoiesis: connecting ageing and inflammation in cardiovascular disease. Nat Rev Cardiol. 2020;17(3):137–44.

27. Jaiswal S, Natarajan P, Silver AJ, Gibson CJ, Bick AG, Shvartz E, McConkey M, Gupta N, Gabriel S, Ardissino D, et al. Clonal hematopoiesis and risk of atherosclerotic cardiovascular disease. N Engl J Med. 2017;377(2):111–21.

28. Dardiotis E, Aloizou AM, Markoula S, Siokas V, Tsarouhas K, Tzanakakis G, Libra M, Kyritsis AP, Brotis AG, Aschner M, et al. Cancer-associated stroke: pathophysiology, detection and management (Review). Int J Oncol. 2019;54(3):779–96.

29. Navi BB, Reiner AS, Kamel H, Iadecola C, Elkind MS, Panageas KS, DeAngelis LM. Association between incident cancer and subsequent stroke. Ann Neurol. 2015;77(2):291–300

30. Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans V, Godwin J, Gray R, Hicks C, James S, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Lancet. 2005;366(9503):2087–106.

31. Hancock SL, Tucker MA, Hoppe RT. Factors affecting late mortality from heart disease after treatment of Hodgkin's disease. JAMA. 1993;270(16):1949–55.

32. Bradley JD, Paulus R, Komaki R, Masters G, Blumenschein G, Schild S, Bogart J, Hu C, Forster K, Magliocco A, et al. Standard- dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study. Lancet Oncol. 2015;16(2):187–99.

33. Koutroumpakis E, Palaskas NL, Lin SH, Abe JI, Liao Z, Banchs J, Deswal A, Yusuf SW. Modern radiotherapy and risk of cardiotoxicity. Chemotherapy. 2020;65(3–4):65–76.

34. Okwuosa TM, Morgans A, Rhee JW, Reding KW, Maliski S, Plana JC, Volgman AS, Moseley KF, Porter CB, Ismail-Khan R, et al. Impact of hormonal therapies for treatment of hormonedependent cancers (breast and prostate) on the cardiovascular system: effects and modifications: a scientific statement from the American Heart Association. Circ Genom Precis Med. 2021;14(3):e000082.

35. Pai VB, Nahata MC. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents: incidence, treatment and prevention. Drug Saf. 2000;22(4):263– 302.

36. Blaes AH, Thavendiranathan P, Moslehi J. Cardiac toxicities in the era of precision medicine: underlying risk factors, targeted therapies, and cardiac biomarkers. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2018;38:764–74.

37. Huang R, Zhou Y, Hu S, Ren G, Cui F, Zhou PK. Radiotherapy exposure in cancer patients and subsequent risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. Front Neurol. 2019;10:233.

38. Saynak M, Cosar-Alas R, Yurut-Caloglu V, Caloglu M, Kocak Z, Uzal C. Chemotherapy and cerebrovascular disease. J BUON. 2008;13(1):31–6.

39. Periard D, Boulanger CM, Eyer S, Amabile N, Pugin P, Gerschheimer C, Hayoz D. Are circulating endothelial-derived and platelet-derived microparticles a pathogenic factor in the cisplatin-induced stroke? Stroke. 2007;38(5):1636–8.

40. Faivre S, Delbaldo C, Vera K, Robert C, Lozahic S, Lassau N, Bello C, Deprimo S, Brega N, Massimini G, et al. Safety, pharmacokinetic, and antitumor activity of SU11248, a novel oral multitarget tyrosine kinase inhibitor, in patients with cancer. J Clin Oncol. 2006;24(1):25–35.

41. Lipshultz SE, Miller TL, Lipsitz SR, et al. Continuous versus bolus infusion of doxorubicin in children with ALL: long-term cardiac outcomes. Pediatrics. 2012;130:1003-1011.

42. Lipshultz SE, Rifai N, Dalton VM, et al. The effect of dexrazoxane on myocardial injury in doxorubicin-treated children with acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med. 2004;351:145-153.

43. Cardinale D, Sandri MT, Martinoni A, et al. Myocardial injury revealed by plasma troponin I in breast cancer treated with high-dose chemotherapy. Ann Oncol. 2002;13:710-715.

44. Armstrong GT, Joshi VM, Ness KK, et al. Comprehensive echocardiographic detection of treatment-related cardiac dysfunction in adult survivors of childhood cancer: results from the St. Jude lifetime cohort study. J Am Coll Cardiol. 2015;65:2511-2522.

45. Thavendiranathan P, Negishi T, Somerset E, et al. Strain-guided management of potentially cardiotoxic cancer therapy. J Am Coll Cardiol. 2021;77:392-401.

46. Armenian SH, Hudson MM, Mulder RL, et al. Recommendations for cardiomyopathy surveillance for survivors of childhood cancer: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. Lancet Oncol. 2015;16:e123-e136.

47. Wong FL, Bhatia S, Landier W, et al. Cost-effectiveness of the Children's Oncology Group long-term follow-up screening guidelines for childhood cancer survivors at risk for treatment-related heart failure. Ann Intern Med. 2014;160:672-683.

48. Desai MY, Windecker S, Lancellotti P, et al. Prevention, diagnosis, and management of radiation-associated cardiac disease: JACC scientific expert panel. J Am Coll Cardiol. 2019;74:905-927.

49. Lancellotti P, Nkomo VT, Badano LP, et al. Expert consensus for multi-modality imaging evaluation of cardiovascular complications of radiotherapy in adults: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2013;14:721-740.

50. Collaborators GBDRF. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet. 2016;388:1659-1724.

51. Fountain JH, Lappin SL. Physiology, Renin Angiotensin System (FL: StatPearls).

52. Seicean S, Seicean A, Alan N, et al. Cardioprotective effect of beta-adrenoceptor blockade in patients with breast cancer undergoing chemotherapy: follow-up study of heart failure. Circ Heart Fail. 2013;6:420-426.

53. Kaya MG, Ozkan M, Gunebakmaz O, et al. Protective effects of nebivolol against anthracycline-induced cardiomyopathy: a randomized control study. Int J Cardiol. 2013;167:2306-2310.

54. Kalay N, Basar E, Ozdogru I, et al. Protective effects of carvedilol against anthracycline-induced cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 2006;48:2258-2262.

55. Avila MS, Ayub-Ferreira SM, de Barros Wanderley MR Jr., et al. Carvedilol for prevention of chemotherapy-related cardiotoxicity: the CECCY trial. J Am Coll Cardiol. 2018;71:2281-2290.

56. Cardinale D, Colombo A, Sandri MT, et al. Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. Circulation. 2006;114:2474-2481.

57. Tallaj JA, Franco V, Rayburn BK, et al. Response of doxorubicin-induced cardiomyopathy to the current management strategy of heart failure. J Heart Lung Transplant. 2005;24:2196-2201.

58. Lynce F, Barac A, Geng X, et al. Prospective evaluation of the cardiac safety of HER2-targeted therapies in patients with HER2-positive breast cancer and compromised heart function: the SAFE-HEaRt study. Breast Cancer Res Treat. 2019;175:595-603.

59. Bosch X, Rovira M, Sitges M, et al. Enalapril and carvedilol for preventing chemotherapy-induced left ventricular systolic dysfunction in patients with malignant hemopathies: the OVERCOME trial (preventiOn of left Ventricular dysfunction with Enalapril and caRvedilol in patients submitted to intensive ChemOtherapy for the treatment of Malignant hEmopathies). J Am Coll Cardiol. 2013;61:2355-2362.

60. Ewer MS, Vooletich MT, Durand JB, et al. Reversibility of trastuzumab-related cardiotoxicity: new insights based on clinical course and response to medical treatment. J Clin Oncol. 2005;23:7820-7826.

61. Pituskin E, Mackey JR, Koshman S, et al. Multidisciplinary approach to novel therapies in cardio-oncology research (MANTICORE 101-Breast): a randomized trial for the prevention of trastuzumab-associated cardiotoxicity. J Clin Oncol. 2017;35:870-877.

62. Botteri E, Munzone E, Rotmensz N, et al. Therapeutic effect of beta-blockers in triple-negative breast cancer postmenopausal women. Breast Cancer Res Treat. 2013;140:567-575.

63. Powe DG, Voss MJ, Zanker KS, et al. Beta-blocker drug therapy reduces secondary cancer formation in breast cancer and improves cancer specific survival. Oncotarget. 2010;1:628-638.

64. Barron TI, Connolly RM, Sharp L, et al. Beta blockers and breast cancer mortality: a population-based study. J Clin Oncol. 2011;29:2635-2644.

65. Chang PY, Huang WY, Lin CL, et al. Propranolol reduces cancer risk: a population-based cohort study. Medicine (Baltimore). 2015;94:e1097.

66. Sloan EK, Priceman SJ, Cox BF, et al. The sympathetic nervous system induces a metastatic switch in primary breast cancer. Cancer Res. 2010;70:7042-7052.

67. Sood AK, Armaiz-Pena GN, Halder J, et al. Adrenergic modulation of focal adhesion kinase protects human ovarian cancer cells from anoikis. J Clin Invest. 2010;120:1515-1523.

68. Lutgendorf SK, Cole S, Costanzo E, et al. Stress-related mediators stimulate vascular endothelial growth factor secretion by two ovarian cancer cell lines. Clin Cancer Res. 2003;9:4514-4521.

69. Martin-Garcia A, Lopez-Fernandez T, Mitroi C, et al. Effectiveness of sacubitril-valsartan in cancer patients with heart failure. ESC Heart Fail. 2020;7:763-767.

70. Gregorietti V, Fernandez TL, Costa D, et al. Use of sacubitril/valsartan in patients with cardiotoxicity and heart failure due to chemotherapy. Cardiooncology. 2020;6:24.

71. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2019;140.

72. Capone ML, Tacconelli S, Di Francesco L, et al. Pharmacodynamics of cyclooxygenase inhibitors in humans. Prostaglandins Other Lipid Mediat. 2007;82:85–94.

73. Smyth EM, Grosser T, Wang M, et al. Prostanoids in health and disease. J Lipid Res. 2009;50 Suppl:S423–S428.

74. Patrignani P, Patrono C. Cyclooxygenase inhibitors: from pharmacology to clinical read-outs. Biochim Biophys Acta. 2015;1851:422–432.

75. Dixon DA, Blanco FF, Bruno A, et al. Mechanistic aspects of COX-2 expression in colorectal neoplasia. Recent Results Cancer Res. 2013;191:7–37.

76. Wang D, Dubois RN. The role of COX-2 in intestinal inflammation and colorectal cancer. Oncogene. 2010;29:781–788.

77. Zheng SL, Roddick AJ. Association of aspirin use for primary prevention with cardiovascular events and bleeding events: a systematic review and meta-analysis. JAMA. 2019;321:277–287.

78. Rothwell PM, Wilson M, Elwin CE, et al. Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20-year follow-up of five randomised trials. Lancet. 2010;376:1741–1750.

79. Rothwell PM, Price JF, Fowkes FG, et al. Short-term effects of daily aspirin on cancer incidence, mortality, and non-vascular death: analysis of the time course of risks and benefits in 51 randomised controlled trials. Lancet. 2012;379:1602–1612.

80. Dasa O, Pepine CJ, Pearson TA. Aspirin in primary prevention: what changed? A critical appraisal of current evidence. Am J Cardiol. 2020;141:38–48.

81. Detrano R, Guerci AD, Carr JJ, et al. Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups. N Engl J Med. 2008;358:1336–1345.

82. Cooney MT, Dudina A, Whincup P, et al. Re-evaluating the Rose approach: comparative benefits of the population and high-risk preventive strategies. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2009;16:541–549.

83. Ferencik M, Pencina KM, Liu T, et al. Coronary artery calcium distribution is an independent predictor of incident major coronary heart disease events: results from the Framingham Heart Study. Circ Cardiovasc Imaging. 2017;10.

84. LaRosa JC, He J, Vupputuri S. Effect of statins on risk of coronary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA. 1999;282:2340–2346.

85. Ramasubbu K, Estep J, White DL, et al. Experimental and clinical basis for the use of statins in patients with ischemic and nonischemic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 2008;51:415–426.

86. Zhou Q, Liao JK. Statins and cardiovascular diseases: from cholesterol lowering to pleiotropy. Curr Pharm Des. 2009;15:467–478.

87. Seicean S, Seicean A, Plana JC, et al. Effect of statin therapy on the risk for incident heart failure in patients with breast cancer receiving anthracycline

chemotherapy: an observational clinical cohort study. J Am Coll Cardiol. 2012;60:2384–2390.

88. Sola S, Mir MQ, Lerakis S, et al. Atorvastatin improves left ventricular systolic function and serum markers of inflammation in nonischemic heart failure. J Am Coll Cardiol. 2006;47:332–337.

89. Mozaffarian D, Minami E, Letterer RA, et al. The effects of atorvastatin (10 mg) on systemic inflammation in heart failure. Am J Cardiol. 2005;96:1699–1704.

90. Tousoulis D, Antoniades C, Vassiliadou C, et al. Effects of combined administration of low dose atorvastatin and vitamin E on inflammatory markers and endothelial function in patients with heart failure. Eur J Heart Fail. 2005;7:1126–1132.

91. Acar Z, Kale A, Turgut M, et al. Efficiency of atorvastatin in the protection of anthracycline-induced cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 2011;58:988–989.

92. Zhang DW, Garuti R, Tang WJ, et al. Structural requirements for PCSK9-mediated degradation of the low-density lipoprotein receptor. Proc Natl Acad Sci USA. 2008;105:13045–13050.

93. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH Jr., et al. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. N Engl J Med. 2006;354:1264–1272.

94. Seidah NG, Abifadel M, Prost S, et al. The proprotein convertases in hypercholesterolemia and cardiovascular diseases: emphasis on proprotein convertase subtilisin/Kexin 9. Pharmacol Rev. 2017;69:33–52.

95. Giunzioni I, Tavori H, Covarrubias R, et al. Local effects of human PCSK9 on the atherosclerotic lesion. J Pathol. 2016;238:52–62.

96. Bai XQ, Peng J, Wang MM, et al. PCSK9: a potential regulator of apoE/apoER2 against inflammation in atherosclerosis? Clin Chim Acta. 2018;483:192–196.

97. Shapiro MD, Fazio S, Tavori H. Targeting PCSK9 for therapeutic gains. Curr Atheroscler Rep. 2015;17:499.

98. Bernelot Moens SJ, Neele AE, Kroon J, et al. PCSK9 monoclonal antibodies reverse the pro-inflammatory profile of monocytes in familial hypercholesterolaemia. Eur Heart J. 2017;38:1584–1593.

99. Nowak C, Arnlov J. A Mendelian randomization study of the effects of blood lipids on breast cancer risk. Nat Commun. 2018;9:3957.

100. Marx N, McGuire DK. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibition for the reduction of cardiovascular events in high-risk patients with diabetes mellitus. Eur Heart J. 2016;37:3192–3200.

101. Heerspink HJ, Perkins BA, Fitchett DH, et al. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors in the treatment of diabetes mellitus: cardiovascular and kidney effects, potential mechanisms, and clinical applications. Circulation. 2016;134:752–772.

102. Cherney DZ, Perkins BA, Soleymanlou N, et al. The effect of empagliflozin on arterial stiffness and heart rate variability in subjects with uncomplicated type 1 diabetes mellitus. Cardiovasc Diabetol. 2014;13:28.

103. Zhang XL, Zhu QQ, Chen YH, et al. Cardiovascular safety, long-term noncardiovascular safety, and efficacy of sodium glucose cotransporter 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. J Am Heart Assoc. 2018;7:e007165.

104. Anker SD, Butler J, Filippatos GS, et al. Evaluation of the effects of sodium–glucose co-transporter 2 inhibition with empagliflozin on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure and a preserved ejection fraction: rationale for and design of the EMPEROR-Preserved Trial. Eur J Heart Fail. 2019;21:1279–1287.

105. Packer M, Butler J, Filippatos GS, et al. Evaluation of the effect of sodium–glucose co-transporter 2 inhibition with empagliflozin on morbidity and mortality of patients with chronic heart failure and a reduced ejection fraction: rationale for and design of the EMPEROR-Reduced trial. Eur J Heart Fail. 2019;21:1270–1278.

106. Staels B (2017) Cardiovascular protection by sodium glucose cotransporter 2 inhibitors: potential mechanisms Am J Med 130 S30–S39.

107. Mazurek T, Zhang L, Zalewski A, et al. Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators. Circulation. 2003;108:2460–2466.

108. Drucker DJ. The cardiovascular biology of glucagon-like peptide-1. Cell Metab. 2016;24:15–30.

109. Meier JJ. GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus. Nat Rev Endocrinol. 2012;8:728–742.

110. Lebherz C, Schlieper G, Mollmann J, et al. GLP-1 levels predict mortality in patients with critical illness as well as end-stage renal disease. Am J Med. 2017;130:833–841.e3.

111. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2016;375:311–322.

112. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2017;377:1228–1239.

113. Zhang FF, Kelly MJ, Must A. Early nutrition and physical activity interventions in childhood cancer survivors. Curr Obes Rep. 2017;6:168–177.

114. Chow EJ, Pihoker C, Hunt K, et al. Obesity and hypertension among children after treatment for acute lymphoblastic leukemia. Cancer. 2007;110:2313–2320.

115. Jones LW, Liu Q, Armstrong GT, et al. Exercise and risk of major cardiovascular events in adult survivors of childhood Hodgkin lymphoma: a report from the childhood cancer survivor study. J Clin Oncol. 2014;32:3643–3650.

116. Timm KN, Tyler DJ. The role of AMPK activation for cardioprotection in doxorubicin-induced cardiotoxicity. Cardiovasc Drugs Ther. 2020;34:255–269.

117. Bhave M, Shah AN, Akhter N, et al. An update on the risk prediction and prevention of anticancer therapy-induced cardiotoxicity. Curr Opin Oncol. 2014;26:590–599.

118. Kalam K, Marwick TH. Role of cardioprotective therapy for prevention of cardiotoxicity with chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. Eur J Cancer. 2013;49:2900–2909.

119. Lipshultz SE, Adams MJ, Colan SD, et al. Long-term cardiovascular toxicity in children, adolescents, and young adults who receive cancer therapy: pathophysiology, course, monitoring, management, prevention, and research directions: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2013;128:1927–1995.

120. Limat S, Demesmay K, Fagnoni P, et al. Cost effectiveness of cardioprotective strategies in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. Clin Drug Investig. 2005;25:719–729.

121. Lipshultz SE, Lipsitz SR, Sallan SE, et al. Long-term enalapril therapy for left ventricular dysfunction in doxorubicin-treated survivors of childhood cancer. J Clin Oncol. 2002;20:4517–4522.

122. Silber JH, Cnaan A, Clark BJ, et al. Enalapril to prevent cardiac function decline in long-term survivors of pediatric cancer exposed to anthracyclines. J Clin Oncol. 2004;22:820–828.

123. Yuan S, Carter P, Bruzelius M, et al. Effects of tumour necrosis factor on cardiovascular disease and cancer: a two-sample Mendelian randomization study. EBioMedicine. 2020;59:102956.

124. Branen L, Hovgaard L, Nitulescu M, et al. Inhibition of tumor necrosis factor-alpha reduces atherosclerosis in apolipoproteinE knockout mice. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2004;24:2137–2142.

125. Greenberg JD, Furer V, Farkouh ME. Cardiovascular safety of biologic therapies for the treatment of RA. Nat Rev Rheumatol. 2011;8:13–21.

126. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer M, et al. Elevation of tumor necrosis factor-alpha and increased risk of recurrent coronary events after myocardial infarction. Circulation. 2000;101:2149–2153.

127. Ruperto N, Brunner HI, Quartier P, et al. Two randomized trials of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. N Engl J Med. 2012;367:2396–2406.

128. Tardif JC, Kouz S, Waters DD, et al. Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction. N Engl J Med. 2019;381(26):2497-505.

129. Ridker PM, Howard CP, Walter V, et al. Effects of interleukin-1beta inhibition with canakinumab on hemoglobin A1c, lipids, C-reactive protein, interleukin-6, and fibrinogen: a phase IIb randomized, placebo-controlled trial. Circulation. 2012;126:2739–2748.

131. Mann DL, McMurray JJ, Packer M, et al. Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure: results of the Randomized Etanercept Worldwide Evaluation (RENEWAL). Circulation. 2004;109:1594–1602.

132. Chung ES, Packer M, Lo KH, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor-alpha, in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. Circulation. 2003;107:3133–3140.

CAPÍTULO 11

ARTIGO DE REVISÃO

FATORES CRÍTICOS NA RECUPERAÇÃO E REABILITAÇÃO DE PACIENTES PÓS-TRANSPLANTE CARDÍACO

Autor Principal
Mara Flávia Mamedio Avallone

Coautores
Adriano Rodrigues das Neves
Fernando Henrique Rocha Fontoura
Mayara Borges Lourenço de Sousa
Elaine Guimarães de Souza
Fábio Padilha de Moraes
Moises Santos de Sousa

Resumo O transplante cardíaco consolida-se na medicina como o procedimento de eleição e a intervenção essencial para indivíduos diagnosticados com insuficiência cardíaca avançada, especificamente naqueles casos em que a patologia se manifesta de forma refratária a todas as modalidades de tratamento clínico convencional e otimizado. Embora as últimas décadas tenham sido marcadas por avanços cirúrgicos extraordinários e pelo refinamento das estratégias imunossupressoras, a literatura médica é enfática ao determinar que a sobrevida a longo prazo e a recuperação da qualidade de vida não dependem exclusivamente do ato operatório, mas sim de um rigoroso manejo nos cuidados pós-operatórios. Esses cuidados são estruturados de forma multidisciplinar e abrangem eixos fundamentais que incluem o manejo preciso da terapia imunossupressora, a vigilância diagnóstica e o tratamento imediato de episódios de rejeição, o controle rigoroso de patógenos para prevenir infecções oportunistas, a implementação de programas de reabilitação cardiovascular e o suporte psicossocial contínuo. Em relação à terapia imunossupressora, o desafio clínico consiste no equilíbrio dinâmico entre a eficácia na prevenção da rejeição do enxerto e a mitigação de efeitos adversos graves, como a nefrotoxicidade induzida por fármacos e o aumento da vulnerabilidade a infecções. A rejeição aguda, particularmente frequente nos meses iniciais após o transplante, exige um monitoramento vigilante por meio de biópsias endomiocárdicas ou pelo uso crescente de biomarcadores moleculares menos invasivos. Paralelamente, a rejeição crônica, que frequentemente se manifesta sob a forma de vasculopatia do enxerto, permanece como um fator limitante que pode comprometer o prognóstico e a longevidade do transplantado. O cenário infeccioso impõe uma barreira adicional, demandando profilaxias adequadas e a detecção precoce de sinais clínicos que sugiram invasões virais, fúngicas ou bacterianas. Por fim, a recuperação funcional plena é mediada pela reabilitação física, que visa restaurar a capacidade hemodinâmica, aliada a um suporte psicossocial que garanta a

adesão ao tratamento e a estabilidade emocional necessária para o enfrentamento da cronicidade pós-transplante.

Palavras-chave: Transplante de coração; Cuidados pós-operatórios; Imunossupressão; Rejeição de enxerto; Reabilitação cardiovascular.

1. INTRODUÇÃO: A EVOLUÇÃO HISTÓRICA E O DESENVOLVIMENTO DA TERAPIA DEFINITIVA

O transplante cardíaco representa o ápice da terapêutica para pacientes que atingiram o estágio terminal da insuficiência cardíaca, onde o coração nativo não possui mais reserva funcional para sustentar a demanda metabólica sistêmica. A trajetória científica para viabilizar este procedimento foi marcada por séculos de experimentação e superação de barreiras biológicas. Os primeiros registros sistemáticos de tentativas de transplante cardíaco remontam ao ano de 1905, quando os pesquisadores Carrel e Guthrie, na Universidade de Chicago, realizaram experimentos pioneiros em modelos caninos. Posteriormente, em 1933, Mann deu continuidade a essas investigações, consolidando a base experimental para a cirurgia de substituição do órgão.

Na década de 1950, o campo experimentou uma aceleração científica notável. Marcus, na Escola Médica de Chicago, dedicou-se ao estudo minucioso de métodos de preservação de enxertos, buscando simultaneamente desenvolver técnicas que permitissem ao coração transplantado atuar de forma mecânica eficaz como uma bomba propulsora. Entre os anos de 1951 e 1962, o cientista Demikhov estabeleceu as fundações teóricas e práticas para o transplante cardíaco heterotópico através de extensos experimentos animais. O controle da temperatura corporal também se mostrou um divisor de águas: em 1953, Neptune introduziu a aplicação de hipotermia sistêmica tanto no doador quanto no receptor, visando proteger os tecidos durante o período de isquemia. Complementarmente, Webb e Howard integraram o uso de soluções ricas em potássio para a preservação otimizada dos enxertos em 1957.

O marco do primeiro transplante cardíaco ortotópico em cães foi atingido por Goldberg em 1959, na Universidade de Maryland. No mesmo período, Cass e Brock, em Londres, inovaram ao introduzir a técnica bicaval, que permitia uma anastomose mais anatômica das veias cavas. Simultaneamente, Shumway, em Stanford, aperfeiçoava o transplante ortotópico com o suporte do bypass cardiopulmonar, técnica que viria a se tornar o padrão-ouro. À medida que a compreensão sobre a rejeição imunológica avançava, Lower demonstrou em 1960 que o uso combinado de corticosteroides e azatioprina poderia elevar a sobrevida do receptor para além de seis meses.

A transição para a prática humana ocorreu em etapas dramáticas. Em 1964, Hardy realizou o primeiro xenotransplante em um ser humano utilizando um coração de chimpanzé. Porém, o dia 3 de dezembro de 1967 é reconhecido mundialmente pelo

primeiro transplante cardíaco inter-humano bem-sucedido, realizado pelo Dr. Christiaan Nethling Barnard na África do Sul. O receptor, um homem de 54 anos com cardiopatia isquêmica terminal, sobreviveu 18 dias com o órgão de uma doadora jovem vítima de atropelamento. Este evento não apenas provou a viabilidade técnica da cirurgia, mas também inaugurou uma era de progresso contínuo no manejo imunológico e cirúrgico do transplante cardíaco.

2. O PROCESSO CRÍTICO DE SELEÇÃO DO ENXERTO

O sucesso clínico do transplante e a recuperação imediata do paciente dependem intrinsecamente de uma seleção criteriosa do enxerto. Este processo envolve uma análise multifatorial que busca a compatibilidade biológica e mecânica ideal entre o doador e o receptor.

2.1 Compatibilidade imunológica: sistemas ABO e HLA

A compatibilidade sanguínea e tecidual é o primeiro filtro de segurança no transplante. Os antígenos do grupo sanguíneo ABO, localizados nas membranas dos eritrócitos e nas células endoteliais vasculares, desempenham um papel central. Em pacientes adultos, a incompatibilidade ABO desencadeia uma reação imunológica catastrófica: os anticorpos pré-formados (anti-A ou anti-B) ligam-se ao endotélio do enxerto, ativando a cascata do complemento e resultando na rejeição hiperaguda, caracterizada por trombose vascular difusa e necrose do tecido cardíaco. No entanto, devido à escassez de órgãos, protocolos modernos realizados após 2005 têm explorado transplantes ABO-incompatíveis com resultados encorajadores, desde que amparados por uma imunossupressão intensificada, não demonstrando disparidades significativas na mortalidade em relação aos casos compatíveis.

O sistema de antígenos leucocitários humanos (HLA) constitui outra barreira biológica complexa. Estas glicoproteínas, codificadas no cromossomo 6, são divididas em Classe I (HLA-A, B, C), reconhecidas pelos linfócitos T citotóxicos CD8+, e Classe II (HLA-DQ, DP, DR), identificadas pelas células T auxiliares CD4+. A produção de anticorpos anti-HLA é um fator de risco em mulheres multíparas, pacientes com transplantes prévios ou usuários de dispositivos de assistência ventricular. Embora muitos centros não exijam uma compatibilidade perfeita de HLA para o coração (ao contrário do que ocorre no transplante renal), a literatura sugere que a incompatibilidade está diretamente ligada ao aumento da incidência de vasculopatia do enxerto a longo prazo. Diante disso, o uso de terapias de indução em pacientes sensibilizados torna-se uma estratégia essencial para viabilizar o transplante e proteger o órgão.

2.2 Parametrização e ajuste do tamanho do enxerto

Um dos fatores mais determinantes para a estabilidade hemodinâmica pós-operatória é a correspondência antropométrica entre o doador e o receptor. Historicamente, esta avaliação baseava-se em medidas simplistas como peso,

altura e índice de massa corporal (IMC). No entanto, a ciência médica evoluiu para parâmetros mais precisos, como a *Predicted Heart Mass* (PHM) — que calcula a massa somada dos ventrículos — e a *Predicted Lean Body Mass* (PLBM). O PHM tem se mostrado um preditor superior de mortalidade em um ano, permitindo uma seleção mais refinada do implante.

A fisiopatologia por trás de um enxerto subdimensionado (*under-sized*) é grave: corações pequenos demais para a demanda metabólica do receptor apresentam falha cronotrópica. Para compensar o débito cardíaco insuficiente, o organismo eleva cronicamente as pressões de enchimento, o que induz estresse mecânico sobre o enxerto e compromete a sobrevivência do paciente. Em contrapartida, enxertos maiores (*over-sized*) tendem a se adaptar melhor às necessidades sistêmicas, embora existam controvérsias na literatura: enquanto alguns estudos não indicam prejuízos a curto prazo, outros sugerem uma possível elevação da mortalidade ao final de um ano devido a distúrbios de acomodação espacial e hemodinâmica.

2.3 Impacto da isquemia e mecanismos de lesão de reperfusão

O intervalo temporal compreendido entre o momento da extração do enxerto no corpo do doador e o término de sua implantação no receptor é definido como tempo isquêmico, uma variável crítica que dita não apenas a viabilidade celular imediata do órgão, mas também o prognóstico de sobrevida do paciente transplantado. O método convencional para a transferência desses órgãos baseia-se na técnica de armazenamento a frio estático, onde o coração é imerso em soluções de preservação cardioplégica em temperaturas baixas e transportado em recipientes isolantes térmicos. No entanto, a indução da hipotermia, embora necessária para reduzir a taxa metabólica, impõe agressões biológicas significativas: a baixa temperatura provoca uma redistribuição de lipídios nas membranas celulares, o que compromete a integridade estrutural das células e força um desvio metabólico da via aeróbica para a anaeróbica, resultando em um estado de estresse oxidativo agudo.

A fisiopatologia central desse processo é denominada lesão de isquemia/reperfusão. Durante a fase de hipóxia, a interrupção do suprimento de oxigênio gera um déficit crítico na produção de trifosfato de adenosina (ATP). Esta falência energética induz a disfunção dos canais iônicos de sódio e cálcio (Na+/Ca++), culminando em um acúmulo patológico de cálcio intracelular, o qual atua como gatilho para a produção exacerbada de radicais livres de oxigênio. Paralelamente, o endotélio vascular reage à isquemia secretando fatores vasoconstritores e mediadores pró-inflamatórios que amplificam o dano tecidual na área afetada. No momento da reperfusão — quando o fluxo sanguíneo é restaurado no receptor —, ocorre um influxo maciço de leucócitos, estimulados pela liberação prévia de citocinas e proteases. A tentativa de restauração da função iônica resulta em uma captação ainda maior de cálcio intracelular, provocando

inchaço mitocondrial e uma nova onda de radicais livres, o que pode levar à disfunção primária do enxerto.

Na prática clínica, o tempo isquêmico é classificado como rotineiro, quando inferior a quatro horas, ou prolongado, quando excede este limite. Investigações científicas têm buscado identificar fenótipos de doadores que confiram maior resiliência ao enxerto contra a isquemia extracorpórea. Curiosamente, estudos indicam que enxertos provenientes de doadores obesos, quando submetidos a tempos isquêmicos prolongados, apresentam uma redução na mortalidade nos primeiros 30 dias e uma menor incidência de falência do enxerto, elevando a sobrevida em um e cinco anos após o procedimento. Esta observação, contudo, não se aplica ao tempo isquêmico de rotina. A hipótese fisiopatológica para este fenômeno reside na ativação da via da leptina, que potencializa a sinalização RISK-NOS, exercendo um efeito de condicionamento isquêmico protetor sobre o miocárdio.

Além disso, a interação entre a idade e a isquemia revela nuances importantes: enxertos de doadores mais velhos expostos a intervalos isquêmicos curtos (inferiores a 120 minutos) apresentam desfechos superiores aos de doadores jovens sob as mesmas condições temporais, sugerindo uma vulnerabilidade diferencial. Observa-se também que doadores do grupo sanguíneo O podem apresentar maior suscetibilidade a lesões durante este período em comparação aos outros grupos. Visando mitigar esses riscos, dispositivos experimentais de preservação *ex vivo* não isquêmica estão sendo testados, permitindo que o coração mantenha um estado metabólico mais próximo do fisiológico fora do organismo, com resultados preliminares altamente encorajadores para o futuro da transplantação.

2.4 Fator etário na seleção do doador

A idade cronológica do doador é um dos pilares da triagem, exercendo influência direta na longevidade funcional do enxerto. Tradicionalmente, o limite superior aceito é de 60 anos, visando minimizar a mortalidade pós-transplante e assegurar que o órgão possua reserva biológica suficiente. A literatura científica estabelece uma correlação inversamente proporcional entre o avanço da idade do doador e a taxa de sobrevivência do receptor. Os mecanismos biológicos que justificam essa tendência incluem o aumento da prevalência de aterosclerose subclínica nos enxertos senescentes, maiores índices de fibrose intersticial, aumento da vulnerabilidade térmica durante a isquemia fria e a presença frequente de lesões valvares degenerativas.

Estudos retrospectivos corroboram que receptores idosos que recebem corações de doadores também em faixas etárias avançadas apresentam um impacto negativo na sobrevivência ao final do primeiro ano. Apesar disso, existe uma tendência contemporânea de expansão desses limites etários devido à escassez de órgãos. Pesquisas indicam que a sobrevivência pode ser otimizada se o tempo de isquemia for minimizado nesses enxertos "limítrofes". Quando se ajustam variáveis como histórico de tabagismo do doador, causa da morte e o uso de regimes

imunossupressores específicos (como a ciclosporina) no receptor, a disparidade estatística na mortalidade entre doadores jovens e idosos tende a diminuir. Portanto, o uso de aloenxertos de doadores mais velhos surge como uma estratégia viável para pacientes também idosos ou em condições de extrema fragilidade clínica que possuem baixa probabilidade de sobrevivência na lista de espera, proporcionando uma melhoria significativa na sua qualidade de vida.

2.5 Vigilância infecciosa e novos reservatórios de enxertos

O controle rigoroso de patógenos no doador é uma etapa inviolável para prevenir a transmissão de doenças infecciosas sistêmicas ao receptor imunossuprimido. Os protocolos de triagem em centros de excelência abrangem uma vasta gama de agentes, incluindo vírus de alta morbidade como HIV, hepatites B e C, citomegalovírus (CMV), vírus Epstein-Barr (EBV), vírus da leucemia-linfoma de células T humanas, além de patógenos virais sistêmicos como raiva, sarampo, adenovírus, enterovírus e parvovírus. A detecção de doenças relacionadas a príons, sífilis ou a presença de bacteremia ativa constitui, via de regra, uma contraindicação absoluta para a doação.

Entretanto, o advento de terapias antivirais de ação direta revolucionou o manejo de doadores positivos para o vírus da hepatite C (HCV). Atualmente, esses órgãos são considerados um novo e importante reservatório: receptores que contraem HCV via transplante apresentam excelentes resultados clínicos quando tratados precocemente com os novos medicamentos antivirais, que demonstram alta eficácia e boa tolerabilidade. Em relação à pandemia recente, dados iniciais sugerem que não há diferença estatística na mortalidade em curto prazo entre pacientes que receberam enxertos de doadores diagnosticados com COVID-19 em comparação aos casos negativos, ampliando as possibilidades de captação em cenários epidêmicos.

2.6 Implicações da causa mortis na elegibilidade do órgão

A natureza do evento que levou ao óbito do doador é um critério qualitativo essencial. As fontes primárias mais seguras provêm de vítimas de traumas cranianos isolados, como acidentes automobilísticos ou ferimentos por projéteis de arma de fogo que não comprometeram as estruturas torácicas, além de morte cerebral por anóxia ou tumores do parênquima cerebral (excetuando-se gliomas e meduloblastomas). Casos de ruptura de aneurisma cerebral exigem cautela redobrada, pois podem ser um marcador indireto de doença cardiovascular subjacente grave, demandando uma avaliação cardíaca mais exaustiva.

Casos de envenenamento por monóxido de carbono (CO) impõem riscos específicos: o CO provoca o que a literatura descreve como "lambedura" miocárdica (dano tecidual direto), o que eleva substancialmente o risco de eventos isquêmicos coronários e arritmias malignas no período pós-transplante. Outro avanço notável é a utilização crescente de transplantes de doadores após morte circulatória (DCD), em oposição ao critério exclusivo de morte cerebral. Os resultados clínicos desses procedimentos têm se mostrado comparáveis aos

tradicionais, contribuindo de forma decisiva para a redução das listas de espera e permitindo o acesso ao transplante para pacientes com maior número de comorbidades ou idade avançada.

2.7 Avaliação laboratorial e monitorização hemodinâmica do doador

O processo de morte cerebral desencadeia uma "tempestade autonômica" que resulta em instabilidade hemodinâmica profunda e distúrbios metabólicos. As diretrizes de consenso preconizam que a manutenção do doador deve visar uma pressão arterial média superior a 65 mmHg, utilizando-se a menor dose possível de agentes inotrópicos e vasopressores para evitar danos por catecolaminas. Caso a avaliação ecocardiográfica revele uma fração de ejeção inferior a 45%, recomenda-se uma reavaliação em seis horas sob otimização clínica rigorosa antes de descartar o órgão.

No âmbito bioquímico, o peptídeo natriurético tipo B N-terminal (NT-proBNP) assume papel prognóstico: valores acima de 160 pg/mL estão correlacionados a uma redução do índice cardíaco do enxerto. A dosagem de troponina apresenta resultados ambíguos na predição de falência, enquanto a elevação da procalcitonina é um marcador fidedigno de infecção sistêmica grave. Em cenários complexos, a monitorização invasiva com cateter de Swan-Ganz pode ser necessária para garantir parâmetros ideais, como pressão venosa central entre 8 e 12 mmHg e pressão capilar pulmonar abaixo de 14 mmHg. Porém, a literatura ainda debate a correlação direta entre esses valores hemodinâmicos patológicos do doador e a sobrevida real do receptor a longo prazo. Por fim, doadores com idade superior a 40 anos são submetidos à angiografia coronária; a presença de lesões obstrutivas superiores a 50% resulta na rejeição do enxerto na vasta maioria dos centros mundiais.

3. ARQUITETURA CIRÚRGICA: TÉCNICAS DE IMPLANTE

3.1 Transplante ortotópico: variantes biatrial e bicaval

A execução técnica do transplante inicia-se com a toracotomia assim que a viabilidade do enxerto é confirmada na sala operatória. O paciente é submetido ao bypass cardiopulmonar e o clampeamento da aorta é realizado. A exérese do coração nativo envolve a secção da veia cava superior na junção cavo-atrial, a divisão dos grandes vasos no nível de suas válvulas e a abertura do átrio esquerdo preservando os óstios das veias pulmonares. Simultaneamente, o enxerto é preparado com a separação dos grandes vasos e a conexão da artéria pulmonar ao átrio esquerdo, criando uma abertura anatômica receptiva.

O implante pode ser realizado através de duas metodologias principais:

1. **Técnica bicaval:** Considerada a evolução anatômica, consiste na anastomose do seio esquerdo do enxerto com o receptor, iniciando-se pelo manguito atrial esquerdo adjacente à veia pulmonar superior. A sutura é

realizada com rigor técnico para garantir a aposição das superfícies endocárdicas e reduzir o risco de eventos tromboembólicos. Seguem-se as anastomoses das veias cavas superior e inferior, com cuidado extremo para preservar o seio coronário, a artéria pulmonar e a aorta. Esta técnica está associada a menores taxas de arritmias atriais e disfunção valvar no pós-operatório.

2. **Técnica biatrial:** Nesta variante clássica, uma porção maior do átrio direito do receptor é preservada e anastomosada ao átrio do doador. A sutura inicia-se na extremidade superior da incisão atrial, prosseguindo para o septo interatrial e o diafragma. Após a conclusão das anastomoses vasculares, o paciente é colocado em posição de Trendelenburg para a retirada do ar das câmaras cardíacas, instituindo-se a estimulação elétrica temporária antes do desmame da circulação extracorpórea.

3.2 Transplante cardíaco heterotópico: indicações e execução

O transplante heterotópico, técnica menos comum, é indicado em cenários específicos de hipertensão pulmonar severa, incompatibilidade severa de tamanho (enxertos pequenos) ou como suporte circulatório temporário durante episódios de rejeição fulminante. O procedimento envolve o preparo meticuloso das veias pulmonares e das cavas, seguido pela descompressão rápida do órgão e infusão de solução cardioplégica.

No receptor, a canulação das cavas e da aorta precede as anastomoses complexas que unem o seio esquerdo do enxerto ao do receptor, além de uma comunicação aorto-aórtica término-lateral e a união da artéria pulmonar doadora ao átrio direito do paciente. Embora tecnicamente mais exigente, esta abordagem permite que o coração nativo auxilie o enxerto durante períodos de instabilidade, embora estudos demonstrem que a técnica bicaval (ortotópica) resulte em menores tempos de internação hospitalar e menor necessidade de marcapassos permanentes.

4. TRATAMENTO PÓS-OPERATÓRIO IMEDIATO NA UNIDADE DE CUIDADOS INTENSIVOS

A transição do paciente do bloco operatório para a Unidade de Cuidados Intensivos (UCI) é um momento de extrema vulnerabilidade, exigindo uma vigilância contínua e uma equipa multidisciplinar altamente qualificada. O objetivo primordial nesta fase é a estabilização hemodinâmica do receptor e a proteção da viabilidade funcional do novo enxerto.

4.1 Procedimento cirúrgico e monitorização de feridas operatórias

O transplante cardíaco ortotópico é habitualmente executado através de uma esternotomia mediana, utilizando o suporte de bypass cardiopulmonar para a exclusão do órgão nativo e implantação do enxerto. Em cenários clínicos marcados por instabilidade hemodinâmica profunda ou disfunção aguda e severa do

ventrículo direito (VD), o cirurgião pode optar por manter o esterno aberto. Esta medida visa evitar a compressão extrínseca do aloenxerto pelo gradil costal, o que poderia comprometer o débito cardíaco. O fecho definitivo é então planeado para um momento posterior, após a estabilização da volemia e da contratilidade. Além da incisão esternal, o paciente pode apresentar cicatrizes adicionais decorrentes da remoção prévia de dispositivos eletrônicos cardíacos implantáveis ou da linha de transmissão de dispositivos de assistência ventricular (DAV). É importante que todas as feridas operatórias sejam rigorosamente monitorizadas para sinais precoces de hemorragia, infeção ou deiscência tecidual, garantindo a integridade da barreira cutânea no paciente imunossuprimido.

4.2 Protocolos de monitorização hemodinâmica e acessos invasivos

Ao dar entrada na UCI, o receptor de transplante apresenta-se com múltiplos dispositivos de acesso e monitorização invasiva. A *International Society for Heart and Lung Transplantation* (ISHLT) preconiza um protocolo rigoroso que inclui a avaliação contínua de variáveis hemodinâmicas críticas. Os parâmetros essenciais abrangem a saturação periférica de oxigénio, o eletrocardiograma contínuo para detecção de arritmias, e a pressão arterial invasiva obtida via cateterismo arterial. A monitorização das pressões intracavitárias é feita através da pressão venosa central (PVC), pressão da artéria pulmonar (PAP) e pressão capilar pulmonar (PCWP). Adicionalmente, a mensuração do débito cardíaco (DC) e da saturação venosa mista de oxigênio fornece dados em tempo real sobre a oferta e consumo de oxigênio nos tecidos. Para um controle hídrico rigoroso, a inserção de um cateter vesical permite a medição precisa da produção de urina, um marcador vital da perfusão orgânica.

4.3 Farmacoterapia vasoativa e suporte inotrópico

O gerenciamento hemodinâmico pós-transplante foca na otimização da pré-carga, contratilidade e pós-carga de ambos os ventrículos. O choque vasodilatador (vasoplegia) é uma ocorrência comum após a cardiotomia, exigindo a administração cautelosa de vasopressores como a norepinefrina, fenilefrina e vasopressina para assegurar uma pressão arterial média (PAM) adequada à perfusão. Em casos de vasoplegia refratária, o uso de azul de metileno pode ser considerado como terapia de resgate. O suporte inotrópico, tipicamente iniciado ainda no bloco operatório após o desmame do bypass, visa tratar disfunções do enxerto ou quadros de choque cardiogênico. Agentes como a epinefrina, dopamina, milrinona e dobutamina são os mais frequentemente empregados. Caso o paciente tenha iniciado vasodilatadores pulmonares inalatórios durante a cirurgia, estes devem ser mantidos por vários dias para mitigar a resistência vascular pulmonar e proteger o ventrículo direito.

4.4 Suporte circulatório mecânico e estratégias de desmame

Embora a maioria dos pacientes estabilize com suporte farmacológico, uma percentagem requer suporte circulatório mecânico (SCM) na UCI. Dispositivos como o balão intra-aórtico (BIA), presentes antes do transplante, geralmente não

são removidos no bloco operatório devido ao risco elevado de hemorragia associado à heparinização e à coagulopatia pós-operatória. Estes são retirados na UCI apenas após a correção dos distúrbios de coagulação e evidência de estabilidade hemodinâmica. O suporte mais agressivo, como a Oxigenação por Membrana Extracorpórea (ECMO) ou DAV temporários, pode ser instituído de urgência caso o paciente apresente disfunção ventricular profunda ou instabilidade refratária à terapia farmacológica máxima.

4.5 Manejo da ventilação mecânica e proteção do ventrículo direito

O manejo respiratório inicial baseia-se na ventilação mecânica invasiva. Os objetivos primordiais são a prevenção da hipóxia, hipercarbia e acidose, estados que elevam a pressão da artéria pulmonar e exacerbam a disfunção do ventrículo direito do enxerto. Devem ser evitadas pressões inspiratórias excessivas e a auto-PEEP (pressão expiratória final positiva intrínseca), uma vez que estas podem prejudicar o retorno venoso e o débito cardíaco. Em pacientes com estabilidade hemodinâmica satisfatória, o protocolo de desmame ventilatório e extubação deve ser iniciado precocemente, idealmente nos primeiros dois dias de pós-operatório.

4.6 Dinâmica do volume intravascular e função renal

O estado volêmico no período pós-transplante é influenciado por múltiplos fatores pré e intraoperatórios. Pacientes podem transitar de estados de sobrecarga bruta por insuficiência cardíaca descompensada para estados de euvolemia relativa, especialmente se portadores de DAV prévios. No período perioperatório, ocorrem mudanças drásticas de fluidos resultantes da ultrafiltração durante o bypass, perdas hemorrágicas e reposições volêmicas. A avaliação contínua via PVC, PAP ou ecocardiografia é essencial para manter a euvolemia e evitar a sobrecarga de volume do VD. Uma complicação frequente é a lesão renal aguda pós-operatória, que prejudica a diurese espontânea. Nestes casos, a instituição precoce de ultrafiltração ou terapia de substituição renal (RRT) é necessária para prevenir a anasarca e o edema pulmonar.

5. COMPLICAÇÕES PÓS-TRANSPLANTE PRECOCES

5.1 Rejeição hiperaguda: diagnóstico e intervenção de urgência

A rejeição hiperaguda é uma complicação dramática que ocorre imediatamente após a reperfusão do enxerto, sendo mediada por anticorpos pré-formados no receptor contra antígenos do doador. Caracteriza-se por uma falência funcional súbita e massiva do aloenxerto. O tratamento exige uma resposta imediata: suporte inotrópico agressivo, vasopressores e, frequentemente, o início de SCM (ECMO ou DAV). Simultaneamente, institui-se uma imunossupressão em doses elevadas, incluindo corticosteroides intravenosos, terapia de indução citolítica, antimetabólitos e inibidores de calcineurina. Procedimentos como a plasmaférese e a administração de imunoglobulina intravenosa (IVIG) são realizados para remover e inativar os anticorpos circulantes. O diagnóstico é confirmado por

biópsia endomiocárdica realizada de urgência. Embora o retransplante possa ser uma opção, este associa-se a taxas de mortalidade muito elevadas neste cenário.

5.2 Gestão de hemorragias e choque hemorrágico

A instabilidade hemodinâmica precoce está frequentemente enraizada no choque hemorrágico. É vital a monitorização contínua do débito pelos tubos torácicos, estando atento a sinais como hipotensão associada a PVC e débito cardíaco baixos. A ecocardiografia pode mostrar ventrículos subpreenchidos com dimensões reduzidas das câmaras. O protocolo transfusional exige hemocomponentes leucodepletados e negativos para citomegalovírus (CMV) em receptores seronegativos. A reversão da anticoagulação com protamina e o uso de antifibrinolíticos, como o ácido tranexâmico, são fundamentais no controle da hemorragia maciça.

5.3 Tamponamento cardíaco: desafios diagnósticos no transplantado

A apresentação clássica do tamponamento pode ser atípica ou mascarada no receptor de transplante. Sintomas como taquicardia e equalização de pressões podem não ocorrer, e a hipotensão com PVC elevada pode ser confundida com falha do VD ou disfunção primária do enxerto. A ecocardiografia transesofágica (ETE) é a ferramenta de eleição, uma vez que a janela transtorácica é frequentemente limitada no pós-operatório imediato. A imagem pode revelar coleções hemáticas localizadas que comprimem câmaras específicas, diferindo do padrão circular do derrame pericárdico comum. O diagnóstico de tamponamento por ETE em pacientes instáveis impõe uma exploração cirúrgica de emergência.

6. DISFUNÇÃO PRIMÁRIA DO ENXERTO (PGD)

6.1 Definição, classificação e fatores de risco

A disfunção primária do enxerto (PGD) é definida como a falência funcional do aloenxerto nas primeiras 24 horas pós-transplante, sem uma causa externa óbvia. É categorizada em PGD-LV (que inclui falha biventricular ou isolada do ventrículo esquerdo) e PGD-RV (falha isolada do ventrículo direito). A falha biventricular e a isolada do RV são as apresentações mais prevalentes. A gravidade da PGD-LV é estratificada de leve a grave com base no suporte inotrópico e na dependência de SCM, enquanto a PGD-RV baseia-se na instabilidade hemodinâmica na ausência de pressões elevadas à esquerda.

A incidência da PGD varia significativamente (2% a 36%), em parte devido à evolução histórica das definições de consenso da ISHLT. Esta condição é uma das principais causas de mortalidade pós-operatória precoce, com taxas de óbito aos 30 dias que podem chegar aos 80% em casos severos. Os fatores de risco abrangem características do doador (idade, causa da morte, tempo de isquemia prolongado), do receptor (idade avançada, cirurgias cardíacas prévias, disfunção renal) e do

procedimento (incompatibilidade de tamanho). A pontuação RADIAL é utilizada para prever o risco, atribuindo pontos a critérios como pressão atrial direita elevada, idade do receptor/doador e tempo de isquemia superior a 240 minutos. O manejo envolve a otimização farmacológica e, se necessário, o suporte precoce com SCM, reservando o retransplante para casos sem recuperação após vários dias de suporte mecânico.

6.6 Falha ventricular direita: fisiopatologia e classificação no pós-transplante

A falência do ventrículo direito (VD) representa uma das complicações mais críticas no período pós-operatório imediato do transplante cardíaco. Quando esta disfunção ocorre nas primeiras 24 horas após o procedimento, sem que uma causa extrínseca ou secundária seja identificada, ela é formalmente classificada como disfunção primária do enxerto do ventrículo direito (PGD-RV). No entanto, a literatura médica ressalta que a falha ventricular direita (RVF) é frequentemente um fenómeno secundário, enraizado em condições pré-existentes ou intercorrências cirúrgicas, como a hipertensão pulmonar severa do receptor, episódios de isquemia miocárdica aguda ou arritmias persistentes. A gestão desta condição exige um entendimento profundo da transição do enxerto para o novo ambiente hemodinâmico.

6.7 Mapeamento de fatores de risco para a disfunção do ventrículo direito

A vulnerabilidade do VD no cenário do transplante é multifatorial. A perfusão inadequada desta câmara pode advir de eventos técnicos, como a ocorrência de êmbolos aéreos na artéria coronária direita durante a reperfusão, ou de uma proteção miocárdica insuficiente durante o período de bypass. Além disso, o VD do doador é submetido a estressores específicos da transplantação, incluindo o tempo de isquemia fria prolongado, a lesão de isquemia/reperfusão, obstruções mecânicas na anastomose da artéria pulmonar e a já discutida incompatibilidade de tamanho entre doador e receptor.

Um dos maiores desafios reside na adaptação do VD a níveis elevados de pressão. Muitos receptores apresentam hipertensão pulmonar pré-transplante de longa data. O ventrículo direito do enxerto, habituado a ejetar contra pressões pulmonares fisiológicas e baixas no doador, vê-se subitamente obrigado a trabalhar contra uma pós-carga elevada no corpo do receptor. Este desequilíbrio é exacerbado por estados de hipercarbia, hipóxia ou acidose, além de reações adversas à protamina, que elevam ainda mais a pressão arterial pulmonar (PAP). O VD, sendo uma câmara de paredes finas, exibe extrema sensibilidade a variações agudas de volume e pressão, o que conduz à dilatação cavitária, redução da contratilidade e ao desenvolvimento de regurgitação tricúspide (RT) funcional. No pós-operatório, esta lesão pode ser perpetuada por hipotensão refratária decorrente de choque vasodilatador e pela perda volêmica contínua.

6.8 Protocolos de diagnóstico e ferramentas ecocardiográficas

A suspeita clínica de RVF deve ser imediata em um paciente com instabilidade hemodinâmica caracterizada por uma pressão venosa central (PVC) elevada, associada a uma redução do débito cardíaco (DC) e a pressões capilares pulmonares (PCWP) normais. A ecocardiografia, particularmente a transesofágica (ETE), consolida-se como referência para o diagnóstico. Esta ferramenta permite a avaliação qualitativa do movimento da parede do VD e a mensuração quantitativa de parâmetros funcionais. A dilatação do anel tricúspide e a severidade da RT são visualizadas através do Doppler de fluxo colorido. Sinais patognomônicos incluem o desvio do septo interventricular para a esquerda e a deformação do ventrículo esquerdo (VE) em "formato de D", indicando sobrecarga de pressão e volume do lado direito.

6.9 Estratégias de profilaxia e abordagem terapêutica

A profilaxia contra a RVF é instituída ainda no bloco operatório e mantida de forma rigorosa nos dias subsequentes. A gestão hídrica é o pilar central, visando o equilíbrio estrito: deve-se evitar tanto a hipovolemia quanto a hipervolemia do VD através de diurese agressiva e administração criteriosa de fluidos e hemoderivados. Configurações ventilatórias agressivas com pressões inspiratórias elevadas devem ser evitadas para não prejudicar o retorno venoso. O suporte inotrópico é garantido com infusões de epinefrina, dobutamina ou milrinona, enquanto os vasopressores são titulados para assegurar a pressão arterial média. A correção da hipocalcemia é mandatória para preservar a contratilidade.

Para reduzir a pós-carga do VD, utilizam-se vasodilatadores pulmonares inalatórios. O óxido nítrico inalatório (iNO) promove o relaxamento do músculo liso vascular, embora exija monitorização para evitar a metemoglobinemia. O epoprostenol e o iloprost são alternativas eficazes, embora possam interferir na agregação plaquetária e aumentar o risco hemorrágico. Importante notar que o epoprostenol é contraindicado em casos de disfunção grave do VE devido ao aumento do risco de mortalidade. Todos estes agentes visam a redução da PAP e o incremento do DC. Caso a RVF se torne refratária, o suporte circulatório mecânico com BIA, RVAD temporário ou ECMO deve ser implementado de imediato.

7. ARRITMIAS NO CORAÇÃO TRANSPLANTADO: MECANISMOS E MANEJO

As perturbações do ritmo cardíaco no receptor de transplante são fenômenos multifatoriais, influenciados pela denervação do órgão, pela técnica cirúrgica e pela presença de complicações imunológicas ou vasculares.

7.1 Fisiologia do coração desnervado e impacto da técnica cirúrgica

O coração transplantado é um órgão desnervado, o que significa que perdeu as suas conexões autônomas normais. Como resultado, não exibe o comportamento habitual em resposta a estímulos fisiológicos ou medicamentosos. A ausência de

controlo parassimpático via nervo vago resulta numa frequência cardíaca de repouso intrinsecamente mais elevada, situando-se entre os 90 e 100 batimentos por minuto. Crucialmente, esta desnervação impede que o paciente sinta angina de peito em episódios de isquemia, devido à perda da sinalização aferente sensitiva. Embora a reinervação parcial possa ocorrer anos após o procedimento, este é um processo variável e nem sempre funcional.

A técnica cirúrgica desempenha um papel determinante na génese das arritmias. Na técnica biatrial, a anastomose de porções dos átrios do receptor e do doador cria uma linha de sutura que pode lesar o nó sinoatrial. Esta abordagem está associada a uma maior incidência de arritmias atriais e bradiarritmias que exigem, frequentemente, a implantação de marcapassos permanentes, resultando numa mortalidade ligeiramente superior quando comparada à técnica bicaval. Atualmente, o uso da técnica bicaval tem crescido devido à sua maior preservação anatómica e menor risco rítmico.

7.2 Arritmias atriais e ventriculares: significado clínico

As arritmias atriais, como a fibrilação atrial (FA) e o flutter atrial (AFL), constituem as perturbações mais comuns no período pós-transplante. A FA manifesta-se tipicamente nas primeiras duas semanas, enquanto o AFL tende a surgir após este período. É importante reconhecer que a ocorrência de FA ou AFL sustentada está frequentemente ligada a processos de rejeição aguda ou ao desenvolvimento de vasculopatia do aloenxerto cardíaco (CAV), exigindo uma investigação exaustiva.

Embora menos frequentes, as arritmias ventriculares são marcadores de gravidade e associam-se a uma elevada mortalidade. A taquicardia ventricular (TV) surgindo anos após o transplante é um sinal de alerta para a presença de CAV severa. As diretrizes da ISHLT recomendam a realização de angiografia coronária e biópsia endomiocárdica imediata nestes pacientes, devendo-se considerar o implante de CDI em casos selecionados.

8. FUNDAMENTOS DA TERAPIA IMUNOSSUPRESSORA

A imunossupressão é a base que permite a sobrevivência do enxerto, neutralizando a resposta imunológica do receptor contra o órgão "estranho". A rejeição pode ocorrer em qualquer fase, desde o tipo hiperagudo imediato até à forma crônica manifestada pela CAV. Os regimes terapêuticos visam primordialmente inibir a proliferação e função das células T, embora esta proteção venha acompanhada de riscos elevados de infeção e neoplasias. A terapia é dividida em três fases: indução, manutenção e tratamento de episódios de rejeição.

8.1 Terapia de indução: indicações e controvérsias

A terapia de indução consiste na administração de agentes imunossupressores potentes no período perioperatório imediato. O seu objetivo é reduzir a incidência de rejeição aguda precoce e retardar a progressão da CAV. Contudo, o seu uso

permanece controverso, uma vez que não foi demonstrado um benefício claro de sobrevida global em todos os pacientes. A ISHLT não recomenda o uso rotineiro, reservando esta estratégia para pacientes com alto risco de rejeição (pacientes sensibilizados ou multíparas) ou para aqueles com insuficiência renal, permitindo adiar o início de fármacos nefrotóxicos. Atualmente, cerca de metade dos transplantados recebe esta modalidade terapêutica.

8.2 Arsenal farmacológico e eficácia da indução

Utilizam-se duas classes principais de fármacos na indução: agentes depletores de células T, como a globulina antitimócito (ATG) — um anticorpo policlonal que induz a morte celular por citólise — e o alemtuzumabe, que atinge linfócitos T e B via CD52. A segunda classe inclui os antagonistas do receptor de interleucina-2 (IL-2 RA), como o basiliximabe, que inibe a proliferação linfocitária. A ATG está associada a complicações como a síndrome de libertação de citocinas e a um maior risco infeccioso em comparação ao basiliximabe, que é geralmente melhor tolerado.

A eficácia comparativa entre estes agentes ainda é alvo de debate, com dados científicos mistos. Enquanto algumas análises do registro ISHLT sugerem uma vantagem de sobrevida a 5 e 10 anos com o uso de ATG sobre o basiliximabe, outros estudos falharam em demonstrar diferenças significativas.

8.3 Protocolos de manutenção e gestão de longo prazo

A fase de manutenção visa a prevenção contínua da rejeição aguda. A estratégia padrão envolve uma abordagem agressiva inicial com redução gradual da intensidade. Mais de 80% dos centros utilizam o regime de "terapia tripla" composto por tacrolimus (um inibidor da calcineurina), micofenolato mofetil (um antimetabólito) e prednisona, por ser esta a combinação mais eficaz.

Os inibidores da calcineurina (CNIs), como o tacrolimus e a ciclosporina, atuam inibindo a transcrição da IL-2. O tacrolimus é o agente preferencial, associando-se a menores taxas de rejeição e a efeitos colaterais mais toleráveis, embora apresente um risco elevado de diabetes mellitus. A monitorização dos níveis séricos é indispensável para evitar toxicidade e garantir a eficácia.

8.5 Antimetabólitos: inibição da síntese de purinas e proliferação linfocitária

Os antimetabólitos constituem o segundo braço da terapia tripla de manutenção, atuando de forma sinérgica com os inibidores da calcineurina (CNIs). A azatioprina e o micofenolato de mofetil (MMF) são os principais agentes desta classe, exercendo a sua função através da interferência direta na síntese *de novo* de purinas e, consequentemente, na replicação do ADN celular. Este mecanismo é particularmente eficaz contra os linfócitos T e B, uma vez que estas células dependem quase exclusivamente da via *de novo* para a sua proliferação, ao contrário de outras células que possuem vias de resgate.

Historicamente, a azatioprina foi o padrão de tratamento, mas o MMF consolidou-se como o agente de eleição na prática contemporânea. Estudos clínicos

demonstraram que o MMF está associado a uma incidência significativamente menor de episódios de rejeição aguda e a uma melhoria nas taxas de sobrevida global quando comparado com a azatioprina. No entanto, o seu uso exige monitorização para efeitos adversos gastrointestinais e hematológicos, como a leucopenia.

8.6 Corticosteroides: modulação inflamatória e protocolos de desmame

Os corticosteroides representam o terceiro componente fundamental da terapia de manutenção. Estes fármacos operam através de múltiplos e complexos mecanismos genômicos e não gnômicos para induzir uma resposta anti-inflamatória e imunossupressora profunda. Atuam na estabilização de membranas lisossômicas, inibição da quimiotaxia de neutrófilos e redução da produção de citocinas pró-inflamatórias.

O protocolo de administração inicia-se com doses muito elevadas no período intraoperatório, visando atenuar a resposta imune imediata do receptor ao enxerto. Nos dias subsequentes, inicia-se uma redução progressiva e agressiva da dosagem. Devido ao seu extenso perfil de efeitos secundários — que inclui hipertensão arterial, diabetes mellitus, osteoporose e atrasos na cicatrização de feridas —, a diretriz atual da ISHLT recomenda que, em pacientes com baixo risco de rejeição, se procure o desmame completo dos esteroides para minimizar a toxicidade a longo prazo.

8.7 Inibidores do sinal de proliferação (PSIs): o papel do mTOR

A quarta classe de imunossupressores, os inibidores do sinal de proliferação (PSIs), como o sirolimus e o everolimus, oferece uma via alternativa de bloqueio imunitário. O seu mecanismo de ação baseia-se na interferência com a proteína mTOR (*mammalian target of rapamycin*), o que resulta na interrupção do ciclo celular e na consequente diminuição da proliferação de linfócitos T e B.

Embora potentes, os PSIs não são recomendados como terapia de manutenção inicial nos primeiros seis meses após o transplante ortotópico, devido a preocupações com a cicatrização de feridas e maiores taxas de rejeição aguda precoce. Contudo, revelam-se extremamente úteis em fases posteriores, especialmente em pacientes que desenvolvem disfunção renal induzida por CNIs. A transição de um regime baseado em CNI para um baseado em PSI, ou a redução da dose de CNI após a introdução de um PSI, pode promover melhorias significativas na função renal, embora a manutenção desse benefício a longo prazo seja variável.

9. FISIOPATOLOGIA E VIGILÂNCIA DA REJEIÇÃO AGUDA

A rejeição aguda permanece como um dos principais determinantes da mortalidade no período pós-transplante, sendo responsável por cerca de 12% dos óbitos entre o primeiro e o terceiro ano após o procedimento. A gravidade e a

frequência dos episódios de rejeição correlacionam-se diretamente com uma diminuição da sobrevida do enxerto e do paciente. Observa-se que receptores mais jovens (18 a 29 anos) apresentam maior vulnerabilidade a mortes por rejeição aguda, risco que decresce com o aumento da idade.

A vigilância de rotina é fundamental e baseia-se na realização frequente de biópsias endomiocárdicas (EMB) no período inicial, com o espaçamento gradual dos intervalos caso não sejam detectadas anomalias. A EMB é o padrão-ouro para diferenciar os tipos de rejeição, que podem manifestar-se como rejeição celular aguda (RCA), rejeição mediada por anticorpos (RAM) ou um padrão misto.

10. REJEIÇÃO CELULAR AGUDA (RCA): MECANISMOS E TRATAMENTO

A maioria dos episódios de rejeição enquadra-se na categoria celular. Este processo é mediado predominantemente por células T e caracteriza-se histologicamente pela infiltração do miocárdio por células inflamatórias, incluindo linfócitos, macrófagos e, por vezes, eosinófilos. Esta infiltração culmina na necrose dos miócitos, um dano que pode ser visualizado e graduado através do tecido obtido por EMB.

10.1 Protocolos terapêuticos na RCA

As diretrizes da ISHLT estipulam que todos os pacientes com RCA sintomática devem ser hospitalizados, independentemente do grau histológico de rejeição. Pacientes com instabilidade hemodinâmica exigem admissão em UCI e suporte inotrópico ou circulatório mecânico. A terapia de primeira linha consiste na administração de pulsos de corticosteroides intravenosos em doses elevadas. Em casos de instabilidade hemodinâmica ou ausência de resposta clínica aos esteroides em 12 a 24 horas, adiciona-se a globulina antitimócito (ATG). Durante este período de imunossupressão intensificada, é essencial reforçar a profilaxia antimicrobiana contra infecções oportunistas. A eficácia do tratamento é confirmada por EMB de acompanhamento após 1 a 2 semanas e por monitorização ecocardiográfica serial.

11. REJEIÇÃO MEDIADA POR ANTICORPOS (RAM/AMR)

A rejeição mediada por anticorpos (RAM) representa uma forma complexa e agressiva de rejeição, iniciada por anticorpos (frequentemente específicos do doador - DSA) que atacam o endotélio capilar do aloenxerto. Este ataque ativa a cascata do complemento, desencadeando lesões vasculares, processos de coagulação local e morte tecidual. Clinicamente, a RAM manifesta-se por uma disfunção severa do enxerto que exige suporte inotrópico ou mecânico, sendo confirmada por achados imunopatológicos (como a deposição de C4d) e histológicos na EMB.

11.2 Incidência, fatores de risco e prognóstico

A incidência de RAM é mais difícil de precisar do que a de RCA, variando entre 10% e 40% conforme os critérios diagnósticos de cada centro. Fatores de risco conhecidos incluem o sexo feminino (especialmente mulheres multíparas), soropositividade para CMV, histórico de transplantes anteriores, uso de DAV pré-transplante e a presença de anticorpos anti-HLA circulantes. Existe uma correlação significativa entre episódios graves de RCA e o desenvolvimento posterior de RAM, sugerindo que o dano celular pode facilitar a sensibilização humoral.

11.4 Abordagem terapêutica na RAM

Devido ao elevado risco de vasculopatia coronária e mortalidade, a tendência atual é tratar todos os casos de RAM, mesmo os assintomáticos. O protocolo da ISHLT exige uma imunossupressão agressiva com corticosteroides IV e terapia citolítica. A remoção ou inativação dos anticorpos é tentada através de plasmaférese e administração de imunoglobulina intravenosa (IVIG). Em casos refratários, pode utilizar-se o rituximabe (anticorpo anti-CD20) para atingir as células B. Se o tratamento falhar em restaurar a função do enxerto, o retransplante pode ser considerado, embora os resultados globais nesta modalidade de urgência sejam pouco promissores.

REFERÊNCIAS

1. Demiralp G, Arrigo RT, Cassara C, Johnson MR. Heart Transplantation-Postoperative Considerations. Crit Care Clin. 2024;40:137–57.

2. Stolf NAG. History of Heart Transplantation: A Hard and Glorious Journey. Braz J Cardiovasc Surg. 2017;32:423–7.

3. DeFilippis EM, Kransdorf EP, Jaiswal A, Zhang X, Patel J, Kobashigawa JA, et al. Detection and management of HLA sensitization in candidates for adult heart transplantation. J Heart Lung Transplant. 2023;42:409–22.

4. Bergenfeldt H, Andersson B, Bucin D, Stehlik J, Edwards L, Radegran G, et al. Outcomes after ABO-incompatible heart transplantation in adults: A registry study. J Heart Lung Transplant. 2015;34:892–8.

5. Firoz A, Geier S, Yanagida R, Hamad E, Rakita V, Zhao H, et al. Heart Transplant Human Leukocyte Antigen Matching in the Modern Era. J Card Fail. 2023; Epub ahead of print.

6. Gavroy B, Timmermans T, Van Caenegem O, Mastrobuoni S, Jacquet L, Latinne D, et al. Significance of HLA matching and anti-HLA antibodies in heart transplant patients receiving induction therapy? Transpl Immunol. 2022;75:101706.

7. Tatum R, Briasoulis A, Tchantchaleishvili V, Massey HT. Evaluation of donor heart for transplantation. Heart Fail Rev. 2022;27:1819–27.

8. Guglin M, Kozaily E, Kittleson MM. Choosing wisely: Incorporating appropriate donor-recipient size matching in heart transplantation. Heart Fail Rev. 2023;28:967–75.

9. Kransdorf EP, Kittleson MM, Benck LR, Patel JK, Chung JS, Esmailian F, et al. Predicted heart mass is the optimal metric for size match in heart transplantation. J Heart Lung Transplant. 2019;38:156–65.

10. Miller RJH, Hedman K, Amsallem M, Tulu Z, Kent W, Fatehi-Hassanabad A, et al. Donor and Recipient Size Matching in Heart Transplantation With Predicted Heart and Lean Body Mass. Semin Thorac Cardiovasc Surg. 2022;34:158–67.

11. Kasturi S, Kumaran T, Shetty V, Punnen J, Subramanya S, Raghuraman B, et al. Oversized donor heart transplantation-clinical experience with an underestimated problem. Indian J Thorac Cardiovasc Surg. 2021;37:631–8.

12. Khush KK, Cherikh WS, Chambers DC, Harhay MO, Hayes D Jr, Hsich E, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-sixth adult heart transplantation report—2019; focus theme: Donor and recipient size match. J Heart Lung Transplant. 2019;38:1056–66.

13. Pradegan N, Gallo M, Fabozzo A, Toscano G, Tarzia V, Gerosa G. Nonischemic Donor Heart Preservation: New Milestone in Heart Transplantation History. ASAIO J. 2023;69:725–33.

14. Kim ST, Helmers MR, Iyengar A, Han JJ, Patrick WL, Weingarten N, et al. Interaction between donor obesity and prolonged donor ischemic time in heart transplantation. J Cardiol. 2022;80:351–7.

15. Reich HJ, Kobashigawa JA, Aintablian T, Ramzy D, Kittleson MM, Esmailian F. Effects of Older Donor Age and Cold Ischemic Time on Long-Term Outcomes of Heart Transplantation. Tex Heart Inst J. 2018;45:17–22.

16. Tang PC, Wu X, Zhang M, Likosky D, Haft JW, Lei I, et al. Determining optimal donor heart ischemic times in adult cardiac transplantation. J Card Surg. 2022;37:2042–50.

17. Nilsson J, Jernryd V, Qin G, Paskevicius A, Metzsch C, Sjoberg T, et al. A nonrandomized open-label phase 2 trial of nonischemic heart preservation for human heart transplantation. Nat Commun. 2020;11:2976.

18. Liu J, Yang BQ, Itoh A, Masood MF, Hartupee JC, Schilling JD. Impact of New UNOS Allocation Criteria on Heart Transplant Practices and Outcomes. Transplant Direct. 2021;7:e642.

19. Immohr MB, Aubin H, Westenfeld R, Erbel-Khurtsidze S, Tudorache I, Akhyari P, et al. Heart Transplantation of the Elderly-Old Donors for Old Recipients: Can We Still Achieve Acceptable Results? J Clin Med. 2022;11:929.

20. Roig E, Almenar L, Crespo-Leiro M, Segovia J, Mirabet S, Delgado J, et al. Heart transplantation using allografts from older donors: Multicenter study results. J Heart Lung Transplant. 2015;34:790–6.

21. Prieto D, Correia P, Baptista M, Antunes MJ. Outcome after heart transplantation from older donor age: Expanding the donor pool. Eur J Cardiothorac Surg. 2015;47:672–8.

22. Siddiqi HK, Schlendorf KH. Hepatitis C Positive Organ Donation in Heart Transplantation. Curr Transplant Rep. 2021;8:359–67.

23. Kim ST, Iyengar A, Helmers MR, Weingarten N, Rekhtman D, Song C, et al. Outcomes of COVID-19-Positive Donor Heart Transplantation in the United States. J Am Heart Assoc. 2023;12:e029178.

24. Gernhofer YK, Bui QM, Powell JJ, Perez PM, Jones J, Batchinsky AI, et al. Heart transplantation from donation after circulatory death: Impact on waitlist time and transplant rate. Am J Transplant. 2023;23:1241–55.

25. Urban M, Moody M, Lyden E, Kinen L, Castleberry AW, Siddique A, et al. Impact of donation after circulatory death heart transplantation on waitlist outcomes and transplantation activity. Clin Transplant. 2023;37:e14942.

26. Fu S, Inampudi C, Ramu B, Gregoski MJ, Atkins J, Jackson GR, et al. Impact of Donor Hemodynamics on Recipient Survival in Heart Transplantation. J Card Fail. 2023;29:1288–95.

27. Maning J, Blumer V, Hernandez G, Acuna E, Li H, Chaparro S V. Bicaval vs biatrial anastomosis techniques in orthotopic heart transplantation: An updated analysis of the UNOS database. J Card Surg. 2020;35:2242–7.

28. Costanzo MR, Dipchand A, Starling R, et al. The International society of heart and lung transplantation guidelines for the care of heart transplant recipients. J Heart Lung Transpl 2010;29(8):914e56.

29. Chandraratna PA, Mohar DS, Sidarous PF. Role of echocardiography in the treatment of cardiac tamponade. Echocardiography 2014;31(7):899e910.

30. Lancellotti P, Price S, Edvardsen T, et al. The use of echocardiography in acute cardiovascular care: recommendations of the European Association of Cardiovascular Imaging and the acute cardiovascular care association. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2015;16(2):119e46.

31. Kobashigawa J, Zuckermann A, Macdonald P, et al. Report from a consensus conference on primary graft dysfunction after cardiac transplantation. J Heart Lung Transpl 2014;33(4):327e40.

32. Segovia J, Cosio MD, Barcelo JM, et al. RADIAL: a novel primary graft failure risk score in heart transplantation. J Heart Lung Transpl 2011;30(6):644e51.

33. Cosio Carmena MD, Gomez Bueno M, Almenar L, et al. Primary graft failure after heart transplantation: characteristics in a contemporary cohort and performance of the RADIAL risk score. J Heart Lung Transpl 2013;32(12):1187e95.

34. Russo MJ, Iribarne A, Hong KN, et al. Factors associated with primary graft failure after heart transplantation. Transplantation 2010;90(4):444e50.

35. Kwon MH,Wong SY, Ardehali A, et al. Primary graft dysfunction does not lead to increased cardiac allograft vasculopathy in surviving patients. J Thorac Cardiovasc Surg 2013;145(3):869e73.

36. Harjola VP, Mebazaa A, Celutkiene J, et al. Contemporary management of acute right ventricular failure: a statement from the heart failure association and the working group on pulmonary circulation and right ventricular function of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail 2016;18(3):226e41.

37. Haddad F, Couture P, Tousignant C, et al. The right ventricle in cardiac surgery, a perioperative perspective: II. Pathophysiology, clinical importance, and management. Anesth Analg 2009;108(2):422e33.

38. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. J Am Soc Echocardiogr 2010;23(7):685e713.

39. Khan TA, Schnickel G, Ross D, et al. A prospective, randomized, crossover pilot study of inhaled nitric oxide versus inhaled prostacyclin in heart transplant and lung transplant recipients. J Thorac Cardiovasc Surg 2009;138(6):1417e24.

40. Califf RM, Adams KF, McKenna WJ, et al. A randomized controlled trial of epoprostenol therapy for severe congestive heart failure: the Flolan International Randomized Survival Trial (FIRST). Am Heart J 1997;134(1):44e54.

41. Cantillon DJ, Tarakji KG, Hu T, et al. Long-term outcomes and clinical predictors for pacemaker-requiring bradyarrhythmias after cardiac transplantation: analysis of the UNOS/OPTN cardiac transplant database. Heart Rhythm 2010;7(11):1567e71.

42. Davies RR, Russo MJ, Morgan JA, et al. Standard versus bicaval techniques for orthotopic heart transplantation: an analysis of the United Network for Organ Sharing database. J Thorac Cardiovasc Surg 2010;140(3). 700-8, 8 e1e2.

43. Vaseghi M, Boyle NG, Kedia R, et al. Supraventricular tachycardia after orthotopic cardiac transplantation. J Am Coll Cardiol 2008;51(23):2241e9.

44. Khan M, Kalahasti V, Rajagopal V, et al. Incidence of atrial fibrillation in heart transplant patients: long-term follow-up. J Cardiovasc Electrophysiol 2006;17(8):827e31.

45. Ahmari SA, Bunch TJ, Chandra A, et al. Prevalence, pathophysiology, and clinical significance of post-heart transplant atrial fibrillation and atrial flutter. J Heart Lung Transpl 2006;25(1):53e60.

46. Dasari TW, Pavlovic-Surjancev B, Patel N, et al. Incidence, risk factors, and clinical outcomes of atrial fibrillation and atrial flutter after heart transplantation. Am J Cardiol 2010;106(5):737e41.

47. Chang HY, Lo LW, Feng AN, et al. Long-term follow-up of arrhythmia characteristics and clinical outcomes in heart transplant patients. Transpl Proc 2013;45(1):369e75.

48. Thajudeen A, Stecker EC, Shehata M, et al. Arrhythmias after heart transplantation: mechanisms and management. J Am Heart Assoc 2012;1(2), e001461.

49. Stewart S, Winters GL, Fishbein MC, et al. Revision of the 1990 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart rejection. J Heart Lung Transpl 2005;24(11):1710e20.

50. Lindenfeld J, Miller GG, Shakar SF, et al. Drug therapy in the heart transplant recipient: part I: cardiac rejection and immunosuppressive drugs. Circulation 2004;110(24):3734e40.

51. Lindenfeld J, Miller GG, Shakar SF, et al. Drug therapy in the heart transplant recipient: part II: immunosuppressive drugs. Circulation 2004;110(25):3858e65.

52.Emin A, Rogers CA, Thekkudan J, et al. Antithymocyte globulin induction therapy for adult heart transplantation: a UK National study. J Heart Lung Transpl 2011;30(7):770e7.

53. Penninga L, Moller CH, Gustafsson F, et al. Immunosuppressive T-cell antibody induction for heart transplant recipients. Cochrane Database Syst Rev 2013;(12), CD008842.

54. Azarbal B, Cheng R, Vanichsarn C, et al. Induction therapy with antithymocyte globulin in patients undergoing cardiac transplantation is associated with decreased coronary plaque progression as assessed by intravascular ultrasound. Circ Heart Fail 2016;9(1), e002252.

55. Ensor CR, Cahoon Jr WD, Hess ML, et al. Induction immunosuppression for orthotopic heart transplantation: a review. Prog Transpl 2009;19(4):333e41. quiz 42.

56. Chang DH, Kittleson MM, Kobashigawa JA. Immunosuppression following heart transplantation: prospects and challenges. Immunotherapy 2014;6(2):181e94.

57. Ansari D, Lund LH, Stehlik J, et al. Induction with anti-thymocyte globulin in heart transplantation is associated with better long-term survival compared with basiliximab. J Heart Lung Transpl 2015;34(10):1283e91.

58. Whitson BA, Kilic A, Lehman A, et al. Impact of induction immunosuppression on survival in heart transplant recipients: a contemporary analysis of agents. Clin Transpl 2015;29(1):9e17.

59. Haddad M, Alghofaili FS, Fergusson DA, et al. Induction immunosuppression after heart transplantation: monoclonal vs. polyclonal antithymoglobulins. Is there a difference? Interact Cardiovasc Thorac Surg 2005;4(5):415e9.

60. Teebken OE, Struber M, Harringer W, et al. Primary immunosuppression with tacrolimus and mycophenolate mofetil versus cyclosporine and azathioprine in heart transplant recipients. Transpl Proc 2002;34(4):1265e8.

61. Grimm M, Rinaldi M, Yonan NA, et al. Superior prevention of acute rejection by tacrolimus vs. cyclosporine in heart transplant recipientsea large European trial. Am J Transpl 2006;6(6):1387e97.

62. Ye F, Ying-Bin X, Yu-Guo W, et al. Tacrolimus versus cyclosporine microemulsion for heart transplant recipients: a metaanalysis. J Heart Lung Transpl 2009;28(1):58e66.

63. Keogh A. Long-term benefits of mycophenolate mofetil after heart transplantation. Transplantation 2005;79(3):S45e6.

64. Kaplinsky E, Gonzalez-Costello J, Manito N, et al. Renal function improvement after conversion to proliferation signal inhibitors during long-term follow-up in heart transplant recipients. Transpl Proc 2012;44(9):2564e6.

65. Guethoff S, Stroeh K, Grinninger C, et al. De novo sirolimus with low-dose tacrolimus versus full-dose tacrolimus with mycophenolate mofetil after heart transplantatione8-year results. J Heart Lung Transpl 2015;34(5):634e42.

66. Soderlund C, Ohman J, Nilsson J, et al. Acute cellular rejection the first year after heart transplantation and its impact on survival: a single-centre retrospective study at Skane University Hospital in Lund 1988e2010. Transpl Int 2014;27(5):482e92.

67. Wever-Pinzon O, Edwards LB, Taylor DO, et al. Association of recipient age and causes of heart transplant mortality: implications for personalization of post-transplant management-An analysis of the International Society for Heart and Lung Transplantation Registry. J Heart Lung Transpl 2017;36(4):407e17.

68. George JF, Taylor DO, Blume ED, et al. Minimizing infection and rejection death: clues acquired from 19 years of multiinstitutional cardiac transplantation data. J Heart Lung Transpl 2011;30(2):151e7.

69. Colvin MM, Cook JL, Chang P, et al. Antibody-mediated rejection in cardiac transplantation: emerging knowledge in diagnosis and management: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation 2015;131(18):1608e39.

70. Berry GJ, Burke MM, Andersen C, et al. The 2013 International Society for Heart and Lung Transplantation Working Formulation for the standardization of nomenclature in the pathologic diagnosis of antibody-mediated rejection in heart transplantation. J Heart Lung Transpl 2013;32(12):1147e62.

71. Kobashigawa J, Crespo-Leiro MG, Ensminger SM, et al. Report from a consensus conference on antibody-mediated rejection in heart transplantation. J Heart Lung Transpl 2011;30(3):252e69.

72. Subherwal S, Kobashigawa JA, Cogert G, et al. Incidence of acute cellular rejection and non-cellular rejection in cardiac transplantation. Transpl Proc 2004;36(10):3171e2.

73. Ho EK, Vlad G, Vasilescu ER, et al. Pre- and posttransplantation allosensitization in heart allograft recipients: major impact of de novo alloantibody production on allograft survival. Hum Immunol 2011;72(1):5e10.

74. Zhang Q, Cecka JM, Gjertson DW, et al. HLA and MICA: targets of antibody-mediated rejection in heart transplantation. Transplantation 2011;91(10):1153e8.

75.Tambur AR, Pamboukian SV, Costanzo MR, et al. The presence of HLA-directed antibodies after heart transplantation is associated with poor allograft outcome. Transplantation 2005;80(8):1019e25.

76. Shahzad K, Aziz QA, Leva JP, et al. New-onset graft dysfunction after heart transplantatione incidence and mechanism related outcomes. J Heart Lung Transpl 2011;30(2):194e203.

77. Kfoury AG, Hammond ME, Snow GL, et al. Cardiovascular mortality among heart transplant recipients with asymptomatic antibody-mediated or stable mixed cellular and antibody-mediated rejection. J Heart Lung Transpl 2009;28(8):781e4.

CAPÍTULO 12

ARTIGO DE REVISÃO

MANEJO AVANÇADO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL RESISTENTE: DA FENOTIPAGEM CLÍNICA ÀS INTERVENÇÕES TERAPÊUTICAS ATUAIS

Autor

Mariana Mendes Brandão

Resumo A hipertensão arterial resistente (HAR) representa hoje um dos maiores desafios da prática cardiológica, exigindo uma transição necessária da abordagem prescritiva convencional para um modelo de medicina de precisão multidisciplinar. Definida clinicamente pela persistência de níveis pressóricos elevados a despeito do uso otimizado de três ou mais classes farmacológicas em doses máximas — incluindo obrigatoriamente um bloqueador do sistema renina-angiotensina, um bloqueador dos canais de cálcio e um diurético — essa condição impõe ao sistema cardiovascular um estresse hidrodinâmico contínuo que acelera drasticamente as lesões em órgãos-alvo e aumenta o risco de eventos isquêmicos e insuficiência renal. A complexidade do manejo começa na distinção entre a resistência verdadeira e a pseudorresistência, fenômeno frequentemente alimentado pela má adesão terapêutica, técnica de aferição inadequada ou pelo efeito do avental branco, cuja exclusão por meio de monitoração ambulatorial (MAPA) é necessária para evitar o escalonamento desnecessário de medicamentos. No contexto biológico da HAR, observa-se uma desregulação profunda caracterizada pela hiperatividade tônica do sistema nervoso simpático e pela ativação persistente do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Um dos mecanismos mais críticos é o fenômeno do escape de aldosterona, que resulta em sobrecarga volêmica subclínica e inflamação vascular, tornando a espironolactona a base da terapia de quarta linha. Evidências do estudo PATHWAY-2 consolidaram o antagonismo dos receptores mineralocorticoides como a estratégia superior para normalizar o balanço hídrico e reduzir a atividade simpática reflexa nesse fenótipo. Além disso, o diagnóstico de causas secundárias, como o hiperaldosteronismo primário e a apneia obstrutiva do sono, é considerado uma das principais estratégias clínicas para reverter a refratariedade. Paralelamente ao avanço farmacológico, que destaca o uso de diuréticos de longa duração como a clortalidona em detrimento da hidroclorotiazida, surgem métodos intervencionistas promissores. A denervação renal por cateter, validada por ensaios como SPYRAL HTN e RADIANCE, oferece uma alternativa mecânica segura para a modulação neuro-hormonal sustentada. O sucesso no controle da HAR também consiste em mudanças no estilo de vida — como a dieta DASH e a restrição sódica — visando, com isso, assegurar a proteção cardiovascular e a longevidade em indivíduos de alto risco.

Palavras-chave: Hipertensão resistente; Risco cardiovascular; Aldosterona; Denervação renal; Pseudorresistência.

1. DEFINIÇÕES E DESAFIOS DIAGNÓSTICOS DA HIPERTENSÃO RESISTENTE

A hipertensão arterial resistente (HAR) é definida clinicamente como a incapacidade de atingir as metas pressóricas recomendadas pelas diretrizes internacionais — geralmente < 140/90 mmHg ou < 130/80 mmHg em populações de alto risco — sobre o uso concomitante de três ou mais classes de agentes anti-hipertensivos em doses máximas toleradas. Para que este critério seja preenchido, o esquema terapêutico deve obrigatoriamente incluir um inibidor do sistema renina-angiotensina (IECA ou BRA), um bloqueador dos canais de cálcio (BCC) e um diurético, preferencialmente tiazídico ou tiazídico-símile. Além disso, pacientes que necessitam de quatro ou mais fármacos para manter a pressão arterial controlada são também classificados como portadores de hipertensão resistente controlada.

A diferenciação terminológica se estende ainda à hipertensão refratária, uma variante fenotípica mais severa na qual a pressão arterial permanece elevada mesmo com a utilização de cinco ou mais classes medicamentosas, incluindo a espironolactona e um diurético de alça. A cronicidade desta condição impõe ao sistema cardiovascular um estresse hidrodinâmico contínuo, resultando em uma aceleração drástica da lesão em órgãos-alvo. Estudos epidemiológicos sugerem que indivíduos com HAR apresentam um risco significativamente maior de desenvolver insuficiência cardíaca, doença renal crônica terminal e eventos isquêmicos cerebrais em comparação àqueles com hipertensão controlada, o que torna a identificação precisa deste fenótipo uma necessidade clínica e prognóstica.

2. PSEUDORRESISTÊNCIA E PRECISÃO NA AFERIÇÃO PRESSÓRICA

Antes de consolidar o diagnóstico de resistência verdadeira, é fundamental que o profissional descarte o fenômeno da pseudorresistência, que ocorre quando a pressão arterial medida no consultório sugere falha terapêutica, mas o perfil hemodinâmico sistêmico do paciente revela uma realidade distinta. A causa mais comum de pseudorresistência é a má adesão ao tratamento, um problema multifatorial que envolve o custo dos medicamentos, o número excessivo de comprimidos (polifarmácia) e a ocorrência de efeitos colaterais que comprometem a qualidade de vida do paciente.

Outro aspecto da pseudorresistência se refere à técnica inadequada de aferição da pressão arterial. Erros como o uso de manguitos de tamanho inapropriado para a circunferência do braço, a ausência de repouso prévio ou o posicionamento incorreto do paciente podem gerar leituras falsamente elevadas. Além disso, o efeito do avental branco — caracterizado por picos pressóricos desencadeados pelo ambiente médico, enquanto as medidas residenciais permanecem normais —

deve ser rigorosamente investigado por meio da Monitoração Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA) de 24 horas ou da Monitoração Residencial da Pressão Arterial (MRPA). Sem a exclusão desses fatores, corre-se o risco de intensificar desnecessariamente o regime farmacológico, aumentando a probabilidade de iatrogenias e queda na adesão.

3. DETERMINANTES METABÓLICOS E FARMACOLÓGICOS DA FALHA TERAPÊUTICA

A resistência pressórica é frequentemente alimentada pela ingestão excessiva de sódio dietético e pelo uso inadvertido de substâncias que elevam a pressão arterial. O sódio promove a expansão do volume intravascular e aumenta a reatividade vascular às catecolaminas, neutralizando a eficácia de classes vasodilatadoras. Em pacientes com hipertensão resistente, a sensibilidade ao sal é maior, tornando a restrição sódica uma das intervenções não farmacológicas mais eficazes para restaurar a sensibilidade aos medicamentos.

Paralelamente, o uso de medicamentos interferentes é uma barreira comum e muitas vezes subestimada na prática clínica. Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) são os principais vilões, pois inibem a síntese de prostaglandinas vasodilatadoras e promovem a retenção de sódio renal. Outras substâncias, como descongestionantes nasais contendo simpaticomiméticos, anticoncepcionais orais, corticosteroides e o consumo abusivo de álcool, contribuem para a elevação tensional. A revisão cuidadosa da lista de medicamentos e hábitos do paciente é, portanto, o primeiro passo para desvendar as razões por trás da resistência, permitindo intervenções que foquem na causa raiz da elevação pressórica sustentada. Os principais fatores que devem ser avaliados para confirmar o diagnóstico de hipertensão arterial resistente são abordados na Tabela 1.

Tabela 1 – Diferenciação entre resistência verdadeira e pseudorresistência

Categoria	Fatores Contribuintes	Ferramenta de Avaliação / Conduta
Pseudorresistência	Má adesão ao tratamento medicamentoso.	Entrevista clínica, contagem de comprimidos, dosagem urinária (se disponível).
Pseudorresistência	Efeito do avental branco (Hipertensão clínica isolada).	MAPA de 24 horas ou MRPA domiciliar.
Pseudorresistência	Técnica de aferição incorreta (manguito pequeno, falta de repouso).	Padronização da medida conforme diretrizes vigentes.

Categoria	Fatores Contribuintes	Ferramenta de Avaliação / Conduta
Resistência Verdadeira	Ingestão excessiva de sal e volume intravascular expandido.	Sódio urinário de 24 horas; avaliação de edema.
Resistência Verdadeira	Uso de substâncias interferentes (AINEs, corticoides, álcool).	Revisão minuciosa da farmacoterapia e hábitos de vida.
Resistência Verdadeira	Hiperatividade simpática e ativação neuro-hormonal.	Avaliação de frequência cardíaca e perfil de risco.

5. MECANISMOS MOLECULARES DA RESISTÊNCIA

A persistência de níveis pressóricos elevados na hipertensão arterial resistente (HAR) não é um fenômeno aleatório, mas o resultado de uma desregulação profunda e multifacetada dos sistemas de controle hemodinâmico. A base da fisiopatologia reside na hiperatividade do sistema nervoso simpático, que atua de forma tônica e exacerbada. Essa descarga adrenérgica contínua promove uma vasoconstrição arteriolar persistente e estimula a liberação de renina pelas células justaglomerulares renais, iniciando uma cascata de eventos que culmina na elevação da resistência vascular periférica e na expansão do volume intravascular.

Paralelamente, a ativação crônica do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) desempenha um papel determinante na cronicidade da HAR. Além de ser um potente vasoconstritor direto, a angiotensina II induz o estresse oxidativo na parede vascular e promove o remodelamento cardíaco e arterial. Em pacientes resistentes, observa-se frequentemente o fenômeno de escape de aldosterona, no qual os níveis deste mineralocorticoide permanecem inadequadamente elevados apesar do bloqueio farmacológico *upstream* com IECAs ou BRAs. A aldosterona excessiva se liga aos receptores mineralocorticoides nos túbulos coletores renais, promovendo a reabsorção de sódio e água em troca da excreção de potássio, o que resulta em um estado de sobrecarga volêmica subclínica que perpetua a hipertensão.

6. HIPERALDOSTERONISMO PRIMÁRIO

Entre as etiologias secundárias de hipertensão, o hiperaldosteronismo primário (HAP) se destaca pela sua prevalência elevada em pacientes com o fenótipo de resistência, atingindo até 20% dessa população. O HAP se caracteriza pela produção autonômica de aldosterona pelo córtex adrenal, seja por um adenoma produtor de aldosterona (síndrome de Conn) ou por hiperplasia adrenal bilateral. A secreção descontrolada deste hormônio suprime a atividade da renina plasmática

e gera um estado de expansão de volume que é refratário aos esquemas anti-hipertensivos convencionais que não incluem antagonistas de receptores mineralocorticoides.

A investigação diagnóstica deve ser proativa, especialmente em pacientes com hipocalemia (embora esta esteja ausente em muitos casos) ou em hipertensos jovens. O teste de triagem inicial consiste na relação aldosterona/atividade de renina plasmática (ARR). Um valor elevado de ARR, na presença de aldosterona plasmática alta e renina suprimida, sugere fortemente o diagnóstico. A confirmação exige testes de supressão (carga salina ou fludrocortisona) e, posteriormente, exames de imagem como a tomografia computadorizada de adrenais para diferenciar entre lesões unilaterais cirúrgicas e hiperplasia bilateral, que requer tratamento farmacológico vitalício.

7. APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO E O ESTRESSE OXIDATIVO NOTURNO

A apneia obstrutiva do sono (AOS) é reconhecida como um dos principais aspectos da hipertensão resistente, apresentando uma prevalência que pode superar 70% em centros de referência. O mecanismo de agressão cardiovascular na AOS é deflagrado pelos episódios repetitivos de hipóxia e reoxigenação durante o sono. Essas oscilações induzem um surto de espécies reativas de oxigênio (EROs) e ativam quimiorreceptores que disparam descargas simpáticas massivas. O resultado é um aumento significativo da pressão arterial durante a noite e a perda do descenso pressórico fisiológico (*non-dipping*), fator que está diretamente associado ao dano vascular acelerado.

Além da ativação simpática, a AOS promove a inflamação sistêmica e a disfunção endotelial. Os microdespertares frequentes fragmentam a qualidade do sono e elevam os níveis de cortisol, aumentando a resistência à insulina e a síndrome metabólica. Clinicamente, o rastreio deve ser realizado em pacientes com roncos habituais, sonolência diurna excessiva ou obesidade central, utilizando ferramentas como o Questionário de Berlim ou a escala de Epworth. A confirmação diagnóstica é feita pela polissonografia ou poligrafia domiciliar, e o tratamento com pressão positiva contínua (CPAP) tem demonstrado reduzir significativamente a carga simpática e auxiliar no controle dos níveis pressóricos de 24 horas.

8. DOENÇA RENAL PARENQUIMATOSA E VASCULORRENAL

O rim atua tanto como vítima quanto como vilão na hipertensão resistente. A doença renal crônica (DRC) reduz a capacidade de excreção de sódio, levando a uma hipervolemia persistente. Além disso, a redução da perfusão renal ativa de forma reflexa o SRAA, criando um ciclo vicioso onde a hipertensão agrava a lesão glomerular e esta, por sua vez, dificulta o controle da pressão. Em estágios avançados da DRC, a hipertensão torna-se quase universalmente resistente, exigindo o uso criterioso de diuréticos de alça para manejar a sobrecarga de fluidos.

A hipertensão vasculorrenal, causada principalmente pela estenose da artéria renal (geralmente por aterosclerose em idosos ou displasia fibromuscular em mulheres jovens), representa uma forma severa de resistência. A obstrução ao fluxo sanguíneo renal é interpretada pelo órgão como um estado de hipotensão sistêmica, disparando uma produção maciça de renina. O diagnóstico deve ser suspeitado em pacientes com sopros abdominais, edema agudo de pulmão recorrente (*flash pulmonary edema*) ou piora súbita da função renal após o início de IECAs ou BRAs. O doppler de artérias renais e a angiotomografia são as ferramentas de imagem preferenciais para identificar obstruções anatomicamente significativas que possam se beneficiar de intervenção. Na Tabela 2 encontram-se os principais achados clínicos e os exames de triagem indicados para as etiologias secundárias mais comuns.

Tabela 2 – Rastreio de causas secundárias na hipertensão resistente

Causa Secundária	Pista Clínica Sugestiva	Exame de Triagem Inicial
Hiperaldosteronismo Primário	Hipocalemia espontânea ou induzida; nódulo adrenal incidental.	Relação Aldosterona / Atividade de Renina (ARR).
Apneia Obstrutiva do Sono	Roncos, sonolência diurna, obesidade central (pescoço largo).	Polissonografia ou Poligrafia Respiratória.
Doença Renal Crônica	Elevação da Creatinina; presença de albumina/proteinúria.	Taxa de Filtração Glomerular (TFG) e EAS.
Estenose de Artéria Renal	Sopro abdominal; assimetria renal; edema agudo súbito.	Doppler de artérias renais ou Angiotomografia.
Feocromocitoma	Paroxismos de cefaleia, sudorese e palpitações.	Metanefrinas plasmáticas ou urinárias de 24h.
Coartação da Aorta	Diferença de pressão entre braços e pernas; pulsos reduzidos.	Ecocardiograma ou Angiotomografia de tórax.

9. SINERGIA ENTRE IECA/BRA, BCC E DIURÉTICOS

O manejo farmacológico da hipertensão arterial resistente (HAR) exige, como pré-requisito mandatório, a utilização otimizada de uma combinação tripla de medicamentos que atuem em eixos fisiopatológicos complementares. A integração

de um inibidor do sistema renina-angiotensina-aldosterona (IECA ou BRA), um bloqueador dos canais de cálcio (BCC) de ação prolongada e um diurético tiazídico ou tiazídico-símile constitui a base terapêutica. Essa combinação visa neutralizar a vasoconstrição mediada pela angiotensina II, promover o relaxamento direto da musculatura lisa vascular e mitigar a expansão volêmica, respectivamente.

A eficácia dessa tríade é potencializada quando as doses são tituladas administradas até os limites máximos tolerados pelo paciente, garantindo o bloqueio persistente dos mecanismos pressores ao longo das 24 horas. No entanto, na HAR, essa combinação frequentemente se revela insuficiente para atingir os alvos pressóricos, o que sinaliza a presença de mecanismos de escape neuro-hormonal. É importante que o profissional verifique se o diurético utilizado possui potência e duração de ação adequadas. A substituição da hidroclorotiazida pela clortalidona ou indapamida é frequentemente recomendada devido à meia-vida mais longa e à maior evidência de redução de eventos cardiovasculares na literatura atual.

10. EVIDÊNCIAS DO ESTUDO PATHWAY-2

Quando a terapia tripla otimizada falha, a espironolactona surge como o fármaco de quarta linha preferencial, consolidada por evidências robustas advindas do estudo PATHWAY-2. O antagonismo dos receptores mineralocorticoides aborda diretamente o estado de hipervolemia relativa e o excesso de aldosterona, que são onipresentes no fenótipo de resistência. A espironolactona atua bloqueando competitivamente o receptor mineralocorticoide no túbulo coletor, impedindo a reabsorção de sódio e promovendo a reversão da fibrose vascular e miocárdica induzida pela aldosterona.

A superioridade da espironolactona em relação a outros agentes de quarta linha, como betabloqueadores ou alfabloqueadores, reside na sua capacidade de normalizar o balanço hídrico e reduzir a atividade simpática reflexa. No entanto, seu uso requer vigilância estrita quanto aos níveis de potássio sérico e à função renal, dada a propensão à hipercalemia, especialmente em pacientes com taxa de filtração glomerular reduzida ou em uso concomitante de inibidores do SRAA. Para pacientes que desenvolvem efeitos colaterais antiandrogênicos, como ginecomastia ou mastalgia, a eplerenona se torna uma alternativa mais seletiva, embora com custo elevado e necessidade de múltiplas doses diárias devido à sua meia-vida mais curta.

11. GESTÃO DINÂMICA DE DIURÉTICOS E O IMPACTO DA FUNÇÃO RENAL

A escolha do diurético na hipertensão resistente não é estática e deve ser calibrada rigorosamente conforme a função renal do indivíduo. Em pacientes com taxa de filtração glomerular (TFG) preservada ou levemente reduzida (> 30 ml/min/1,73m^2), os diuréticos tiazídicos-símile, como a clortalidona, são os agentes de escolha

devido à sua eficácia na redução da resistência vascular sistêmica e no manejo do sódio. Porém, à medida que a TFG declina para níveis inferiores a 30 ml/min/1,73m^2, a eficácia dos tiazídicos na promoção da natriurese diminui substancialmente.

Nesses estágios avançados de disfunção renal, os diuréticos de alça, como a furosemida ou a bumetanida, tornam-se indispensáveis. Devido à sua meia-vida curta, a furosemida deve ser administrada em pelo menos duas doses diárias para evitar a reabsorção rebote de sódio no período pós-diurético. A transição para diuréticos de alça é uma estratégia crítica para o controle do edema e da hipertensão volume-dependente, comum na doença renal crônica. O ajuste posológico deve ser dinâmico, buscando a dose mínima necessária para manter a euvolemia e evitar a ativação reflexa excessiva do sistema renina-angiotensina, que poderia paradoxalmente agravar a hipertensão.

12. MONITORAÇÃO E MELHORIA DA ADESÃO

A persistência terapêutica é um dos aspectos mais frágeis do tratamento da HAR. Dada a complexidade dos regimes, que frequentemente envolvem quatro ou cinco classes de medicamentos, a taxa de abandono ou uso irregular é alarmantemente alta. Estratégias para simplificar o esquema posológico são essenciais. O uso de combinações fixas em um único comprimido demonstrou melhorar significativamente a adesão e reduzir a inércia clínica. A simplificação reduz a carga cognitiva sobre o paciente e minimiza as chances de omissão de doses.

Além da simplificação farmacológica, o monitoramento ativo por meio da equipe multidisciplinar e o uso de tecnologias de suporte, como aplicativos de lembrete e diários de pressão arterial, fortalecem o engajamento do paciente. O profissional deve adotar uma postura empática e não prescritiva, investigando sistematicamente a ocorrência de efeitos colaterais que possam estar motivando a descontinuação silenciosa. Métodos diretos de avaliação da adesão, como o rastreio de metabólitos de metabólicos na urina ou sangue, embora ainda restritos a centros de pesquisa, representam o futuro da validação da resistência pressórica, permitindo diferenciar com precisão o paciente verdadeiramente resistente daquele que enfrenta barreiras à conformidade terapêutica. Na Tabela 3 é possível verificar as classes recomendadas para intensificação do tratamento após a falha da terapia tripla.

Tabela 3 – Comparativo de opções farmacológicas de quarta e quinta linha

Classe Farmacológica	Exemplo Principal	Mecanismo de Ação	Indicação / Observação
Antag. Mineralocorticoide	Espironolactona	Bloqueio do receptor de aldosterona; natriurese.	Quarta linha preferencial; monitorar potássio e creatinina.

Classe Farmacológica	Exemplo Principal	Mecanismo de Ação	Indicação / Observação
Betabloqueadores	Bisoprolol / Carvedilol	Redução do débito cardíaco e renina.	Indicado se houver IC ou doença coronariana associada.
Alfabloqueadores	Doxazosina	Vasodilatação periférica direta (bloqueio alfa-1).	Quinta linha; útil em pacientes com HPB associada.
Vasodilatadores Diretos	Hidralazina	Relaxamento da musculatura lisa arterial.	Geralmente sexta linha; risco de taquicardia reflexa e edema.
Simpaticolíticos Centrais	Clonidina	Estimulação alfa-2 central; redução do efluxo simpático.	Opção de resgate; risco de hipertensão rebote se suspenso subitamente.
Antagonistas de Seletivos	Eplerenona	Bloqueio seletivo do receptor mineralocorticoide.	Alternativa à espironolactona em casos de ginecomastia.

13. INTERVENÇÕES NÃO FARMACOLÓGICAS

A abordagem da hipertensão arterial resistente (HAR) é incompleta sem a implementação rigorosa de mudanças no estilo de vida, que atuam como moduladores da sensibilidade vascular aos medicamentos. A redução ponderal, em particular, exerce um efeito profundo na hemodinâmica sistémica. A perda de massa gorda, especialmente a gordura visceral, reduz a compressão física dos rins e atenua a secreção de citocinas inflamatórias e leptina, substâncias que estimulam diretamente os centros simpáticos no tronco encefálico. Cada redução de 5% no peso corporal se correlaciona com uma diminuição mensurável na atividade nervosa simpática renal e melhora a complacência das grandes artérias.

A adoção do padrão alimentar DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*) oferece uma sinergia terapêutica inquestionável. Esta dieta, rica em potássio, magnésio e cálcio, promove uma vasodilatação natural e auxilia na excreção renal de sódio. O potássio, ao estimular a bomba sódio-potássio ATPase nas células endoteliais, induz a hiperpolarização celular e o relaxamento vascular. Paralelamente, a restrição sódica rigorosa (menos de 2 gramas de sódio por dia) é

essencial para reverter a expansão volêmica característica da HAR. Em pacientes - sensíveis ao consumo de sal, a redução do sódio dietético pode promover quedas na pressão arterial sistólica comparáveis à adição de um novo agente anti-hipertensivo, além de reduzir a excreção urinária de proteínas e proteger a integridade glomerular.

14. EXERCÍCIO FÍSICO E O ESTRESSE DE CISALHAMENTO ENDOTELIAL

O exercício físico aeróbio e de resistência atua como um potente agente terapêutico através da modulação do estresse de cisalhamento (*shear stress*) nas paredes arteriais. Durante a atividade física, o aumento do fluxo sanguíneo estimula a enzima óxido nítrico sintase endotelial (eNOS), elevando a produção de óxido nítrico, o principal vasodilatador endógeno. Este processo não apenas reduz a resistência vascular periférica de forma aguda, mas promove um remodelamento vascular positivo a longo prazo, reduzindo a rigidez arterial e melhorando a sensibilidade do barorreflexo.

A prática regular de exercícios reduz a tônica simpática de repouso e aumenta a variabilidade da frequência cardíaca, indicadores de um sistema autonômico mais equilibrado. Em pacientes com hipertensão resistente, programas de treinamento supervisionado demonstraram ser eficazes mesmo quando a pressão arterial parece refratária aos medicamentos. Além dos benefícios hemodinâmicos, o exercício melhora o perfil lipídico e a sensibilidade à insulina, atacando os múltiplos fatores de risco que frequentemente coexistem na síndrome metabólica associada à HAR.

15. TERAPIAS INTERVENCIONISTAS

Para os pacientes que permanecem fora das metas pressóricas apesar da terapia farmacológica quíntupla e das mudanças no estilo de vida, as terapias intervencionistas surgem como uma alternativa promissora. A denervação renal por cateter é a técnica mais estudada, fundamentada na ablação das fibras nervosas simpáticas aferentes e eferentes localizadas na adventícia das artérias renais. Através da aplicação de radiofrequência ou ultrassom, o procedimento reduz o efluxo simpático para o rim (diminuindo a liberação de renina) e a sinalização aferente para o cérebro, promovendo uma redução sustentada da pressão arterial.

Ensaios clínicos recentes, como o SPYRAL HTN e o RADIANCE, forneceram evidências sólidas de que a denervação renal é segura e eficaz na redução dos níveis pressóricos tanto em pacientes com como sem medicação concomitante. Outra abordagem intervencionista envolve a ativação do barorreflexo carotídeo através de dispositivos implantáveis que estimulam eletricamente os barorreceptores do seio carotídeo. Esta estimulação faz com que o cérebro interprete a pressão arterial como elevada e disparando uma resposta reflexa de

bradicardia e vasodilatação sistêmica. Embora estas tecnologias ainda exijam critérios de seleção rigorosos, elas representam uma mudança de paradigma, oferecendo uma alternativa mecânica para o controle de uma patologia tradicionalmente gerida por via farmacológica. As principais mudanças no estilo de vida e o resultado esperada da redução pressórica em pacientes com hipertensão estão resumidos na Tabela 4.

Tabela 4 – Impacto das intervenções não farmacológicas na HAR

Intervenção	Recomendação Específica	Redução Estimada na PAS	Mecanismo Fisiopatológico Principal
Redução de Peso	Perda de 5-10% do peso inicial.	5 – 20 mmHg / 10kg perdidos	Redução da ativação simpática e leptina.
Padrão DASH	Dieta rica em frutas e vegetais.	8 – 14 mmHg	Aumento da biodisponibilidade de NO e K+.
Restrição de Sódio	< 2.000 mg de sódio por dia.	2 – 10 mmHg	Redução do volume e rigidez vascular.
Atividade Física	150 min/semana (moderada).	4 – 9 mmHg	Estímulo ao cisalhamento endotelial.
Moderação do Álcool	Máximo de 1 dose/dia.	2 – 4 mmHg	Redução da reatividade vascular aguda.
Cessação Tabágica	Abandono total.	Variável (reduz risco global)	Preservação da integridade endotelial.

16. PERSONALIZAÇÃO DO CUIDADO NA HAR

A gestão da hipertensão arterial resistente exige uma transição da medicina prescritiva convencional para um modelo de precisão multidisciplinar. A complexidade desta condição, alimentada por eixos neuro-hormonais redundantes e barreiras comportamentais, impõe que cada etapa do tratamento seja validada pela confirmação diagnóstica e pela exclusão da pseudorresistência. O sucesso terapêutico não reside na simples adição de medicamentos, mas na combinação estratégica de agentes que bloqueiem os mecanismos de escape, como a hiperatividade da aldosterona e o tônus simpático exacerbado.

O futuro do manejo da HAR reside na integração de biomarcadores de adesão, fenotipagem hemodinâmica avançada e a utilização criteriosa de terapias intervencionistas. Ao reconhecer o paciente resistente como um indivíduo de altíssimo risco cardiovascular, a equipe de saúde deve priorizar a proteção dos

órgãos-alvo e a redução da variabilidade pressórica nas 24 horas. A educação continuada do paciente e o suporte tecnológico para a monitoração residencial são as bases que transformam o prognóstico de uma condição anteriormente considerada refratária em um estado de controle estável e longevidade preservada.

REFERÊNCIAS

1. Zhou, Bin et al. Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. Lancet. 2021; 398:957-80.

2. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APHA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines. Hypertension. 2018;71:1269-324.

3. Carey RM. Special article - the management of resistant hypertension: a 2020 update. Prog Cardiovasc Dis. 2020;63:662-70.

4. Bhatt H, Siddiqui M, Judd E, Oparil S, Calhoun D. Prevalence of pseudoresistant hypertension due to inaccurate blood pressure measurement. J Am Soc Hypertens. 2016;10:493-9.

5. de la Sierra A, Segura J, Banegas JR, et al. Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring. Hypertension. 2011;57:898-902.

6. Boonyasai RT, Carson KA, Marsteller JA, et al. A bundled quality improvement program to standardize clinical blood pressure measurement in primary care. J Clin Hypertens (Greenwich). 2018;20:324-33.

7. Moreno H. Pseudo and resistant hypertension: a chaotic perspective. J Clin Hypertens. 2022;24:698-703.

8. Brant LC, Passaglia LG, Pinto-Filho MM, de Castilho FM, Ribeiro AL, Nascimento BR. The burden of resistant hypertension across the world. Curr Hypertens Rep. 2022;24:55-66.

9. Prenissl J, Manne-Goehler J, Jaacks LM, et al. Hypertension screening, awareness, treatment, and control in India: a nationally representative cross-sectional study among individuals aged 15 to 49 years. PLoS Med. 2019;16:e1002801.

10. Blumenthal JA, Sherwood A, Smith PJ, et al. Lifestyle modification for resistant hypertension: the TRIUMPH randomized clinical trial. Am Heart J. 2015;170:986-94.e5.

11. Hwang AY, Dietrich E, Pepine CJ, Smith SM. Resistant hypertension: mechanisms and treatment. Curr Hypertens Rep. 2017;19:56.

12. Gupta R, Gaur K, S Ram CV. Emerging trends in hypertension epidemiology in India. J Hum Hypertens. 2019;33:575-87.

13. Carris NW, Smith SM. Quality of life in treatment-resistant hypertension. Curr Hypertens Rep. 2015;17:61.

14. Bhatt H, Safford M, Glasser S. Coronary heart disease risk factors and outcomes in the twenty-first century: findings from the REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study. Curr Hypertens Rep. 2015;17:541.

15. Grassi G, Calhoun DA, Mancia G, Carey RM. Resistant hypertension management: comparison of the 2017 American and 2018 European high blood pressure guidelines. Curr Hypertens Rep. 2019;21:67.

16. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, et al. 2023 ESH guidelines for the management of arterial hypertension the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). J Hypertens. 2023;41:1874-2071.

17. Bourque G, Hiremath S. Rethinking resistant hypertension. J Clin Med. 2022;11.

18. Grote L, Ploch T, Heitmann J, Knaack L, Penzel T, Peter JH. Sleep-related breathing disorder is an independent risk factor for systemic hypertension. Am J Respir Crit Care Med. 1999;160:1875-82.

19. Kim HD, Kim MN, Kim SA, et al. Resistant hypertension caused by stenosis of the aorta in elderly women: three case reports. Clin Hypertens. 2014; 20:5.

20. Denker MG, Haddad DB, Townsend RR, Cohen DL. Blood pressure control 1 year after referral to a hypertension specialist. J Clin Hypertens. 2013;15:624–29.

21. Lauder L, Mahfoud F, Azizi M, et al. Hypertension management in patients with cardiovascular comorbidities. Eur Heart J. 2022;44:2066–77.

22. Kolandaivelu K, Leiden BB, O'Gara PT, Bhatt DL. Non-adherence to cardiovascular medications. Eur Heart J. 2014;35:3267–76.

23. Mazzaglia G, Ambrosioni E, Alacqua M, et al. Adherence to antihypertensive medications and cardiovascular morbidity among newly diagnosed hypertensive patients. Circulation. 2009;120:1598–605.

24. Durand H, Hayes P, Morrissey EC, et al. Medication adherence among patients with apparent treatment-resistant hypertension: systematic review and meta-analysis. J Hypertens. 2017;35:2346–57.

25. Kably B, Billaud EM, Boutouyrie P, Azizi M. Is there any hope for monitoring adherence in an efficient and feasible way for resistant hypertension diagnosis and follow-up? Curr Hypertens Rep. 2020;22:96.

26. Lauder L, Ewen S, Kunz M, et al. Adherence to antihypertensive drugs assessed by hyphenated high-resolution mass spectrometry analysis of oral fluids. J Am Heart Assoc. 2020;9:e014180.

27. Kandzari DE, Böhm M, Mahfoud F, et al. Effect of renal denervation on blood pressure in the presence of antihypertensive drugs: 6-month efficacy and safety results from the SPYRAL HTN-ON MED proof-of-concept randomised trial. Lancet. 2018;391:2346–55.

28. Blaschke TF, Osterberg L, Vrijens B, Urquhart J. Adherence to medications: insights arising from studies on the unreliable link between prescribed and actual drug dosing histories. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2012;52:275–301.

29. Gupta AK, Nasothimiou EG, Chang CL, Sever PS, Dahlof B, Poulter NR. Investigators A. Baseline predictors of resistant hypertension in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial (ASCOT): a risk score to identify those at high-risk. J Hypertens. 2011;29(10):2004–13.

30. Sim JJ, Bhandari SK, Shi J, Liu IL, Calhoun DA, McGlynn EA, et al. Characteristics of resistant hypertension in a large, ethnically diverse hypertension population of an integrated health system. Mayo Clin Proc. 2013;88(10):1099–107.

31. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. Hypertension. 2020;75(6):1334–57.

32. McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, Brouwers S, Canavan MD, Ceconi C, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. Eur Heart J. 2024;45(38):3912–4018.

33. Hall JE, do Carmo JM, da Silva AA, Wang Z, Hall ME. Obesity-induced hypertension: interaction of neurohumoral and renal mechanisms. Circ Res. 2015;116(6):991–1006.

34. Ejheisheh MA, Batran A, Ayed A, Correa-Rodriguez M, Fernandez-Aparicio A, Gomez-Urquiza JL, et al. Correlation between anthropometric measurements and blood pressure in a population of Palestinian adults. Sci Prog. 2022;105(2):368504221102782.

35. Shimbo D, Levitan EB, Booth JN 3rd, Calhoun DA, Judd SE, et al. The contributions of unhealthy lifestyle factors to apparent resistant hypertension: findings from the Reasons for Geographic And Racial Differences in Stroke (REGARDS) study. J Hypertens. 2013;31(2):370–6.

36. Holecki M, Dulawa J, Chudek J. Resistant hypertension in visceral obesity. Eur J

Intern Med. 2012;23(7):643–8.

37. Egan BM, Zhao Y, Axon RN, Brzezinski WA, Ferdinand KC. Uncontrolled and apparent treatment resistant hypertension in the United States, 1988 to 2008. Circulation. 2011;124(9):1046–58.

38. Jehan S, Zizi F, Pandi-Perumal SR, Wall S, Auguste E, Myers AK, et al. Obstructive sleep apnea and obesity: implications for public health. Sleep Med Disord 2017;1(4):00019.

39. Noone C, Leahy J, Morrissey EC, Newell J, Newell M, Dwyer CP, et al. Comparative efficacy of exercise and anti-hypertensive pharmacological interventions in reducing blood pressure in people with hypertension: a network meta-analysis. Eur J Prev Cardiol. 2020;27(3):247–55.

40. Semlitsch T, Krenn C, Jeitler K, Berghold A, Horvath K, Siebenhofer A. Long-term

effects of weight-reducing diets in people with hypertension. Cochrane Database Syst Rev. 2021;2(2):CD008274.

41. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I, et al. Once-Weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. N Engl J Med. 2021;384(11):989–1002.

42. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, Deanfield J, Emerson SS, Esbjerg S, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in obesity without diabetes. N Engl J Med. 2023;389(24):2221–32.

43. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, Wharton S, Connery L, Alves B, et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. N Engl J Med. 2022;387(3):205–16.

44. He FJ, Li J, Macgregor GA. Effect of longer term modest salt reduction on blood pressure: cochrane systematic review and meta-analysis of randomised trials. BMJ. 2013;346:f1325.

45. Pimenta E, Gaddam KK, Pratt-Ubunama MN, Nishizaka MK, Aban I, Oparil S, et al. Relation of dietary salt and aldosterone to urinary protein excretion in subjects with resistant hypertension. Hypertension. 2008;51(2):339–44.

46. Pimenta E, Stowasser M, Gordon RD, Harding SM, Batlouni M, Zhang B, et al. Increased dietary sodium is related to severity of obstructive sleep apnea in patients with resistant hypertension and hyperaldosteronism. Chest. 2013;143(4):978–83.

47. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. N Engl J Med. 2001;344(1):3–10.

48. Bailey MA, Dhaun N. Salt sensitivity: causes, consequences, and recent advances. Hypertension. 2024;81(3):476–89.

49. Pimenta E, Gaddam KK, Oparil S, Aban I, Husain S, Dell'Italia LJ, et al. Effects of dietary sodium reduction on blood pressure in subjects with resistant hypertension: results from a randomized trial. Hypertension. 2009;54(3):475–81.

50. Song J, Chen L, Xiong H, Ma Y, Pombo-Rodrigues S, MacGregor GA, et al. Blood pressure-lowering medications, sodium reduction, and blood pressure. Hypertension. 2024;81(11):e149–60.

51. McMahon EJ, Bauer JD, Hawley CM, Isbel NM, Stowasser M, Johnson DW, et al. A randomized trial of dietary sodium restriction in CKD. J Am Soc Nephrol. 2013;24(12):2096–103.

52. George J, Majeed W, Mackenzie IS, Macdonald TM, Wei L. Association between cardiovascular events and sodium-containing effervescent, dispersible, and soluble drugs: nested case-control study. BMJ. 2013;347:f6954.

53. Perrin G, Korb-Savoldelli V, Karras A, Danchin N, Durieux P, Sabatier B. Cardiovascular risk associated with high sodium-containing drugs: a systematic review. PLoS ONE. 2017;12(7):e0180634.

54. Neal B, Wu Y, Feng X, Zhang R, Zhang Y, Shi J, et al. Effect of salt substitution on cardiovascular events and death. N Engl J Med. 2021;385(12):1067–77.

55. Filippini T, Naska A, Kasdagli MI, Torres D, Lopes C, Carvalho C, et al. Potassium intake and blood pressure: a dose-response meta-analysis of randomized controlled trials. J Am Heart Assoc. 2020;9(12):e015719.

56. O'Donnell M, Mente A, Rangarajan S, McQueen MJ, Wang X, Liu L, et al. Urinary sodium and potassium excretion, mortality, and cardiovascular events. N Engl J Med. 2014;371(7):612–23.

57. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Svetkey LP, Sacks FM, et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. N Engl J Med. 1997;336(16):1117–24.

58. Smith PJ, Sherwood A, Hinderliter AL, Mabe S, Watkins LL, Craighead L, et al. Lifestyle modification and cognitive function among individuals with resistant hypertension: cognitive outcomes from the TRIUMPH trial. J Hypertens. 2022;40(7):1359–68.

59. Sacks FM, Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Svetkey LP, et al. A dietary approach to prevent hypertension: a review of the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) Study. Clin Cardiol. 1999;22(7 Suppl):III6–10.

60. Crump C, Sundquist J, Winkleby MA, Sundquist K. Interactive effects of physical fitness and body mass index on risk of stroke: a national cohort study. Int J Stroke. 2016;11(6):683–94.

61. Pescatello LS. Exercise measures up to medication as antihypertensive therapy: its value has long been underestimated. Br J Sports Med. 2019;53(14):849–52.

62. Lopes S, Mesquita-Bastos J, Garcia C, Bertoquini S, Ribau V, Teixeira M, et al. Effect of exercise training on ambulatory blood pressure among patients with resistant hypertension: a randomized clinical trial. JAMA Cardiol. 2021;6(11):1317–23.

63. Lopes S, Mesquita-Bastos J, Garcia C, Leitao C, Ribau V, Teixeira M, et al. Aerobic exercise improves central blood pressure and blood pressure variability among patients with resistant hypertension: results of the EnRicH trial. Hypertens Res. 2023;46(6):1547–57.

64. Cruz LG, Bocchi EA, Grassi G, Guimaraes GV. Neurohumoral and endothelial responses to heated water-based exercise in resistant hypertensive patients. Circ J. 2017;81(3):339–45.

65. Chen L, Smith GD, Harbord RM, Lewis SJ. Alcohol intake and blood pressure: a

systematic review implementing a Mendelian randomization approach. PLoS Med. 2008;5(3):e52.

66. Roerecke M, Kaczorowski J, Tobe SW, Gmel G, Hasan OSM, Rehm J. The effect of a reduction in alcohol consumption on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. Lancet Public Health. 2017;2(2):e108–e20.

67. Moura AF, Moura-Neto JA, Rodrigues CIS, Miranda MO, Carvalho TC, Paschoalin Carvalho NP, et al. Resistant hypertension: prevalence and profile of patients followed in a university ambulatory. SAGE Open Med. 2021;9:20503121211020892.

68. Webster R, Salam A, de Silva HA, et al. Fixed low-dose triple combination antihypertensive medication versus usual care for blood pressure control in patients with mild to moderate hypertension in Sri Lanka: a randomized clinical trial. JAMA. 2018;320:566–79.

69. Chow CK, Atkins ER, Hillis GS, et al. Initial treatment with a single pill containing quadruple combination of quarter doses of blood pressure medicines versus standard dose monotherapy in patients with hypertension (QUARTET): a phase 3, randomised, double-blind, active-controlled trial. Lancet. 2021;398:1043–52.

70. Dineva S, Uzunova K, Pavlova V, et al. Comparative efficacy and safety of chlorthalidone and hydrochlorothiazide-meta-analysis. J Hum Hypertens. 2019;33:766–74.

71. Roush GC, Ernst ME, Kostis JB, et al. Head-to-head comparisons of hydrochlorothiazide with indapamide and chlorthalidone: antihypertensive and metabolic effects. Hypertension. 2015;65:1041–6.

72. Roush GC, Holford TR, Guddati AK. Chlorthalidone compared with hydrochlorothiazide in reducing cardiovascular events: systematic review and network meta-analyses. Hypertension. 2012;59:1110–7.

73. Carey RM, Calhoun DA, Bakris GL, et al. Resistant hypertension: detection, evaluation, and management: a scientific statement from the American Heart Association. Hypertension. 2018;72:e53–90.

74. Olde Engberink RH, Frenkel WJ, van den Bogaard B, et al. Effects of thiazide-type and thiazide-like diuretics on cardiovascular events and mortality: systematic review and meta-analysis. Hypertension. 2015;65:1033–40.

75. Chen P, Chaugai S, Zhao F, Wang DW. Cardioprotective effect of thiazide-like diuretics: a meta-analysis. Am J Hypertens. 2015;28:1453–63.

76. Hripcsak G, Suchard MA, Shea S, et al. Comparison of cardiovascular and safety outcomes of chlorthalidone versus hydrochlorothiazide to treat hypertension. JAMA Intern Med. 2020;180:542–51.

77. Ishani A, Cushman WC, Leatherman SM, et al. Chlorthalidone versus hydrochlorothiazide for hypertension-cardiovascular events. N Engl J Med. 2022;387:2401–10.

78. Agarwal R, Sinha AD, Cramer AE, et al. Chlorthalidone for hypertension in advanced chronic kidney disease. N Engl J Med. 2021;385:2507–19.

79. Agarwal R, Sinha AD, Tu W. Chlorthalidone for resistant hypertension in advanced chronic kidney disease. Circulation. 2022;146:718–20.

80. Williams B, MacDonald TM, Morant S, et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. Lancet. 2015;386:2059–68.

81. Williams B, MacDonald TM, Morant SV, et al. Endocrine and haemodynamic changes in resistant hypertension, and blood pressure responses to spironolactone or amiloride: the PATHWAY-2 mechanisms substudies. Lancet Diabetes Endocrinol. 2018;6:464–75.

82. Krieger EM, Drager LF, Giorgi DMA, et al. Spironolactone versus clonidine as a fourth-drug therapy for resistant hypertension: the ReHOT randomized study (Resistant Hypertension Optimal Treatment). Hypertension. 2018;71:681–90.

83. Bazoukis G, Thomopoulos C, Tsioufis C. Effect of mineralocorticoid antagonists on blood pressure lowering: overview and meta-analysis of randomized controlled trials in hypertension. J Hypertens. 2018;36:987–94.

84. Chen C, Zhu XY, Li D, Lin Q, Zhou K. Clinical efficacy and safety of spironolactone in patients with resistant hypertension: a systematic review and meta-analysis. Medicine. 2020;99:e21694.

85. Sinnott SJ, Tomlinson LA, Root AA, et al. Comparative effectiveness of fourth-line antihypertensive agents in resistant hypertension: a systematic review and meta-analysis. Eur J Prev Cardiol. 2017;24:228–38.

86. Tsujimoto T, Kajio H. Spironolactone use and improved outcomes in patients with heart failure with preserved ejection fraction with resistant hypertension. J Am Heart Assoc. 2020;9:e018827.

87. Takahashi S, Katada J, Daida H, et al. Effects of mineralocorticoid receptor antagonists in patients with hypertension and diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. J Hum Hypertens. 2016;30:534–42.

88. Parthasarathy HK, Menard J, White WB, et al. A double-blind, randomized study comparing the antihypertensive effect of eplerenone and spironolactone in patients with hypertension and evidence of primary aldosteronism. J Hypertens. 2011;29:980–90.

89. Bolignano D, Palmer SC, Navaneethan SD, Strippoli GF. Aldosterone antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease. Cochrane Database Syst Rev. 2014;CD007004.

90. Egan BM, Li J. Role of aldosterone blockade in resistant hypertension. Semin Nephrol. 2014;34:273–84.

91. Bazoukis G, Thomopoulos C, Tse G, Tsioufis C. Is there a blood pressure lowering effect of MRAs in heart failure? An overview and meta-analysis. Heart Fail Rev. 2018;23:547–53.

92. Pitt B, Reichek N, Willenbrock R, et al. Effects of eplerenone, enalapril, and eplerenone/enalapril in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy: the 4E-left ventricular hypertrophy study. Circulation. 2003;108:1831–8.

93. Bakris G, Pergola PE, Delgado B, et al. Effect of KBP-5074 on blood pressure in advanced chronic kidney disease: results of the BLOCK-CKD study. Hypertension. 2021;78:74–81.

94. Wada T, Inagaki M, Yoshinari T, et al. Apararenone in patients with diabetic nephropathy: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 dose-response study and open-label extension study. Clin Exp Nephrol. 2021;25:120–30.

95. Ito S, Itoh H, Rakugi H, et al. Double-blind randomized phase 3 study comparing esaxerenone (CS-3150) and eplerenone in patients with essential hypertension (ESAX-HTN Study). Hypertension. 2020;75:51–8.

96. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, et al. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2020;383:2219–29.

97. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, et al. Cardiovascular events with finerenone in kidney disease and type 2 diabetes. N Engl J Med. 2021;385:2252–63.

98. Thomopoulos C, Bazoukis G, Tsioufis C, Mancia G. Beta-blockers in hypertension: overview and meta-analysis of randomized outcome trials. J Hypertens. 2020;38:1669–81.

99. Tsujimoto T, Sugiyama T, Shapiro MF, et al. Risk of cardiovascular events in patients with diabetes mellitus on beta-blockers. Hypertension. 2017;70:103–10.

100. Esler M, Kjeldsen SE, Pathak A, et al. Diverse pharmacological properties, trial results, comorbidity prescribing and neural pathophysiology suggest European hypertension guideline downgrading of beta-blockers is not justified. Blood Press. 2022;31:210–24.

101. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2021;42:3599–726.

102. Desai R, Park H, Brown JD, et al. Comparative safety and effectiveness of aldosterone antagonists versus beta-blockers as fourth agents in patients with apparent resistant hypertension. Hypertension. 2022;79:2305–15.

103. Julius S, Palatini P, Kjeldsen SE, et al. Usefulness of heart rate to predict cardiac events in treated patients with high-risk systemic hypertension. Am J Cardiol. 2012;109:685–92.

104. Ruilope LM, Dukat A, Böhm M, et al. Blood-pressure reduction with LCZ696, a novel dual-acting inhibitor of the angiotensin II receptor and neprilysin: a randomised, double-blind, placebo-controlled, active comparator study. Lancet. 2010;375:1255–66.

105. Wang TD, Tan RS, Lee HY, et al. Effects of sacubitril/valsartan (LCZ696) on natriuresis, diuresis, blood pressures, and NT-proBNP in salt-sensitive hypertension. Hypertension. 2017;69:32–41.

106. Kario K, Sun N, Chiang FT, et al. Efficacy and safety of LCZ696, a first-in-class angiotensin receptor neprilysin inhibitor, in Asian patients with hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Hypertension. 2014;63:698–705.

107. Zhang Y, Zhao X, Huang H, Li M. Network meta-analysis of sacubitril/valsartan for the treatment of essential hypertension. Clin Res Cardiol. 2022;112:855–67.

108. Williams B, Cockcroft JR, Kario K, et al. Effects of sacubitril/valsartan versus olmesartan on central hemodynamics in the elderly with systolic hypertension: the PARAMETER study. Hypertension. 2017;69:411–20.

109. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. N Engl J Med. 2014;371:993–1004.

110. Lyu TJ, Liu Y, Zhang H, et al. Clinical observation of sacubitril valsartan sodium in the treatment of resistant hypertension: a randomized clinical trial. Front Cardiovasc Med. 2022;9:1099043.

111. Jackson AM, Jhund PS, Anand IS, et al. Sacubitril-valsartan as a treatment for apparent resistant hypertension in patients with heart failure and preserved ejection fraction. Eur Heart J. 2021;42:3741–52.

112. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018;39:3021–104.

113. Dhaun N, Goddard J, Kohan DE, et al. Role of endothelin-1 in clinical hypertension: 20 years on. Hypertension 2008;52:452–9.

114. Schlaich MP, Bellet M, Weber MA, et al. Dual endothelin antagonist aprocitentan for resistant hypertension (PRECISION): a multicentre, blinded, randomised, parallelgroup, phase 3 trial. Lancet 2022;400:1927–37.

115. Bogman K, Schwab D, Delporte ML, et al. Preclinical and early clinical profile of a highly selective and potent oral inhibitor of aldosterone synthase (CYP11B2). Hypertension 2017;69:189–96.

116. Martin RE, Aebi JD, Hornsperger B, et al. Discovery of 4-aryl-5,6,7,8-tetrahydroisoquinolines as potent, selective, and orally active aldosterone synthase (CYP11B2) inhibitors: in vivo evaluation in rodents and cynomolgus monkeys. J Med Chem 2015;58:8054–65.

117. Freeman MW, Halvorsen YD, Marshall W, et al. Phase 2 trial of baxdrostat for treatment-resistant hypertension. N Engl J Med 2023;388:395–405.

118. Kumbhani DJ. Efficacy and safety of baxdrostat in patients with uncontrolled hypertension – HALO. 2023.

119. Dey S, Frishman WH, Aronow WS. Baxdrostat: an aldosterone synthase inhibitor for the treatment of systemic hypertension. Cardiol Rev 2023.

120. Laffin LJ, Rodman D, Luther JM, et al. Aldosterone synthase inhibition with lorundrostat for uncontrolled hypertension: the Target-HTN randomized clinical trial. JAMA 2023;330:1140–50.

121. Lauder L, Azizi M, Kirtane AJ, et al. Device-based therapies for arterial hypertension. Nat Rev Cardiol. 2020;17:614–28.

122. DiBona GF, Esler M. Translational medicine: the antihypertensive effect of renal denervation. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2010;298:R245–53.

123. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. N Engl J Med. 2014;370:1393–401.

124. Desch S, Okon T, Heinemann D, et al. Randomized sham-controlled trial of renal sympathetic denervation in mild resistant hypertension. Hypertension. 2015;65:1202–8.

125. Mathiassen ON, Vase H, Bech JN, et al. Renal denervation in treatment-resistant essential hypertension. A randomized, SHAM-controlled, double-blinded 24-h blood pressure-based trial. J Hypertens. 2016;34:1639–47.

126. Kandzari DE, Bhatt DL, Brar S, et al. Predictors of blood pressure response in the SYMPLICITY HTN-3 trial. Eur Heart J. 2015;36:219–27.

127. Azizi M, Sapoval M, Gosse P, et al. Optimum and stepped care standardised antihypertensive treatment with or without renal denervation for resistant hypertension (DENERHTN): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. Lancet. 2015;385:1957–65.

128. Barbato E, Azizi M, Schmieder RE, et al. Renal denervation in the management of hypertension in adults. A clinical consensus statement of the ESC Council on Hypertension and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). EuroIntervention. 2023;18:1227–43.

129. Azizi M, Sanghvi K, Saxena M, et al. Ultrasound renal denervation for hypertension resistant to a triple medication pill (RADIANCE-HTN TRIO): a randomised, multicentre, single-blind, sham-controlled trial. Lancet. 2021;397:2476–86.

130. Azizi M, Mahfoud F, Weber MA, et al. Effects of renal denervation versus sham in resistant hypertension after medication escalation: prespecified analysis at 6 months of the RADIANCE-HTN TRIO randomized clinical trial. JAMA Cardiol. 2022;7:1244–52.

131. Marin F, Fezzi S, Gambaro A, et al. Insights on safety and efficacy of renal artery denervation for uncontrolled-resistant hypertension in a high-risk population with chronic kidney disease: first Italian real-world experience. J Nephrol. 2021;34:1445–55.

132. Scalise F, Sole A, Singh G, et al. Renal denervation in patients with end-stage renal disease and resistant hypertension on long-term haemodialysis. J Hypertens. 2020;38:936–42.

133. Townsend RR, Walton A, Hettrick DA, et al. Review and meta-analysis of renal artery damage following percutaneous renal denervation with radiofrequency renal artery ablation. EuroIntervention. 2020;16:89–96.

134. Bhatt DL, Vaduganathan M, Kandzari DE, et al. Long-term outcomes after catheter-based renal artery denervation for resistant hypertension: final follow-up of the randomised SYMPLICITY HTN-3 Trial. Lancet. 2022;400:1405–16.

135. Mahfoud F, Kandzari DE, Kario K, et al. Long-term efficacy and safety of renal denervation in the presence of antihypertensive drugs (SPYRAL HTN-ON MED): a randomised, sham-controlled trial. Lancet. 2022;399:1401–10.

136. Rader F, Kirtane AJ, Wang Y, et al. Durability of blood pressure reduction after ultrasound renal denervation: three-year follow-up of the treatment arm of the randomised RADIANCE-HTN SOLO trial. EuroIntervention. 2022;18:e677–85.

137. Al Ghorani H, Kulenthiran S, Recktenwald MJM, et al. 10-Year outcomes of catheter-based renal denervation in patients with resistant hypertension. J Am Coll Cardiol. 2023;81:517–19.

138. Sesa-Ashton G, Nolde JM, Muente I, et al. Catheter-based renal denervation: 9-year follow-up data on safety and blood pressure reduction in patients with resistant hypertension. Hypertension. 2023;80:811–19.

139. Mahfoud F, Mancia G, Schmieder RE, et al. Cardiovascular risk reduction after renal denervation according to time in therapeutic systolic blood pressure range. J Am Coll Cardiol. 2022;80:1871–80.

CAPÍTULO 13

ARTIGO DE REVISÃO

AVANÇOS NO TRATAMENTO PERCUTÂNEO E MANEJO CLÍNICO DA INSUFICIÊNCIA TRICÚSPIDE

Autor Principal
Airton Akira Yamase

Coautores
Flávia Corrêa de Oliveira Lima
Messias Barbosa de Macedo
Eduardo Zukeran
Felipe Pereira dos Santos
Marcelo Monteiro Mota

Resumo A regurgitação da válvula tricúspide (RVT), historicamente rotulada como a "válvula esquecida", configura-se como uma patologia cardiovascular de alta complexidade que, embora frequentemente negligenciada na prática clínica inicial, exerce um impacto prognóstico devastador, particularmente em indivíduos diagnosticados com insuficiência cardíaca em estágios avançados. A progressão desta condição está intrinsecamente ligada à deterioração da função hemodinâmica e à redução drástica da sobrevida. Tradicionalmente, o manejo cirúrgico convencional estabeleceu-se como a principal modalidade de intervenção terapêutica. Porém, essa abordagem é acompanhada por taxas alarmantes de morbimortalidade, especialmente quando aplicada a pacientes que apresentam múltiplas comorbidades e fragilidade sistêmica. Diante desse cenário de alta vulnerabilidade, as intervenções percutâneas surgem como uma fronteira disruptiva e promissora, oferecendo rotas terapêuticas menos invasivas com resultados clínicos que se mostram progressivamente encorajadores na literatura contemporânea. O arsenal tecnológico para o tratamento percutâneo da RVT é diversificado e abrange múltiplas estratégias biomecânicas, incluindo a anuloplastia transcateter, a implementação de dispositivos voltados para a coaptação dos folhetos e o uso de próteses valvares heterotópicas. A determinação da técnica ideal é um processo multifatorial que exige uma análise minuciosa da anatomia valvar, da etiologia subjacente da regurgitação — diferenciando-se entre formas primárias e secundárias —, do nível de dilatação do anel tricúspide e da reserva funcional do ventrículo direito. Entre as inovações de maior destaque, o sistema de clip transcateter, derivado da sólida experiência acumulada na intervenção da válvula mitral, tem demonstrado uma capacidade notável de reduzir o volume regurgitante, promovendo uma melhora substantiva tanto no perfil funcional quanto na percepção de bem-estar dos pacientes. Investigações clínicas recentes corroboram a eficácia dessas tecnologias ao demonstrar benefícios tangíveis nos desfechos clínicos primários, como a redução significativa nas taxas de hospitalização por descompensação da insuficiência cardíaca e a progressão positiva na classificação funcional da *New York Heart Association* (NYHA). Apesar desses avanços, a área ainda enfrenta desafios críticos que incluem o refinamento

dos critérios de seleção de pacientes, a superação da inerente complexidade anatômica do aparelho tricúspide e a necessidade de dados de acompanhamento de longo prazo para validar a durabilidade das intervenções. O desenvolvimento contínuo de dispositivos, aliado a uma consciência clínica crescente sobre a importância da intervenção precoce, impulsiona a consolidação da terapia percutânea como um novo paradigma na cardiologia intervencionista, oferecendo alternativas reais para pacientes outrora considerados inoperáveis.

Palavras-chave: Regurgitação da válvula tricúspide; Procedimentos cirúrgicos minimamente invasivos; Cateterismo cardíaco; Válvula tricúspide; Insuficiência cardíaca direita.

1. A FISIOPATOLOGIA DA REGURGITAÇÃO TRICÚSPIDE: UM DESAFIO EPIDEMIOLÓGICO

A insuficiência ou regurgitação tricúspide (RT) é uma condição clínica com prevalência acentuada, especialmente na população idosa, onde as alterações degenerativas e sistêmicas se tornam mais evidentes. Na vasta maioria dos cenários clínicos, a RT não é uma patologia isolada, sendo secundária a doenças do lado esquerdo do coração ou decorrente de quadros crônicos de hipertensão pulmonar. Em contrapartida, as formas de RT primária, que envolvem danos diretos aos componentes anatômicos da própria válvula, são menos frequentes na rotina cardiológica.

Um dos maiores desafios para o clínico reside na imprevisibilidade da história natural desta doença. A transição de um quadro de regurgitação leve para uma insuficiência clinicamente significativa ocorre de maneira variável e, muitas vezes, silenciosa. A gravidade da RT funcional é uma variável dinâmica, dependente de múltiplos fatores hemodinâmicos, como o estado da pré-carga do ventrículo direito (status volêmico), a resistência imposta pela pós-carga e a capacidade sistólica intrínseca do ventrículo direito (VD). Esta interdependência hemodinâmica pode fazer com que uma RT severa permaneça mascarada por longos períodos devido à ausência de sintomas exuberantes, retardando o diagnóstico. No entanto, uma vez que a RT atinge níveis graves, o prognóstico torna-se sombrio. Dados indicam que pacientes mantidos exclusivamente sob terapia medicamentosa apresentam uma taxa de sobrevida livre de eventos de apenas 63,9% em um prazo de aproximadamente um ano.

2. O PARADOXO CIRÚRGICO E AS LIMITAÇÕES DAS DIRETRIZES ATUAIS

Apesar da clara correlação entre a gravidade da RT e o aumento da mortalidade, observa-se um paradoxo na prática clínica: apenas uma fração mínima de pacientes é encaminhada para o reparo ou substituição cirúrgica da válvula tricúspide. Este fenômeno é alimentado, em parte, por um dogma clínico errôneo de que a correção da patologia primária no lado esquerdo do coração — como a

correção de uma valvopatia mitral ou aórtica — resultaria automaticamente na resolução da RT secundária. A realidade clínica demonstra que, em muitos casos, a regurgitação tricúspide persiste ou até progride após intervenções esquerdas, agravando a insuficiência cardíaca direita.

Além disso, o receio do alto risco cirúrgico atua como um forte inibidor para o tratamento operatório. A literatura relata uma variabilidade extrema na mortalidade hospitalar pós-cirurgia de RT, variando entre 10% e 38%. Esta oscilação estatística é frequentemente atribuída ao encaminhamento tardio dos pacientes, que chegam à sala de cirurgia em estados avançados de disfunção orgânica e falência ventricular.

As diretrizes internacionais recomendam a intervenção em casos de RT leve ou moderada de forma concomitante à cirurgia do lado esquerdo, especialmente se houver dilatação anular ou insuficiência cardíaca estabelecida. No entanto, é fundamental notar que tais recomendações possuem um nível de evidência limitado (Classe IIa/IIb, Nível C), baseadas primordialmente em consensos de especialistas e carecendo de ensaios clínicos randomizados de grande escala que comparem o tratamento cirúrgico versus a terapia médica isolada. O cenário para a RT grave isolada é ainda mais restritivo, com indicação cirúrgica reservada apenas para pacientes sintomáticos ou com evidências de disfunção ventricular direita inicial.

Outro hiato nas diretrizes é a ausência de um papel definido para a terapia farmacológica otimizada no manejo da RT. Embora o uso de diuréticos seja eficaz para o controle volumétrico e alívio sintomático, medicamentos como os inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) ou os betabloqueadores não demonstraram benefícios prognósticos claros em pacientes com doença cardíaca direita isolada. É neste vácuo terapêutico que as opções percutâneas emergem como uma solução vital, oferecendo estratégias para pacientes considerados inoperáveis ou de risco proibitivo, embora seu papel exato ainda esteja sendo elucidado pelas pesquisas em curso.

3. O ADVENTO DAS INTERVENÇÕES TRICÚSPIDES TRANSCATETER (TTVT)

Diante da necessidade de preencher a lacuna entre o tratamento médico ineficaz e o risco cirúrgico proibitivo, o desenvolvimento de estratégias de reparo e substituição percutânea acelerou-se significativamente. Recentemente, o campo da cardiologia presenciou os primeiros relatos em humanos e estudos de viabilidade para as terapias transcateter da válvula tricúspide (TTVT), inicialmente aplicadas em contextos de programas compassivos para pacientes em estágios terminais da doença.

Embora ainda não existam estudos randomizados que comparem diretamente a TTVT com a terapia medicamentosa ideal, os dados extraídos de diversos registros mundiais são extremamente promissores. As evidências atuais apontam para uma

taxa de sucesso do procedimento impressionante, próxima a 90%. Este sucesso técnico está associado a uma melhoria real na sobrevivência e a uma redução robusta nas hospitalizações por insuficiência cardíaca, independentemente do grau de regurgitação basal ou da classe funcional do paciente.

Além disso, o perfil de segurança da TTVT mostra-se superior ao da cirurgia convencional em populações de alto risco. A taxa de complicações que exigem conversão para cirurgia de peito aberto é de apenas 2%, e a mortalidade média em 30 dias situa-se em torno de 5,1%, números que favorecem a abordagem percutânea frente à cirurgia de troca valvar isolada. No entanto, a comunidade científica mantém uma postura cautelosa. A definição de "sucesso do procedimento" em muitos estudos — frequentemente definida apenas como a redução de um grau na RT — é considerada limitada, dada a ausência de grupos controle e o potencial efeito placebo na melhora dos sintomas subjetivos e da capacidade de caminhada. Portanto, a validação dessas tecnologias em coortes mais extensas e ensaios randomizados com seguimento prolongado é um passo obrigatório antes da expansão formal das indicações nas diretrizes clínicas.

4. DETERMINAÇÃO DO PERFIL DO PACIENTE PARA TERAPIA TRANSCATETER (TTVT)

A indicação para a terapia transcateter da válvula tricúspide (TTVT) é um processo que transcende a simples identificação da gravidade da regurgitação. Devido à extrema complexidade anatómica da válvula tricúspide (VT), à multiplicidade de mecanismos fisiopatológicos envolvidos na regurgitação tricúspide (RT) e à variabilidade da doença ao longo do tempo, a consideração de uma intervenção percutânea exige uma avaliação rigorosa e multidisciplinar realizada pelo *Heart Team*. Este processo deve pesar criteriosamente os riscos potenciais frente aos benefícios esperados, analisando a adequação anatômica e os desafios técnicos específicos de cada caso.

4.1 Desafios da imagem e planeamento pré-procedimento

A disponibilidade de imagens de alta resolução é o alicerce absoluto para o sucesso de qualquer intervenção percutânea na VT. O planeamento exige uma visualização precisa não apenas para a seleção do dispositivo, mas também para a orientação em tempo real durante o procedimento. A ecocardiografia transesofágica (ETE), com foco específico no aparelho tricúspide, deve ser conduzida por especialistas com treino avançado em reconstruções tridimensionais (3D). Estas reconstruções são vitais para a compreensão da anatomia assimétrica da VT, permitindo a localização exata dos jatos regurgitantes e a avaliação da lacuna de coaptação em planos transgástricos de eixo curto e vistas transesofágicas profundas.

Contudo, a obtenção de janelas ecocardiográficas de qualidade pode ser um obstáculo intransponível em certos pacientes. A presença de outros dispositivos protéticos, como válvulas mecânicas no lado esquerdo ou dispositivos eletrônicos

implantáveis (marcapassos e desfibrilhadores), pode gerar artefatos de imagem significativos, obscurecendo a anatomia valvular e dificultando a navegação do cateter. Nestes cenários de imagem subótima, a opção transcateter deve ser cuidadosamente reconsiderada. Como alternativa emergente, a ecocardiografia intracardíaca (EIC) oferece uma monitorização intraprocedimental promissora, embora a sua aplicação ainda seja limitada pela escassez de vistas multiplanares, o que dificulta a orientação para dispositivos de clipagem (*Clips*) e anéis de anuloplastia (*Cardioband*). A evolução tecnológica para a incorporação de visualização 3D na EIC poderá, num futuro próximo, superar estas limitações técnicas.

4.2 Avaliação do estado global e estratificação de risco clínico

A eficácia de uma intervenção intervencionista na VT depende intrinsecamente do estado clínico global do paciente. A presença de comorbidades severas que limitam severamente a expectativa de vida pode tornar qualquer tratamento mecânico fútil. Da mesma forma, a correção da RT num estágio terminal da doença pode não resultar em benefícios tangíveis, uma vez que o dano sistêmico já pode ser irreversível.

Clinicamente, é importante avaliar a presença de falência multiorgânica secundária à congestão venosa crônica. A disfunção hepática congestiva e o compromisso da função renal são marcadores de prognóstico reservado. Além disso, sinais de baixo débito cardíaco persistente, manifestados por fadiga extrema, astenia e uma capacidade funcional drasticamente reduzida, devem ser identificados, pois correlacionam-se diretamente com resultados pós-procedimentais desfavoráveis. A intervenção precoce visa justamente evitar que o paciente atinja este ponto de não retorno hemodinâmico.

4.3 Dinâmica do ventrículo direito e estado vascular pulmonar

Um dos pontos mais críticos e complexos da avaliação prévia à TTVT é a análise da função do ventrículo direito (VD) e das pressões na circulação pulmonar. A correção súbita de uma RT grave num ventrículo direito com disfunção contrátil profunda pode ser catastrófica, precipitando uma insuficiência cardíaca direita aguda devido à "incompatibilidade da pós-carga". Essencialmente, o VD, que estava habituado a ejetar parte do volume para um sistema de baixa pressão (o átrio direito via regurgitação), vê-se subitamente obrigado a ejetar todo o seu volume sistólico contra a resistência da artéria pulmonar.

A remodelação do VD é o traço distintivo da RT patológica. Nas formas primárias, esta remodelação ocorre para acomodar a sobrecarga de volume. Nas formas secundárias, visa superar a sobrecarga de pressão imposta pela hipertensão pulmonar. Embora inicialmente adaptativa, esta resposta torna-se mal adaptativa ao longo do tempo, conduzindo à dilatação e falência ventricular. A interpretação de parâmetros ecocardiográficos convencionais do VD, como o TAPSE (*Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion*), a onda S' do Doppler tecidual e a alteração de área fracionada (FAC), torna-se extremamente desafiadora no cenário de RT grave,

uma vez que estes indicadores são fortemente influenciados pelas condições de carga volêmica e não refletem puramente a contratilidade miocárdica. Adicionalmente, as pressões sistólicas da artéria pulmonar (PSAP) estimadas pelo eco podem ser subestimadas quando o volume sistólico do paciente é muito reduzido.

Para superar estas incertezas, o cateterismo cardíaco direito (CCD) é frequentemente indispensável. O CCD permite a medição direta da resistência vascular pulmonar (RVP), que é o reflexo fiel da remodelação vascular e do prognóstico hemodinâmico. Mais recentemente, o conceito de "acoplamento ventrículo direito-artéria pulmonar" (VD-AP) emergiu como uma medida superior de eficiência cardiovascular. Este acoplamento quantifica a interação entre a contratilidade intrínseca do VD e a pós-carga vascular, podendo ser avaliado através da análise de ciclos (*loops*) de pressão-volume ou por substitutos não invasivos obtidos por ressonância magnética e ecocardiografia avançada.

4.4 Avaliação anatômica por tomografia computadorizada (TC)

Complementando a ecocardiografia, a tomografia computadorizada (TC) multidetectores é necessária para avaliar a viabilidade técnica e definir a estratégia de acesso. As considerações anatômicas fundamentais incluem o calibre e a angulação das veias cavas (superior e inferior) em relação ao aparelho valvular tricúspide para a seleção da melhor via vascular. A TC permite ainda mensurar o espaço disponível para a navegação dos dispositivos dentro do átrio e ventrículo direitos, caracterizar a geometria da "zona de aterragem" para próteses e identificar estruturas adjacentes críticas. Um ponto de extrema relevância é o mapeamento do trajeto da artéria coronária direita (ACD), que pode estar perigosamente próxima do anel tricúspide e corre o risco de ser comprimida ou danificada durante procedimentos de anuloplastia.

4.5 Algoritmo de seleção terapêutica baseado na etiologia

A escolha do dispositivo percutâneo deve ser guiada pela etiologia subjacente e pelo estágio evolutivo da doença. Um algoritmo simplificado distingue entre causas primárias e secundárias. Na RT primária, especialmente de origem reumática, a substituição valvular ortotópica costuma ser a estratégia preferencial. Embora os dados sejam limitados a relatos de casos, o uso de dispositivos como o *MitraClip* tem sido explorado com sucesso em casos de prolapso de folheto ou RT induzida por elétrodos de marcapasso, desde que não haja uma dilatação anular extrema.

Por outro lado, a RT secundária ou funcional em estágios iniciais é o cenário ideal para estratégias de anuloplastia pura. À medida que a patologia progride e ocorre um aumento da fixação (*tethering*) dos folhetos, dispositivos que atuam "ponta a ponta" (*edge-to-edge*), isoladamente ou em combinação com a anuloplastia para um efeito sinérgico, tornam-se a escolha preferida. Em pacientes com remodelação ventricular extrema e disfunção irreversível, a implantação de válvulas heterotópicas em posição caval pode ser considerada como uma estratégia puramente paliativa para alívio da congestão sistêmica.

5. ARSENAL TECNOLÓGICO: CRITÉRIOS DE SELEÇÃO DO DISPOSITIVO

A escolha do dispositivo ideal para a intervenção na válvula tricúspide (VT) não é arbitrária. Ela deve ser sustentada por uma análise rigorosa da etiologia da doença e das particularidades anatômicas do paciente. O clínico deve considerar que diferentes fenótipos de regurgitação tricúspide (RT) exigem soluções biomecânicas distintas para assegurar a durabilidade do reparo.

5.1 Anuloplastia percutânea: indicações e eficácia nos estágios iniciais

A anuloplastia transcateter foi projetada para mimetizar a referência cirúrgico, focando na redução das dimensões do anel tricúspide para promover a coaptação forçada dos folhetos. Esta estratégia mostra-se particularmente eficaz nos estágios iniciais da RT funcional, onde a dilatação anular é o motor primário da patologia. Com base na vasta experiência acumulada na cirurgia cardíaca convencional, observou-se que os sistemas baseados em anéis percutâneos oferecem resultados mais consistentes e duradouros em comparação com as técnicas baseadas apenas em suturas, que podem ceder sob a tensão hemodinâmica crônica do lado direito.

No entanto, a eficácia da anuloplastia pura declina à medida que a dilatação anular progride e a geometria valvar se deteriora. Investigações clínicas identificaram que volumes de tenda (*tethering*) superiores a 1,68 mL e diâmetros anulares anteroposteriores maiores que 36 mm são preditores poderosos de RT persistente ou recorrência precoce após o procedimento. Nestes cenários de geometria valvar severamente distorcida, o isolamento da anuloplastia pode ser insuficiente, exigindo a consideração de estratégias combinadas ou a transição para sistemas de reparo de folhetos ou substituição valvar total.

5.2 Reparação de ponta a ponta (TEER): a experiência com *MitraClip* e Pascal

Diferentes inovações tecnológicas que emulam o reparo cirúrgico "ponta a ponta" (*edge-to-edge*) estão atualmente integradas na prática clínica. Até ao momento, o sistema *MitraClip* consolidou-se como o dispositivo mais amplamente utilizado para a correção da RT, detendo a base de evidências mais robusta na literatura intervencionista.

A análise de preditores de sucesso para o reparo percutâneo de ponta a ponta é fundamental para a seleção de candidatos. Estudos conduzidos por Besler et al. identificaram variáveis ecocardiográficas cruciais: uma área de orifício regurgitante efetiva (EROA) menor, uma área de tenda reduzida, uma *vena contracta* (VC) menos dilatada e, primordialmente, uma lacuna de coaptação estreita são indicadores de sucesso. Especificamente, uma lacuna de coaptação superior a 7,2 mm foi identificada como o principal discriminador de falha; quando esta lacuna excede os 10 mm, a taxa de sucesso técnico cai drasticamente para menos de 30%. Além da dimensão da lacuna, a localização do jato regurgitante desempenha um papel técnico crítico: jatos centrais ou anterosseptais são mais acessíveis à captura pelo

clipe, enquanto localizações excêntricas aumentam significativamente o desafio técnico e o risco de posicionamento errático do dispositivo.

5.3 Evolução tecnológica: o impacto dos sistemas XTR e PASCAL

O desenvolvimento do novo *MitraClip XTR*, caracterizado por braços 3 mm mais longos do que o seu antecessor (NTR), permitiu a abordagem de lacunas de coaptação mais amplas, que anteriormente seriam consideradas proibitivas. Relatos clínicos indicam que, mesmo em pacientes com lacunas ≥ 7 mm, o sucesso do procedimento pode atingir 75% com a tecnologia XTR. Porém, este avanço não é isento de riscos. Observou-se uma taxa não desprezível de descolamento de clipe de folheto único nestes casos severos. A explicação mecânica reside na fragilidade intrínseca dos folhetos tricúspides, que são mais finos que os mitrais. Folhetos mais curtos submetidos à tensão de um clipe maior podem sofrer lacerações teciduais. Uma estratégia técnica para mitigar este risco envolve a implantação de um segundo clipe menor (NTR) adjacente ao clipe terapêutico principal para distribuir a carga de tensão e aumentar a estabilidade mecânica.

Paralelamente, o sistema PASCAL emergiu como uma alternativa sofisticada ao TEER. As suas vantagens teóricas residem na capacidade de captura independente de cada folheto e na presença de um espaçador central. Este espaçador visa preencher o orifício regurgitante, melhorando a correção da RT em casos de dilatação extrema sem exigir uma tração excessiva sobre o tecido valvar. Embora os dados iniciais de uso compassivo sejam promissores, a incidência de complicações como o descolamento de folheto ainda exige vigilância e validação em estudos de maior escala.

6. O DESAFIO DOS DISPOSITIVOS ELETRÔNICOS CARDÍACOS (DCEIs)

Cerca de um terço dos pacientes que necessitam de intervenção na VT já possuem dispositivos eletrônicos, como marcapassos ou desfibrilhadores, cujos elétrodos atravessam o anel valvular. Estes elétrodos são, muitas vezes, a causa direta ou um fator agravante da RT significativa devido à interferência mecânica com o movimento dos folhetos.

Historicamente, a presença de um elétrodo era um preditor de recorrência de RT após anuloplastia cirúrgica. No entanto, dados do registo *TriValve* demonstram que, no cenário percutâneo, a presença destes dispositivos não compromete a viabilidade técnica ou a segurança a curto prazo. O desafio é primordialmente técnico: o intervencionista deve posicionar o sistema de entrega de forma a evitar o emaranhamento com os elétrodos no átrio direito. Estratégias como a "bicuspidalização" de folhetos opostos ou o isolamento mecânico do elétrodo têm permitido resultados satisfatórios. Surpreendentemente, a substituição valvar percutânea (válvula-em-válvula) também se mostrou viável nestes pacientes, com um risco negligenciável de aprisionamento ou danos aos cabos eletrônicos.

7. RESULTADOS PÓS-PROCEDIMENTO E COMPLICAÇÕES IATROGÉNICAS

Apesar do sucesso técnico imediato, a manutenção dos resultados a médio prazo permanece uma área de intensa investigação.

7.1 Estenose tricúspide iatrogênica

A aplicação de dispositivos de plastia de folhetos carrega o risco teórico de induzir uma redução excessiva na área da VT, gerando estenose funcional. Embora o anel tricúspide possua uma área naturalmente grande, o que confere uma margem de segurança, registos retrospectivos indicam que cerca de 17,2% dos pacientes desenvolvem um gradiente transtricúspide > 3 mmHg após a intervenção. No estudo *TRILUMINATE*, 7% dos participantes apresentaram gradientes médios acima de 5 mmHg. Contudo, até ao momento, estas elevações de gradiente não foram correlacionadas com um impacto negativo na sobrevida ou em desfechos clínicos adversos, sugerindo que o benefício da redução da regurgitação supera o risco da estenose ligeira.

7.2 Mecanismos de descolamento do dispositivo

O descolamento do dispositivo é uma complicação mecânica severa decorrente da distribuição desigual de forças de tensão. Em válvulas com remodelação avançada, a tração aplicada para unir os folhetos pode exceder a resistência do tecido, levando à rotura do ponto de inserção. As taxas de descolamento variam entre 7% e 12,9% dependendo da tecnologia utilizada e da agressividade da captura tecidual. Este fenômeno sublinha a necessidade imperativa de selecionar pacientes com tecido valvar suficientemente íntegro para suportar a tensão mecânica do dispositivo.

8. A FRONTEIRA DA SUBSTITUIÇÃO DA VÁLVULA TRICÚSPIDE TRANSCATETER (TTVR)

Enquanto as técnicas de reparação procuram preservar a anatomia nativa, a substituição da válvula tricúspide transcateter (TTVR) surge como uma solução definitiva para casos em que a distorção anatômica é tão severa que a coaptação dos folhetos é mecanicamente impossível. Esta modalidade visa abolir completamente a regurgitação tricúspide (RT), operando uma mudança drástica na hemodinâmica do lado direito do coração. Experiências preliminares com TTVR indicam que a tecnologia é capaz de eliminar o fluxo regurgitante com taxas de complicações periprocedimentais consideradas aceitáveis perante a gravidade dos pacientes tratados.

8.1 O sistema EVOQUE e a evidência do estudo TRISCEND

O sistema de substituição valvar EVOQUE representa um marco na engenharia biomédica, sendo o primeiro sistema transfemoral baseado em cateter especificamente desenhado para a posição tricúspide. A sua arquitetura é composta por uma estrutura de nitinol autoexpansível, que se adapta à morfologia

elíptica do anel tricúspide. O mecanismo funcional baseia-se em folhetos de pericárdio bovino e uma "saia" de tecido integrada com nove âncoras ventriculares, que garantem a fixação estável e minimizam o risco de migração da prótese.

A segurança e o desempenho clínico deste sistema foram rigorosamente testados no estudo prospectivo TRISCEND. Este ensaio recrutou 56 pacientes com RT sintomática moderada ou superior, que não apresentavam resposta satisfatória à terapia farmacológica otimizada. Os resultados demonstraram uma redução robusta e imediata no grau de RT. No entanto, a complexidade do procedimento e o perfil de fragilidade da população resultaram numa taxa de eventos adversos principais de 26,8% aos 30 dias, motivada essencialmente por complicações hemorrágicas, além de relatos isolados de embolização do dispositivo e óbito, sublinhando a curva de aprendizagem e a necessidade de critérios de seleção refinados.

8.2 Desafios técnicos e vias de acesso na TTVR

Apesar do otimismo, a substituição total transcateter enfrenta obstáculos técnicos significativos. Os dispositivos de primeira geração são frequentemente volumosos e carecem de sistemas de entrega altamente direcionáveis, o que torna a navegação através da veia cava superior ou inferior particularmente desafiante. Em muitos casos, para garantir a precisão do posicionamento, a equipa cirúrgica pode optar por um acesso transatrial direto ou por um corte cirúrgico tradicional para os acessos transjugular e transfemoral. Adicionalmente, questões críticas como o dimensionamento exato da prótese, a durabilidade biológica dos folhetos a longo prazo e o risco de trombose valvar tardia permanecem como lacunas de conhecimento que exigem estudos de acompanhamento prolongados.

9. ANÁLISE DOS ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS: TRILUMINATE E CLASP

A transição da terapia percutânea de uma modalidade experimental para uma prática baseada em evidências sólidas foi impulsionada pela publicação de ensaios clínicos randomizados internacionais de grande escala.

9.1 TRILUMINATE Pivotal: TEER versus terapia médica isolada

O estudo TRILUMINATE Pivotal constitui a evidência mais robusta disponível para o reparo transcateter *edge-to-edge* (TEER) com o sistema *TriClip*. Este ensaio internacional randomizou 350 pacientes com RT grave para receberem a intervenção percutânea ou manterem-se sob terapia medicamentosa exclusiva. Os resultados iniciais foram amplamente favoráveis à intervenção mecânica: aos 30 dias, 87% dos pacientes no grupo TEER apresentavam RT moderada ou inferior, em contraste com apenas 4,8% no grupo controle.

Mais do que a melhoria ecocardiográfica, o estudo focou na percepção subjetiva de saúde através da pontuação KCCQ (*Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*). Ao final de um ano, o grupo submetido ao TriClip registou um incremento médio de

12,3 pontos na qualidade de vida, significativamente superior aos 0,6 pontos observados no grupo medicamentoso. O perfil de segurança foi considerado excelente, com 98,3% dos pacientes livres de eventos adversos major no primeiro mês. Este ensaio continuará a acompanhar os participantes por um período de quatro anos para avaliar se a melhoria funcional e da qualidade de vida se traduzirá num benefício inequívoco de sobrevida a longo prazo.

9.2 O sistema PASCAL e os resultados do CLASP TR

O sistema PASCAL consolidou-se como o segundo grande expoente da tecnologia TEER, introduzindo inovações como a captura independente de folhetos e um espaçador central para preencher o orifício regurgitante. No estudo de viabilidade CLASP TR, pacientes com RT sintomática tratados com o sistema PASCAL apresentaram uma taxa de sucesso de implante de 85%, com melhorias significativas na capacidade funcional, medida pela distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos, e nas pontuações de qualidade de vida. O ensaio subsequente CLASP II TR confirmou a durabilidade destes resultados ao fim de um ano, reforçando a aprovação desta tecnologia pelas agências reguladoras internacionais para o tratamento da RT severa.

10. ESTRATÉGIAS PALIATIVAS: IMPLANTE DE VÁLVULAS HETEROTÓPICAS

Em cenários onde a remodelação do ventrículo direito é tão extensa que a correção direta da válvula tricúspide é considerada de alto risco ou tecnicamente inviável, as válvulas heterotópicas surgem como uma alternativa paliativa. Esta técnica não atua diretamente sobre o aparelho valvar doente, mas sim através da colocação de próteses bioprotéticas nas veias cavas superior e inferior. O objetivo mecânico é criar uma "neoválvula" que bloqueie o refluxo sanguíneo sistémico e reduza a estase venosa periférica, aliviando sintomas congestivos severos.

Porém, é fundamental compreender as limitações intrínsecas desta abordagem. As válvulas heterotópicas não tratam a regurgitação tricúspide *per se*, nem têm a capacidade de prevenir a progressão da remodelação negativa do ventrículo direito. O seu papel é essencialmente sintomático. Estudos futuros são necessários para determinar o benefício real desta tecnologia a longo prazo, estabelecendo o risco de trombose nestas posições venosas e definindo o regime antitrombótico ideal para estes dispositivos.

11. A ABORDAGEM MULTIDISCIPLINAR E O FUTURO DA TERAPÊUTICA TRICÚSPIDE

O tratamento percutâneo da regurgitação da válvula tricúspide (RVT) não representa apenas uma evolução tecnológica, mas uma mudança de paradigma na cardiologia intervencionista. Durante décadas, pacientes com RVT grave e alto risco cirúrgico foram relegados a uma terapia farmacológica puramente paliativa,

marcada por reinternações frequentes e uma trajetória de declínio funcional inexorável. A emergência das terapias transcateter oferece agora uma nova esperança, permitindo intervenções menos invasivas em populações anteriormente consideradas inoperáveis.

11.1 O papel central do *Heart Team* e a individualização do cuidado

O sucesso da intervenção percutânea depende intrinsecamente de uma abordagem multidisciplinar sólida. O conceito de *Heart Team* — integrando cardiologistas clínicos, especialistas em imagem, intervencionistas e cirurgiões cardíacos — é fundamental para a seleção criteriosa do candidato ideal. Como observado ao longo desta análise, a complexidade anatômica da válvula tricúspide e a carência de um padrão cirúrgico universal tornam a individualização do tratamento uma obrigatoriedade clínica. A escolha entre o reparo "ponta a ponta", a anuloplastia ou a substituição total deve ser baseada não apenas no grau de regurgitação, mas na reserva funcional do ventrículo direito e na presença de comorbidades que possam ditar o benefício real da intervenção.

11.2 Conscientização sobre a intervenção precoce

Um dos desafios persistentes na gestão da RVT é o encaminhamento tardio. A história natural da doença demonstra que, quando os sinais de baixo débito cardíaco e a disfunção orgânica (hepática e renal) se tornam clinicamente exuberantes, o benefício hemodinâmico da correção valvar pode ser limitado. Há uma necessidade premente de aumentar a conscientização clínica sobre o impacto prognóstico da RVT, incentivando a intervenção antes que a remodelação ventricular direita atinja um estágio de irreversibilidade mal adaptativa.

11.3 Lacunas de evidência e perspectivas de longo prazo

Embora os resultados agudos de tecnologias como o TriClip e o EVOQUE sejam promissores, a área ainda carece de evidências robustas de longo prazo. Questões cruciais relativas à durabilidade das biopróteses transcateter, ao risco de trombose valvar em posições venosas e ao regime antitrombótico ideal permanecem sob investigação. Além disso, a estenose iatrogênica pós-procedimento e o risco de descolamento do dispositivo em anéis severamente dilatados exigem o desenvolvimento contínuo de dispositivos de segunda geração e sistemas de entrega mais precisos.

O tratamento percutâneo da insuficiência tricúspide, portanto, está em fase de rápida expansão e refinamento. A transição para uma prática baseada em ensaios clínicos randomizados de grande escala, como o TRILUMINATE Pivotal, solidifica esta modalidade como um pilar essencial no manejo da insuficiência cardíaca direita avançada, prometendo transformar não apenas os parâmetros ecocardiográficos, mas, primordialmente, a qualidade de vida e a longevidade dos pacientes.

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.

CAPÍTULO 14

ARTIGO DE REVISÃO

DESAFIOS DIAGNÓSTICOS E EVOLUÇÃO CLÍNICA NA CARDIOLOGIA DO EXERCÍCIO

Autor Principal
Cássio Moreira Figueredo

Coautores
Maria Cristina de Moraes Neves
Yan Lukas Rocha e Silva
Adriano Costa Alves Gama
Luana de Sousa Lima Rebouças
Silvania Cristina Fernandes Rocha
Gabriel Mendes Horevicht Laporte Mascarenhas

Resumo O cenário da medicina desportiva atual reflete um aumento sem precedentes no número de praticantes de atividades físicas de alta intensidade e atletas de elite, fenômeno que exige um refinamento constante das práticas de monitoramento cardiovascular. Embora a prática de exercícios físicos seja consolidada como uma das intervenções mais eficazes para a redução da morbimortalidade cardiovascular, o esforço extremo atua como um gatilho potencial para eventos adversos em indivíduos com condições patológicas silenciosas, sejam elas congênitos ou adquiridas. Isso resultou na necessidade de subespecialistas capazes de interpretar adaptações fisiológicas que, muitas vezes, reduzem situações de risco. A triagem pré-participação surge como base fundamental para a prevenção da morte súbita cardíaca, embora sua implementação gere debates globais sobre a inclusão do eletrocardiograma de repouso, variando entre a alta sensibilidade dos modelos europeus e a abordagem focada em anamnese e exame físico preconizada em certas regiões dos Estados Unidos. O centro da cardiologia esportiva reside na diferenciação precisa entre a remodelação cardíaca adaptativa — que envolve alterações estruturais, elétricas e funcionais do miocárdio em resposta à carga hemodinâmica crônica — e as miocardiopatias patológicas, como a cardiomiopatia hipertrófica. Para isso, a integração de biomarcadores séricos de alta sensibilidade, como as troponinas cardíacas e o NT-proBNP, aliada a técnicas avançadas de imagem, como a ressonância magnética cardiovascular, permite uma análise profunda da integridade tecidual e da função ventricular.

Palavras-chave: Cardiologia esportiva; Eletrocardiografia do esporte; Arritmias cardíacas; Adaptação cardiovascular; Morte súbita cardíaca

1. ORIGEM E EVOLUÇÃO DA CARDIOLOGIA ESPORTIVA

A relação entre o movimento corporal e a preservação da saúde é reconhecida desde a Grécia Antiga, onde o exercício era prescrito como uma intervenção

terapêutica rudimentar. Heródico de Selimbria, no século V a.C., estabeleceu as bases da medicina esportiva ao observar que a prática sistemática de atividades físicas trazia benefícios sistêmicos, uma visão compartilhada e expandida por seu discípulo Hipócrates. Porém, a história também registra os limites do sistema cardiovascular sob estresse extremo: a morte de Filipides, após a exaustiva corrida de Maratona para anunciar a vitória grega, constitui o primeiro registro de morte súbita cardíaca relacionada ao esporte na história.

O interesse científico moderno pelos efeitos do esforço físico intenso no miocárdio ganhou contornos clínicos durante a Guerra Civil Americana. Jacob Mendez Da Costa descreveu a síndrome do "coração de soldado", observando que militares submetidos a campanhas exaustivas apresentavam sintomas de fadiga e desconforto precordial, termo que posteriormente evoluiu para "coração de atleta" à medida que as investigações sobre a fisiologia adaptativa avançaram.

A institucionalização da cardiologia esportiva como subespecialidade formal ocorreu de forma acelerada nas últimas décadas do século XX. A Itália, país pioneiro na regulação da medicina desportiva, fundou a primeira sociedade da área em 1981 e estabeleceu as diretrizes inaugurais para a elegibilidade competitiva em 1989. Na Europa, a criação da *European Association of Preventive Cardiology* (EAPC) em 2004 e sua seção de cardiologia esportiva em 2005 consolidaram o campo. Nos Estados Unidos, o *American College of Cardiology* (ACC) formalizou sua seção dedicada ao exercício e esporte em 2011, refletindo a necessidade global de padronização nos cuidados cardiovasculares de atletas profissionais e recreativos. A Tabela 1 resume os principais marcos históricos da medicina desportiva.

Tabela 1 – Cronologia da institucionalização e marcos históricos

Período / Ano	**Evento ou Marco Histórico**	**Impacto na Prática Médica**
Século V a.C.	Estudos de Heródico e Hipócrates	Início da percepção do exercício como "remédio" para o corpo.
Guerra Civil Americana	Descrição do "Coração de Soldado" por Da Costa	Reconhecimento de sintomas cardíacos induzidos por esforço extremo.
1978 (Roma)	I Congresso Internacional de Cardiologia Esportiva	Definição da área como subespecialidade da cardiologia.

Período / Ano	Evento ou Marco Histórico	Impacto na Prática Médica
1981	Fundação da Sociedade Italiana de Cardiologia Desportiva	Primeiro país a estruturar o atendimento especializado a atletas.
1982	Lei Italiana de Triagem Obrigatória	Estabelecimento do modelo de avaliação pré-participação nacional.
2004/2005	Criação da EAPC e seção de cardiologia do esporte (ESC)	Integração da prevenção cardiovascular ao manejo do atleta.
2011	Desenvolvimento da seção de cardiologia do exercício (ACC)	Alinhamento das diretrizes norte-americanas às necessidades esportivas.

2. O PAPEL ESTRATÉGICO DA TRIAGEM PRÉ-PARTICIPAÇÃO

A triagem pré-participação (TPP) configura-se como a ferramenta diagnóstica primária para a identificação precoce de doenças silenciosas que predispõem o indivíduo a arritmias ventriculares fatais durante o exercício. A premissa central é que o atleta competitivo, ao buscar o limite máximo de sua performance, submete o sistema cardiovascular a pressões e frequências que podem desmascarar falhas estruturais ou elétricas previamente desconhecidas.

2.1 Modelos de triagem e eficácia clínica

O debate sobre a composição ideal da TPP divide a comunidade médica internacional em dois modelos principais:

- **O modelo europeu (ESC/AEPC) –** defende a inclusão mandatória do eletrocardiograma (ECG) de 12 derivações, além do histórico clínico e exame físico. A justificativa reside no aumento expressivo da sensibilidade diagnóstica, que salta de aproximadamente 20% (apenas com história e exame físico) para mais de 90% na detecção de condições de risco, como as canalopatias e a cardiomiopatia hipertrófica.
- **O modelo americano (ACC/AHA) –** tradicionalmente foca na anamnese detalhada e no exame físico, citando preocupações com a alta taxa de resultados falso-positivos gerados pelo ECG em atletas, o que poderia levar

a custos elevados e ansiedade desnecessária em casos de adaptações fisiológicas benignas.

A experiência italiana é o principal argumento em favor do modelo mais abrangente. Após a implementação de uma lei em 1982 que tornou obrigatória a avaliação anual (incluindo ECG e teste de esforço) para todos os atletas competitivos, registrou-se uma redução de 89% na taxa de mortalidade cardiovascular nessa população. Embora outros estudos, como os realizados em Israel e nos Estados Unidos, não tenham adotado essa redução drástica, limitações metodológicas nessas pesquisas — como a subestimação do número total de atletas ou a dependência de dados midiáticos para mortes súbitas — sugerem que a sensibilidade do ECG é superior para o rastreio eficaz.

2.2 O desafio da interpretação eletrocardiográfica

Uma das maiores dificuldades na cardiologia esportiva é distinguir o "falso-positivo" do diagnóstico real. O treinamento físico crônico induz adaptações elétricas — como bradicardia sinusal, repolarização precoce e voltagem proeminente do complexo QRS — que seriam consideradas anormais em indivíduos sedentários, mas são benignas em esportistas.

Para reduzir diagnósticos incorretos, foram desenvolvidos algoritmos internacionais específicos para a interpretação de ECG em atletas. Estes critérios visam aumentar a especificidade do exame, reconhecendo padrões de adaptação fisiológica e diferenciando-os de sinais sugestivos de miocardiopatias ou distúrbios elétricos hereditários. Recentemente, a inclusão da ecocardiografia tem sido recomendada para complementar a TPP em casos onde o ECG ou a história clínica deixam dúvidas, permitindo uma análise direta da estrutura cardíaca e das funções valvares.

3. A diferenciação entre a remodelação fisiológica e a cardiopatia estrutural

O exercício físico de intensidade moderada a alta, seja no âmbito recreativo ou no rigoroso treinamento competitivo, impõe ao sistema cardiovascular uma demanda que exige integridade e capacidade adaptativa elevada. Para que o organismo suporte sessões repetitivas de estresse hemodinâmico, o coração e os vasos sanguíneos iniciam uma série de transformações estruturais e funcionais complexas, conhecidas como remodelação cardíaca induzida pelo exercício. Estas alterações manifestam-se frequentemente durante o exame clínico, podendo ser identificadas por meio da inspeção física ou através de testes diagnósticos complementares, o que torna a interpretação correta desses dados um dos maiores desafios para o clínico.

A compreensão das bases fisiológicas do exercício é o que permite ao cardiologista esportivo distinguir variações comuns nesta população de sinais precoces de doenças graves. É fundamental que o médico possua um conjunto de habilidades específicas que ultrapassem a cardiologia geral, permitindo o reconhecimento de

padrões que, embora anormais em pacientes sedentários, representam uma resposta saudável e esperada no atleta. As competências essenciais e as Habilidades processuais em cardiologia do esporte estão listadas na Tabela 2.

Tabela 2 – Competências fundamentais e habilidades processuais em cardiologia do esporte

Domínio de Competência	Conhecimentos Médicos e Atributos Técnicos	Objetivos Clínicos da Avaliação
Fisiologia Hemodinâmica	Domínio das características dos exercícios estáticos e dinâmicos e da classificação ACC/AHA.	Determinar os padrões esperados de adaptação para cada disciplina esportiva.
Eletrocardiografia Especializada	Justificativa e aplicação de critérios de interpretação específicos para atletas.	Diferenciar padrões benignos de sinais sugestivos de doenças subjacentes.
Avaliação de Imagem	Reconhecimento de variantes geométricas da hipertrofia ventricular esquerda e dilatações de câmaras.	Distinguir a dilatação fisiológica da miocardiopatia dilatada ou hipertrófica.
Função Ventricular	Compreensão de que a fração de ejeção em repouso pode estar nos limites inferiores da normalidade em atletas.	Avaliar a função sistólica e diastólica como indicadores de saúde miocárdica.
Intervenção Clínica	Habilidade para prescrever o descondicionamento fisiológico em casos de dúvida diagnóstica.	Observar a reversibilidade de alterações para confirmar sua natureza fisiológica.

4. BASES DA FISIOLOGIA CLÍNICA DO EXERCÍCIO

Toda atividade física vigorosa ou competitiva resulta de uma combinação variável entre os componentes estático e dinâmico da fisiologia do exercício. Estes termos

descrevem padrões específicos de atividade muscular esquelética e as consequentes repercussões na estrutura e funcionamento do coração e dos vasos.

4.1 O componente estático e a sobrecarga de pressão

A atividade estática, ou de força, é definida por contrações musculares curtas e intensas, muitas vezes mensuradas como uma porcentagem da contração voluntária máxima dos grupos musculares envolvidos. Durante esportes predominantemente estáticos, como o levantamento de peso, a compressão mecânica dos vasos periféricos pela musculatura em contração, aliada a reflexos metabólicos, provoca elevações agudas e significativas na resistência vascular sistêmica e na pressão arterial.

Neste cenário, o sistema cardiovascular deve manter o débito cardíaco mesmo diante de uma pós-carga aumentada no ventrículo esquerdo. O mecanismo de compensação imediato envolve o aumento da contratilidade miocárdica, o que permite a preservação dos volumes sistólico e diastólico final, evitando a falência do bombeamento sob alta pressão.

4.2 O componente dinâmico e a sobrecarga de volume

Em contraste, as atividades dinâmicas, ou de resistência, caracterizam-se por contrações e relaxamentos rítmicos e repetitivos de grandes massas musculares, exigindo um metabolismo oxidativo elevado. A resposta primária a este estímulo visa o aumento substancial do débito cardíaco para suprir os leitos musculares ativos com substratos metabólicos e oxigênio.

Este aumento do débito é regulado por sinais energéticos intramusculares e alcançado por meio da elevação simultânea da frequência cardíaca e do volume sistólico, acompanhada por uma redução na resistência vascular sistêmica para facilitar o fluxo. Quando existem doenças que impedem essa regulação fina — seja pela incapacidade de vencer a pós-carga no exercício estático ou de aumentar o volume no dinâmico —, o atleta manifesta sintomas como dor no peito, dispneia desproporcional ao esforço ou intolerância ao exercício.

5. Determinantes e padrões da remodelação cardíaca

A participação contínua em treinamentos físicos intensos estimula o sistema cardiovascular a sofrer mudanças adaptativas persistentes na sua morfologia. Este processo de remodelação cardíaca não é uniforme e varia consideravelmente entre os indivíduos, sendo influenciado por fatores biológicos e ambientais, como a etnia, o sexo, a genética e o tipo de esporte praticado.

Historicamente, observou-se que atletas envolvidos em modalidades predominantemente dinâmicas, como natação e corrida de longa distância, apresentam diâmetros cavitários do ventrículo esquerdo maiores do que aqueles que praticam lutas ou esportes de força. Embora essa dicotomia clássica entre esportes de "volume" versus "pressão" tenha sido refinada, as investigações atuais

confirmam que a morfologia do ventrículo direito, a estrutura atrial e a função diastólica respondem de maneira distinta aos diferentes estresses hemodinâmicos.

Muitos esportes modernos são mistos e exigem uma combinação de resistências. Por exemplo, remadores e corredores de maratona apresentam aumentos no volume ventricular, mas apenas os remadores tendem a apresentar um espessamento mais evidente das paredes miocárdicas, devido ao desafio de pressão pulsátil inerente ao ato de remar. De forma geral, o desafio de volume das atividades dinâmicas conduz à dilatação das quatro câmaras cardíacas, enquanto o estresse de pressão das atividades estáticas promove o espessamento da parede do ventrículo esquerdo com repercussão mínima nas demais cavidades. Além disso, fatores externos como o uso de substâncias ou condições de saúde, como a hipertensão em jogadores de futebol americano, podem acelerar processos de hipertrofia patológica e disfunção sistólica precoce.

6. Eletrocardiografia de 12 derivações: o desafio da sobreposição clínica

As adaptações do sistema de condução elétrica e do miocárdio ao treinamento físico sistemático encontram sua principal tradução clínica no eletrocardiograma (ECG) de 12 derivações. No entanto, a interpretação desses traçados em atletas impõe uma complexidade substancial, uma vez que as alterações fisiológicas decorrentes do alto rendimento frequentemente se sobrepõem a padrões que, em outros contextos, indicariam a presença de doenças cardiovasculares graves. A diferenciação precisa entre o que constitui um fenômeno de adaptação saudável e o que sinaliza um substrato patológico é a base que sustenta a segurança da prática esportiva.

Historicamente, o refinamento dessa análise evoluiu por meio de sucessivas declarações de consenso internacional. A primeira diretriz específica foi proposta pela European Society of Cardiology (ESC), servindo como base para revisões posteriores que buscaram aumentar a especificidade do exame. O objetivo central dessas atualizações tem sido a redução da taxa de resultados falso-positivos, os quais, além de gerarem custos desnecessários com investigações diagnósticas complexas, podem resultar no afastamento indevido de atletas de suas atividades competitivas.

Os critérios diagnósticos vigentes organizam os achados eletrocardiográficos em categorias distintas, facilitando a decisão clínica. Entre os padrões classificados como benignos e adaptativos — e que, portanto, não requerem investigação adicional na ausência de sintomas — destacam-se a bradicardia sinusal, decorrente do aumento do tônus vagal, e a repolarização precoce, comum em indivíduos jovens e ativos. Além disso, a voltagem proeminente do complexo QRS, refletindo o aumento da massa miocárdica, e o bloqueio incompleto do ramo direito são manifestações frequentes do remodelamento elétrico que não guardam relação direta com patologias. Por outro lado, a identificação de ondas T invertidas,

infravermelhamento do segmento ST ou arritmias complexas deve ser encarada com alto índice de suspeita, dado que tais sinais mantêm associações significativas com cardiomiopatias e outras desordens estruturais.

7. EXAMES DA IMAGEM E UTILIZAÇÃO DE BIOMARCADORES

Quando a avaliação clínica e eletrocardiográfica não é conclusiva, a cardiologia do esporte recorre a métodos avançados de imagem e à análise bioquímica para elucidar a natureza das alterações observadas. O estresse hemodinâmico crônico induz um processo de remodelamento segmentar que tipicamente se inicia na região septal basal e progride, com o passar do tempo e a continuidade do treinamento, para os segmentos médio-apicais. Embora esse processo seja uma resposta fisiológica esperada em atletas de elite, ele possui o potencial de mascarar patologias subjacentes em seus estágios iniciais, como os primeiros sinais de insuficiência cardíaca.

7.1 Ressonância magnética e ecocardiografia na avaliação ventricular

A utilização de técnicas modernas de imagem, com destaque para a ressonância magnética cardíaca (RMC), revolucionou a capacidade de distinguir o coração do atleta de condições patológicas. A análise detalhada do ventrículo direito (VD) é particularmente relevante, pois o aumento do volume sistólico nessa câmara durante o exercício é um marcador de alto desempenho. Em atletas treinados, o volume sistólico do VD eleva-se devido à redução dos volumes sistólicos finais, uma adaptação que contrasta nitidamente com o quadro observado em pacientes com miocardiopatias ou doenças valvares pulmonares, onde a função sistólica reduzida limita drasticamente a capacidade de esforço.

Em relação à hipertrofia miocárdica, a RMC permite uma medição de extrema precisão das paredes e câmaras. Estudos em recrutas saudáveis demonstraram que espessuras de parede ventricular de até 13 mm, bem como padrões de hipertrofia assimétrica, podem constituir respostas fisiológicas normais ao esforço físico intenso. Essa distinção é crucial para o diagnóstico diferencial com a cardiomiopatia hipertrófica (CMH), que permanece como a causa mais frequente de morte súbita em jovens atletas profissionais.

7.2 A Diferenciação técnica entre CMH e coração de atleta

A ecocardiografia diagnóstica estabelece que uma espessura de parede do ventrículo esquerdo (VE) situada entre 13 e 18 mm pode ser considerada fisiológica em adultos jovens praticantes de esportes de alta intensidade. Entretanto, o fator determinante para a diferenciação reside na dimensão da cavidade ventricular: enquanto no coração do atleta a cavidade encontra-se aumentada para acomodar o maior volume sistólico, na CMH a cavidade costuma estar reduzida ou apresentar dimensões normais, apesar do espessamento das paredes.

Adicionalmente, a detecção do realce tardio pelo gadolínio (RTG) na ressonância magnética atua como um biomarcador de imagem para a fibrose intersticial, uma característica patognomônica frequente na CMH e ausente no remodelamento fisiológico. Nos casos onde as técnicas de imagem ainda deixam margem para dúvida, a dosagem de biomarcadores séricos e o uso de testes genéticos tornam-se ferramentas complementares indispensáveis. Os aspectos que diferenciam a remodelação fisiológica e a cardiomiopatia hipertrófica são encontrados na tabela 3.

Tabela 3 – Critérios que diferenciam remodelação fisiológica e cardiomiopatia hipertrófica

Parâmetro de Avaliação	**Coração do Atleta (Fisiológico)**	**Cardiomiopatia Hipertrófica (Patológico)**
Espessura da Parede (VE)	Geralmente ≤ 12 mm (pode atingir 16 mm em casos selecionados).	Frequentemente > 15 mm, com padrão frequentemente assimétrico.
Diâmetro da Cavidade (VE)	Aumentado (frequentemente > 55 mm).	Reduzido ou normal (frequentemente < 45 mm).
Função Diastólica	Normal ou supranormal, com Doppler tecidual preservado.	Frequentemente alterada, com sinais de restrição ao enchimento.
Realce Tardio (Gadolínio)	Ausente (tecido miocárdico íntegro).	Frequentemente presente (indicativo de fibrose miocárdica).
Biomarcadores (cTn / NT-proBNP)	Elevações transitórias pós-esforço com rápida normalização.	Elevações persistentes ou em repouso, refletindo estresse miocárdico crônico.
Histórico Familiar	Geralmente negativo para eventos de morte súbita precoce.	Frequentemente positivo para CMH ou morte súbita em parentes de primeiro grau.

8. DINÂMICA MOLECULAR DOS BIOMARCADORES CARDÍACOS NO ESPORTE

A utilização de biomarcadores séricos na cardiologia esportiva representa um avanço na monitorização da integridade miocárdica e na distinção entre o estresse fisiológico e a lesão tecidual real. Diferente da população geral, onde a elevação de marcadores de necrose frequentemente indica um evento isquêmico agudo, no atleta de alto rendimento, essas flutuações exigem uma análise detalhada da cinética enzimática e do contexto do treinamento.

8.1 Troponinas cardíacas (cTn): sensibilidade e cinética pós-esforço

As troponinas cardíacas são proteínas fundamentais na regulação da contração do músculo cardíaco, atuando diretamente nos locais de fosforilação que medeiam a interação entre actina e miosina. No coração do atleta, a hipertrofia ventricular esquerda de natureza fisiológica é acompanhada por uma adaptação molecular específica: ocorre um aumento na produção de força e na sensibilidade ao íon cálcio (Ca2+), o que, em conjunto com uma redução na fosforilação da cTn, otimiza a função contrátil sob alta demanda hemodinâmica.

Entretanto, quando indivíduos não treinados são submetidos a estresses físicos repentinos e de alta intensidade, observa-se uma elevação nos níveis séricos de troponina. Estudos que utilizam ensaios de alta sensibilidade (hs-cTn) demonstram que esses níveis atingem seu pico máximo entre 3 e 4 horas após a conclusão de um teste de esforço ou competição exaustiva. A magnitude dessa elevação é influenciada por uma multiplicidade de fatores, incluindo a duração e intensidade da atividade, além de variáveis biológicas como idade, sexo e composição corporal.

É necessário destacar que níveis detectáveis de troponina em atletas devem ser criteriosamente avaliados, independentemente do valor absoluto, pois podem indicar microlesões miocárdicas transitórias. Investigações como a de Bjørkavoll-Bergseth et al., realizada durante competições de mountain bike, confirmaram que os valores de pico ocorrem na marca das 3 horas pós-evento, apresentando grande variabilidade entre os indivíduos. O mecanismo por trás desse pico precoce seguido de rápida normalização sugere que a elevação não decorre necessariamente de necrose miocárdica irreversível. Em vez disso, propõe-se a ocorrência de mecanismos secundários, como isquemia microvascular temporária, aumento da permeabilidade da membrana celular por inflamação sistêmica, deficiência metabólica energética ou até mesmo uma redução transitória na depuração renal.

No contexto atual, a avaliação das troponinas tornou-se ainda mais essencial para o manejo de atletas que se recuperam da infecção por COVID-19. A suspeita de miocardite pós-viral exige uma tríade diagnóstica composta por ECG, ecocardiografia e dosagem de cTn. Resultados anormais em qualquer um desses exames indicam a necessidade de ressonância magnética para descartar envolvimento inflamatório miocárdico. Além disso, a troponina de alta sensibilidade possui um elevado valor preditivo negativo, sendo eficaz para excluir quadros de isquemia miocárdica induzida em atletas com sintomas atípicos.

8.2 Mioglobina e a resposta muscular esquelética

A mioglobina é uma proteína heme que, embora presente no miocárdio, é amplamente distribuída nas células do músculo esquelético. Por essa razão, sua elevação sérica não é específica do coração, ocorrendo tanto em casos de miocardite e síndromes coronarianas quanto em situações de fadiga muscular extrema ou miosites. Embora seja o marcador de liberação mais precoce no soro após uma lesão, sua interpretação isolada carece de especificidade, exigindo a correlação com outros biomarcadores ou alterações no traçado eletrocardiográfico para a confirmação de eventos cardíacos.

Fatores dietéticos também exercem influência sobre os níveis de mioglobina. Por exemplo, o consumo de cafeína pode elevar as concentrações séricas dessa proteína através da ativação da via do AMP cíclico nos miotubos. Apesar da baixa especificidade cardíaca, a alta sensibilidade da mioglobina a torna útil para monitorar a resposta dos músculos esqueléticos ao treinamento intervalado de alta intensidade (HIIT) e para avaliar o impacto do uso de esteroides anabolizantes no desempenho físico.

Estudos como o de Tota et al., focado em lutadores de artes marciais mistas (MMA), evidenciaram que os aumentos de mioglobina observados após lutas exaustivas possuem origem metabólica e traumática esquelética, e não cardiovascular. Além disso, a suplementação com proteínas do soro do leite (*whey protein*) tem demonstrado eficácia na redução dos níveis circulantes de mioglobina durante a fase de recuperação (especialmente entre o 4º e 5º dia pós-exercício), sinalizando uma melhor reparação tecidual e redução do dano muscular.

8.3 CK-MB: isoenzima e especialização de fibras

A isoenzima MB da creatina quinase (CK-MB) possui maior especificidade para o músculo cardíaco quando comparada à mioglobina, embora sua capacidade de prever risco cardiovascular isoladamente seja limitada. Sua utilidade clínica é mais pronunciada em pacientes com insuficiência renal crônica grave ou em diagnósticos de síndromes coronarianas de início muito recente, onde a cinética das troponinas ainda não atingiu o platô.

Em atletas treinados, a CK-MB geralmente não apresenta aumentos significativos em atividades de intensidade moderada, a menos que ocorra trauma muscular direto. Estudos com nadadores e jogadores de futebol profissional reforçam que elevações expressivas desta enzima após competições estão majoritariamente relacionadas à liberação por parte da musculatura esquelética sob estresse mecânico e metabólico, e não a lesões miocárdicas.

Uma distinção relevante reside na composição das fibras musculares do atleta. Atletas de resistência, que possuem maior proporção de fibras de contração lenta (tipo I, aeróbicas), tendem a apresentar valores totais de CK e CK-MB mais elevados após esforços prolongados do que velocistas ou atletas de explosão (fibras tipo II). Isso decorre da liberação enzimática sustentada durante exercícios de longa

duração. Além disso, existe uma variabilidade relacionada ao gênero: mulheres podem apresentar aumentos mais notáveis de CK-MB imediatamente após o exercício, embora com um retorno mais rápido aos níveis basais em comparação aos homens. A Tabela 4 apresenta um comparativo técnico de biomarcadores de lesão e estresse.

Tabela 4 – Comparativo técnico de biomarcadores de lesão e estresse

Biomarcador	Especificidade Cardíaca	Início da Elevação	Pico Sérico Observado	Fatores de Confusão no Esporte
Troponina I/T (hs-cTn)	Muito Alta	1 - 3 horas	3 - 4 horas	Intensidade do exercício, idade, função renal.
Mioglobina	Baixa (Esquelética)	1 - 2 horas	4 - 8 horas	Suplementação (Whey), cafeína, trauma muscular.
CK-MB	Moderada	3 - 6 horas	12 - 24 horas	Tipo de fibra muscular (lenta vs. rápida), gênero.
NT-proBNP	Alta (Estresse Parietal)	Variável	Pós-esforço imediato	Idade, treinamento prévio, duração da prova.

9. Dinâmica de estresse parietal e resposta natriurética no atleta

O pró-hormônio N-terminal do peptídeo natriurético cerebral (NT-proBNP) consolidou-se como um indicador fundamental de estresse biomecânico nas paredes atriais e ventriculares. Embora sua aplicação clínica tradicional esteja fortemente vinculada ao diagnóstico e prognóstico da insuficiência cardíaca em populações idosas ou com disfunção miocárdica estabelecida, seu comportamento em indivíduos altamente ativos revela nuances sobre a adaptação cardíaca ao esforço agudo e crônico.

Em pessoas não submetidas a um treinamento regular, a prática de atividades físicas extenuantes provoca elevações rápidas nos níveis de NT-proBNP. Entretanto, esses aumentos não devem ser interpretados isoladamente como evidência de doença isquêmica, a menos que estejam acompanhados de alterações eletrocardiográficas ou elevações concomitantes e persistentes das troponinas cardíacas. Estudos realizados em atletas de ultramaratona (50 km) demonstraram que tanto o NT-proBNP quanto a troponina I de alta sensibilidade

(hs-cTnI) aumentam em todos os participantes após a prova, ultrapassando os limiares patológicos em até 30% dos corredores.

A distinção entre o aumento fisiológico e a disfunção verdadeira reside na análise dos níveis de repouso e na cinética de recuperação. Se o marcador atinge níveis patológicos durante o exercício, mas apresenta-se normal ou indetectável em repouso, a interpretação pende para uma adaptação benigna ao aumento do estresse parietal. Porém, a persistência de valores elevados após um período adequado de recuperação (acima de 24 a 36 horas) levanta a suspeita de um grau de disfunção cardíaca que demanda investigação adicional por meio de exames de imagem. Em atletas de elite, a redução da tensão miocárdica e da deformação do ventrículo direito observada após provas de resistência prolongadas tem sido correlacionada a esses processos de adaptação, e não necessariamente a danos estruturais permanentes, especialmente quando os níveis de NT-proBNP retornam rapidamente à normalidade.

10. Hemostasia e risco tromboembólico: a versatilidade dos dímeros D

Os dímeros D, produtos da degradação da fibrina estável, são marcadores de atividade fibrinolítica intravascular caracterizados por uma sensibilidade excepcional, embora apresentem baixa especificidade diagnóstica. Na prática clínica geral, são utilizados para excluir tromboembolismo venoso ou dissecção aórtica aguda, mas no universo esportivo, sua utilidade estende-se à avaliação do impacto de dietas, substâncias ergogênicas e regimes de treinamento no sistema hemostático.

A atividade física intensa exerce um efeito dual no sistema de coagulação, estimulando simultaneamente a formação de trombina e a fibrinólise. Durante a fase inicial da recuperação pós-esforço, observa-se um aumento generalizado de todos os marcadores de coagulação. No entanto, em fases tardias, a atividade fibrinolítica tende a diminuir enquanto a atividade pró-coagulante pode persistir, sugerindo uma tendência transitória à trombose. Este fenômeno é exacerbado pelo uso de esteroides anabolizantes em levantadores de peso, que apresentam níveis de dímeros D significativamente mais altos devido ao aumento da produção de trombina e plasmina, elevando o risco de eventos tromboembólicos mesmo em indivíduos sem evidência de aterosclerose prévia.

A interpretação desses valores em atletas deve considerar pontos de corte diferenciados daqueles aplicados à população sedentária. Em mulheres esportistas, por exemplo, o limite superior de normalidade para os dímeros D pode ser substancialmente maior (até 852 µg/L), o que evita diagnósticos falso-positivos de eventos embólicos. No entanto, a monitorização deste marcador permanece vital para investigar quedas repentinas de rendimento. Relatos de caso indicam que a embolia pulmonar pode ser a causa subjacente de fadiga súbita em corredores de longa distância, sendo o dímero D, por vezes, o único achado laboratorial alterado.

11. BIOMARCADORES METABÓLICOS E DE FADIGA

Além dos marcadores estritamente cardíacos, a avaliação abrangente do atleta exige a análise de produtos do metabolismo intermediário e sinais de estresse sistêmico. Estes indicadores permitem a calibração precisa das cargas de treinamento e a identificação precoce do estado de *overtraining*.

- **Relação cortisol/testosterona –** utilizada para monitorar o equilíbrio entre o catabolismo induzido pelo estresse e o anabolismo. Elevações agudas no estresse físico promovem concentrações mais altas de cortisol, que inibem a secreção de testosterona, servindo como uma métrica viável para avaliar o desgaste crônico.
- **Lactato e amônia –** o lactato é o marcador clássico do limiar anaeróbico e da fadiga iminente. A amônia, por sua vez, reflete o metabolismo anaeróbico predominante em atividades de explosão curta (como velocistas), apresentando níveis mais elevados nestes atletas do que em maratonistas.
- **Hipoxantina –** produto da degradação das purinas, a hipoxantina tem se mostrado um preditor robusto de desempenho, apresentando maior sensibilidade que o lactato para avaliar o estado de treinamento em atletas de alta performance.
- **Estresse oxidativo e inflamação –** o malondialdeído e as proteínas carbonilas são marcadores de degradação oxidativa de membranas e proteínas, respectivamente, aumentando proporcionalmente à intensidade do esforço, especialmente em indivíduos não treinados. Marcadores inflamatórios como a Proteína C Reativa (PCR) e a Interleucina-6 (IL-6) tendem a se elevar no início do treinamento, reduzindo-se à medida que o sistema imunológico se adapta ao estresse crônico.

Na Tabela 5 constam os principais biomarcadores de adaptação sistêmica e desempenho.

Tabela 5 – Biomarcadores de adaptação sistêmica e desempenho

Marcador	Significado Fisiológico	Comportamento Clínico no Atleta
Ureia e Ácido Úrico	Metabolismo proteico e utilização de substratos.	Elevam-se em dietas hiperproteicas ou durante lesões teciduais.
Creatinina	Função renal e massa muscular.	Níveis basais superiores devido à maior massa muscular e dieta.

Marcador	Significado Fisiológico	Comportamento Clínico no Atleta
Homocisteína	Risco cardiovascular e estresse de intensidade.	Reduz-se com exercícios moderados; eleva-se em alta intensidade.
Enzimas Antioxidantes	Mecanismo de defesa contra espécies reativas de oxigênio.	Aumentam para contrabalançar o estresse oxidativo induzido pelo esforço.

12. AVALIAÇÃO CLÍNICA DO PACIENTE SINTOMÁTICO: DESAFIOS E DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS

A conduta médica diante de atletas ou indivíduos altamente ativos que manifestam sintomas sugestivos de patologia cardiovascular exige uma integração minuciosa entre os princípios da cardiologia geral e a fisiologia do exercício. Diferente da população sedentária, o esportista pode apresentar manifestações atípicas de doenças graves, o que demanda do cardiologista esportivo uma base de conhecimento sólida e habilidades específicas para realizar uma avaliação criteriosa. A investigação deve ser conduzida de forma a não subestimar queixas que, embora comuns, podem ser o único indício de um substrato arritmogênico ou isquêmico potencialmente fatal.

Para garantir a segurança do praticante e a precisão do diagnóstico, o processo avaliativo deve contemplar desde a análise detalhada do histórico pessoal e familiar até a aplicação de testes provocativos personalizados. A Tabela 6 sintetiza os pilares essenciais para a condução clínica desses pacientes, enfatizando a necessidade de uma abordagem multidisciplinar e tecnicamente densa.

Tabela 6 – Matriz de competências clínicas para a avaliação do atleta sintomático

Eixo de Investigação	Descrição da Competência Técnica	Objetivo da Intervenção Clínica
Diagnóstico Diferencial	Conhecimento das causas cardiovasculares e não cardiovasculares de dor torácica e dispneia.	Excluir etiologias gastrointestinais, pulmonares ou musculoesqueléticas.

Eixo de Investigação	Descrição da Competência Técnica	Objetivo da Intervenção Clínica
Isquemia Atípica	Reconhecimento de padrões de dor isquêmica associados a anomalias coronárias congênitas ou aterosclerose.	Identificar sintomas como dispneia de esforço na ausência de dor anginosa típica.
Personalização de Testes	Implementação de protocolos que reproduzam a modalidade, intensidade e ambiente do exercício habitual.	Garantir a reprodução fiel dos sintomas para validação diagnóstica.
Monitoramento Avançado	Uso de trocas gasosas metabólicas, oximetria de pulso e avaliações hemodinâmicas invasivas.	Quantificar a limitação funcional e a resposta cardiovascular ao esforço máximo.
Análise do Colapso	Diferenciação fisiopatológica entre causas sincopais, térmicas (insolação) e metabólicas (hiponatremia).	Definir o risco de morte súbita associado à perda transitória de consciência.
Rastreio de Palpitação	Caracterização clínica de arritmias benignas versus taquiarritmias de alto risco.	Decidir pela necessidade de monitoramento ambulatorial prolongado ou supressão farmacológica.

12.1 Dor torácica: da isquemia funcional à aterosclerose precoce

A queixa de dor torácica, manifestada tanto em repouso quanto durante o esforço físico, é uma das causas mais frequentes de busca por atendimento médico especializado entre esportistas. Embora na maioria dos casos as causas sejam de origem não cardíaca — envolvendo processos gastrointestinais, pulmonares ou musculoesqueléticos —, a investigação deve ser rigorosa para excluir condições fatais. Em atletas jovens, com idade inferior a 35 anos, a doença cardiovascular subjacente responde por apenas cerca de 6% dos casos de dor torácica, mas a gravidade potencial, incluindo cardiomiopatia hipertrófica e anomalias de artérias coronárias, justifica a alta suspeição.

As anomalias coronárias congênitas, em particular, apresentam um desafio diagnóstico significativo devido à sua apresentação frequentemente insidiosa. O atleta pode relatar apenas falta de ar ao esforço, sintoma que muitas vezes é erroneamente diagnosticado como asma induzida pelo exercício, ou desconforto torácico esporádico que surge exclusivamente em intensidades muito elevadas. Por outro lado, em atletas acima de 35 anos, a aterosclerose coronária emerge como a principal causa cardíaca. Nestes indivíduos, pode ocorrer a chamada "angina de aquecimento", onde o desconforto surge nos minutos iniciais do exercício e cede com a continuidade do esforço, fenômeno que deve ser encarado como um sinal de alerta para doença arterial coronariana, independentemente do excelente condicionamento físico do paciente.

A avaliação diagnóstica deve ser iniciada com um histórico médico exaustivo, incluindo o uso de substâncias ilícitas ou agentes ergogênicos, e complementada por exames laboratoriais e eletrocardiográficos. O teste ergométrico convencional, nestes casos, deve ser levado até a exaustão volitiva, evitando-se a interrupção prematura por frequências cardíacas alvo pré-estabelecidas, a fim de maximizar a sensibilidade do exame e permitir a reprodução dos sintomas. Em centros de referência, a utilização de cicloergômetros ou remos, aliada à análise de gases metabólicos, aumenta significativamente a precisão do diagnóstico diferencial.

12.2 Síncope e colapso: diferenciando o fisiológico do arrítmico

O colapso durante a atividade física, caracterizado pela perda súbita de consciência, constitui uma emergência médica de alta prioridade. As etiologias variam desde condições benignas, como a síncope neuromediada, até eventos fatais secundários a arritmias ventriculares ou obstruções mecânicas ao fluxo de saída do ventrículo esquerdo. É fundamental distinguir o colapso que ocorre durante o esforço daquele que se manifesta no período pós-exercício imediato. Este último é mais frequentemente associado à síncope neuromediada por queda brusca do retorno venoso, sendo precedido por sintomas vagais como calor, rubor e tontura.

A síncope de origem arrítmica, por sua vez, é marcada por uma perda abrupta de consciência, sem pródromos claros, resultando muitas vezes em queda traumática. Pacientes que apresentam hipóxia cerebral devido à parada cardíaca podem manifestar espasmos mioclônicos ou incontinência, sinais que não devem ser confundidos com crises convulsivas de origem neurológica primária. A avaliação diagnóstica requer uma revisão cuidadosa do evento, preferencialmente com auxílio de registros em vídeo, e o uso de eletrocardiografia e imagens cardíacas para excluir doenças estruturais ou elétricas. O uso de gravadores de *loop* implantáveis é recomendado para monitorização prolongada em casos onde a avaliação inicial não é diagnóstica, mas a suspeita arrítmica persiste. Vale ressaltar que o teste de inclinação (*tilt test*) é frequentemente inespecífico em atletas devido à sua adaptação cardiovascular inerente, não sendo recomendado para confirmar síncope neuromediada nesta população.

12.3 Palpitações: a percepção do ritmo e o rastreio de arritmias

Palpitações são definidas como a percepção subjetiva de batimentos cardíacos intensos, rápidos ou irregulares. Em atletas, esse sintoma é comum devido ao elevado senso de consciência corporal, muitas vezes refletindo apenas uma taquicardia sinusal fisiológica em momentos de estresse ou excitação. Mas, quando as palpitações ocorrem durante o exercício ou sem gatilhos emocionais evidentes, a probabilidade de uma arritmia patológica aumenta consideravelmente. Acelerações ou desacelerações súbitas da frequência cardíaca, desvinculadas da carga de esforço, devem elevar o índice de suspeita clínica.

O manejo inicial envolve o ECG de repouso para identificar sinais de pré-excitação, distúrbios de repolarização (como as síndromes de QT longo ou Brugada) e evidências de cardiopatia estrutural. Para os sintomas que surgem no esforço, o teste ergométrico associado a exames de imagem é necessário. Caso os exames iniciais não capturem o evento, a monitorização ambulatorial do ritmo — por meio de Holter de 24 horas, dispositivos vestíveis ou monitores acionados por *smartphones* — deve ser utilizada de forma sequencial até que o diagnóstico seja estabelecido. Na maioria das vezes, a avaliação revela distúrbios benignos, como extrassístoles atriais ou ventriculares, que requerem apenas aconselhamento e, raramente, intervenção farmacológica.

13. ESTRUTURAÇÃO DO CURRÍCULO E FORMAÇÃO ESPECIALIZADA

A crescente prevalência de doenças metabólicas, como obesidade e diabetes, aliada à necessidade de estratégias eficazes de prevenção cardiovascular, ocasionou uma mudança na conduta médica global. A comunidade científica reconhece que a cardiologia preventiva e a cardiologia esportiva exigem competências que transcendem a formação básica da cardiologia geral. Diante dessa demanda, a EAPC e o ACC propuseram currículos estruturados para garantir que os profissionais envolvidos no cuidado de atletas possuam o conhecimento técnico necessário.

O currículo básico europeu, proposto em 2013, abrange desde os princípios da avaliação cardíaca e estratégias de prevenção de morte súbita até protocolos de reabilitação e critérios de elegibilidade para atletas com cardiopatias conhecidas. Paralelamente, o documento de consenso do ACC de 2017 definiu as habilidades essenciais para a prestação de cuidados cardiovasculares de alta qualidade a atletas competitivos e pessoas altamente ativas. Essa sistemática educacional visa assegurar que o avanço tecnológico na área seja acompanhado por uma prática clínica baseada em evidências, minimizando riscos e promovendo a saúde através do esporte seguro.

REFERÊNCIAS

1. Castelletti S, Pieles GE. The athlete's heart from Philippides to the modern marathon runners. Eur Heart J. 2022;43(27):2538-2541.

2. Wooley CF. Jacob Mendez Da Costa: medical teacher, clinician, and clinical investigator. Am J Cardiol. 1982;50(50):1145-1148.

3. Castelletti S, D'Ascenzi F, Papadakis M. Sports cardiology in Europe from the ancient Greek - Roman era to the present. Eur Heart J. 2022;43(27):2542-2544.

4. Sharma S, Drezner JA, Baggish A, et al. International recommendations for electrocardiographic interpretation in athletes. Eur Heart J. 2018;39(16):1466-1480.

5. Delise P, Mos L, Sciarra L, et al. Italian Cardiological Guidelines (COCIS) for competitive sport eligibility in athletes with heart disease: update 2020. J Cardiovasc Med. 2021;22(11):874-891.

6. Pelliccia A, Sharma S, Gati S, et al. 2020 ESC guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease. Eur Heart J. 2020;42(1):17-96.

7. Mont L, Pelliccia A, Sharma S, et al. Pre-participation cardiovascular evaluation for athletic participants to prevent sudden death: position paper from the EHRA and the EACPR, branches of the ESC. Endorsed by APHRS, HRS, and SOLAECE. Eur J Prev Cardiol. 2017;24(1):41-69.

8. Corrado D, Basso C, Rizzoli G, Schiavon M, Thiene G. Does sports activity enhance the risk of sudden death in adolescents and young adults? JACC. 2003;42(11):1959-1963.

9. Sarto P, Zorzi A, Merlo L, et al. Value of screening for the risk of sudden cardiac death in young competitive athletes. Eur Heart J. 2023;44(12):1084-1092.

10. Maron BJ, Levine BD, Washington RL, et al. Eligibility and disqualification recommendations for competitive athletes with cardiovascular abnormalities: task force 2: preparticipation screening for cardiovascular disease in competitive athletes: a scientific statement from the American Heart Association and American College of Cardiology. Circulation. 2015;132(22):267-272.

11. Fritsch P, Dalla Pozza R, Ehringer-Schetitska D, et al. Cardiovascular pre-participation screening in young athletes: recommendations of the Association of European Pediatric Cardiology. Cardiol Young. 2017;27(9):1655-1660.

12. Dvorak J, Grimm K, Schmied C, Junge A. Development and implementation of a standardized precompetition medical assessment of international elite football players--2006 FIFA World Cup Germany. Clin J Sport Med. 2009;19(4):316-321.

13. Ljungqvist A, Jenoure PJ, Engebretsen L, et al. The International Olympic Committee (IOC) consensus statement on periodic health evaluation of elite athletes, March 2009. Clin J Sport Med. 2009;19(5):347-365.

14. Corrado D, Basso C, Pavei A, Michieli P, Schiavon M, Thiene G. Trends in sudden cardiovascular death in young competitive athletes after implementation of a preparticipation screening program. JAMA. 2006;296(13):1593-1601.

15. Steinvil A, Chundadze T, Zeltser D, et al. Mandatory electrocardiographic screening of athletes to reduce their risk for sudden death. JACC. 2011;57(11):1291-1296.

16. Maron BJ, Haas TS, Doerer JJ, Thompson PD, Hodges JS. Comparison of U.S. and Italian experiences with sudden cardiac deaths in young competitive athletes and implications for preparticipation screening strategies. Am J Cardiol. 2009;104(2):276-280.

17. Harmon KG, Zigman M, Drezner JA. The effectiveness of screening history, physical exam, and ECG to detect potentially lethal cardiac disorders in athletes: a systematic review/meta‐analysis. J Electrocardiol. 2015;48(3):329-338.

18. Valentini F, Anselmi F, Metra M, et al. Diagnostic and prognostic value of low QRS voltages in cardiomyopathies: old but gold. Eur J Prev Cardiol. 2022;29(8):1177-1187.

19. Ragazzoni GL, Cavigli L, Cavarretta E, et al. How to evaluate resting ECG and imaging in children practising sport: a critical review and proposal of an algorithm for ECG interpretation. Eur J Prev Cardiol. 2023;30(5):375-383.

20. Conway JJ, Krystofiak J, Quirolgico K, Como B, Altobelli A, Putukian M. Evaluation of a preparticipation cardiovascular screening program among 1,686 National Collegiate Athletic Association Division I Athletes: comparison of the Seattle, refined, and International Electrocardiogram Screening Criteria. Clin J Sport Med. 2022;32(3):306-312.

21. Halasz G, Cattaneo M, Piepoli M, et al. Pediatric athletes' ECG and diagnostic performance of contemporary ECG interpretation criteria. Int J Cardiol. 2021;335:40-46.

22. D'Ascenzi F, Anselmi F, Mondillo S, et al. The use of cardiac imaging in the evaluation of athletes in the clinical practice: a survey by the sports cardiology and exercise section of the European Association of Preventive Cardiology and University of Siena, in collaboration with the European Association of Cardiovascular Imaging, the European Heart Rhythm Association and the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Eur J Prev Cardiol. 2021;28(10):1071-1077.

23. Siscovick DS, Weiss NS, Fletcher RH, Lasky T. The incidence of primary cardiac arrest during vigorous exercise. N Engl J Med. 1984;311:874–7.

24. Williams ES, Halperin JL, Arrighi JA, et al. 2016 ACC lifelong learning competencies for general cardiologists: a report of the ACC Competency Management Committee. J Am Coll Cardiol. 2016;67:2656–95.

25. Levine BD, Baggish AL, Kovacs RJ, Link MS, Maron MS, Mitchell JH. Eligibility and disqualification recommendations for competitive athletes with cardiovascular abnormalities: task force 1: classification of sports: dynamic, static, and impact: a scientific statement from the American Heart Association and American College of Cardiology. J Am Coll Cardiol. 2015;66:2350–5.

26. Morganroth J, Maron BJ. The athlete’s heart syndrome: a new perspective. Ann N Y Acad Sci. 1977;301:931–41.

27. D'Andrea A, Cocchia R, Riegler L, et al. Left ventricular myocardial velocities and deformation indexes in top-level athletes. J Am Soc Echocardiogr. 2010;23:1281–8.

28. D'Andrea A, Riegler L, Golia E, et al. Range of right heart measurements in top-level athletes: the training impact. Int J Cardiol. 2013;164:48–57.

29. Grunig E, Henn P, D'Andrea A, et al. Reference values for and determinants of right atrial area in healthy adults by 2-dimensional echocardiography. Circ Cardiovasc Imaging. 2013;6:117–24.

30. Iskandar A, Mujtaba MT, Thompson PD. Left atrium size in elite athletes. J Am Coll Cardiol Img. 2015;8:753–62.

31. Wasfy MM, Weiner RB, Wang F, et al. Endurance exercise-induced cardiac remodeling: not all sports are created equal. J Am Soc Echocardiogr. 2015;28:1434–40.

32. Weiner RB, Wang F, Isaacs SK, et al. Blood pressure and left ventricular hypertrophy during American-style football participation. Circulation. 2013;128:524–31.

33. Lin J, Wang F, Weiner RB, et al. Blood pressure and LV remodeling among American-style football players. J Am Coll Cardiol Img. 2016;9:1367–76.

34. Brosnan M, La Gerche A, Kalman J, et al. The Seattle Criteria increase the specificity of preparticipation ECG screening among elite athletes. Br J Sports Med. 2014;48:1144–50.

35. Riding NR, Sheikh N, Adamuz C, et al. Comparison of three current sets of electrocardiographic interpretation criteria for use in screening athletes. Heart. 2015;101:384–90.

36. Wasfy MM, DeLuca J, Wang F, et al. ECG findings in competitive rowers: normative data and the prevalence of abnormalities using contemporary screening recommendations. Br J Sports Med. 2015;49:200–6.

37. Sharma S, Drezner JA, Baggish A, et al. International recommendations for electrocardiographic interpretation in athletes. J Am Coll Cardiol. 2017;69:1057–75.

38. La Gerche A, Claessen G, Van de Bruaene A, Pattyn N, Van Cleemput J, Gewillig M, Bogaert J, Dymarkowski S, Claus P, Heidbuchel H. Cardiac MRI: A new gold standard for ventricular volume quantification during high-intensity exercise. Circ Cardiovasc Imaging. 2013;6:329–338.

39. Lee PT, Dweck MR, Prasher S, Shah A, Humphries SE, Pennell DJ, Montgomery HE, Payne JR. Left ventricular wall thickness and the presence of asymmetric hypertrophy in healthy young army recruits: Data from the LARGE heart study. Circ Cardiovasc Imaging. 2013;6:262–267.

40. Grazioli G, Usín D, Trucco E, Sanz M, Montserrat S, Vidal B, Gutierrez J, Canal R, Brugada J, Mont L, et al. Differentiating hypertrophic cardiomyopathy from athlete's heart: An electrocardiographic and echocardiographic approach. J Electrocardiol. 2016;49:539–544.

41. Caselli S, Maron MS, Urbano-Moral JA, Pandian NG, Maron BJ, Pelliccia A. Differentiating left ventricular hypertrophy in athletes from that in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Am J Cardiol. 2014;114:1383–1389.

42. Marian AJ, Braunwald E. Hypertrophic Cardiomyopathy: genetics, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and therapy. Circ Res. 2017;121:749–770.

43. McLellan AJ, Ellims AH, Prabhu S, Voskoboinik A, Iles LM, Hare JL, Kaye DM, Macciocca I, Mariani JA, Kalman JM, et al. Diffuse ventricular fibrosis on cardiac magnetic resonance imaging associates with ventricular tachycardia in patients with hypertrophic cardiomyopathy. J Cardiovasc Electrophysiol. 2016;27:571–580.

44. Ellims AH, Taylor AJ, Mariani JA, Ling LH, Iles LM, Maeder MT, Kaye DM. Evaluating the utility of circulating biomarkers of collagen synthesis in hypertrophic cardiomyopathy. Circ Heart Fail. 2014;7:271–278.

45. Kuusisto J, Kärjä V, Sipola P, Kholová I, Peuhkurinen K, Jääskeläinen P, Naukkarinen A, Ylä-Herttuala S, Punnonen K, Laakso M. Low-grade inflammation and the phenotypic expression of myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy. Heart. 2012;98:1007–1013.

46. Zen K, Irie H, Doue T, Takamiya M, Yamano T, Sawada T, Azuma A, Matsubara H. Analysis of circulating apoptosis mediators and proinflammatory cytokines in patients with idiopathic hypertrophic cardiomyopathy: Comparison between nonobstructive and dilated-phase hypertrophic cardiomyopathy. Int Heart J. 2005;46:231–244.

47. Moreno V, Hernández-Romero D, Vilchez JA, García-Honrubia A, Cambronero F, Casas T, González J, Martínez P, Climent V, de la Morena G, et al. Serum levels of high-sensitivity troponin T: A novel marker for cardiac remodeling in hypertrophic cardiomyopathy. J Card Fail. 2010;16:950–956.

48. Fang L, Ellims AH, Moore XL, White DA, Taylor AJ, Chin-Dusting J, Dart AM. Circulating microRNAs as biomarkers for diffuse myocardial fibrosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy. J Transl Med. 2015;13:314.

49. Bódi B, Oláh A, Mártha L, Tóth A, Radovits T, Merkely B, Papp Z. Exercise-induced alterations of myocardial sarcomere dynamics are associated with hypophosphorylation of cardiac troponin I. Rev Cardiovasc Med. 2021;22:1079–1085.

50. Kosowski M, Młynarska K, Chmura J, Kustrzycka-Kratochwil D, Sukiennik-Kujawa M, Todd JA, Jankowska EA, Banasiak W, Reczuch K, Ponikowski P. Cardiovascular stress biomarker assessment of middle-aged non-athlete marathon runners. Eur J Prev Cardiol. 2019;26:318–327.

51. Samaha E, Avila A, Helwani MA, Ben Abdallah A, Jaffe AS, Scott MG, Nagele P. High-Sensitivity Cardiac Troponin After Cardiac Stress Test: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Am Heart Assoc. 2019;8:e008626.

52. Burtscher M, Niebauer J. The cardiac troponin response during high-intensity interval training. Scand J Med Sci Sports. 2019;29:158–159.

53. Aengevaeren VL, Baggish AL, Chung EH, George K, Kleiven Ø, Mingels AMA, Ørn S, Shave RE, Thompson PD, Eijsvogels TMH. Exercise-Induced Cardiac Troponin Elevations: From Underlying Mechanisms to Clinical Relevance. Circulation. 2021;144:1955–1972.

54. Bjørkavoll-Bergseth M, Erevik CB, Kleiven Ø, Eijsvogels TMH, Skadberg Ø, Frøysa V, Wiktorski T, Auestad B, Edvardsen T, Moberg Aakre K, et al. Determinants of Interindividual Variation in Exercise-Induced Cardiac Troponin I Levels. J Am Heart Assoc. 2021;10:e021710.

55. Scherr J, Braun S, Schuster T, Hartmann C, Moehlenkamp S, Wolfarth B, Pressler A, Halle M. 72-h kinetics of high-sensitive troponin T and inflammatory markers after marathon. Med Sci Sports Exerc. 2011;43:1819–1827.

56. Marshall L, Lee KK, Stewart SD, Wild A, Fujisawa T, Ferry AV, Stables CL, Lithgow H, Chapman AR, Anand A, et al. Effect of Exercise Intensity and Duration on Cardiac Troponin Release. Circulation. 2020;141:83–85.

57. Wilson MG, Hull JH, Rogers J, Pollock N, Dodd M, Haines J, Harris S, Loosemore M, Malhotra A, Pieles G, et al. Cardiorespiratory considerations for return-to-play in elite athletes after COVID-19 infection: A practical guide for sport and exercise medicine physicians. Br J Sports Med. 2020;54:1157–1161.

58. Moulson N, Petek BJ, Drezner JA, Harmon KG, Kliethermes SA, Patel MR, Baggish AL, Asif IM, Borchers J, Edenfield KM, et al. SARS-CoV-2 cardiac involvement in young competitive athletes. Circulation. 2021;144:256–266.

59. Hammadah M, Kim JH, Tahhan AS, Kindya B, Liu C, Ko YA, Al Mheid I, Wilmot K, Ramadan R, Alkhoder A, et al. Use of high-sensitivity cardiac troponin for the exclusion of inducible myocardial ischemia: a cohort study. Ann Intern Med. 2018;169:751–760.

60. Walter JE, Honegger U, Puelacher C, Mueller D, Wagener M, Schaerli N, Strebel I, Twerenbold R, Boeddinghaus J, Nestelberger T, et al. Prospective validation of a biomarker-based rule out strategy for functionally relevant coronary artery disease. Clin Chem. 2018;64:386–395.

61. Yokokawa T, Hashimoto T, Iwanaka N. Caffeine increases myoglobin expression via the cyclic AMP pathway in L6 myotubes. Physiol Rep. 2021;9:e14869.

62. Lam FC, Khan TM, Faidah H, Haseeb A, Khan AH. Effectiveness of whey protein supplements on the serum levels of amino acid, creatinine kinase and myoglobin of athletes: A systematic review and meta-analysis. Syst Rev. 2019;8:130.

63. Nieman DC, Zwetsloot KA, Simonson AJ, Hoyle AT, Wang X, Nelson HK, Lefranc-Millot C, Guérin-Deremaux L. Effects of Whey and Pea Protein Supplementation on Post-Eccentric Exercise Muscle Damage: A Randomized Trial. Nutrients. 2020;12:2382.

64. Tota ŁM, Wiecha SS. Biochemical profile in mixed martial arts athletes. PeerJ. 2022;10:e12708.

65. Bjørnsen T, Wernbom M, Paulsen G, Berntsen S, Brankovic R, Stålesen H, Sundnes J, Raastad T. Frequent blood flow restricted training not to failure and to

failure induces similar gains in myonuclei and muscle mass. Scand J Med Sci Sports. 2021;31:1420–1439.

66. Symanski JD, McMurray RG, Silverman LM, Smith BW, Siegel AJ. Serum creatine kinase and CK-MB isoenzyme responses to acute and prolonged swimming in trained athletes. Clin Chim Acta. 1983;129:181–187.

67. Kettunen P, Kala R, Rehunen S. CK and CK-MB in skeletal muscle of athletes and in serum after thoracic contusion in sport. J Sports Med Phys Fit. 1984;24:21–25.

68. Jaffe AS, Garfinkel BT, Ritter CS, Sobel BE. Plasma MB creatine kinase after vigorous exercise in professional athletes. Am J Cardiol. 1984;53:856–858.

69. Apple FS, Tesch PA. CK and LD isozymes in human single muscle fibers in trained athletes. J Appl Physiol. 1989;66:2717–2720.

70. Sahadeo PA, Dym AA, Berry LB, Bahar P, Singla A, Cheta M, Bhansali R, LaVine S, Laser J, Richman M. The best of both worlds: eliminating creatine kinase-muscle/brain (ck-mb) testing in the emergency department leads to lower costs without missed clinical diagnoses. Cureus. 2021;13:e15150.

71. Zhang ZL, Li R, Yang FY, Xi L. Natriuretic peptide family as diagnostic/prognostic biomarker and treatment modality in management of adult and geriatric patients with heart failure: Remaining issues and challenges. J Geriatr Cardiol. 2018;15:540–546.

72. Limkakeng AT, Leahy JC, Griffin SM, Lokhnygina Y, Jaffa E, Christenson RH, Newby LK. Provocative biomarker stress test: Stress-delta N-terminal pro-B type natriuretic peptide. Open Heart. 2018;5:e000847.

73. Perrone MA, Macrini M, Maregnani A, Ammirabile M, Clerico A, Bernardini S, Romeo F. The effects of a 50 km ultramarathon race on high sensitivity cardiac troponin I and NT-proBNP in highly trained athletes. Minerva Cardioangiol. 2020;68:305–312.

74. Banfi G, Lippi G, Susta D, Barassi A, D'Eril GM, Dogliotti G, Corsi MM. NT-proBNP concentrations in mountain marathoners. J Strength Cond Res. 2010;24:1369–1372.

75. Banfi G, D'Eril GM, Barassi A, Lippi G. N-terminal proB-type natriuretic peptide (NT-proBNP) concentrations in elite rugby players at rest and after active and passive recovery following strenuous training sessions. Clin Chem Lab Med. 2008;46:247–249.

76. Lindsay A, Lewis JG, Gill N, Draper N, Gieseg SP. No relationship exists between urinary NT-proBNP and GPS technology in professional rugby union. J Sci Med Sport. 2017;20:790–794.

77. Scharhag J, Meyer T, Auracher M, Müller M, Herrmann M, Gabriel H, Herrmann W, Kindermann W. Exercise-induced increases in NT-proBNP are not related to the exercise-induced immune response. Br J Sports Med. 2008;42:383–385.

78. King G, Almuntaser I, Murphy RT, La Gerche A, Mahoney N, Bennet K, Clarke J, Brown A. Reduced right ventricular myocardial strain in the elite athlete may not be

a consequence of myocardial damage. “Cream masquerades as skimmed milk”. Echocardiography. 2013;30:929–935.

79. Jin H, Liu Y, Schweikert B, Hahman H, Wang L, Imhof A, Muche R, König W, Steinacker JM. Serial changes in exercise capacity, NT-proBNP, and adiponectin in patients with acute coronary syndrome before and after phase II rehabilitation as well as at the 12-month follow-up. Cardiol Res Pract. 2022;2022:6538296.

80. Koch V, Biener M, Müller-Hennessen M, Vafaie M, Staudacher I, Katus HA, Giannitsis E. Diagnostic performance of D-dimer in predicting venous thromboembolism and acute aortic dissection. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. 2020;10:559–566.

81. Almorad A, Ohanyan A, Pintea Bentea G, Wielandts JY, El Haddad M, Lycke M, O’Neill L, Morissens M, De Keyzer E, Nguyen T, et al. D-dimer blood concentrations to exclude left atrial thrombus in patients with atrial fibrillation. Heart. 2021;107:195–200.

82. Miller MJ, Maier CL, Duncan A, Guarner J. Assessment of Coagulation and Hemostasis Biomarkers in a Subset of Patients With Chronic Cardiovascular Disease. Clin Appl Thromb Hemost. 2021;27:10760296211032292.

83. Ferenchick GS, Hirokawa S, Mammen EF, Schwartz KA. Anabolic-androgenic steroid abuse in weight lifters: Evidence for activation of the hemostatic system. Am J Hematol. 1995;49:282–288.

84. Hegde SS, Goldfarb AH, Hegde S. Clotting and fibrinolytic activity change during the 1 h after a submaximal run. Med Sci Sports Exerc. 2001;33:887–892.

85. Weiss C, Egermann M, Bärtsch P. Exercise-induced activation of coagulation in subjects with activated protein C resistance. Blood Coagul Fibrinolysis. 2004;15:317–321.

86. Korsten-Reck U, Winterer J, König D, Dickhuth HH. Pulmonary embolism as a cause of a reduced performance capacity of endurance trained men—Report of 2 cases. Dtsch Med Wochenschr. 2010;135:1596–1600.

87. Radišic Biljak V, Vidranski V, Ružic L, Simundic AM, Vidranski T. Women in sports: The applicability of common national reference intervals for inflammatory and coagulation biomarkers (HemSter Study). Biochem Med. 2021;31:010702.

88. Palacios G, Pedrero-Chamizo R, Palacios N, Maroto-Sánchez B, Aznar S, González-Gross M. Biomarkers of physical activity and exercise. Nutr Hosp. 2015;31(3):237–244.

89. Zielinski J, Krasinska B, Kusy K. Hypoxanthine as a predictor of performance in highly trained athletes. Int J Sports Med. 2013;34:1079–1086.

90. Hira HS, Samal P, Kaur A, Kapoor S. Plasma level of hypoxanthine/xanthine as markers of oxidative stress with different stages of obstructive sleep apnea syndrome. Ann Saudi Med. 2014;34:308–313.

91. Włodarczyk M, Kusy K, Słominska E, Krasinski Z, Zielinski J. Change in lactate, ammonia, and hypoxanthine concentrations in a 1-year training cycle in highly

trained athletes: applying biomarkers as tools to assess training status. J Strength Cond Res. 2020;34:355–364.

92. O'Connor FG, Levine BD, Childress MA, Asplundh CA, Oriscello RG. Practical management: a systematic approach to the evaluation of exercise-related syncope in athletes. Clin J Sport Med. 2009;19:429–34.

93. Freeman R, Wieling W, Axelrod FB, et al. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. Clin Auton Res. 2011;21:69–72.

94. Hastings JL, Levine BD. Syncope in the athletic patient. Prog Cardiovasc Dis. 2012;54:438–44.

95. Levine BD, Lane LD, Buckey JC, Friedman DB, Blomqvist CG. Left ventricular pressure-volume and Frank-Starling relations in endurance athletes. Implications for orthostatic tolerance and exercise performance. Circulation. 1991;84: 1016–23.

96. Levine BD, Buckey JC, Fritsch JM, et al. Physical fitness and cardiovascular regulation: mechanisms of orthostatic intolerance. J Appl Physiol. 1991;70:112–22.

97. Perron AD. Chest pain in athletes. Clin Sports Med 2003;22:37–50.

98. Lockie TP, Rolandi MC, Guilcher A, et al. Synergistic adaptations to exercise in the systemic and coronary circulations that underlie the warmup angina phenomenon. Circulation. 2012;126:2565–74.

99. Thompson PD, Myerburg RJ, Levine BD, Udelson JE, Kovacs RJ. Eligibility and disqualification recommendations for competitive athletes with cardiovascular abnormalities: task force 8: coronary artery disease: a scientific statement from the American Heart Association and American College of Cardiology. J Am Coll Cardiol 2015; 66:2406–11.

100. Abernethy WB, Choo JK, Hutter AM Jr. Echocardiographic characteristics of professional football players. J Am Coll Cardiol 2003;41:280–4.

101. Maron BJ. Distinguishing hypertrophic cardiomyopathy from athlete's heart physiological remodelling: clinical significance, diagnostic strategies and implications for preparticipation screening. Br J Sports Med 2009;43:649–56.

102. Timmis A, Townsend N, Gale CP, et al. European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2019. Eur Heart J. 2020;41(1):12-85.

103. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 european guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Eur Heart J. 2016;37(29):2315-2381.

104. Wilhelm M, Abreu A, Adami PE, et al. EAPC core curriculum for preventive cardiology. Eur J Prev Cardiol. 2021;29(1):251-274.

105. Heidbuchel H, Papadakis M, Panhuyzen-Goedkoop N, et al. Position paper: proposal for a core curriculum for a European Sports Cardiology qualification. Eur J Prev Cardiol. 2013;20(5):889-903.

106. Baggish AL, Battle RW, Beckerman JG, et al. Sports cardiology. JACC. 2017;70(15):1902-1918.

CAPÍTULO 15

ARTIGO DE REVISÃO

PERSPECTIVAS ATUAIS E ABORDAGENS MULTIDIMENSIONAIS NO MANEJO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA

Autor Principal

Mario Augusto Mariano

Coautores

Andrio Portilho de Souza

Hugo Tadeu Metidieri

Thaísa Carolina Fornazeiro Abegão

Camila Menegazzo Marques

Monique Bandoli França Pereira

Mabel Alejandra Chinchilla Aliaga

Resumo A hipertensão arterial sistêmica (HAS) se consolidou como o principal desafio de saúde pública global, ultrapassando a visão de um simples fator de risco para se tornar uma doença biológica multissistêmica de repercussões devastadoras. Esta nova constatação exige uma mudança de abordagens puramente hemodinâmicas para um modelo de precisão, fundamentado na neutralização de eixos neuro-hormonais redundantes e na proteção ativa do endotélio. No âmbito molecular, a origem da HAS reside na disfunção endotelial — caracterizada pela redução da biodisponibilidade de óxido nítrico — e na ativação persistente do sistema nervoso simpático e do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), que promovem vasoconstrição tônica, estresse oxidativo e rigidez arterial progressiva. A compreensão da dinâmica circadiana também se tornou central, consolidando a monitoração ambulatorial da pressão arterial (MAPA) como ferramenta essencial para identificar o padrão de não imersão noturna (*non-dipping*), um preditor de lesão em órgãos-alvo mais consistente do que medidas isoladas em consultório. A evidência clínica atual sustenta a lógica da terapia combinada inicial, preferencialmente por meio de combinações fixas em um único comprimido (*single pill combination*), para bloquear simultaneamente múltiplos mecanismos pressores e garantir maior adesão ao tratamento. Além das classes de primeira linha, como os diuréticos tiazídicos-símile e os bloqueadores de canais de cálcio, a inovação farmacológica introduziu os inibidores da neprilisina (ARNI) e os inibidores de SGLT2, que oferecem benefícios cardiorrenais e metabólicos independentes do controle glicêmico. Paralelamente, a ressugirmento da denervação renal simpática e a ativação do barorreflexo oferecem alternativas mecânicas seguras para pacientes resistentes ou com baixa adesão farmacológica. O futuro do manejo pressórico aponta para novas tecnológicas disruptivas, como o uso de RNA de interferência (siRNA) para o silenciamento gênico do angiotensinogênio e o desenvolvimento de vacinas anti-

hipertensivas de longa duração. Integradas ao uso de inteligência artificial e dispositivos vestíveis (*wearables*), essas inovações prometem um sistema de cuidado proativo e personalizado, visando um futuro onde as complicações da hipertensão deixem de ser a principal causa de morte prematura no mundo.

Palavras-chave: Hipertensão; Doenças cardiovasculares; Anti-hipertensivos; Fisiopatologia vascular; Saúde pública.

1. PERSPECTIVAS GLOBAIS E A CARGA DA HIPERTENSÃO NA MEDICINA ATUAL

A hipertensão arterial sistêmica se consolidou, nas últimas décadas, como uma condição clínica de magnitude alarmante, ultrapassando a definição de um simples fator de risco para se tornar uma patologia sistêmica de repercussões devastadoras. Em um cenário global marcado pelo envelhecimento populacional e pela urbanização acelerada, a prevalência da elevação tensional apresenta uma trajetória ascendente, impondo uma carga econômica e social sem precedentes aos sistemas de saúde. A gravidade dessa condição reside na sua natureza frequentemente assintomática, o que retarda o diagnóstico e permite a progressão silenciosa de lesões em órgãos vitais, como o coração, os rins e o cérebro.

O vínculo entre a hipertensão e as doenças cardiovasculares (DCV) é sustentado por uma cascata de eventos hemodinâmicos e biológicos que culminam na morte prematura. A elevação persistente dos níveis pressóricos submete a árvore arterial a um estresse mecânico ininterrupto, resultando no desenvolvimento de doença cardíaca coronária e acidente vascular cerebral. A cronicidade desse estado hipertensivo é um dos fatores primários para o agravamento da insuficiência cardíaca e da doença renal terminal, especialmente quando associada a desordens metabólicas coexistentes, como o diabetes mellitus e a obesidade, que atuam como catalisadores do dano vascular.

Apesar dos avanços substanciais na compreensão dos mecanismos moleculares e na disponibilidade de vastas classes farmacológicas, as taxas de controle adequado da pressão arterial permanecem insatisfatórias em diversas regiões do mundo. Essa disparidade entre a evidência científica e a prática clínica contribui para que os índices de mortalidade cardiovascular mantenham uma correlação direta com o aumento da prevalência de comorbidades renais e metabólicas. Portanto, a otimização do controle pressórico surge não apenas como um objetivo clínico, mas como uma prioridade da saúde pública, exigindo mudanças nas estratégias de triagem e a implementação de terapias que favoreçam a adesão do paciente ao longo do tempo.

2. EPIDEMIOLOGIA E A DINÂMICA DA TRANSIÇÃO DE SAÚDE

A análise epidemiológica da hipertensão revela uma mudança profunda no perfil de adoecimento global, caracterizada pela transição de doenças infecciosas para

doenças crônicas não transmissíveis. Atualmente, a hipertensão é responsável por uma parcela significativa dos anos de vida perdidos ajustados por incapacidade (DALYs), refletindo o impacto crônico da enfermidade na funcionalidade do indivíduo. A incidência da hipertensão é influenciada por uma interação complexa entre predisposição genética e fatores ambientais deletérios, incluindo o consumo excessivo de sódio, o sedentarismo e o estresse psicossocial presente nas sociedades modernas.

O crescimento da prevalência de hipertensão em países de baixa e média renda é particularmente preocupante, onde a infraestrutura de saúde muitas vezes é insuficiente para o manejo de alta complexidade. Nesses contextos, a hipertensão frequentemente coexiste com a desnutrição ou com o início precoce da obesidade visceral, criando fenótipos de resistência terapêutica desafiadores. A detecção precoce torna-se, então, uma ferramenta importante para interromper o ciclo de progressão da doença, uma vez que a intervenção nos estágios iniciais da pré-hipertensão pode prevenir o remodelamento estrutural das grandes artérias e preservar a função microvascular renal.

3. A BIOLOGIA DO ESTRESSE VASCULAR

A origem da hipertensão arterial reside em uma falha multissistêmica na regulação do tônus vascular e no equilíbrio hidrossalino. No ambiente molecular, a disfunção endotelial atua como o gatilho inicial, onde ocorre uma redução da biodisponibilidade de óxido nítrico (NO), o principal agente vasodilatador e protetor vascular. A perda da capacidade moduladora do endotélio permite o predomínio de substâncias vasoconstritoras, como a endotelina-1 e a angiotensina II, que promovem não apenas a contração aguda da musculatura lisa vascular, mas também estimulam vias pró-inflamatórias e proliferativas nas paredes arteriais.

A ativação persistente do sistema nervoso simpático e do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) constitui o eixo central da manutenção da pressão elevada. A descarga adrenérgica contínua aumenta a frequência cardíaca e a contratilidade miocárdica, elevando o débito cardíaco, enquanto a angiotensina II promove a vasoconstrição sistêmica e a reabsorção renal de sódio. Esse ambiente neuro-hormonal induz o estresse oxidativo através da produção excessiva de espécies reativas de oxigênio (EROs) nas mitocôndrias das células vasculares. O excesso de radicais livres agride as proteínas estruturais da matriz extracelular, levando ao aumento do colágeno e à degradação da elastina, o que se traduz clinicamente como aumento da rigidez arterial e elevação da pressão de pulso. As principais variáveis epidemiológicas e clínicas que contribuem para a carga global da doença e as respectivas repercussões sistêmicas são sintetizadas na Tabela 1.

Tabela 1 – Determinantes da prevalência e impacto da hipertensão

Categoria	Fatores Contribuintes	Repercussão Fisiopatológica	Impacto Clínico
Demográfico	Envelhecimento populacional	Senescência vascular e rigidez arterial.	Hipertensão sistólica isolada no idoso.
Metabólico	Diabetes Mellitus / Obesidade	Resistência à insulina e inflamação crônica.	Aceleração da aterosclerose e nefropatia.
Estilo de Vida	Dieta hiperssódica / Sedentarismo	Expansão de volume e redução da eNOS.	Perda do controle pressórico noturno.
Fisiológico	Ativação do SRAA e Simpático	Vasoconstrição tônica e remodelamento.	Hipertrofia de VE e falência renal.
Genético	Variantes de transportadores de Na+	Hiperreatividade à carga de sal.	Hipertensão de início precoce.
Ambiental	Estresse psicossocial / Poluição	Disfunção autonômica e estresse oxidativo.	Variabilidade pressórica elevada.

4. VARIABILIDADE PRESSÓRICA E O RITMO CIRCADIANO

A compreensão atual da hipertensão arterial supera a simples aferição de níveis sistólicos e diastólicos isolados, voltando-se para a dinâmica da pressão arterial ao longo das 24 horas. O ritmo circadiano exerce uma influência determinante sobre a homeostase cardiovascular, sendo o padrão de descenso noturno (*dipping*) um marcador essencial de saúde vascular. Em condições fisiológicas, observa-se uma redução de 10% a 20% nos níveis pressóricos durante o sono, fenômeno mediado pela redução do tônus simpático e pelo predomínio da atividade parassimpática.

A perda dessa oscilação fisiológica, caracterizada pelo fenótipo de não imersão (*non-dipping*), ou a ocorrência de picos pressóricos matinais elevados (*morning surge*), está associada a um risco desproporcional de eventos cerebrovasculares e infarto agudo do miocárdio. Estudos longitudinais demonstram que a pressão arterial noturna é um preditor mais fidedigno de lesão em órgãos-alvo do que as medidas obtidas em consultório. A persistência da carga pressórica durante o repouso noturno submete a microvasculatura a um estresse ininterrupto, impedindo a recuperação endotelial e acelerando a rigidez das grandes artérias, o que consolida o uso da monitoração ambulatorial da pressão arterial (MAPA) como uma ferramenta diagnóstica de precisão inquestionável.

5. CORAÇÃO E VASCULATURA

O coração atua como o principal efetor e, simultaneamente, a maior vítima da hipertensão arterial sustentada. Frente à pós-carga elevada, o ventrículo esquerdo (VE) inicia um processo de remodelamento adaptativo conhecido como hipertrofia ventricular esquerda (HVE). No ambiente celular, a angiotensina II e a norepinefrina ativam vias de sinalização intracelular, como a das proteínas quinases ativadas por mitógenos (MAPK) e a via calcineurina-NFAT, que promovem o aumento do volume dos cardiomiócitos e a síntese de proteínas contráteis. Esse crescimento, no entanto, é acompanhado por fibrose intersticial, mediada pela ativação de fibroblastos e deposição excessiva de colágeno tipo I e III.

Com a progressão da fibrose, a complacência ventricular diminui, resultando em disfunção diastólica e, eventualmente, insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp) ou reduzida (ICFEr). Paralelamente, a vasculatura sistêmica sofre um processo de rarefação capilar e espessamento da camada média das arteríolas. Esse remodelamento vascular aumenta a resistência periférica total e reduz a perfusão tecidual, criando um ciclo vicioso de isquemia relativa e disfunção orgânica. A aorta e as grandes artérias perdem sua função de amortecimento (efeito *Windkessel*), o que resulta em uma onda de pulso mais rápida que retorna ao coração durante a sístole, aumentando ainda mais o trabalho cardíaco e o consumo de oxigênio pelo miocárdio.

6. EIXO RENOCARDIOVASCULAR E COMPROMETIMENTO CEREBROVASCULAR

O rim desempenha um papel dual na patogênese da hipertensão: é o principal regulador da pressão a longo prazo, através do controle da natriurese, e um alvo precoce de danos hemodinâmicos. A hipertensão glomerular, induzida pela transmissão da pressão sistêmica elevada aos capilares fenestrados, promove a esclerose do mesângio e a atrofia tubular. A presença de microalbumina — a excreção urinária de albumina em níveis subnefróticos — é o sinal clínico mais precoce de disfunção endotelial sistêmica e um preditor independente de risco cardiovascular global. À medida que a taxa de filtração glomerular declina, a retenção de sódio e a ativação reflexa do SRAA estimulam a hipertensão, dificultando o controle farmacológico.

No sistema nervoso central, a hipertensão crônica agride a barreira hematoencefálica e promove a formação de microaneurismas em pequenas artérias perfurantes (aneurismas de Charcot-Bouchard). A ruptura desses vasos resulta em hemorragia intracerebral, enquanto a oclusão aterotrombótica ou embólica leva ao acidente vascular cerebral isquêmico. Além dos eventos agudos, a hipertensão é o principal fator de risco para o declínio cognitivo e a demência vascular. A hipoperfusão crônica da substância branca e a ocorrência de microinfartos silentes levam à desconexão de circuitos neuronais, impactando a memória e a funcionalidade executiva do indivíduo hipertenso. A Tabela 2 mostra

as principais alterações estruturais e os exames complementares indicados para a avaliação do dano orgânico induzido pela HAS

Tabela 2 – Lesões em órgãos-alvo e marcadores de progressão

Órgão-Alvo	Alteração Fisiopatológica Principal	Marcador Clínico / Exame	Consequência Clínica Grave
Coração	Hipertrofia ventricular esquerda (HVE).	ECG (Índice de Sokolow) / ecocardiograma.	Insuficiência cardíaca; arritmias.
Cérebro	Lipohialinose e microateromas.	Ressonância magnética / TC de crânio.	AVC; Demência vascular.
Rins	Nefroesclerose e hipertensão glomerular.	Creatinina; microalbumina; TFG.	Doença renal crônica terminal.
Artérias	Rigidez arterial e placas ateroscleróticas.	Velocidade de onda de pulso; USG de carótidas.	Infarto do miocárdio; aneurismas.
Retina	Estreitamento arteriolar e exsudatos.	Fundoscopia (exame de fundo de olho).	Retinopatia hipertensiva.

7. MODULAÇÃO DO BALANÇO HIDROSSALINO E RESISTÊNCIA VASCULAR

Os diuréticos tiazídicos e tiazídicos-símile constituem uma das bases do tratamento anti-hipertensivo, fundamentados na sua capacidade de modular a homeostase do sódio e, consequentemente, o volume intravascular. O mecanismo de ação primário ocorre no túbulo contorcido distal, onde estas substâncias inibem o simporte de sódio e cloro (Na+/Cl-) na membrana apical das células epiteliais. Ao bloquear este transportador, promove-se um aumento da excreção urinária de sódio e água, resultando em uma redução aguda do volume plasmático e do débito cardíaco.

O efeito anti-hipertensivo sustentado dos tiazídicos, no entanto, supera a simples depleção volêmica. Após as primeiras semanas de tratamento, o débito cardíaco tende a retornar aos níveis basais, enquanto a pressão arterial permanece reduzida devido a uma diminuição persistente da resistência vascular periférica. Este fenômeno é atribuído a uma desensibilização dos receptores vasculares às catecolaminas e à redução do conteúdo de sódio intracelular nas células

musculares lisas das arteríolas, o que diminui a reatividade vascular. Agentes como a clortalidona e a indapamida se destacam pela sua maior potência e meia-vida longa, garantindo um controle pressórico mais estável, especialmente durante o período noturno, o que lhes confere superioridade na redução de eventos cardiovasculares em comparação à hidroclorotiazida.

8. BLOQUEIO DO SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA

Os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e os bloqueadores dos receptores de angiotensina II (BRA) representam uma das intervenções mais eficazes para a interrupção da cascata neuro-hormonal hipertensiva. Os IECAs atuam impedindo a conversão da angiotensina I em angiotensina II, um potente vasoconstritor e estimulador da proliferação celular. Adicionalmente, estes medicamentos inibem a degradação da bradicinina, um peptídeo vasodilatador que estimula a liberação de óxido nítrico e prostaciclinas, contribuindo para a redução da pressão arterial e melhora da função endotelial.

Os BRAs, por sua vez, bloqueiam seletivamente os receptores AT1 da angiotensina II, impedindo suas ações deletérias, como a vasoconstrição, a secreção de aldosterona e a hipertrofia miocárdica. Ao deixar os receptores AT2 livres para serem estimulados, os BRAs podem promover efeitos benéficos adicionais, como vasodilatação e antiproliferação. Ambas as classes são fundamentais para pacientes com diabetes mellitus ou doença renal crônica, pois promovem a dilatação da arteríola eferente glomerular, reduzindo a pressão intraglomerular e a albumina. Além do efeito hemodinâmico, o bloqueio do SRAA atenua o remodelamento fibrótico do ventrículo esquerdo, reduzindo a incidência de insuficiência cardíaca e arritmias supraventriculares.

9. BLOQUEADORES DOS CANAIS DE CÁLCIO

Os bloqueadores dos canais de cálcio (BCC), particularmente as di-hidropiridinas como a anlodipina e a nifedipina de liberação prolongada, exercem seu efeito anti-hipertensivo através do relaxamento direto da musculatura lisa arterial. Estes agentes bloqueiam os canais de cálcio do tipo L, impedindo o influxo de cálcio intracelular necessário para o acoplamento excitação-contração. A redução da resistência vascular periférica ocorre de forma potente e sustentada, sem comprometer a contratilidade miocárdica em doses terapêuticas.

Além da eficácia na redução dos níveis sistólicos, os BCCs possuem propriedades antiateroscleróticas e protetoras da microvasculatura. Eles são particularmente eficazes em pacientes idosos e indivíduos de raça negra, populações que frequentemente apresentam um perfil de hipertensão com baixa renina e maior sensibilidade ao sal. Um benefício clínico relevante dos BCCs é a redução da variabilidade pressórica intervisitas, o que tem sido associado a uma proteção superior contra o acidente vascular cerebral. A combinação de BCCs com

inibidores do SRAA é altamente sinérgica, pois a vasodilatação venosa promovida pelos bloqueadores do SRAA ajuda a reduzir o edema periférico frequentemente induzido pela vasodilatação arterial isolada dos BCCs.

10. A LÓGICA DA TERAPIA INICIAL COMBINADA

A transição do modelo de monoterapia sequencial para a terapia combinada inicial representa um dos avanços mais significativos nas diretrizes atuais de hipertensão. A fundamentação fisiopatológica para esta abordagem reside na natureza multifatorial da HAS. Ao utilizar doses baixas de duas ou mais classes distintas, é possível bloquear simultaneamente múltiplos mecanismos pressores, resultando em um controle tensional mais rápido e eficaz. Esta estratégia minimiza o risco de ativação de mecanismos compensatórios, como a ativação do SRAA induzida por diuréticos, que é neutralizada pela adição de um IECA ou BRA.

O uso de combinações fixas em um único comprimido (*single pill combination*) é um determinante crítico para a adesão ao tratamento a longo prazo. A simplificação do regime posológico reduz a carga cognitiva do paciente e diminui a probabilidade de esquecimento de doses. Estudos epidemiológicos e ensaios clínicos demonstram que pacientes iniciados com terapia combinada atingem as metas pressóricas em um tempo significativamente menor e apresentam uma redução superior na incidência de eventos cardiovasculares maiores, como infarto e AVC, em comparação àqueles submetidos à administração lenta de monoterapia. A combinação de um bloqueador do SRAA com um BCC ou um diurético tiazídico é a estratégia preferencial para a vasta maioria dos hipertensos. Características, alvos moleculares e benefícios clínicos das classes recomendadas para o início do tratamento são abordadas na Tabela 3.

Tabela 3 – Comparativo farmacológico das classes de primeira linha

Classe Farmacológica	Alvo Molecular Principal	Efeito Hemodinâmico Primário	Benefício Adicional Além da Pressão
Diuréticos Tiazídicos	Simporte Na+/Cl- (túbulo distal)	Redução de volume e resistência vascular.	Prevenção de insuficiência cardíaca e AVC.
IECA / BRA	Sistema renina-angiotensina	Vasodilatação e redução de aldosterona.	Nefroproteção; Reversão de fibrose miocárdica.
Bloq. Canais de Cálcio	Canais de cálcio tipo L (arteríolas)	Vasodilatação arterial potente.	Antiaterosclerótico; Redução da variabilidade pressórica.

Classe Farmacológica	Alvo Molecular Principal	Efeito Hemodinâmico Primário	Benefício Adicional Além da Pressão
Betabloqueadores	Receptores beta-1 adrenérgicos	Redução do débito cardíaco e renina.	Proteção pós-infarto; Controle de frequência cardíaca.
Espironolactona	Receptor de mineralocorticoide	Natriurese e bloqueio do escape de Aldosterona.	Tratamento da hipertensão resistente e ICFER.

11. INIBIDORES DA NEPRILISINA E O EIXO DOS PEPTÍDEOS NATRIURÉTICOS

O avanço na farmacoterapia da hipertensão arterial caminha para a modulação de eixos que promovem a vasodilatação e a natriurese endógena, superando o simples bloqueio de sistemas pressores. Os inibidores do receptor de angiotensina e da neprilisina (ARNI), representados pela combinação sacubitril/valsartana, surgem como uma terapia transformadora. A neprilisina é uma endopeptidase neutra responsável pela degradação de diversos peptídeos vasoativos, incluindo o peptídeo natriurético atrial (ANP), o peptídeo natriurético do tipo B (BNP) e a bradicinina. Ao inibir esta enzima, o sacubitril promove um aumento da biodisponibilidade destes peptídeos, que exercem ações potentes de vasodilatação, inibição da secreção de aldosterona e redução do tônus simpático.

A eficácia dos ARNIs no controle pressórico é potencializada pelo bloqueio concomitante dos receptores AT1 da angiotensina II pelo valsartana, o que evita o acúmulo deletério de angiotensina que ocorreria com a inibição isolada da neprilisina. Evidências clínicas demonstram que esta classe não apenas reduz a pressão arterial de forma mais eficaz do que os BRAs isolados, mas também promove uma redução significativa no remodelamento cardíaco e na rigidez arterial. Em pacientes hipertensos com insuficiência cardíaca ou disfunção diastólica, os ARNIs oferecem um benefício sinérgico, atuando simultaneamente na hemodinâmica sistêmica e na proteção miocárdica direta.

12. INTEGRAÇÃO METABÓLICA NA PROTEÇÃO CARDIORRENAL

Uma das mudanças mais impactantes na medicina cardiovascular atual é a introdução dos inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (iSGLT2) e dos agonistas do receptor de GLP-1 no manejo de pacientes hipertensos com alto risco metabólico. Embora desenvolvidos primariamente para o tratamento do diabetes mellitus tipo 2, estes agentes demonstraram efeitos anti-hipertensivos e protetores de órgãos-alvo que operam de forma independente do controle glicêmico. Os iSGLT2 promovem a natriurese e a glicosúria, resultando em uma redução

moderada, porém persistente, da pressão arterial e do volume intravascular, sem desencadear taquicardia reflexa.

A redução pressórica mediada pelos iSGLT2 é acompanhada por uma melhora na função endotelial e por uma redução da rigidez arterial. Nos rins, estes medicamentos restauram o feedback tubuloglomerular, diminuindo a hiperfiltração e preservando a integridade dos néfrons a longo prazo. Paralelamente, os agonistas do receptor de GLP-1 exercem efeitos vasodilatadores diretos e promovem a perda de peso, o que contribui para a redução da atividade simpática e da inflamação sistêmica. A integração destas classes no tratamento anti-hipertensivo permite uma abordagem total do paciente, atacando simultaneamente a hipertensão, a obesidade visceral e o risco de insuficiência cardíaca e renal.

13. O RESSURGIMENTO DA DENERVAÇÃO RENAL SIMPÁTICA

Nos casos de hipertensão arterial resistente ou naqueles onde a polifarmácia compromete a adesão, as terapias intervencionistas oferecem uma alternativa mecânica para a modulação da pressão. A denervação renal (DR) é o procedimento mais estudado, baseando-se na ablação das fibras nervosas simpáticas que percorrem a adventícia das artérias renais. Através da aplicação de radiofrequência ou ultrassom via cateterismo, interrompe-se a sinalização aferente para o sistema nervoso central e a sinalização eferente para o rim, reduzindo drasticamente a liberação de renina e a vasoconstrição sistêmica.

Após os resultados iniciais promissores dos estudos Symplicity HTN-1 e HTN-2, a técnica passou por um refinamento metodológico rigoroso. Novos ensaios clínicos controlados por procedimento simulado confirmaram que a denervação renal promove uma redução sustentada da pressão arterial de consultório e ambulatorial, com um excelente perfil de segurança. A DR atua como um tratamento constante, reduzindo a variabilidade pressórica e mitigando os efeitos da má adesão medicamentosa. Além do efeito tensional, a denervação renal tem sido associada à melhora da sensibilidade à insulina e ao controle de arritmias, consolidando-se como uma opção promissora para o manejo da hipertensão complexa.

14. MODULAÇÃO DO BARORREFLEXO E NOVAS TECNOLOGIAS

Além da denervação renal, a terapia de ativação do barorreflexo (BAT) representa outra via inovadora de intervenção. Através do implante de um dispositivo estimulador nos seios carotídeos, é possível enviar sinais contínuos ao tronco encefálico que mimetizam um estado de hipertensão arterial. O cérebro responde a este estímulo aumentando a atividade parassimpática e reduzindo a descarga simpática para o coração, vasos sanguíneos e rins. Este mecanismo promove uma

vasodilatação sistêmica e redução da frequência cardíaca, sendo particularmente útil em pacientes com hipertensão refratária e insuficiência cardíaca avançada.

O futuro do controle pressórico global envolve ainda o desenvolvimento de vacinas anti-hipertensivas e o uso de RNA de interferência (siRNA) para o silenciamento de genes envolvidos na síntese de angiotensinogênio. Estas terapias gênicas prometem um controle pressórico de longa duração com uma única administração semestral ou anual, o que eliminaria as barreiras relacionadas à adesão diária. A integração de dispositivos vestíveis (*wearables*) para o monitoramento contínuo e o uso de inteligência artificial para a predição de crises hipertensivas completarão esse sistema de cuidado, permitindo uma medicina de precisão preventiva e personalizada. As inovações terapêuticas e os mecanismos que definem o futuro do manejo pressórico constam na Tabela 4.

Tabela 4 – Terapias emergentes e alvos inovadores na hipertensão

Categoria	Terapia / Agente	Mecanismo de Ação Inovador	Aplicação Clínica Principal
Farmacológica (ARNI)	Sacubitril/Valsartana	Inibição da neprilisina + Bloqueio AT1.	HAS com IC ou disfunção diastólica.
Metabólica (iSGLT2)	Empagliflozina / Dapagliflozina	Natriurese e glicosúria osmótica.	HAS associada a Diabetes e DRC.
Intervencionista (DR)	Denervação Renal	Ablação simpática percutânea.	Hipertensão Resistente e não adesão.
Modulação Neural	Ativação do Barorreflexo	Estimulação elétrica do seio carotídeo.	Hipertensão Refratária e IC grave.
Gênica (siRNA)	Zilebesiran	Silenciamento do Angiotensinogênio.	Controle de longa duração (semestral).
Digital Health	IA e Wearables	Monitoramento e predição algorítmica.	Gestão personalizada e prevenção de eventos.

15. O FUTURO DO MANEJO PRESSÓRICO

A trajetória do manejo da hipertensão arterial sistêmica revela a mudança de uma visão puramente hemodinâmica para uma compreensão biológica multissistêmica. As evidências apresentadas confirmam que o controle eficaz da pressão exige a neutralização de eixos neuro-hormonais redundantes, a proteção ativa do endotélio e a gestão agressiva das comorbidades metabólicas. A integração de novas classes medicamentosas que oferecem benefícios além da redução tensional, como os ARNIs e os iSGLT2, redefine os objetivos do tratamento, priorizando a longevidade funcional e a preservação dos órgãos-alvo.

O sucesso na redução da mortalidade cardiovascular global dependerá da implementação de diagnósticos precisos por meio da MAPA e de garantir a adesão através de combinações fixas e, futuramente, terapias de longa duração. As opções intervencionistas, como a denervação renal, oferecem uma nova perspectiva para os casos mais complexos, preenchendo a lacuna onde a farmacoterapia atinge seus limites. Ao reconhecer a hipertensão como uma doença sistêmica e evolutiva, a medicina caminha para um modelo de cuidado proativo, fundamentado na ciência de dados e na biologia de precisão, visando um futuro onde as complicações da hipertensão deixem de ser a principal causa de morte prematura no mundo.

REFERÊNCIAS

1. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. Hypertension. 2020;75:1334–1357.

2. Stergiou GS, Palatini P, Asmar R, Bilo G, de la Sierra A, Head G, et al. Blood pressure monitoring: theory and practice. European Society of Hypertension Working Group on blood pressure monitoring and cardiovascular variability teaching course proceedings. Blood Press Monit. 2018;23:1–8.

3. Stergiou GS, Kyriakoulis KG, Kollias A. Office blood pressure measurement types: Different methodology-Different clinical conclusions. J Clin Hypertens. 2018;20:1683–1685.

4. Kario K, Shin J, Chen CH, Buranakitjaroen P, Chia YC, Divinagracia R, et al. Expert panel consensus recommendations for ambulatory blood pressure monitoring in Asia: The HOPE Asia Network. J Clin Hypertens. 2019;21:1250–1283.

5. Parati G, Stergiou GS, Asmar R, Bilo G, de Leeuw P, Imai Y, et al. European Society of Hypertension guidelines for blood pressure monitoring at home: a summary report of the Second International Consensus Conference on Home Blood Pressure Monitoring. J Hypertens. 2008;26:1505–1526.

6. Asayama K, Thijs L, Li Y, Gu YM, Hara A, Liu YP, et al; International Database on Ambulatory Blood Pressure in Relation to Cardiovascular Outcomes (IDACO) Investigators. Setting thresholds to varying blood pressure monitoring intervals differentially affects risk estimates associated with white-coat and masked hypertension in the population. Hypertension. 2014;64:935–942.

7. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJ. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. Lancet. 2006;367:1747–1757.

8. Neaton JD, Wentworth D. Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking, and death from coronary heart disease. Overall findings and differences by age for 316,099 white men. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Arch Intern Med. 1992;152:56–64.

9. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management Of Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. J Hypertens. 2018;36:1953–2041.

10. Mills KT, Bundy JD, Kelly TN, Reed JE, Kearney PM, Reynolds K, et al. Global disparities of hypertension prevalence and control: a systematic analysis of population-based studies from 90 countries. Circulation. 2016;134:441–450.

11. Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, Ng M, Biryukov S, Marczak L, 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.

12. Zhou D, Xi B, Zhao M, Wang L, Veeranki SP. Uncontrolled hypertension increases risk of all-cause and cardiovascular disease mortality in US adults: the NHANES III Linked Mortality Study. Sci Rep. 2018;8:9418.

13. Fuchs FD, Whelton PK. High blood pressure and cardiovascular disease. Hypertension. 2020;75:285–292.

14. Kannel WB, Dawber TR, McGee DL. Perspectives on systolic hypertension. The Framingham study. Circulation. 1980;61:1179–1182.

15. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Himmelfarb CD, 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. Hypertension. 2018;71:e13–e115.

16. Li J, Somers VK, Gao X, Chen Z, Ju J, Lin Q, Mohamed EA, et al. Evaluation of optimal diastolic blood pressure range among adults with treated systolic blood pressure less than 130 mm Hg. JAMA Netw Open. 2021;4:e2037554.

17. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, 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. Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Eur Heart J. 2016;37:2315–2381.

18. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018; 39(33):3021–3104.

19. He FJ, Li J, Macgregor GA. Effect of longer term modest salt reduction on blood pressure: Cochrane systematic review and meta-analysis of randomized trials. BMJ. 2013;346:f1325.

20. Cicero AFG, Grassi D, Tocci G, Galletti F, Borghi C, Ferri C. Nutrients and nutraceuticals for the management of high normal blood pressure: an evidence-based consensus document. High Blood Press Cardiovasc Prev. 2019;26:9–25.

21. Roerecke M, Kaczorowski J, Tobe SW, Gmel G, Hasan OSM, Rehm J. The effect of a reduction in alcohol consumption on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. Lancet Public Health. 2017;2:e108-e120.

22. Ashwell M, Gunn P, Gibson S. Waist-to-height ratio is a better screening tool than waist circumference and BMI for adult cardiometabolic risk factors: systematic review and meta-analysis. Obes Rev. 2012;13:275–286.

23. Global Burden of Disease Risk Factor Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet. 2017;390:1345–1422.

24. Casonatto J, Goessler KF, Cornelissen VA, Cardoso JR, Polito MD. The blood pressure-lowering effect of a single bout of resistance exercise: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Eur J Prev Cardiol. 2016;23:1700–1714.

25. Costa EC, Hay JL, Kehler DS, Boreskie KF, Arora RC, Umpierre D, Szwajcer A, Duhamel TA. Effects of high-intensity interval training versus moderate-intensity continuous training on blood pressure in adults with pre-to established hypertension: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. Sports Med. 2018;48:2127–2142.

26. Solano Lopez AL. Effectiveness of the mindfulness-based stress reduction program on blood pressure: a systematic review of literature. Worldviews Evid Based Nurs. 2018;15:344–352.

27. Wang J, Xiong X. Evidence-based chinese medicine for hypertension. Evid Based Complement Alternat Med. 2013;2013:978398.

28. Liwa AC, Smart LR, Frumkin A, Epstein HA, Fitzgerald DW, Peck RN. Traditional herbal medicine use among hypertensive patients in sub-Saharan Africa: a systematic review. Curr Hypertens Rep. 2014;16:437.

29. Giorgini P, Di Giosia P, Grassi D, Rubenfire M, Brook RD, Ferri C. Air pollution exposure and blood pressure: an updated review of the literature. Curr Pharm Des. 2016;22:28–51.

30. Geldsetzer P, Manne-Goehler J, Marcus ME, Ebert C, Zhumadilov Z, Wesseh CS, Tsabedze L, Supiyev A, Sturua L, Bahendeka SK, et al. The state of hypertension care in 44 low-income and middle-income countries: a cross-sectional study of nationally representative individual-level data from 1.1 million adults. Lancet. 2019;394:652–662.

31. Non-communicable Disease Risk Factor Collaboration. Long-term and recent trends in hypertension awareness, treatment, and control in 12 high-income countries: an analysis of 123 nationally representative surveys. Lancet. 2019;394:639–651.

32. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R, 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.

33. NICE. NICE guideline. Hypertension in adults: diagnosis and management. National Institute for Health and Care Excellence. 2019. https://www.nice.org.uk/guidance/ng136.

34. DiMasi JA, Grabowski HG, Hansen RW. Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of R&D costs. J Health Econ. 2016; 47:20–33.

35. Achelrod D, Wenzel U, Frey S. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of resistant hypertension in treated hypertensive populations. Am J Hypertens. 2015;28(3):355–361.

36. Sim JJ, Bhandari SK, Shi J, et al. Comparative risk of renal, cardiovascular, and mortality outcomes in controlled, uncontrolled resistant, and nonresistant hypertension. Kidney Int. 2015;88(3):622–632.

37. Williams B, MacDonald TM, Morant S, et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. Lancet. 2015; 386(10008):2059–2068.

38. Williams B, MacDonald TM, Morant SV, et al. Endocrine and haemodynamic changes in resistant hypertension, and blood pressure responses to spironolactone or amiloride: the PATHWAY-2 mechanisms substudies. Lancet Diabetes Endocrinol. 2018;6(6):464–475.

39. Dhaun N, Webb DJ. Endothelins in cardiovascular biology and therapeutics. Nat Rev Cardiol. 2019;16(8):491–502.

40. Weber MA, Black H, Bakris G, et al. A selective endothelin-receptor antagonist to reduce blood pressure in patients with treatment resistant hypertension: a

randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2009;374(9699):1423–1431.

41. Bakris GL, Lindholm LH, Black HR, et al. Divergent results using clinic and ambulatory blood pressures: report of a darusentan resistant hypertension trial. Hypertension. 2010;56(5):824–830.

42. Verweij P, Danaietash P, Flamion B, Ménard J, Bellet M. Randomized Dose-Response Study of the New Dual Endothelin Receptor Antagonist Aprocitentan in Hypertension. Hypertension. 2020;75(4):956–965.

43. Czopek A, Moorhouse R, Webb DJ, Dhaun N. Therapeutic potential of endothelin receptor antagonism in kidney disease. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2016;310(5):388–397.

44. Heerspink HJL, Parving HH, Andress DL, et al. Atrasentan and renal events in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease (SONAR): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. Lancet. 2019;393(10184):1937–1947.

45. Saleh L, Danser JA, van den Meiracker AH. Role of endothelin in preeclampsia and hypertension following antiangiogenesis treatment. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2016;25(2):94–99.

46. Lankhorst S, Kappers MH, van Esch JH, Danser AH, van den Meiracker AH. Mechanism of hypertension and proteinuria during angiogenesis inhibition: evolving role of endothelin-1. J Hypertens. 2013;31(3):444–454.

47. Lankhorst S, Kappers MH, van Esch JH, Danser AH, van den Meiracker AH. Hypertension during vascular endothelial growth factor inhibition: focus on nitric oxide, endothelin-1, and oxidative stress. Antioxid Redox Signal. 2014;20(1):135–145.

48. Verdonk K, Saleh L, Lankhorst S, et al. Association studies suggest a key role for endothelin-1 in the pathogenesis of preeclampsia and the accompanying renin-angiotensin-aldosterone system suppression. Hypertension. 2015;65(6):1316–1323.

49. Banegas JR, Ruilope LM, de la Sierra A, et al. Relationship between Clinic and Ambulatory Blood-Pressure Measurements and Mortality. N Engl J Med. 2018;378(16):1509–1520.

50. Fagard RH, Celis H, Thijs L, et al. Daytime and nighttime blood pressure as predictors of death and cause-specific cardiovascular events in hypertension. Hypertension. 2008;51(1):55–61.

51. Parati G, Stergiou G, O'Brien E, et al. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. J Hypertens. 2014;32(7):1359–1366.

52. Zhao P, Xu P, Wan C, Wang Z. Evening versus morning dosing regimen drug therapy for hypertension. Cochrane Database Syst Rev. 2011;10.

53. Poulter NR, Savopoulos C, Anjum A, et al. Randomized crossover trial of the impact of morning or evening dosing of antihypertensive agents on 24-hour ambulatory blood pressure. Hypertension. 2018;72(4):870–873.

54. Azizi M, Rossignol P, Hulot JS. Emerging drug classes and their potential use in hypertension. Hypertension. 2019;74(5):1075–1083.

55. Hsia DS, Grove O, Cefalu WT. An update on sodium-glucose cotransporter- 2 inhibitors for the treatment of diabetes mellitus. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2017;24(1):73–79.

56. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. Lancet. 2019;393(10166):31–39.

57. Tikkanen I, Narko K, Zeller C, et al. Empagliflozin reduces blood pressure in patients with type 2 diabetes and hypertension. Diabetes Care. 2015;38(3):420–428.

58. Kario K, Okada K, Kato M, et al. 24-hour blood pressure-lowering effect of an SGLT-2 Inhibitor in patients with diabetes and uncontrolled nocturnal hypertension: Results from the randomized, placebo-controlled SACRA Study. Circulation. 2019;139(18):2089–2097.

59. Weber MA, Mansfield TA, Cain VA, Iqbal N, Parikh S, Ptaszynska A. Blood pressure and glycaemic effects of dapagliflozin versus placebo in patients with type 2 diabetes on combination antihypertensive therapy: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2016;4(3):211–220.

60. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2019;380(4):347–357.

61. Kario K. The sacubitril/valsartan, a first-in-class, angiotensin receptor neprilysin inhibitor (ARNI): potential uses in hypertension, heart failure, and beyond. Curr Cardiol Rep. 2018;20(1):5.

62. Kostis JB, Packer M, Black HR, Schmieder R, Henry D, Levy E. Omapatrilat and enalapril in patients with hypertension: the Omapatrilat Cardiovascular Treatment vs. Enalapril (OCTAVE) trial. Am J Hypertens. 2004;17(2):103–111.

63. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. N Engl J med. 2014;371(11):993–1004.

64. Zhao Y, Yu H, Zhao X, Ma R, Li N, Yu J. The Effects of LCZ696 in patients with hypertension compared with angiotensin receptor blockers: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2017;22(5):447–457.

65. Williams B, Cockcroft JR, Kario K, et al. Effects of sacubitril/valsartan versus olmesartan on central hemodynamics in the elderly with systolic hypertension: The PARAMETER Study. Hypertension. 2017;69(3):411–420.

66. Bogman K, Schwab D, Delporte ML, et al. Preclinical and early clinical profile of a highly selective and potent oral inhibitor of aldosterone synthase (CYP11B2). Hypertension. 2017;69(1):189–196.

67. Hanrahan JP, Seferovic JP, Wakefield JD, et al. An exploratory, randomised, placebo-controlled, 14 day trial of the soluble guanylate cyclase stimulator praliciguat in participants with type 2 diabetes and hypertension. Diabetologia. 2020;63(4):733–743.

68. Kondo M, Imanishi M, Fukushima K, et al. Xanthine oxidase inhibition by febuxostat in macrophages suppresses angiotensin iiinduced aortic fibrosis. Am J Hypertens. 2019;32(3):249–256.

69. Blaschke TF, Osterberg L, Vrijens B, Urquhart J. Adherence to medications: insights arising from studies on the unreliable link between prescribed and actual drug dosing histories. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2012;52(1):275–301.

70. Brown MJ, Coltart J, Gunewardena K, Ritter JM, Auton TR, Glover JF. Randomized double-blind placebo-controlled study of an angiotensin immunotherapeutic vaccine (PMD3117) in hypertensive subjects. Clin Sci (Lond). 2004;107(2):167–173.

71. Ambühl PM, Tissot AC, Fulurija A, et al. A vaccine for hypertension based on virus-like particles: preclinical efficacy and phase I safety and immunogenicity. J Hypertens. 2007;25(1):63–72.

72. Tissot AC, Maurer P, Nussberger J, et al. Effect of immunization against angiotensin II with CYT006-AngQb on ambulatory blood pressure: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase IIa study. Lancet. 2008;371(9615):821–827.

73. Kario K, Pickering TG, Umeda Y, et al. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives: a prospective study. Circulation. 2003; 107(10):1401–1406.

74. Metoki H, Ohkubo T, Kikuya M, et al. Prognostic significance for stroke of a morning pressor surge and a nocturnal blood pressure decline: the Ohasama study. Hypertension. 2006;47(2):149–154.

75. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. Lancet. 2009;373(9671):1275–1281.

76. Symplicity HTN-1 Investigators. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months. Hypertension. 2011;57(5):911–917.

77. Esler MD, Krum H, Sobotka PA, et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. Lancet. 2010;376(9756): 1903–1909.

78. Esler MD, Böhm M, Sievert H, et al. Catheter-based renal denervation for treatment of patients with treatment-resistant hypertension: 36 month results from the SYMPLICITY HTN-2 randomized clinical trial. Eur Heart J. 2014;35(26):1752–1759.

79. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. N Engl J Med. 2014;370(15):1393–1401.

80. Ng FL, Saxena M, Mahfoud F, Pathak A, Lobo MD. Device-based Therapy for Hypertension. Curr Hypertens Rep. 2016;18(8):61.

CAPÍTULO 16

ARTIGO DE REVISÃO

INTEGRAÇÃO DE ESTRATÉGIAS PRIMÁRIAS E SECUNDÁRIAS NA PREVENÇÃO CARDIOVASCULAR COM O OBJETIVO DE REDUZIR OS NÚMEROS DE MORBIMORTALIDADE GLOBAL

Autor Principal

Anna Carolina Pereira Mares Guia Machado

Coautores

Humberto Batista de Macedo Junior

Reynaldo Losi Neto

Camila Guerreiro Bentes

Nathalia Guimarães Cruz

Francywagner Silva Vargas

Marcelle Francine Bacega Gabure

Resumo A preservação da saúde cardiovascular tem sido um dos maiores desafios da medicina contemporânea, uma vez que as doenças cardiovasculares (DCV) respondem por aproximadamente 17,7 milhões de mortes anuais, representando a principal causa de mortalidade global. A dimensão dessa crise sanitária é acentuada pelo fato de que 90% desses eventos poderiam ser evitados por meio da aplicação rigorosa de protocolos preventivos, evitando não apenas a perda prematura de vidas, mas também ciclos de degradação socioeconômica familiar. A estrutura dessa prevenção está apoiada na sinergia entre estratégias primárias e secundárias: enquanto a primeira foca em medidas proativas em indivíduos saudáveis para impedir a manifestação da doença por meio de estilos de vida cardioprotetores, a prevenção secundária atua no diagnóstico precoce e tratamento de doenças já existentes, visando impedir a progressão para complicações fatais e manter a autonomia funcional do paciente. No centro fisiopatológico dessas condições reside a aterosclerose, um processo inflamatório crônico iniciado pela disfunção endotelial e pela oxidação de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) no espaço subendotelial. A evolução dessa placa aterosclerótica é a base da isquemia miocárdica na doença arterial coronária (DAC) e para os eventos cerebrovasculares, como o AVC isquêmico e hemorrágico. Para reduzir esses riscos, intervenções no estilo de vida mostram-se determinantes: a cessação do tabagismo pode diminuir o risco de DAC em 50% após um ano, enquanto a prática de exercícios físicos ativa a enzima eNOS, elevando a produção de óxido nítrico e garantindo a vasodilatação eficiente. Além disso, padrões dietéticos como as dietas DASH e Mediterrânea atuam na estabilização de placas e redução da pressão arterial. A evidência clínica moderna expandiu o cenário terapêutico na prevenção secundária, destacando o papel das estatinas não apenas na redução

do colesterol, mas na estabilização de placas vulneráveis por meio de efeitos pleiotrópicos. O uso de antiagregantes plaquetários, como o AAS e inibidores de P2Y12, é essencial para o controle da tensão trombogênica e a prevenção de reinfartos. Recentemente, a introdução dos inibidores de SGLT2 e agonistas de GLP-1 revolucionou o manejo, oferecendo proteção cardiorrenal direta e redução da mortalidade independentemente do controle glicêmico. Complementarmente, programas de reabilitação cardíaca multidisciplinar demonstram reduzir a mortalidade cardiovascular em até 25%.

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

1. A CARGA GLOBAL DAS DOENÇAS CARDIOVASCULARES

A preservação da saúde e o aumento do bem-estar biopsicossocial permanecem como os eixos centrais das preocupações humanas, embora esses objetivos sejam sistematicamente vulnerabilizados pela incidência de doenças complexas. No cenário clínico atual, é possível observar uma diferença entre as doenças transmissíveis, mediadas por agentes infecciosos como vírus e bactérias, e as doenças não transmissíveis (DNT), as quais se desenvolvem por meio de uma interação entre predisposição genética, variáveis fisiológicas, determinantes ambientais e padrões comportamentais. As DNT representam hoje um desafio sanitário alarmante, sendo responsáveis por aproximadamente 40 milhões de mortes anuais, o que equivale a 70% da mortalidade global.

Dentro deste panorama, as doenças cardiovasculares (DCV) assumem o papel de protagonista letal, respondendo por uma média de 17,7 milhões de mortes por ano — dado que representa 44% de todos os óbitos por DNT. A DCV compreende um grupo heterogêneo de distúrbios que afetam o miocárdio e a rede de vasos sanguíneos, consolidando-se como a causa de morte mais significativa mundialmente. A estatística mais impactante, no entanto, reside no fato de que 90% desses eventos poderiam ser evitados mediante a aplicação rigorosa de protocolos preventivos. A negligência na investigação e aplicação dessas medidas não apenas abrevia a expectativa de vida, mas gera um ciclo de degradação socioeconômica: os tratamentos de longa duração exigem recursos financeiros significativos, muitas vezes empurrando famílias de baixa e média renda para a pobreza e sobrecarregando as economias mundiais.

2. FUNDAMENTOS DAS ESTRATÉGIAS PRIMÁRIAS E SECUNDÁRIAS

Para diminuir os impactos deletérios das patologias circulatórias, a medicina estabelece três mecanismos fundamentais de intervenção. A prevenção primária é caracterizada pelo conjunto de medidas proativas adotadas por indivíduos saudáveis para impedir a manifestação da doença. Este nível de cuidado opera na esfera da promoção de estilos de vida cardioprotetores, priorizando a adoção de

dietas nutricionalmente equilibradas, a cessação do tabagismo, a moderação rigorosa no consumo de álcool e a prática de exercícios físicos. Ao controlar fatores de risco como a hipertensão arterial, o diabetes mellitus tipo 2 e a dislipidemia em estágios pré-clínicos, a prevenção primária atua na preservação da integridade endotelial antes que danos estruturais se consolidem.

Por outro lado, a prevenção secundária é acionada quando o processo patológico já foi instaurado, focando na redução do impacto da doença por meio do diagnóstico precoce, idealmente antes que ocorram danos críticos ou permanentes. Esta fase é determinante para evitar deficiências de longo prazo e situações que coloquem a vida em risco imediato. Sua etapa mais crítica é a rápida identificação dos fatores de risco e de sua criticidade, permitindo que os profissionais de saúde direcionem o paciente para tratamentos menos intensos, que integram mudanças no estilo de vida e farmacoterapia específica, como o uso de estatinas e antiplaquetários. Já a prevenção terciária é reservada para cenários de efeitos instalados, buscando o controle álgico e o aumento da sobrevida em pacientes com sequelas permanentes.

A superioridade da prevenção secundária em relação à terciária é evidenciada por dois fatores: a viabilidade econômica e a manutenção da autonomia funcional. O custo das intervenções secundárias é substancialmente menor, evitando procedimentos hospitalares de alta complexidade e aparelhos de suporte vital, como marcapassos, que exigem monitoramento constante e podem restringir as atividades diárias do paciente. Assim, o fortalecimento da sensibilização para o diagnóstico precoce e para o tratamento preventivo gera impactos positivos que impactam desde a esfera individual até os indicadores macroeconômicos de produtividade. A Tabela 1 resume as principais métricas e objetivos de cada esfera preventiva.

Tabela 1 – Comparativo epidemiológico e funcional dos níveis de prevenção

Nível de Prevenção	População-Alvo	Objetivo Primário	Métodos Principais	Impacto Econômico
Primária	Indivíduos sem sintomas ou diagnóstico.	Evitar o aparecimento da doença.	Estilo de vida saudável e controle de fatores de risco comportamentais.	Baixo custo / Prevenção da sobrecarga financeira familiar.
Secundária	Indivíduos diagnosticados ou com riscos elevados.	Impedir progressão e evitar complicações fatais.	Diagnóstico precoce, medicação (estatinas, anti-	Acessível; evita internações e cirurgias

Nível de Prevenção	População-Alvo	Objetivo Primário	Métodos Principais	Impacto Econômico
			hipertensivos) e reabilitação.	de alto custo.
Terciária	Pacientes com danos permanentes instalados.	Controle de dor e aumento da qualidade de vida residual.	Procedimentos invasivos e cuidados constantes (ex: marcapasso).	Altíssimo custo; demanda hospitalar e exames frequentes.

3. ATEROSCLEROSE: A ORIGEM MOLECULAR DA OBSTRUÇÃO VASCULAR

A aterosclerose é considerada base fisiopatológica fundamental da maioria das doenças cardiovasculares, sendo configurada como um processo inflamatório crônico e progressivo que afeta a camada íntima das artérias de médio e grande calibre. O início desta condição é invariavelmente marcado pela disfunção endotelial, desencadeada por estímulos nocivos persistentes, como a hipertensão arterial, o tabagismo e a hiperlipidemia. Sob estas condições, o endotélio perde sua capacidade de atuar como uma barreira seletiva e moduladora do tônus vascular, permitindo a infiltração de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) no espaço subendotelial.

Uma vez no interstício da íntima, as partículas de LDL sofrem modificações oxidativas, tornando-se citotóxicas e pró-inflamatórias. Este evento atua como um sinal quimiotático para monócitos circulantes, que migram para a parede arterial e se diferenciam em macrófagos. Estes macrófagos, através de receptores *scavenger*, fagocitam as LDL oxidadas de forma descontrolada, transformando-se em células espumosas. O acúmulo destas células origina a estria gordurosa, a lesão precursora da placa aterosclerótica. A progressão patológica envolve a migração e proliferação de células musculares lisas da túnica média para a íntima, onde sintetizam colágeno e outros componentes da matriz extracelular, formando uma capa fibrosa que isola o núcleo lipídico necrótico e inflamatório do lúmen vascular.

4. DOENÇA ARTERIAL CORONÁRIA (DAC): A DINÂMICA DA ISQUEMIA MIOCÁRDICA

A doença arterial coronária (DAC) representa a manifestação clínica da aterosclerose nas artérias que irrigam o miocárdio, resultando em um desequilíbrio crítico entre a oferta de oxigênio e a demanda metabólica cardíaca. Este processo pode se manifestar de forma crônica, através da angina estável, ou aguda, sob a forma de síndromes coronarianas agudas. Na angina estável, o estreitamento fixo

do lúmen vascular limita o fluxo sanguíneo durante estados de maior demanda, como o esforço físico ou estresse emocional, desencadeando dor torácica que cessa com o repouso.

A transição para eventos agudos, como o infarto agudo do miocárdio, ocorre primordialmente devido à ruptura ou erosão da capa fibrosa de uma placa aterosclerótica vulnerável. A exposição do conteúdo lipídico e pró-trombótico do núcleo da placa à corrente sanguínea desencadeia uma cascata de ativação plaquetária e formação de trombo intracoronariano. A obstrução resultante, total ou parcial, interrompe o fluxo sanguíneo para uma área específica do miocárdio, iniciando a morte celular por necrose isquêmica. Se não houver intervenção imediata para a reperfusão do vaso, a perda de cardiomiócitos compromete a função sistólica e diastólica do coração, podendo evoluir para insuficiência cardíaca crônica ou arritmias fatais.

5. DOENÇAS CEREBROVASCULARES: O MECANISMO DO ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL

As doenças cerebrovasculares englobam um conjunto de condições que afetam a perfusão encefálica, sendo o acidente vascular cerebral (AVC) a sua manifestação mais devastadora. O AVC pode ser classificado em duas naturezas etiológicas distintas: isquêmica e hemorrágica. O AVC isquêmico, responsável por aproximadamente 85% dos casos, decorre da interrupção do fluxo sanguíneo para uma região cerebral, seja por tromboembolismo — frequentemente originado nas artérias carótidas ou no coração (como na fibrilação atrial) — ou por doença de pequenos vasos (lacunas). A privação de oxigênio e glicose desencadeia uma falha energética nos neurônios, resultando em despolarização celular, influxo massivo de cálcio e liberação de neurotransmissores excitatórios, como o glutamato, que amplificam a lesão na zona de penumbra isquêmica.

O AVC hemorrágico, por sua vez, ocorre devido à ruptura de um vaso sanguíneo intracerebral ou no espaço subaracnóideo, frequentemente associado à hipertensão arterial sistêmica crônica ou a malformações vasculares. O sangramento resulta não apenas na perda da perfusão distal à ruptura, mas também em um efeito de massa que aumenta a pressão intracraniana e causa toxicidade direta aos tecidos adjacentes pelos subprodutos da hemoglobina. Ambas as formas de AVC exigem reconhecimento rápido e manejo hospitalar especializado, uma vez que a janela terapêutica para intervenções como a trombólise ou a trombectomia mecânica é extremamente limitada, sendo determinante para a redução de sequelas motoras, sensitivas e cognitivas permanentes. As principais formas de DCV, correlacionando seus mecanismos de agressão com as manifestações clínicas primordiais, são mostradas na Tabela 2.

Tabela 2 – Caracterização das patologias cardiovasculares e seus determinantes

Patologia	Mecanismo Fisiopatológico Principal	Manifestação Clínica Primária	Consequência de Longo Prazo
Aterosclerose	Disfunção endotelial, oxidação de LDL e inflamação crônica.	Assintomática em estágios iniciais; sopros vasculares.	Base para DAC, AVC e Doença Arterial Periférica.
Doença Coronária (DAC)	Isquemia por obstrução fixa ou ruptura de placa coronariana.	Angina de peito; dispneia aos esforços; dor precordial aguda.	Infarto do Miocárdio e Insuficiência Cardíaca.
AVC Isquêmico	Oclusão arterial por trombo ou êmbolo; hipóxia neuronal.	Déficit motor súbito; afasia; desvio de rima labial.	Incapacidade funcional e declínio cognitivo.
AVC Hemorrágico	Ruptura vascular secundária à hipertensão ou aneurismas.	Cefaleia súbita e intensa; perda de consciência.	Alta mortalidade aguda e sequelas neurológicas graves.
Doença Arterial Periférica	Estenose de artérias de membros inferiores por aterosclerose.	Claudicação intermitente; dor ao caminhar.	Risco de amputação e marcador de risco sistêmico elevado.

6. O TABAGISMO COMO AGENTE DE AGRESSÃO VASCULAR MULTISSISTÊMICA

A exposição crônica aos subprodutos da combustão do tabaco se estabelece como um dos estímulos mais deletérios à integridade do sistema circulatório, atuando por meio de mecanismos que superam a inflamação pulmonar local. A nicotina e o monóxido de carbono, associados a várias substâncias oxidantes, disparam uma cascata de eventos que resultam na disfunção endotelial profunda. Ao estimular os receptores nicotínicos de acetilcolina no sistema nervoso simpático, a nicotina promove a liberação massiva de catecolaminas, resultando em vasoconstrição aguda, elevação da frequência cardíaca e aumento da resistência vascular periférica, o que impõe uma sobrecarga hemodinâmica imediata ao miocárdio.

Simultaneamente, o monóxido de carbono apresenta uma afinidade pela hemoglobina substancialmente superior à do oxigênio, formando a carboxihemoglobina e reduzindo a capacidade de transporte de oxigênio tecidual. Este estado de hipóxia relativa, somado ao estresse oxidativo induzido pelos radicais livres do cigarro, promove a oxidação das lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e ativa fatores de transcrição pró-inflamatórios, como o NF-kB. O resultado é um ambiente vascular pró-trombótico, caracterizado pelo aumento da agregação plaquetária e pela redução da biodisponibilidade de óxido nítrico, acelerando o desenvolvimento de placas ateroscleróticas e elevando exponencialmente o risco de eventos coronarianos e cerebrovasculares.

7. FISIOLOGIA DO EXERCÍCIO E A SINALIZAÇÃO VASCULAR PROTETORA

A prática de atividade física é reconhecida como uma das intervenções não farmacológicas mais eficazes na prevenção primária de doenças cardiovasculares, operando por meio da modulação de variáveis hemodinâmicas e metabólicas fundamentais. O exercício físico promove o aumento do estresse de cisalhamento (*shear stress*) nas paredes arteriais, o que atua como um potente estímulo mecânico para a ativação da enzima óxido nítrico sintase endotelial (eNOS). Este processo eleva a produção e liberação de óxido nítrico, garantindo uma vasodilatação mais eficiente, reduzindo a rigidez arterial e melhorando a complacência do sistema circulatório.

No ambiente metabólico, o treinamento físico aeróbico e de resistência melhora significativamente a sensibilidade periférica à insulina e a captação de glicose mediada pelo transportador GLUT4, combatendo a síndrome metabólica e o diabetes mellitus. A atividade muscular regular também exerce um impacto favorável no perfil lipídico, elevando as concentrações de HDL e reduzindo os níveis de triglicerídeos e de LDL de pequeno volume (mais aterogênicas). Adicionalmente, o exercício promove uma redução na tônica simpática de repouso e um aumento da variabilidade da frequência cardíaca, fatores que protegem o coração contra arritmias e reduzem a pressão arterial sistólica e diastólica de forma sustentada.

8. NUTRIÇÃO DE PRECISÃO E O PADRÃO DIETÉTICO CARDIOPROTETOR

A modulação dietética atua como uma das bases centrais na prevenção primária, sendo o equilíbrio entre macronutrientes e micronutrientes capaz de determinar o estado inflamatório sistêmico e a reatividade vascular. Padrões alimentares como a dieta mediterrânea e a dieta DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*) são fundamentados no alto consumo de fitonutrientes, fibras solúveis e ácidos graxos insaturados. Os polifenóis e antioxidantes presentes em vegetais e frutas atuam neutralizando espécies reativas de oxigênio (EROs), protegendo as células endoteliais contra o dano oxidativo e inibindo a expressão de moléculas de adesão leucocitária, como VCAM-1 e ICAM-1.

A substituição de gorduras saturadas e trans por ácidos graxos monoinsaturados e poli-insaturados (especialmente a série ômega-3) é determinante para a fluidez das membranas celulares e para a modulação da cascata do ácido araquidônico. Os ácidos graxos ômega-3 reduzem a síntese de citocinas pró-inflamatórias e de tromboxano A2, diminuindo a propensão à trombogênese e estabilizando a excitabilidade elétrica dos cardiomiócitos. Além disso, a restrição criteriosa do sódio dietético e o aumento da ingestão de potássio auxiliam na regulação da bomba sódio-potássio ATPase, promovendo a hiperpolarização da musculatura lisa vascular e a consequente redução da resistência arterial periférica. As intervenções preventivas primárias e os mecanismos biológicos pelos quais elas reduzem o risco de eventos adversos são explorados na Tabela 3.

Tabela 3 – Intervenções em estilo de vida e redução do risco cardiovascular

Fator de Intervenção	**Recomendação Técnica**	**Mecanismo Fisiopatológico de Proteção**	**Redução de Risco Estimada**
Cessação Tabágica	Abandono completo do hábito.	Restauração da função endotelial e redução da agregação plaquetária.	Queda de 50% no risco de DAC após 1 ano.
Atividade Física	150-300 min/semana (moderada).	Aumento do óxido nítrico (eNOS) e melhora da sensibilidade à insulina.	Redução de 20-30% na mortalidade por DCV.
Controle Ponderal	Manutenção do IMC entre 18,5-24,9 kg/m^2.	Redução da carga inflamatória (adipocinas) e da resistência vascular.	Proporcional à redução da gordura visceral.
Padrão DASH / Med.	Rica em fibras, K+, Mg2+ e ômega-3.	Estabilização de placas ateroscleróticas e redução da PAS.	Impacto significativo na prevenção de AVC e IAM.
Consumo de Álcool	Moderação rigorosa ou abstinência.	Prevenção de arritmias (FA) e da ativação neuro-hormonal.	Redução da variabilidade pressórica.

Fator de Intervenção	Recomendação Técnica	Mecanismo Fisiopatológico de Proteção	Redução de Risco Estimada
Gestão do Estresse	Técnicas de relaxamento / sono adequado.	Redução dos níveis de cortisol e da tônica simpática.	Mitigação do gatilho para eventos isquêmicos.

9. FARMACOTERAPIA HIPOLIPEMIANTE E CONCEITO DE ESTABILIZAÇÃO DE PLACAS

A prevenção secundária em indivíduos que já manifestaram eventos isquêmicos agudos, como o infarto do miocárdio ou o acidente vascular cerebral, fundamenta-se na redução agressiva dos níveis de LDL-c e na modulação da biologia da placa aterosclerótica remanescente. As estatinas desempenham um papel central nesta estratégia, atuando como inibidores competitivos da enzima HMG-CoA redutase, a etapa limitante da síntese endógena de colesterol no fígado. A redução da concentração intracelular de colesterol hepático estimula a superexpressão de receptores de LDL na superfície dos hepatócitos, aumentando a depuração das partículas circulantes e reduzindo drasticamente a carga lipídica sistêmica.

Porém, os benefícios das estatinas na prevenção secundária ultrapassam a mera redução numérica do colesterol, abrangendo os chamados efeitos pleiotrópicos. Estes medicamentos promovem a estabilização das placas ateroscleróticas vulneráveis através da redução do núcleo lipídico, diminuição da infiltração macrofágica e aumento da espessura da capa fibrosa por meio da inibição de metaloproteinases da matriz. Além disso, as estatinas melhoram a função endotelial e reduzem a inflamação sistêmica, mensurada pela queda dos níveis de Proteína C-Reativa (PCR). Em pacientes de altíssimo risco, a associação com a ezetimiba — que inibe a proteína Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1) no epitélio intestinal — permite atingir metas de LDL-c extremamente baixas, minimizando a progressão da carga ateromatosa.

10. TERAPIA ANTIPLAQUETÁRIA E O CONTROLE DA TENSÃO TROMBOGÊNICA

A profilaxia de novos eventos isquêmicos exige o controle rigoroso da reatividade plaquetária, uma vez que a ruptura de placas residuais pode desencadear tromboses oclusivas fatais. O ácido acetilsalicílico (AAS) permanece como a terapia antiagregante de base, exercendo sua ação através da acetilação irreversível da enzima ciclooxigenase-1 (COX-1). Este bloqueio impede a síntese de tromboxano A2, um potente mediador da ativação plaquetária e vasoconstrição. A inibição permanente da função plaquetária pelo AAS reduz significativamente a

incidência de reinfarto e morte súbita em pacientes com doença arterial coronariana estabelecida.

Em cenários de maior risco, como após a implantação de *stents* coronários ou em síndromes coronarianas agudas recentes, a terapia antiplaquetária dupla (DAPT) torna-se mandatória. A adição de inibidores do receptor P2Y12, como o clopidogrel, o ticagrelor ou o prasugrel, bloqueia a via de ativação mediada pelo difosfato de adenosina (ADP). O ticagrelor e o prasugrel oferecem uma inibição mais potente e previsível da agregação plaquetária em comparação ao clopidogrel, traduzindo-se em melhores desfechos clínicos, embora exijam uma avaliação criteriosa do risco hemorrágico do paciente. A modulação precisa desta cascata é essencial para garantir a patência dos vasos revascularizados e prevenir a recorrência de eventos isquêmicos cerebrais e periféricos.

11. PROTEÇÃO CARDIORRENAL COM iSGLT2 E AGONISTAS DE GLP-1

A integração do manejo metabólico na prevenção secundária cardiovascular foi revolucionada pela introdução dos inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (iSGLT2) e dos agonistas do receptor de GLP-1. Estas classes farmacológicas demonstraram, em grandes ensaios clínicos, uma capacidade única de reduzir a mortalidade cardiovascular e as hospitalizações por insuficiência cardíaca em pacientes de alto risco, independentemente da presença de diabetes. Os iSGLT2 promovem a glicosúria e a natriurese, reduzindo a pré-carga e a pós-carga cardíaca, além de exercerem efeitos nefroprotetores ao restaurar o feedback tubuloglomerular e reduzir a pressão intraglomerular.

Paralelamente, os agonistas do receptor de GLP-1 atuam na redução do risco cardiovascular através da melhora do perfil glicêmico, redução ponderal significativa e atenuação de processos inflamatórios e oxidativos na parede vascular. Estes agentes reduzem a progressão da aterosclerose e estabilizam a função miocárdica em pacientes com doença estabelecida. A incorporação destas terapias no conjunto da prevenção secundária reflete a transição para uma medicina de precisão, onde o controle de parâmetros metabólicos é utilizado como uma ferramenta direta de proteção vascular e redução de eventos maiores, como o acidente vascular cerebral e o infarto.

12. REABILITAÇÃO CARDÍACA MULTIDISCIPLINAR E RECUPERAÇÃO FUNCIONAL

A reabilitação cardíaca se configura como um componente indispensável da prevenção secundária, consistindo em um programa estruturado e multidisciplinar que integra exercício físico supervisionado, educação em saúde e suporte psicossocial. O objetivo é restaurar da capacidade funcional e reduzir os fatores de risco residuais após um evento agudo ou intervenção cirúrgica. Fisiologicamente, o treinamento físico aeróbico e de resistência promove adaptações centrais e

periféricas, como o aumento do débito cardíaco máximo, melhora da extração periférica de oxigênio e redução da resistência vascular sistêmica.

Além dos ganhos hemodinâmicos, a reabilitação cardíaca exerce um impacto positivo na modulação do sistema nervoso autonômico, aumentando o tônus vagal e reduzindo a hiperatividade simpática, o que confere proteção contra arritmias malignas. O suporte educacional focado na adesão farmacológica, cessação do tabagismo e manejo do estresse psicossocial é determinante para a mudança sustentada de comportamento. Estudos demonstram que a participação em programas de reabilitação reduz a mortalidade cardiovascular em até 25% e diminui significativamente as taxas de reinternação hospitalar, consolidando-se como uma intervenção de alto custo-benefício para o sistema de saúde e para a longevidade do paciente. A Tabela 4 concentra as principais intervenções farmacológicas e as metas clínicas recomendadas para pacientes com doença cardiovascular estabelecida.

Tabela 4 – Protocolos e metas na prevenção secundária de dcv

Intervenção	Fármacos / Alvos	Meta Terapêutica / Objetivo	Benefício Clínico Primordial
Controle Lipídico	Estatinas (Alta Pot.) + Ezetimiba	LDL-c < 55 mg/dL (ou < 40 mg/dL).	Estabilização de placas e redução de eventos.
Antiagregação	AAS + Inibidor P2Y12 (DAPT)	Prevenção de trombose de stent/placa.	Redução de reinfarto e AVC isquêmico.
Proteção Metabólica	iSGLT2 / Agonistas GLP-1	Redução do risco CV e nefroproteção.	Redução de morte CV e hospitalização por IC.
Controle Glicêmico	Metformina / iSGLT2	HbA1c < 7,0% (individualizado).	Mitigação da micro e macrovasculopatia.
Controle Pressórico	IECA / BRA + Betabloqueadores	< 130 / 80 mmHg.	Proteção de órgãos-alvo e antirremodelamento.

Intervenção	Fármacos / Alvos	Meta Terapêutica / Objetivo	Benefício Clínico Primordial
Reabilitação	Exercício aeróbico + Musculação	> 150 min/semana de atividade sup.	Melhora da FC e redução da mortalidade global.

REFERÊNCIAS

1. Organização Mundial de Saúde (OMS). Noncommunicable diseases. [Online]. Disponível em: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs355/en.

2. McGill HC, McMahan CA, Gidding SS. Preventing heart disease in the 21st century implications of the pathobiological determinants of atherosclerosis in youth (PDAY) study. Circulation. 2008;117(9):1216–1227.

3. Organização Mundial de Saúde (OMS). Cardiovascular diseases (CVDs). [Online]. Disponível em: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/.

4. Scheuner MT. Genetic predisposition to coronary artery disease. Curr Opin Cardiol. 2001;16(4):251-260.

5. National Heart, Lung, and Blood Institute. Coronary Heart Disease. [Online]. Disponível em: https://www.nhlbi.nih.gov/health/health-topics/topics/cad.

6. Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, Kannel WB, Dawber TR. Diabetes, blood lipids, and the role of obesity in coronary heart disease risk for women. The Framingham study. Ann Intern Med. 1977;87(4):393-397.

7. Cooper JHC, Stephanie. Coronary Artery Disease in People with Diabetes: Diagnostic and Risk Factor Evaluation. Clin Diabetes. 1999;17(2).

8. Jousilahti P, Vartiainen E, Tuomilehto J, Puska P. Sex, age, cardiovascular risk factors, and coronary heart disease: a prospective follow-up study of 14 786 middle-aged men and women in Finland. Circulation. 1999;99(9):1165-1172.

9. Maier IL, Schregel K, Karch A, et al. Association between Embolic Stroke Patterns, ESUS Etiology, and New Diagnosis of Atrial Fibrillation: A Secondary Data Analysis of the Find-AF Trial. Stroke Res Treat. 2017;2017:1391843.

10. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Leip EP, et al. Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham Heart study. Circulation. 2002;106(24):3068-3072.

11. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Beiser A, Levy D. Lifetime risk of developing coronary heart disease. The Lancet. 1999;353(9147):89-92.

12. Leening MJG, Ferket BS, Steyerberg EW, et al. Sex differences in lifetime risk and first manifestation of cardiovascular disease: Prospective population based cohort study. BMJ. 2014;349:g5992.

13. Jousilahti P, Vartiainen E, Tuomilehto J, Puska P. Twenty-Year Dynamics of Serum Cholesterol Levels in the Middle-Aged Population of Eastern Finland. Ann Intern Med. 1996;125(9):713-722.

14. Terry DF, Pencina MJ, Vasan RS, et al. Cardiovascular risk factors predictive for survival and morbidity-free survival in the oldest-old Framingham Heart Study participants. J Am Geriatr Soc. 2005;53(11):1944-1950.

15. Eckel RH, Krauss RM. American Heart Association call to action: obesity as a major risk factor for coronary heart disease. Circulation. 1998;97(21):2099-2100.

16. Lavie C, O'Keefe J, Church T, et al. The role of physical fitness in cardiovascular disease prevention. The Medical Roundtable General Medicine Edition 2020.

17. Liu Y, Lee DC, Li Y, et al. Associations of resistance exercise with cardiovascular disease morbidity and mortality. Med Sci Sports Exerc 2019; 51: 499–508.

18. 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.

19. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al.; ESC Scientific Document Group. 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: the sixth joint task force of the European society of cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) developed with the special contribution of the European association for cardiovascular prevention & rehabilitation (EACPR). Eur Heart J 2016; 37: 2315–2381.

20. Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, et al. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association task force on practice guidelines. J Am Coll Cardiol 2014; 63: 2960–2984.

21. Nystoriak MA and Bhatnagar A. Cardiovascular effects and benefits of exercise. Front CardiovascMed 2018; 5: 135.

22. Rabar S, Harker M, O'Flynn N, et al.; Guideline Development Group. Lipid modification and cardiovascular risk assessment for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease: summary of updated NICE guidance. BMJ 2014; 349: g4356.

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

24. Song M, Fung TT, Hu FB, et al. Association of animal and plant protein intake with all-cause and cause-specific mortality. JAMA Intern Med 2016; 176: 1453–1463.

25. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: executive summary: a report

of the American college of cardiology/American heart association task force on clinical practice guidelines. J Am Coll Cardiol 2019; 74: 1376–1414.

26. Eriksen M, Mackay J, Schluger N, et al. The tobacco atlas. 5th ed. Atlanta, Georgia, USA: American Cancer Society, 2015.

27. Mathers C, Stevens G, d'Espaignet ET, et al. WHO global report: mortality attributable to tobacco. 2012. [Online]. Disponível em: http://hdl.handle.net/1959.13/1408553.

28. Law MR and Wald NJ. Environmental tobacco smoke and ischemic heart disease. Prog Cardiovasc Dis 2003;46: 31–38.

29. Anthenelli RM, Benowitz NL, West R, et al. Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers with and without psychiatric disorders (EAGLES): a doubleblind, randomised, placebo-controlled clinical trial. Lancet 2016; 387: 2507–2520.

30. Hartmann-Boyce J, Hong B, Livingstone-Banks J, et al. Additional behavioural support as an adjunct to pharmacotherapy for smoking cessation. Cochrane Datab

Syst Rev 2019; 6: 1465–1858.

31. Shields PG, Berman M, Brasky TM, et al. A review of pulmonary toxicity of electronic cigarettes in the context of smoking: a focus on inflammation. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2017; 26: 1175–1191.

32. Hom S, Chen L, Wang T, et al. Platelet activation, adhesion, inflammation, and aggregation potential are altered in the presence of electronic cigarette extracts of variable nicotine concentrations. Platelets 2016; 27: 694–702.

33. Nocella C, Biondi-Zoccai G, Sciarretta S, et al. Impact of tobacco versus electronic cigarette smoking on platelet function. Am J Cardiol 2018; 122: 1477–1481.

34. Moheimani RS, Bhetraratana M, Peters KM, et al. Sympathomimetic effects of acute E-cigarette use: role of nicotine and non-nicotine constituents. JAHA 2017; 6: e006579.

35. Hajek P, Phillips-Waller A, Przulj D, et al. Randomized trial of e-cigarettes versus nicotine-replacement therapy. N Engl J Med 2019; 380: 629–637.

36. Bell S, Daskalopoulou M, Rapsomaniki E, et al. Association between clinically recorded alcohol consumption and initial presentation of 12 cardiovascular diseases: population based cohort study using linked health records. Bmj 2017; 356: j909.

37. Mukamal K and Lazo M. Alcohol and cardiovascular disease. Bmj 2017; 356: j1340.

38. Holmes MV, Dale CE, Zuccolo L, et al.; InterAct Consortium. Association between alcohol and cardiovascular disease: Mendelian randomisation analysis based on individual participant data. Bmj 2014; 349: g4164.

39. Licaj I, Sandin S, Skeie G, et al. Alcohol consumption over time and mortality in the Swedish women's lifestyle and health cohort. BMJ Open 2016; 6: e012862.

40. Authors/Task Force Members, ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), ESC National Cardiac Societies. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Atherosclerosis 2019.

41. Ference BA, Yoo W, Alesh I, et al. Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis. J Am Coll Cardiol 2012; 60: 2631–2639.

42. Holmes MV, Asselbergs FW, Palmer TM, et al.; on behalf of the UCLEB consortium. Mendelian randomization of blood lipids for coronary heart disease. Eur Heart J 2015; 36: 539–550.

43. Silverman MG, Ference BA, Im K, et al. Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions: a systematic review and meta-analysis. JAMA 2016; 316: 1289–1297.

44. Lewington S, Whitlock G, Clarke R, et al.; Prospective Studies Collaboration. Prospective studies collaboration blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. Lancet 2007; 370: 1829–1839.

45. Lincoff AM, Nicholls SJ, Riesmeyer JS, et al.; ACCELERATE Investigators. Evacetrapib and cardiovascular outcomes in high-risk vascular disease. N Engl J Med 2017; 376: 1933–1942.

46. Bowman L, Hopewell J, Chen F, et al. Effects of anacetrapib in patients with atherosclerotic vascular disease. J Vasc Surg 2018; 67: 356.

47. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/ APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American college of cardiology/American heart association task force on clinical practice guidelines. J Am Coll Cardiol 2019; 73: e285–e350.

48. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: the task force for the management of dyslipidaemias of the European society of cardiology (ESC) and European atherosclerosis society (EAS). Eur Heart J 2020; 41: 111–188.

49. Hippisley-Cox J, Coupland C and Brindle P. Development and validation of QRISK3 risk prediction algorithms to estimate future risk of cardiovascular disease: prospective cohort study. BMJ 2017; 357: j2099.

50. Baigent C. Cholesterol treatment trialists' (CTT) collaborators: efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. Lancet 2005; 366: 1267–1278.

51. Khan SU, Talluri S, Riaz H, et al. A Bayesian network meta-analysis of PCSK9 inhibitors, statins and ezetimibe with or without statins for cardiovascular outcomes. Eur J Prev Cardiol 2018; 25: 844–853.

52. Koskinas KC, Siontis GC, Piccolo R, et al. Effect of statins and non-statin LDL-lowering medications on cardiovascular outcomes in secondary prevention: a meta-analysis of randomized trials. Eur Heart J 2018; 39: 1172–1180.

53. Zhan S, Tang M, Liu F, et al. Ezetimibe for the prevention of cardiovascular disease and all-cause mortality events. Cochrane Datab Syst Rev 2018; 11: 1465–1858.

54. Stewart J, Manmathan G and Wilkinson P. Primary prevention of cardiovascular disease: a review of contemporary guidance and literature. JRSM Cardiovasc Dis 2017; 6: 2048004016687211.

55. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. N Engl J Med 2018; 379: 2097–2107.

56. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. N Engl JMed 2017; 376: 1713–1722.

57. Stoekenbroek RM, Kallend D, Wijngaard PL, et al. Inclisiran for the treatment of cardiovascular disease: the ORION clinical development program. Future Cardiol 2018; 14: 433–442.

58. Ramos R, Comas-Cufi M, Marti-Lluch R, et al. Statins for primary prevention of cardiovascular events and mortality in old and very old adults with and without type 2 diabetes: retrospective cohort study. Bmj 2018; 362: k3359.

59. Han BH, Sutin D, Williamson JD, et al.; ALLHAT Collaborative Research Group. Effect of statin treatment vs usual care on primary cardiovascular prevention among older adults: the ALLHAT-LLT randomized clinical trial. JAMA Intern Med 2017; 177: 955–965.

60. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. Lancet 2002; 360: 1623–1630.

61. Ridker PM, Lonn E, Paynter NP, et al. Primary prevention with statin therapy in the elderly: new metaanalyses from the contemporary JUPITER and HOPE-3 randomized trials. Circulation 2017; 135: 1979–1981.

62. Armitage J, Baigent C, Barnes E, et al. Efficacy and safety of statin therapy in older people: a metaanalysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. Lancet 2019; 393: 407–415.

63. Zoungas S. National Institutes of Health. A clinical trial of STAtin Therapy for Reducing Events in the Elderly (STAREE). 2014.

64. Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, et al. Global burden of hypertension and systolic blood pressure of at least 110 to 115 mm Hg, 1990-2015. JAMA 2017; 317: 165–182.

65. Danaei G, Ding EL, Mozaffarian D, et al. The preventable causes of death in the United States: comparative risk assessment of dietary, lifestyle, and metabolic risk factors. PLoS Med 2009; 6: e1000058.

66. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al.; Prospective Studies Collaboration. Prospective studies collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure

to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Lancet 2002; 360: 1903–1913.

67. Vishram JK, Borglykke A, Andreasen AH, et al. Impact of age on the importance of systolic and diastolic blood pressures for stroke risk: the Monica, Risk, Genetics, Archiving, and Monograph (MORGAM) Project. Hypertension 2012; 60: 1117–1123.

68. Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Blood pressure and cardiovascular disease in the Asia pacific region. J Hypertens 2003; 21: 707–716.

69. Brown DW, Giles WH and Greenlund KJ. Blood pressure parameters and risk of fatal stroke, NHANES II mortality study. Am J Hypertens 2007; 20: 338–341.

70. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al.; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European society of cardiology (ESC) and the European society of hypertension (ESH. Eur Heart J 2018; 39: 3021–3104.

71. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/ AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/ NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American college of cardiology/ American heart association task force on clinical practice guidelines. J Am Coll Cardiol 2018; 71: e127–e248.

72. Parati G, Stergiou G, O'Brien E, et al.; European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability. European society of hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. J Hypertens 2014; 32: 1359–1366.

73. Brien E, Parati G, Stergiou G, et al. European society of hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. J Hypertens 2013; 31: 1731–1768.

74. 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.

75. Lonn EM, Bosch J, Lopez-Jaramillo P, et al.; HOPE-3 Investigators. Blood-pressure lowering in intermediaterisk persons without cardiovascular disease. N Engl J Med 2016; 374: 2009–2020.

76. Law MR, Morris JK and Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. Bmj 2009; 338: b1665.

77. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. Lancet

2016; 387: 957–967.

78. Thomopoulos C, Parati G and Zanchetti A. Effects in individuals with high-normal and normal blood pressure: overview and meta-analyses of randomized trials. J Hypertens 2017; 35: 2150–2160.

79. SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. N Engl J Med 2015; 373: 2103–2116.

80. Tervahauta M, Pekkanen J, Enlund H, et al. Change in blood pressure and 5-year risk of coronary heart disease among elderly men: the Finnish cohorts of the seven countries study. J Hypertens 1994; 12: 1183–1189.

81. Dorresteijn JA, van der Graaf Y, Spiering W, et al. Relation between blood pressure and vascular events and mortality in patients with manifest vascular disease: J-curve revisited. Hypertension 2012; 59: 14–21.

82. Kang YY and Wang JG. The J-Curve phenomenon in hypertension. Pulse (Basel) 2016; 4: 49–60.

83. Bundy JD, Li C, Stuchlik P, et al. Systolic blood pressure reduction and risk of cardiovascular disease and mortality: a systematic review and network meta-analysis. JAMA Cardiol 2017; 2: 775–781.

84. Wald DS, Law M, Morris JK, et al. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. Am J Med 2009; 122: 290–300.

85. Wiysonge CS, Bradley HA, Volmink J, et al. Betablockers for hypertension. Cochrane Datab Syst Rev 2017; 1(1).

86. King P, Peacock I and Donnelly R. The UK prospective diabetes study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes. Br J Clin Pharmacol 1999;

48: 643–648.

87. ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2008; 358: 2560–2572.

88. Kirkman MS, Mahmud H and Korytkowski MT. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. Endocrinol Metab Clin North Am 2018; 47: 81–96.

89. Herman ME, O'Keefe JH, Bell DS, et al. Insulin therapy increases cardiovascular risk in type 2 diabetes. Prog Cardiovasc Dis 2017; 60: 422–434.

90. Genuth S. Exogenous insulin administration and cardiovascular risk in non-insulin-dependent and insulin dependent diabetes mellitus. Ann Intern Med 1996;

124: 104–109.

91. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2019; 380: 347–357.

92. Salsali A, Kim G, Woerle H, et al. Cardiovascular safety of empagliflozin in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of data from randomized placebo-controlled trials. Diabetes Obes Metab 2016; 18: 1034–1040.

93. Ali A, Bain S, Hicks D, et al.; as part of The Improving Diabetes Steering Committee. SGLT2 inhibitors: cardiovascular benefits beyond HbA1c – translating evidence into practice. Diabetes Ther 2019; 10: 1623–1628.

94. Arnott C, Li Q, Kang A, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition for the prevention of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. JAHA 2020; 9: e014908.

95. Sheahan KH, Wahlberg EA and Gilbert MP. An overview of GLP-1 agonists and recent cardiovascular outcomes trials. Postgrad Med J 2020; 96: 156–161.

96. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the task force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European society of cardiology (ESC) and the European association for the study of diabetes (EASD. Eur Heart J 2020; 41: 255–323.

97. Kristensen SL, Rørth R, Jhund PS, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. Lancet Diab Endocrinol 2019; 7: 776–785.

98. Ades PA. Cardiac rehabilitation and secondary prevention of coronary heart disease. N Engl J Med. 2001;345(12):892e902.

99. Thomas RJ. Cardiac rehabilitation/secondary prevention programs: a raft for the rapids: why have we missed the boat? Circulation. 2007;116(15):1644e1646.

100. Mohamad TN, Ali M, Faddah R. Primary and secondary prevention of coronary artery disease. In: Medscape. 2021.

CAPÍTULO 17

ARTIGO DE REVISÃO

PREVENÇÃO E MANEJO DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA AGUDA: BASES FISIOPATOLÓGICAS E CONDUTAS ATUAIS

Autor Principal
Flavia Maria Holanda Marques de Lira

Coautores
Mabel Alejandra Chinchilla Aliaga
Rubens Maurício de Alencar
Israel Lemos Barcelos Neto
Felipe Ribeiro Benedito
André Maia de Oliveira

Resumo A insuficiência cardíaca aguda (ICA) representa, na atualidade, o principal motivo para as internações hospitalares não planejadas e de caráter emergencial, particularmente na população senescente com idade superior a 65 anos. Esta condição não apenas sobrecarrega os sistemas de saúde globais com custos operacionais altos, mas também está intrinsecamente associada a índices alarmantes de morbidade e mortalidade. A complexidade da ICA reside em sua acentuada heterogeneidade clínica, o que impulsionou a proposição de diversos critérios de classificação ao longo das últimas décadas, visando estratificar o risco e direcionar a terapêutica de forma mais precisa. Independentemente do mecanismo fisiopatológico deflagrador — seja ele isquêmico, inflamatório ou mecânico —, a presença de congestão, manifestada de forma periférica ou pulmonar, consolida-se como o traço clínico predominante na vasta maioria dos casos. Em cenários de maior gravidade, observa-se uma redução crítica do débito cardíaco, culminando em estados de hipoperfusão tecidual e falência orgânica multissistêmica. O processo diagnóstico da ICA fundamenta-se em uma tríade essencial: a identificação rigorosa de sinais e sintomas clínicos, a análise de biomarcadores laboratoriais — com destaque para os peptídeos natriuréticos — e o suporte de exames de imagem não invasivos, como a ecocardiografia e a ultrassonografia pulmonar à beira do leito. Uma vez estabelecido o diagnóstico e excluídas as causas imediatamente reversíveis que exigem intervenção cirúrgica ou hemodinâmica de urgência, o manejo terapêutico concentra-se na estabilização volêmica e hemodinâmica. As intervenções de primeira linha envolvem o uso criterioso de diuréticos de alça e vasodilatadores intravenosos, cuja dosagem e administração são ajustadas dinamicamente conforme o perfil hemodinâmico inicial do paciente. Em quadros refratários ou de choque cardiogênico, torna-se essencial a adição de agentes inotrópicos, vasopressores e, em casos selecionados, o emprego de suporte circulatório mecânico para garantir a perfusão dos órgãos vitais e permitir a recuperação miocárdica.

Palavras-chave: Insuficiência cardíaca; Dispneia; Peptídeos natriuréticos; Admissão do paciente; Alta do paciente.

1. INTRODUÇÃO: O CENÁRIO CLÍNICO E A URGÊNCIA DO MANEJO AGUDO

A insuficiência cardíaca (IC) é reconhecida como uma patologia crônica e debilitante que resulta, na maior parte de sua trajetória clínica, de uma disfunção progressiva do ventrículo esquerdo (VE). Esta falência pode manifestar-se tanto por um prejuízo na capacidade contrátil sistólica quanto por alterações no relaxamento e enchimento diastólico. Embora a gestão ambulatorial tenha avançado, a história natural desta síndrome é frequentemente pontuada por episódios abruptos de descompensação. Estes eventos, classificados como insuficiência cardíaca aguda (ICA), representam crises com risco iminente de vida, exigindo internações hospitalares urgentes e, em uma proporção significativa de casos, a transferência imediata para unidades de terapia intensiva (UTI) ou unidades coronarianas.

A ocorrência de hospitalizações repetidas e não programadas exerce um efeito devastador sobre a trajetória do paciente, provocando uma deterioração acentuada na qualidade de vida relacionada à saúde e comprometendo severamente as chances de sobrevivência a curto e longo prazo. Diante deste impacto, o manejo da ICA à beira do leito tornou-se uma das áreas de maior pesquisa na cardiologia. No entanto, observa-se uma lacuna terapêutica preocupante: apesar do volume massivo de pesquisas e ensaios clínicos realizados, não houve a implementação de nenhuma nova classe de terapia intravenosa (IV) disruptiva para pacientes com ICA nos últimos 30 anos, permanecendo o tratamento baseado em estratégias clássicas de descongestão e suporte hemodinâmico.

O gerenciamento eficaz da ICA é, por definição, um processo assistencial de alta complexidade. Ele demanda a sincronia de múltiplas etapas, iniciando pela identificação precoce da síndrome clínica, seguida da confirmação diagnóstica por meio de uma bateria de exames biológicos (biomarcadores), ecocardiográficos e radiográficos. A avaliação minuciosa da gravidade clínica é o que dita o tratamento urgente adequado. A imensa variedade de apresentações fenotípicas — que podem oscilar desde quadros de congestão isolada com dispneia leve até síndromes de choque cardiogênico profundo — torna a ICA uma das condições mais desafiadoras em ambientes de emergência. Para enfrentar este desafio, a literatura preconiza a cooperação estreita de uma equipe multidisciplinar, integrando médicos de cuidados primários, emergencistas, cardiologistas, intensivistas e paramédicos, todos operando sob protocolos de gestão rigorosos e baseados em evidências.

2. DEFINIÇÕES E FENÓTIPOS DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA AGUDA

A insuficiência cardíaca aguda é definida tecnicamente como o início rápido ou o agravamento súbito dos sinais e sintomas de insuficiência cardíaca, decorrentes de uma disfunção cardíaca subjacente. Este estado fisiopatológico leva invariavelmente a uma redução do débito cardíaco, à elevação patológica das

pressões de enchimento ventricular e, consequentemente, à hipoperfusão de órgãos e tecidos periféricos. Clinicamente, a ICA pode ser subdividida em duas grandes categorias de apresentação: a insuficiência cardíaca *de novo* (primeiro episódio detectado) ou a descompensação aguda de uma insuficiência cardíaca crônica pré-existente.

2.1 Etiologias e fatores precipitantes

A etiologia da ICA *de novo* é dominada pela síndrome coronariana aguda (SCA), onde a isquemia miocárdica súbita ou o infarto levam à falência abrupta da bomba. Já nos casos de descompensação de IC crônica, o quadro é deflagrado por uma multiplicidade de fatores intercorrentes. Estes incluem processos isquêmicos, infecções sistêmicas ou respiratórias, crises hipertensivas não controladas, arritmias cardíacas (com destaque para a fibrilação atrial), distúrbios de condução, erros alimentares (excesso de sódio) e, muito frequentemente, a não adesão ao regime medicamentoso prescrito.

Os fenótipos clínicos resultantes são extremamente heterogêneos. Eles englobam desde o edema agudo de pulmão clássico até padrões específicos de insuficiência ventricular direita (VD) ou insuficiência cardíaca hipertensiva. Do ponto de vista fisiológico, a ICA não se restringe a corações com fração de ejeção reduzida. Ela pode manifestar-se em pacientes com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) reduzida (<40%), intermediária (40–49%) ou preservada (≥50%). Estima-se que aproximadamente metade das admissões por ICA ocorra em pacientes com FEVE preservada, os quais frequentemente apresentam níveis elevados de congestão e uma dependência crítica de terapia diurética intensiva.

2.2 Insuficiência cardíaca aguda *de novo*: mecanismos e precipitantes específicos

A ocorrência de uma ICA *de novo* sinaliza um aumento súbito e catastrófico nas pressões de enchimento intracardíaco ou uma disfunção miocárdica aguda instalada em um coração anteriormente funcional. Este cenário culmina rapidamente em edema pulmonar e diminuição da perfusão periférica. Conforme mencionado, a isquemia cardíaca é a causa principal, onde a oclusão coronária total ou subtotal prejudica a contratilidade do miocárdio dependente daquela artéria. Nestes casos, o manejo clínico deve ser dual: tratar a instabilidade hemodinâmica e proceder à reperfusão imediata para restaurar a viabilidade miocárdica.

Existem, contudo, precipitantes não isquêmicos menos comuns, mas de igual gravidade. Estes incluem insultos inflamatórios agudos, como a miocardite viral, agressões tóxicas induzidas por medicamentos ou quimioterápicos, e condições de etiologia indefinida, como a cardiomiopatia periparto. Em muitos casos, a hospitalização por ICA é o evento que revela o diagnóstico de uma insuficiência cardíaca crônica oculta, uma vez que estes insultos podem deixar sequelas permanentes na reserva funcional do coração.

Além disso, a ICA pode surgir no contexto de disfunções miocárdicas potencialmente reversíveis. Exemplos notáveis são a cardiomiopatia arritmogênica (induzida por taquicardias sustentadas), a cardiomiopatia de Takotsubo (desencadeada por estresse extremo e descarga adrenérgica) e disfunções endócrinas graves, como a tempestade tireoidiana. Outra via de precipitação é a insuficiência valvular aguda, frequentemente vista em rupturas de cordoalha ou endocardite infecciosa, que impõe uma sobrecarga volêmica súbita ao coração. Por fim, patologias extracardíacas, como a embolia pulmonar massiva ou o tamponamento pericárdico, podem simular ou precipitar uma ICA ao reduzirem drasticamente o débito do VE.

2.3 Insuficiência cardíaca aguda descompensada (ICAD)

A vasta maioria dos pacientes admitidos em serviços de emergência com quadros agudos já possui um diagnóstico prévio de cardiomiopatia, caracterizando a insuficiência cardíaca aguda descompensada (ICAD). Existem distinções fundamentais entre a ICAD e a ICA *de novo*, com implicações diretas no diagnóstico e na terapêutica. Enquanto a forma *de novo* é frequentemente marcada por choque ou edema pulmonar súbito, os pacientes com ICAD tendem a apresentar um quadro mais insidioso de congestão sistêmica. Sintomas como ganho de peso progressivo, edema de membros inferiores, ortopneia e dispneia de esforço evoluem ao longo de dias ou semanas antes da busca por atendimento médico.

Esta apresentação insidiosa é o reflexo da falência dos mecanismos compensatórios neuro-hormonais que o organismo utiliza para manter a estabilidade hemodinâmica em face da disfunção crônica do VE. A descompensação ocorre quando o equilíbrio é rompido, levando a uma sobrecarga hídrica incontrolável. Dados do registro IMPACT-HF confirmam que estes pacientes frequentemente chegam ao hospital em estado crítico (*in extremis*) após um longo período de sintomas ignorados. Além disso, a ICAD é marcada por uma alta prevalência de comorbidades: cerca de 30–46% dos pacientes apresentam fibrilação ou flutter atrial, 44% possuem valvulopatias e 25% têm cardiomiopatia dilatada. Qualquer perturbação nestas condições crônicas pode ser o gatilho para a internação.

As comorbidades não cardíacas também desempenham um papel central na gravidade da ICAD. A disfunção renal está presente em até 30% dos pacientes, enquanto o diabetes mellitus atinge 40%. A presença destas condições, aliada à polifarmácia e ao uso de medicamentos que podem exacerbar a retenção de sódio (como anti-inflamatórios não esteroides), complica o quadro clínico. A não adesão aos diuréticos é outro fator crítico de precipitação. Por fim, a vulnerabilidade a infecções intercorrentes, como celulite ou exacerbações de DPOC, atua como um estressor hemodinâmico adicional em um coração com reserva limitada. Vale notar que, em quase metade dos casos de ICAD, um fator precipitante claro não pode ser identificado, sublinhando a natureza progressiva e instável da doença.

3. PANORAMA EPIDEMIOLÓGICO: DADOS E MORTALIDADE

A epidemiologia da ICA tem sido amplamente documentada por grandes registros internacionais, como o ADHERE e o OPTIMIZE-HF nos Estados Unidos, além dos levantamentos da *European Society of Cardiology* (EHFS I e II, ESC-HF Pilot) e do registro global ALARM-HF. A análise consolidada destes dados revela um perfil demográfico bem definido: os pacientes são predominantemente do sexo masculino, com uma idade média de apresentação superior a 70 anos. Este dado é coerente com o aumento da prevalência de doença isquêmica e IC com o avançar da senescência. Adicionalmente, entre 66% e 75% dos pacientes hospitalizados já possuem um histórico conhecido de insuficiência cardíaca crônica.

Em termos de desfechos hospitalares, a mortalidade durante a internação por ICA varia entre 4% e 7% na maioria dos centros, com um tempo médio de permanência hospitalar situado entre 4 e 11 dias. Porém, dados do registro ALARM-HF apontam para índices de mortalidade intra-hospitalar mais elevados, alcançando 11%, o que se explica pela inclusão de uma proporção maior de pacientes em choque cardiogênico. O cenário mais alarmante, entretanto, ocorre após a alta. A mortalidade pós-hospitalar permanece elevada e não apresentou melhorias significativas nas últimas décadas: as taxas de óbito em um ano após a internação por ICA giram em torno de 20%, podendo chegar a 36% em subgrupos de maior risco, como os documentados no registro ADHERE.

4. MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS: A COMPLEXIDADE DA DESCOMPENSAÇÃO

A ocorrência de um episódio de insuficiência cardíaca aguda (ICA) pressupõe, invariavelmente, a existência de uma alteração cardíaca estrutural ou funcional prévia que atua como substrato. Este pré-requisito abrange uma vasta gama de patologias, desde condições agudas, como o infarto agudo do miocárdio, até cardiopatias crônicas de longa data, a exemplo da cardiomiopatia dilatada e da doença isquêmica coronária. A presença desta patologia de base desencadeia a ativação de diversas vias de sinalização biológica que, embora iniciadas como respostas adaptativas para assegurar o fornecimento de oxigênio aos tecidos periféricos, tornam-se progressivamente mal adaptativas ao longo do tempo. Este desequilíbrio metabólico e neuro-humoral culmina em fenômenos de congestão sistêmica, obstrução ventricular, remodelação tecidual deletéria e, finalmente, disfunção orgânica multissistêmica.

Adicionalmente, insultos agudos intercorrentes podem atuar como fatores precipitantes, acelerando o processo de falência ao prejudicarem diretamente as funções sistólica e diastólica ou ao promoverem uma escalada na retenção hídrica sistémica. A congestão sistêmica assume um papel de destaque na apresentação clínica da maioria dos pacientes, sendo reconhecida como o principal determinante da disfunção de múltiplos órgãos observada na fase aguda. É importante notar que a fisiopatologia da ICA é marcadamente heterogênea e dita

pela natureza específica da doença cardíaca subjacente. Consequentemente, a resposta ao tratamento é variável, exigindo que as estratégias terapêuticas sejam rigorosamente adaptadas à fisiopatologia dominante em cada paciente.

4.1 Mecânica da disfunção sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo

A transição para um estado de ICA pode ser precipitada por uma alteração abrupta na mecânica cardíaca, onde o agravamento da função diastólica do ventrículo esquerdo (VE) desempenha um papel central. Esta deterioração eleva as pressões de enchimento ventricular, repercutindo-se de imediato no sistema vascular pulmonar e gerando congestão. A isquemia miocárdica aguda serve como o paradigma destas alterações: a contração miocárdica é um processo que consome energia de forma intensiva, dependendo estritamente da geração de ATP por via oxidativa. A interrupção do fluxo sanguíneo compromete a sístole, elevando o volume diastólico final residual e as pressões internas.

O enchimento fisiológico do VE ocorre em duas etapas críticas: uma fase inicial de sucção rápida, mediada pelo relaxamento ativo do miocárdio, e uma fase tardia dependente da contração atrial e do gradiente pressórico entre o átrio e o ventrículo. O relaxamento é um processo bioquímico ativo que exige energia para a remoção do cálcio citoplasmático, executada principalmente pela bomba SERCA (Ca2+ ATPase do retículo sarcoplasmático). Na isquemia aguda, a queda na produção de ATP paralisa este mecanismo de transporte de cálcio, tornando o relaxamento lento e incompleto, o que eleva exponencialmente as pressões de enchimento mesmo nos estágios iniciais da diástole. Condições pré-existentes, como hipertrofia, fibrose intersticial ou disfunção sistólica crônica — frequentes em diabéticos, hipertensos e idosos —, reduzem a complacência ventricular e aumentam a vulnerabilidade do paciente à descompensação aguda por isquemia. Além disso, o início súbito de fibrilação atrial, com a perda da *atrial kick*, pode desequilibrar a hemodinâmica em corações com disfunção diastólica prévia, precipitando o edema pulmonar.

4.2 Dinâmica da retenção de fluidos e a função dos glicosaminoglicanos

Diferente da ICA induzida por falha súbita da bomba, muitos episódios são causados pelo aumento do volume total de líquido ou pela alteração na complacência dos leitos venosos, resultando em redistribuição hídrica sem necessariamente haver um aumento do peso global. A relação entre os compartimentos intravascular e intersticial é não-linear e mediada por complexas interações hemodinâmicas. Curiosamente, apenas metade dos pacientes com insuficiência cardíaca aguda descompensada (ICAD) apresenta um ganho de peso superior a 0,9 kg no mês anterior à hospitalização, sugerindo que a alteração da complacência venosa é um motor tão potente para a congestão quanto a retenção líquida absoluta.

O sódio retido é armazenado predominantemente no espaço extracelular. Em indivíduos saudáveis, o excesso de sódio pode ser tamponado por redes de glicosaminoglicanos no interstício, que possuem baixa complacência e evitam a

formação de edema ao sequestrarem o sódio sem a correspondente retenção de água. Na insuficiência cardíaca, o acúmulo persistente de sódio degrada estas redes, tornando-as disfuncionais. O resultado é o aumento da complacência intersticial, o que facilita a formação de edema mesmo perante elevações discretas na pressão hidrostática. Este processo é impulsionado pela ativação crônica dos sistemas renina-angiotensina-aldosterona e da vasopressina, que elevam a avidez renal por sódio muito antes do aparecimento dos primeiros sintomas clínicos. A elevação da pressão venosa central agrava este quadro ao induzir uma redução da natriurese e a piora da função renal, criando um ciclo vicioso de sobrecarga volêmica.

4.3 Fenômenos de redistribuição de fluidos e acoplamento ventricular-vascular

A redistribuição de fluidos representa um mecanismo de descompensação rápida, muitas vezes mediado por uma descarga simpática intensa. Esta estimulação provoca vasoconstrição sistêmica e um deslocamento súbito de volume dos reservatórios venosos esplâncnicos e periféricos (que contêm um quarto do volume sanguíneo total) para a circulação pulmonar. Este fenômeno ocorre independentemente da retenção exógena de líquidos.

Fisicamente, a pré-carga reflete o estiramento dos cardiomiócitos ao final da diástole, enquanto a pós-carga é a resistência que o ventrículo deve vencer para ejetar o sangue, correlacionando-se com a pressão arterial sistólica. Uma incompatibilidade aguda na relação de acoplamento entre o ventrículo e o sistema vascular, caracterizada pelo aumento da pós-carga e queda da capacitância venosa, sobrecarrega o coração e precipita a congestão pulmonar súbita. Além de fatores autônomos, eventos mecânicos como a ruptura de cordas tendinosas com regurgitação mitral aguda ou defeitos do septo ventricular podem elevar abruptamente a pré-carga, levando à ICA. A compreensão da contribuição relativa entre acúmulo e redistribuição em cada paciente é vital para personalizar a terapia descongestiva.

5. DETERMINANTES DA CONGESTÃO E DISFUNÇÃO ORGÂNICA ALVO

O desenvolvimento da congestão precede frequentemente a admissão hospitalar por horas ou dias, sendo desencadeado por precipitantes clássicos: síndromes coronárias agudas, arritmias (especialmente fibrilação atrial), infecções respiratórias, hipertensão descontrolada e erros dietéticos ou medicamentosos. A identificação destes fatores possui valor prognóstico: a ICA deflagrada por isquemia ou infecção apresenta mortalidade a curto prazo significativamente superior àquela causada por arritmias ou hipertensão.

5.1 Fisiopatologia da congestão pulmonar e o papel do VEGF-D

No miocárdio, a tensão parietal elevada resultante das pressões de enchimento excessivas induz o estiramento e a remodelação, piorando a contratilidade e a

função valvar. Em resposta, os cardiomiócitos libertam peptídeos natriuréticos para promover a diurese e vasodilatação, enquanto a detecção de troponinas de alta sensibilidade sinaliza necrose miocítica não-isquêmica decorrente do estresse mecânico. No pulmão, o aumento da pressão hidrostática capilar força a filtração de fluido para o interstício, causando rigidez pulmonar e dispneia. O fator linfangiogênico VEGF-D atua inicialmente para atenuar esta congestão, mas uma vez excedida a capacidade de drenagem linfática, o fluido invade os espaços pleural e intra-alveolar, resultando em edema pulmonar.

5.2 Interação coração-rim: a piora da função renal na ICA

A congestão é o principal motor da disfunção renal na ICA. A elevação da pressão venosa central transmite-se diretamente às veias renais, causando hipertensão venosa renal e aumento da pressão intersticial do órgão. Quando a pressão intersticial supera a pressão intratubular, ocorre o colapso dos túbulos e a consequente queda da taxa de filtração glomerular. Este estado de hipertensão venosa induz hipóxia renal e, se persistente, fibrose intersticial.

Clinicamente, a elevação da creatinina durante a terapia descongestiva é frequentemente mal interpretada como hipovolemia. No entanto, estudos demonstram que suspender a descongestão precocemente por este motivo resulta em piores desfechos. É importante manter a terapia até atingir a euvolemia, uma vez que a alta hospitalar com congestão residual é o principal preditor de readmissão e morte. Por outro lado, o aumento indiscriminado da dose de diuréticos baseado apenas em biomarcadores pode causar hipotensão e lesão tubular, reforçando a necessidade de uma avaliação clínica multimodal.

5.3 Congestão hepática e esplâncnica: inflamação e nutrição

A falência cardíaca repercute-se severamente no sistema digestivo. A congestão hepática manifesta-se laboratorialmente pela elevação da fosfatase alcalina, bilirrubina e transaminases, sendo a necrose centrolobular (hepatite hipóxica) um sinal de hipoperfusão grave. No trato gastrointestinal, a congestão esplâncnica eleva a pressão intra-abdominal e provoca isquemia das vilosidades intestinais. Esta isquemia altera a permeabilidade da barreira intestinal e a microbiota, facilitando a translocação de endotoxinas e lipopolissacarídeos bacterianos para a circulação sistêmica. Este fenômeno amplifica o estado pró-inflamatório característico da ICA e contribui significativamente para a desnutrição e caquexia cardíaca em longo prazo.

6. DIAGNÓSTICO, TRIAGEM E PREVENÇÃO: DESAFIOS E DISPARIDADES GLOBAIS

O processo diagnóstico e o manejo terapêutico de pacientes com insuficiência cardíaca (IC) exibem uma marcada heterogeneidade em nível global, refletindo diretamente as disparidades socioculturais e as variações estruturais nos sistemas de saúde mundiais. Diversas entidades internacionais de Cardiologia têm dedicado

esforços para elevar a conscientização pública sobre a síndrome e para capacitar profissionais de saúde na implementação de uma cadeia de cuidados otimizada. Esta cadeia fundamenta-se na interação entre o diagnóstico de ultra precisão, a introdução célere de medicamentos e dispositivos que modificam a história natural da doença, o tratamento direcionado à patologia cardíaca de base e um acompanhamento ambulatorial rigoroso.

Observa-se que, enquanto os diuréticos de alça permanecem como uma ferramenta de baixo custo e alta disponibilidade para o alívio sintomático, o acesso a terapias modificadoras de doença mais sofisticadas — como a associação sacubitril/valsartana ou os inibidores de SGLT2 — é frequentemente limitado a países desenvolvidos. O mesmo ocorre com dispositivos implantáveis e técnicas de imagem multimodal de alta resolução, que exigem centros de excelência de grande volume. Adicionalmente, a prevenção de readmissões hospitalares através de visitas domiciliárias e monitorização remota depende de uma rede estabelecida de prestadores de cuidados com experiência técnica específica, o que constitui um gargalo em regiões com sistemas de saúde menos robustos.

6.1 Protocolos de diagnóstico inicial e fenotipagem na emergência

O diagnóstico da ICA em ambiente de emergência baseia-se primordialmente na apresentação clínica, embora esta, isoladamente, careça de sensibilidade e especificidade absolutas. Os sinais e sintomas de congestão sistêmica dominam o quadro clínico, manifestando-se de forma consistente independentemente da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE). A dispneia em repouso ou ao esforço, a ortopneia (dificuldade em respirar deitado) e a fadiga persistente são os sintomas universais, frequentemente acompanhados de sinais físicos como o edema periférico, a distensão venosa jugular patológica, a presença de uma terceira bulha cardíaca (galope ventricular) e estertores crepitantes pulmonares à auscultação.

Em pacientes que se apresentam com desconforto torácico, a diferenciação entre um episódio puramente congestivo e uma síndrome coronária aguda concomitante representa um desafio diagnóstico crítico. Sintomas de hipoperfusão periférica — caracterizados por extremidades frias e húmidas, oligúria (redução do débito urinário) e alteração do estado mental — sinalizam a evolução para o choque cardiogênico. Esta condição, juntamente com a insuficiência respiratória aguda, o infarto agudo do miocárdio e as arritmias malignas, deve ser sumariamente excluída ou confirmada durante a triagem inicial, uma vez que estas entidades exigem níveis imediatos de monitorização intensiva e intervenções de resgate.

Para a estratificação de pacientes que necessitam de cuidados em Unidade de Cuidados Intensivos (UCI), adotam-se critérios rigorosos de instabilidade. Estes incluem parâmetros hemodinâmicos, como frequências cardíacas extremas (<40 ou >130 bpm) e pressão arterial sistólica (PAS) <90 mmHg, além de sinais de falência respiratória evidente, como frequência respiratória >25 ciclos/min,

saturação de oxigênio <90% sob oxigenoterapia suplementar ou o uso visível de musculatura acessória.

6.2 Algoritmos de predição de risco e modelos matemáticos

Diferentes modelos de risco foram desenvolvidos para auxiliar o clínico na predição da mortalidade intra-hospitalar, embora a sua aplicação prospectiva para alocação de recursos ainda exija validação contínua. O modelo de risco ADHERE fundamenta-se em três variáveis críticas coletadas no momento da admissão: os níveis de nitrogênio ureico no sangue (BUN), a pressão arterial sistólica e a creatinina sérica. Através destes parâmetros, os pacientes são estratificados em cinco categorias cujas taxas de mortalidade hospitalar oscilam drasticamente entre 2% e 22%.

Complementarmente, o escore GWTG-HF (*Get With The Guidelines-Heart Failure*) integra sete variáveis independentes: idade cronológica, PAS, frequência cardíaca, BUN, sódio plasmático, histórico de DPOC e etnicidade. Este modelo permite uma estratificação em nove níveis de gravidade, onde o risco de óbito pode ultrapassar os 50%. Mais recentemente, o escore MEESSI-AHF, que incorpora 13 fatores de risco independentes, consolidou-se como uma ferramenta poderosa para estimar a mortalidade a curto prazo (30 dias) em pacientes admitidos com ICA nos serviços de urgência.

6.3 Biomarcadores cardiovasculares e o papel dos peptídeos natriuréticos

A utilização de biomarcadores é indispensável para confirmar ou descartar o diagnóstico de ICA, dada a imprecisão do exame físico isolado. Os peptídeos natriuréticos — especificamente o BNP, o NT-proBNP e o MR-proANP — apresentam uma sensibilidade altíssima para detectar disfunção cardíaca aguda em pacientes com dispneia. Níveis elevados destes peptídeos em comparação com indivíduos com dispneia de origem não-cardíaca conferem uma precisão diagnóstica superior à avaliação clínica subjetiva.

Inversamente, a presença de níveis normais de peptídeos natriuréticos em pacientes agudos praticamente exclui a origem cardíaca da sintomatologia. Em indivíduos com IC crônica, onde estes níveis já são basalmente elevados, um incremento agudo e significativo é o marcador de descompensação. Outros biomarcadores que refletem lesão miocítica (troponinas de alta sensibilidade), inflamação, stress oxidativo ou fibrose (ST2 solúvel e galectina-3) fornecem dados prognósticos adicionais, embora o seu uso rotineiro para fins diagnósticos ainda esteja em fase de padronização clínica.

6.4 Avanços em imagem à beira do leito: ultrassonografia pulmonar

O papel da imagem na ICA evoluiu do uso exclusivo da radiografia de tórax para a incorporação da ecocardiografia transtorácica e da ultrassonografia pulmonar. A ecocardiografia deve ser realizada precocemente em casos de ICA *de novo* ou quando se suspeita de uma alteração estrutural aguda significativa, visando

quantificar as funções do VE e do VD e excluir valvulopatias severas ou tamponamento pericárdico.

A ultrassonografia pulmonar emergiu como uma ferramenta revolucionária à beira do leito por ser rápida, econômica e não invasiva. Ela permite o mapeamento dinâmico do líquido intersticial através da identificação das "linhas B", permitindo monitorizar a resposta à terapia diurética em tempo real. Paralelamente, o rastreio de desencadeadores isquêmicos é feito via ECG e troponinas seriadas, enquanto infecções intercorrentes são identificadas através de marcadores como a proteína C reativa e a procalcitonina. A avaliação laboratorial inicial deve ser abrangente, incluindo o perfil renal, hepático e hematológico para detectar disfunções orgânicas secundárias.

7. GERENCIAMENTO CLÍNICO: DA FASE PRÉ-HOSPITALAR À ESTABILIZAÇÃO

7.1 Gestão precoce e o conceito "time-to-diuretic"

Dados epidemiológicos reforçam que o atraso na administração do tratamento inicial está diretamente correlacionado com piores desfechos na ICA. Assim como no manejo do infarto ou do AVC, o conceito de "tempo para o tratamento" é vital. Idealmente, a terapia deve ser iniciada na fase pré-hospitalar ou imediatamente após a chegada à emergência, preferencialmente durante a investigação diagnóstica.

Na ambulância ou serviço de triagem, os pacientes devem receber monitorização contínua de ECG, pressão arterial e oximetria. A suplementação de oxigênio é mandatória em casos de hipóxia (SpO2 <90%), e a ventilação não-invasiva (VNI) deve ser prontamente instituída em situações de dificuldade respiratória severa, uma vez que a VNI reduz significativamente as taxas de intubação e melhora os resultados imediatos no edema pulmonar cardiogênico. Uma vez estabelecido o diagnóstico clínico, o tratamento intravenoso com diuréticos e vasodilatadores deve ser iniciado sem aguardar por exames complementares demorados.

7.2 Estratégias intra-hospitalares e objetivos terapêuticos

Durante a internação, o paciente com ICA corre risco de morte não apenas pela falência do coração, mas pela falência de outros órgãos devida à congestão e hipoperfusão. Os objetivos primários do tratamento são a obtenção de um descongestionamento completo, a otimização das pressões de perfusão tecidual e a manutenção ou início de fármacos modificadores de doença que atuam na ativação neuro-humoral. Estes agentes orais, quando introduzidos precocemente, potencializam a resposta aos diuréticos e melhoram a sobrevida a longo prazo.

7.3 Terapia descongestiva: farmacodinâmica e resistência a diuréticos

A terapia descongestiva baseia-se quase exclusivamente no uso de diuréticos de alça intravenosos, visando contornar a absorção intestinal reduzida pela congestão visceral. Estes fármacos são transportados no sangue ligados a proteínas

(albumina) e dependem de transportadores de ânions orgânicos no túbulo contorcido proximal para exercerem o seu efeito. Em casos de fluxo renal reduzido, as doses devem ser agressivamente escalonadas para atingir a concentração plasmática terapêutica.

O efeito máximo do diurético IV ocorre nas primeiras horas, exigindo doses múltiplas diárias ou infusão contínua para manter a natriurese. A resposta deve ser monitorizada precocemente através do volume urinário e, idealmente, pela medição do sódio urinário (*urine spot sodium*) nas primeiras duas horas. Um débito urinário inferior a 100–150 ml/h ou sódio urinário inferior a 50–70 mmol indica resistência ao diurético, impondo a rápida intensificação da dose ou a adição de diuréticos com mecanismos de ação distintos (bloqueio sequencial do néfron). Nas formas refratárias, a terapia renal substitutiva (ultrafiltração) pode ser considerada para remoção volêmica, embora o seu benefício prognóstico global ainda seja debatido em relação ao manejo farmacológico otimizado.

8. GESTÃO ABRANGENTE E TERAPIAS ESPECÍFICAS DURANTE A HOSPITALIZAÇÃO

Durante a fase de estabilização intra-hospitalar, o foco terapêutico deve expandir-se para além do alívio imediato da congestão, abordando de forma sistemática a patologia cardíaca subjacente e os fatores precipitantes identificados na admissão. A implementação de tratamentos específicos é essencial para interromper o ciclo de descompensação. Por exemplo, em pacientes onde a ICA foi desencadeada por um evento isquêmico agudo, a revascularização miocárdica deve ser priorizada. Da mesma forma, em casos de descompensação por processos infeciosos, a instituição de terapia antimicrobiana adequada é mandatória e não deve sofrer atrasos.

A avaliação contínua durante a internação permite prever a necessidade de intervenções mais complexas e definitivas. Com base na evolução clínica e nas comorbidades mapeadas, a equipe multidisciplinar deve antecipar a indicação de medicamentos para formas específicas de IC, como os tratamentos dirigidos à amiloidose cardíaca, ou a necessidade de procedimentos cirúrgicos para correção de valvulopatias severas. Em casos de falência cardíaca refratária, deve-se avaliar precocemente a elegibilidade para terapias de suporte circulatório mecânico avançado, como os dispositivos de assistência ventricular esquerda (DAVE), ou mesmo o encaminhamento para transplante cardíaco. É importante que, ainda durante a estadia hospitalar, o paciente seja integrado a um programa multidisciplinar de gestão de cuidados. Este modelo de atenção visa promover a literacia em saúde, garantir a adesão rigorosa à medicação, realizar a administração das terapias modificadoras da doença e coordenar o seguimento com a equipe de saúde para otimizar os resultados a longo prazo.

9. METAS DE GESTÃO E PROTOCOLO DE TRANSIÇÃO PRÉ-ALTA

O período que antecede a alta hospitalar é uma fase crítica, pois pacientes que sobrevivem a um primeiro episódio de ICA enfrentam um risco desproporcionalmente elevado de sofrerem uma nova descompensação. Assim, os objetivos centrais nesta etapa são garantir a estabilização clínica plena e desenhar um plano que reduza a probabilidade de readmissão e morte. A determinação de que o indivíduo está "pronto para a alta" exige o cumprimento de critérios rigorosos: o paciente deve apresentar uma descongestão adequada e estável, com função renal equilibrada, estando sob um regime de terapia oral otimizado e orientado pelas diretrizes clínicas vigentes.

A persistência de congestão residual é, isoladamente, a causa mais comum de readmissão precoce. Por este motivo, a avaliação pré-alta deve ser minuciosa, utilizando marcadores clínicos — como a estabilização do peso corporal e o balanço hídrico — e bioquímicos para confirmar o estado de euvolemia. No entanto, o uso de biomarcadores requer uma interpretação cautelosa, uma vez que a descompensação pode advir tanto do acúmulo absoluto de fluidos quanto da sua redistribuição interna.

9.1 Papel preditivo dos biomarcadores e estabilização clínica

Os peptídeos natriuréticos e as troponinas cardíacas consolidaram-se como ferramentas poderosas na predição de risco após a alta. Pacientes que mantêm níveis persistentemente elevados de peptídeos natriuréticos no momento da saída hospitalar apresentam desfechos clínicos significativamente piores, incluindo maiores taxas de mortalidade cardiovascular e morbidade. No entanto, a literatura ainda debate a eficácia de perseguir valores-alvo específicos de peptídeos como critério de alta absoluta. Paralelamente, a detecção de troponinas cardíacas elevadas na ausência de isquemia coronária evidente sinaliza uma lesão miocítica persistente por estresse mecânico, o que também se traduz num prognóstico desfavorável.

Outros biomarcadores emergentes, como o receptor ST2 solúvel, têm sido correlacionados com a gravidade do processo de fibrose e remodelação miocárdica negativa, oferecendo uma visão mais profunda sobre a estabilidade estrutural do coração. Alcançar o descongestionamento satisfatório permanece o principal obstáculo. Para os pacientes com IC com fração de ejeção reduzida (ICFEr), a alta só deve ocorrer após o início ou manutenção da terapia tripla (ou quádrupla) modificadora da doença — betabloqueadores, inibidores de SRAA ou ARNIs e antagonistas mineralocorticoides —, uma vez que a administração destes fármacos durante a hospitalização está diretamente associada a melhores resultados clínicos. Para pacientes com FEVE preservada, o foco deve ser o controlo rigoroso das comorbidades e dos fatores precipitantes.

10. GESTÃO PÓS-ALTA E VIGILÂNCIA NA FASE VULNERÁVEL

A transição para o ambiente ambulatorial deve ser deliberada e coordenada. A gestão pós-alta tem como metas a melhoria persistente dos sintomas, o retardamento da progressão da doença e a monitorização de sinais de alerta para evitar a morte e a readmissão. A complexidade deste processo exige uma colaboração estreita entre médicos, cuidadores e serviços auxiliares para gerir eletrólitos, ajustar doses de diuréticos e monitorar a adesão ao estilo de vida saudável.

10.1 Cronograma de acompanhamento e fatores de risco para readmissão

As diretrizes internacionais (ACCF/AHA e ESC) são enfáticas quanto à necessidade de um contato precoce após a saída do hospital. Recomenda-se um primeiro contacto telefônico em até 3 dias e uma consulta presencial obrigatoriamente entre o 7º e o 14º dia após a alta. A taxa de readmissão é utilizada como um indicador de qualidade do sistema de saúde, refletindo não apenas a biologia do paciente, mas a eficácia da transição de cuidados, o apoio social e a precisão da lista de medicação.

O clínico deve estar atento a indicadores de alto risco durante a fase pós-alta. Fatores clínicos como a presença de ortopneia progressiva, distensão jugular e comorbidades graves (DPOC, anemia, doença renal crônica) são sinais de alerta. Laboratorialmente, a hiponatremia, a elevação persistente da creatinina e da ureia, e níveis baixos de albumina sérica são preditores de nova falência. Além da ecocardiografia, técnicas como a ultrassonografia pulmonar e a avaliação da complacência da veia jugular têm-se mostrado promissoras na detecção de congestão subclínica precocemente.

10.2 Inovação em monitorização: sensores e telemedicina

A tecnologia tem procurado preencher a lacuna de monitorização na fase pós-alta. Sensores implantáveis de pressão arterial pulmonar, que permitem o ajuste remoto da terapia baseado em dados hemodinâmicos reais, demonstraram potencial na redução de hospitalizações em pacientes selecionados com ICFEr e ICFEp. Porém, a sua implementação em larga escala ainda enfrenta debates sobre eficácia e possíveis vieses em ensaios clínicos. Curiosamente, sistemas de monitorização de impedância intratorácica foram associados, em alguns estudos, a um aumento nas hospitalizações, o que sublinha a necessidade de cautela na escolha das ferramentas tecnológicas.

Apesar do uso crescente de telemonitorização e modelos de cuidados de transição centrados no paciente, grandes ensaios multicêntricos ainda não conseguiram demonstrar uma redução universal e consistente nas taxas de readmissão em comparação com os modelos de cuidados habituais de alta qualidade. Isto reforça a ideia de que a prevenção da readmissão após um episódio de ICA continua a ser um dos desafios mais complexos da medicina cardiovascular moderna, exigindo vigilância rigorosa, educação contínua e uma gestão farmacológica de precisão.

REFERÊNCIAS

1. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2016 ACC/AHA/HFSA focused update on new pharmacological therapy for heart failure: an update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. J Am Coll Cardiol 2016;68:1476-88.

2. Van Aelst LN, Arrigo M, Placido R, et al. Acutely decompensated heart failure with preserved and reduced ejection fraction present with comparable haemodynamic congestion. Eur J Heart Fail 2018;20:738-47.

3. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J 2016;37:2129-200.

4. Gheorghiade M, Zannad F, Sopko G, Klein L, Pina IL, Konstam MA, et al. Acute heart failure syndromes: current state and framework for future research. Circulation. 2005;112(25):3958–68.

5. O'Connor CM, Stough WG, Gallup DS, Hasselblad V, Gheorghiade M. Demographics, clinical characteristics, and outcomes of patients hospitalized for decompensated heart failure: observations from the IMPACT-HF registry. J Card Fail.

2005;11(3):200–5.

6. Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, Drexler H, Follath F, Harjola VP, et al. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. Eur Heart J. 2006;27(22):2725–36.

7. Fonarow GC, AbrahamWT, Albert NM, StoughWG, Gheorghiade M, Greenberg BH, et al. Factors identified as precipitating hospital admissions for heart failure and clinical outcomes: findings from OPTIMIZE-HF. Arch Intern Med. 2008;168(8):847–54.

8. Opasich C, Rapezzi C, LucciD, Gorini M, Pozzar F, Zanelli E, et al. Precipitating factors and decision-making processes of short-term worsening heart failure despite "optimal" treatment (from the INCHF Registry). Am J Cardiol. 2001;88(4):382–7.

9. Adams KF Jr, Fonarow GC, Emerman CL, TH LJ, Costanzo MR, Abraham WT, et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). Am Heart J. 2005;149(2):209–16.

10. O'Connor CM, Abraham WT, Albert NM, Clare R, Gattis Stough W, Gheorghiade M, et al. Predictors of mortality after discharge in patients hospitalized with heart failure: an analysis from the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in

Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF). Am Heart J. 2008;156(4):662–73. doi:10.1016/j.ahj.2008.04.030.

11. Cleland JG, Swedberg K, Follath F, Komajda M, Cohen-Solal A, Aguilar JC, et al. The EuroHeart Failure survey programme—a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis. Eur Heart J. 2003;24(5):442–63.

12. KomajdaM, Follath F, Swedberg K, Cleland J, Aguilar JC, Cohen-Solal A, et al. The EuroHeart Failure Survey programme—a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 2: treatment. Eur Heart J. 2003;24(5):464–74.

13. Maggioni AP, Dahlstrom U, Filippatos G, Chioncel O, Crespo Leiro M, Drozdz J, et al. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). Eur J Heart Fail. 2013;15(7):808–17.

14. Follath F, Yilmaz MB, Delgado JF, Parissis JT, Porcher R, Gayat E, et al. Clinical presentation, management and outcomes in the Acute Heart Failure Global Survey of Standard Treatment (ALARM-HF). Intensive Care Med. 2011;37(4):619–26.

15. Ponikowski P, Jankowska EA. Pathogenesis and clinical presentation of acute heart failure. Rev Esp Cardiol. 2015;68(4):331–7.

16. Nieminen MS, Bohm M, Cowie MR, Drexler H, Filippatos GS, Jondeau G, et al. Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure: the Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2005;26(4):384–416.

17. von Haehling S, Lainscak M, Springer J, Anker SD. Cardiac cachexia: a systematic overview. Pharmacol Ther. 2009;121(3):227–52.

18. Arrigo M, Parissis JT, Akiyama E, Mebazaa A. Understanding acute heart failure: pathophysiology and diagnosis. Eur Heart J Suppl. 2016;18:G11–G18.

19. Shah AM. Ventricular remodeling in heart failure with preserved ejection fraction. Curr Heart Fail Rep. 2013;10:341–349.

20. Wang M, Shah AM. Age-associated pro-inflammatory remodeling and functional phenotype in the heart and large arteries. J Mol Cell Cardiol. 2015;83:101–111.

21. Zile MR, et al. Transition from chronic compensated to acute decompensated heart failure: pathophysiological insights obtained from continuous monitoring of intracardiac pressures. Circulation. 2008;118:1433–1441.

22. Miller WL, Mullan BP. Understanding the heterogeneity in volume overload and fluid distribution in decompensated heart failure is key to optimal volume management: role for blood volume quantitation. JACC Heart Fail. 2014;2:298–305.

23. Kaye DM, et al. Neurochemical evidence of cardiac sympathetic activation and increased central nervous system norepinephrine turnover in severe congestive heart failure. J Am Coll Cardiol. 1994;23:570–578.

24. Fallick C, Sobotka PA, Dunlap ME. Sympathetically mediated changes in capacitance: redistribution of the venous reservoir as a cause of decompensation. Circ Heart Fail. 2011;4:669–675.

25. Chaudhry SI, Wang Y, Concato J, Gill TM, Krumholz HM. Patterns of weight change preceding hospitalization for heart failure. Circulation. 2007;116:1549–1554.

26. Nijst P, et al. The pathophysiological role of interstitial sodium in heart failure. J Am Coll Cardiol. 2015;65:378–388.

27. Titze J, et al. Glycosaminoglycan polymerization may enable osmotically inactive Na+ storage in the skin. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2004;287:H203–H208.

28. Guyton AC. Interstitial fluid pressure. II. Pressure-volume curves of interstitial space. Circ Res. 1965;16:452–460.

29. Hartupee J, Mann DL. Neurohormonal activation in heart failure with reduced ejection fraction. Nat Rev Cardiol. 2017;14:30–38.

30. Mullens W, Verbrugge FH, Nijst P, Tang WHW. Renal sodium avidity in heart failure: from pathophysiology to treatment strategies. Eur Heart J. 2017;38:1872–1882.

31. Mullens W, et al. Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. J Am Coll Cardiol. 2009;53:589–596.

32. Nijst P, Martens P, Dupont M, Tang WHW, Mullens W. Intrarenal flow alterations during transition from euvolemia to intravascular volume expansion in heart failure patients. JACC Heart Fail. 2017;5:672–681.

33. Cotter G, et al. Fluid overload in acute heart failure – re-distribution and other mechanisms beyond fluid accumulation. Eur J Heart Fail. 2008;10:165–169.

34. Verbrugge FH, et al. Abdominal contributions to cardiorenal dysfunction in congestive heart failure. J Am Coll Cardiol. 2013;62:485–495.

35. Chaudhry SI, Wang Y, Concato J, Gill TM, Krumholz HM. Patterns of weight change preceding hospitalization for heart failure. Circulation. 2007;116:1549–1554.

36. Arrigo M, et al. Precipitating factors and 90-day outcome of acute heart failure: a report from the intercontinental GREAT registry. Eur J Heart Fail. 2017;19:201–208.

37. Miró Ò, et al. Time-pattern of adverse outcomes after an infection-triggered acute heart failure decompensation and the influence of early antibiotic administration and hospitalisation: results of the PAPRICA-3 study. Clin Res Cardiol. 2020;109:34–45.

8. Parrinello G, et al. Water and sodium in heart failure: a spotlight on congestion. Heart Fail Rev. 2015;20:13–24.

39. Volpe M, Carnovali M, Mastromarino V. The natriuretic peptides system in the pathophysiology of heart failure: from molecular basis to treatment. Clin Sci. 2016;130:57–77.

40. MacIver DH, Adeniran I, MacIver IR, Revell A, Zhang H. Physiological mechanisms of pulmonary hypertension. Am Heart J. 2016;180:1–11.

41. Houston BA, et al. Relation of lymphangiogenic factor vascular endothelial growth factor-D to elevated pulmonary artery wedge pressure. Am J Cardiol. 2019;124:756–762.

42. Ware LB, Matthay MA. Clinical practice. Acute pulmonary edema. N Engl J Med. 2005;353:2788–2796.

43. Mentz RJ, O'Connor CM. Pathophysiology and clinical evaluation of acute heart failure. Nat Rev Cardiol. 2015;13:28–35.

44. Braam B, Cupples WA, Joles JA, Gaillard C. Systemic arterial and venous determinants of renal hemodynamics in congestive heart failure. Heart Fail Rev. 2012;17:161–175.

45. Legrand M, Mebazaa A, Ronco C, Januzzi JL. When cardiac failure, kidney dysfunction, and kidney injury intersect in acute conditions: the case of cardiorenal syndrome. Crit Care Med. 2014;42:2109–2117.

46. Mullens W, et al. The use of diuretics in heart failure with congestion - a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail. 2019;21:137–155.

47. Metra M, et al. Is worsening renal function an ominous prognostic sign in patients with acute heart failure? The role of congestion and its interaction with renal function. Circ Heart Fail. 2012;5:54–62.

48. Møller S, Bernardi M. Interactions of the heart and the liver. Eur Heart J. 2013;34:2804–2811.

49. Rogler G, Rosano G. The heart and the gut. Eur Heart J. 2014;35:426–430.

50. Valentova M, et al. Intestinal congestion and right ventricular dysfunction: a link with appetite loss, inflammation, and cachexia in chronic heart failure. Eur Heart J. 2016;37:1684–1691.

51. Colombo PC, et al. Venous congestion, endothelial and neurohormonal activation in acute decompensated heart failure: cause or effect? Curr Heart Fail Rep. 2015;12:215–222.

52. McMurray JJV, et al. Angiotensin–neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. N Engl J Med. 2014;371:993–1004.

53. McMurray JJV, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. N Engl J Med. 2019;381:1995–2008.

54. Van de Werf F, et al. Diastolic properties of the left ventricle in normal adults and in patients with third heart sounds. Circulation. 1984;69:1070–1078.

55. Mebazaa A, et al. Recommendations on pre-hospital & early hospital management of acute heart failure: a consensus paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, the European Society of Emergency Medicine and the Society of Academic Emergency Medicine. Eur J Heart Fail. 2015;17:544–558.

56. Ponikowski P, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur J Heart Fail. 2016;18:891–975.

57. Fonarow GC, et al. Risk stratification for in-hospital mortality in acutely decompensated heart failure: classification and regression tree analysis. JAMA. 2005;293:572–580.

58. Peterson PN, et al. A validated risk score for in-hospital mortality in patients with heart failure from the American Heart Association Get With the Guidelines program. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2010;3:25–32.

59. Miró Ò, et al. Predicting 30-day mortality for patients with acute heart failure in the emergency department: a cohort study. Ann Intern Med. 2017;167:698–705.

60. Gheorghiade M, et al. Assessing and grading congestion in acute heart failure: a scientific statement from the Acute Heart Failure Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine. Eur J Heart Fail. 2010;12:423–433.

61. McCullough PA, et al. B-type natriuretic peptide and clinical judgment in emergency diagnosis of heart failure: analysis from Breathing Not Properly (BNP) multinational study. Circulation. 2002;106:416–422.

62. Platz E, et al. Detection and prognostic value of pulmonary congestion by lung ultrasound in ambulatory heart failure patients. Eur Heart J. 2016;37:1244–1251.

63. Aras MA, Teerlink JR. Lung ultrasound: a ‘B-line’ to the prediction of decompensated heart failure. Eur Heart J. 2016;37:1252–1254.

64. Mebazaa A, et al. Acute heart failure and cardiogenic shock: a multidisciplinary practical guidance. Intensive Care Med. 2015;41:912–915.

65. Matsue Y, et al. Time-to-furosemide treatment and mortality in patients hospitalized with acute heart failure. J Am Coll Cardiol. 2017;69:3042–3051.

66. Plaisance P, Pirracchio R, Berton C, Vicaut E, Payen D. A randomized study of out-of-hospital continuous positive airway pressure for acute cardiogenic

pulmonary oedema: physiological and clinical effects. Eur Heart J. 2007;28:2895–2901.

67. Arrigo M, Mebazaa A. Understanding the differences among inotropes. Intensive Care Med. 2015;41:912–915.

68. Butler J, Gheorghiade M, Metra M. Moving away from symptoms-based heart failure treatment: misperceptions and real risks for patients with heart failure. Eur J Heart Fail. 2016;18:350–352.

69. Kula AJ, et al. Influence of titration of neurohormonal antagonists and blood pressure reduction on renal function and decongestion in decompensated heart failure. Circ Heart Fail. 2016;9:e002333.

70. Brinkley DM, et al. Spot urine sodium as triage for effective diuretic infusion in an ambulatory heart failure unit. J Card Fail. 2018;24:349–354.

71. Costanzo MR, et al. Extracorporeal ultrafiltration for fluid overload in heart failure. J Am Coll Cardiol. 2017;69:2428–2445.

72. Bart BA, et al. Ultrafiltration in decompensated heart failure with cardiorenal syndrome. N Engl J Med. 2012;367:2296–2304.

73. Harjola V-P, et al. Organ dysfunction, injury and failure in acute heart failure: from pathophysiology to diagnosis and management. A review on behalf of the Acute Heart Failure Committee of the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). Eur J Heart Fail. 2017;19:821–836.

74. Peacock WF, et al. Cardiac troponin and outcome in acute heart failure. N Engl J Med. 2008;358:2117–2126.

75. Logeart D, et al. Predischarge B-type natriuretic peptide assay for identifying patients at high risk of re-admission after decompensated heart failure. J Am Coll Cardiol. 2004;43:635–641.

76. Yancy CW, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. Circulation. 2017;136:e137–e161.

77. Rehman SU, Mueller T, Januzzi JL. Characteristics of the novel interleukin family biomarker ST2 in patients with acute heart failure. J Am Coll Cardiol. 2008;52:1458–1465.

78. Yancy CW, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. J Am Coll Cardiol. 2013;62:1495–1539.

79. Passantino A, Monitillo F, Iacoviello M, Scrutinio D. Predicting mortality in patients with acute heart failure: role of risk scores. World J Cardiol. 2015;7:902–911.

80. Grodin JL, et al. Prognostic implications of changes in amino-terminal Pro-B-type natriuretic peptide in acute decompensated heart failure: insights from ASCEND-HF. J Card Fail. 2019;25:703–711.

81. Mueller C, et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. Eur J Heart Fail. 2019;21:715–731.

82. Platz E, et al. Lung ultrasound in acute heart failure: prevalence of pulmonary congestion and short- and long-term outcomes. JACC Heart Fail. 2019;7:849–858.

83. Palazzuoli A, et al. Early readmission for heart failure: an avoidable or ineluctable debacle? Int J Cardiol. 2019;277:186–195.

84. Adamson PB, et al. Wireless pulmonary artery pressure monitoring guides management to reduce decompensation in heart failure with preserved ejection fraction. Circ Heart Fail. 2014;7:935–944.

85. Givertz MM, et al. Pulmonary artery pressure guided management of patients with heart failure and reduced ejection fraction. J Am Coll Cardiol. 2017;70:1875–1886.

86. Krahnke JS, et al. Heart failure and respiratory hospitalizations are reduced in patients with heart failure and chronic obstructive pulmonary disease with the use of an implantable pulmonary artery pressure monitoring device. J Card Fail. 2015;21:240–249.

87. Van Veldhuisen DJ, et al. Intrathoracic impedance monitoring, audible patient alerts, and outcome in patients with heart failure. Circulation. 2011;124:1719–1726.

88. Van Veldhuisen DJ, et al. Intrathoracic impedance monitoring, audible patient alerts, and outcome in patients with heart failure. Circulation. 2011;124:1719–1726.

89. Chaudhry SI, et al. Telemonitoring in patients with heart failure. N Engl J Med. 2010;363:2301–2309.

90. Jayaram NM, et al. Impact of telemonitoring on health status. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2017;10:e004148.

91. Van Spall HGC, et al. Effect of patient-centered transitional care services on clinical outcomes in patients hospitalized for heart failure: the PACT-HF randomized clinical trial. JAMA. 2019;321:753–761.

CAPÍTULO 18

ARTIGO DE REVISÃO

REPERCUSSÕES MICRO E MACROVASCULARES E MANEJO CLÍNICO NO DIABETES MELLITUS

Autor Principal
Letícia Alves Boni Fonseca

Coautores
Eolo Morandi Júnior
Margarete de Oliveira Lima
Wayra Jeasmine Corico Chávez
Adriano Rodrigues das Neves
Sebastião Olacy de Souza Júnior
José David Costa Bitencourt

Resumo O cenário da saúde pública mundial tem enfrentado um desafio sem precedentes com o aumento do diabetes mellitus, uma condição metabólica que se transformou em uma crise sanitária de proporções globais, exercendo um impacto profundo na morbidade e na mortalidade das populações. Mais do que uma simples elevação da glicemia, a doença representa uma falha complexa nos sistemas de regulação energética do corpo, se manifestando pela destruição autoimune das células beta pancreáticas ou por uma resistência progressiva à ação da insulina combinada a uma falência secretora relativa. Esse desequilíbrio metabólico desencadeia uma cascata de eventos vasculares deletérios, em que a exposição crônica a níveis elevados de glicose promove danos sistêmicos que afetam, prioritariamente, o coração, os rins, os nervos e o sistema visual. Evidências clínicas indicam que indivíduos acometidos pelo diabetes enfrentam um risco cardiovascular de duas a quatro vezes superior ao da população geral, sendo as patologias cardíacas responsáveis por aproximadamente 75% dos óbitos registrados nesse grupo. A fisiopatologia subjacente envolve uma rede intrincada de estresse oxidativo, em que a formação de produtos finais de glicação avançada e a superprodução de espécies reativas de oxigênio comprometem a integridade do endotélio, favorecendo um processo aterosclerótico acelerado. Além disso, o estado inflamatório crônico e a disfunção endotelial servem como vias comuns tanto para as complicações macrovasculares — como a doença coronariana, o acidente vascular cerebral e a doença arterial periférica — quanto para as microvasculares, incluindo a nefropatia e a retinopatia. O manejo desses riscos demanda uma abordagem múltipla, integrando o controle glicêmico intensivo, a regulação da pressão arterial e terapias hipolipemiantes, além de classes farmacológicas recentes, como os inibidores de SGLT2 e os agonistas de GLP-1, que demonstram benefícios cardioprotetores diretos. As perspectivas se concentram na influência do microbioma intestinal, em modificações epigenéticas e em tratamentos anti-inflamatórios direcionados para mitigar o risco vascular residual.

Palavras-chave: Diabetes mellitus. Complicações do diabetes. Diabetes mellitus tipo 2. Angiopatias diabéticas. Doenças cardiovasculares.

1. BASES CONCEITUAIS E A NATUREZA MULTIFACETADA DO DIABETES MELLITUS

O diabetes mellitus configura-se como um transtorno metabólico de caráter multifacetado e de ampla distribuição sistêmica, cuja marca fundamental reside na incapacidade orgânica de manter a homeostase glicêmica dentro de parâmetros fisiológicos aceitáveis. Esta condição é essencialmente definida pela presença de hiperglicemia crônica, uma situação em que os níveis de glicose na circulação sanguínea excedem substancialmente os limites normativos necessários para o funcionamento celular equilibrado. A desregulação do metabolismo da glicose no diabetes não é um fenômeno isolado, mas o resultado de uma falha crítica que envolve tanto a produção insuficiente de insulina quanto a incapacidade dos tecidos periféricos em responder adequadamente a esse hormônio.

A insulina, produzida pelas células beta do pâncreas, atua como o mediador fundamental para a captação de glicose pelas células, e qualquer interrupção nessa via sinalizadora resulta no acúmulo de açúcar no sangue e na consequente subutilização de energia pelos tecidos. No diabetes, esse distúrbio metabólico evolui de uma alteração bioquímica para uma patologia vascular crônica, impactando severamente a qualidade de vida e aumentando o risco de incapacidades e morte prematura.

Historicamente, a classificação da doença divide-se em duas categorias principais, cada uma com processos fisiopatológicos e manifestações clínicas distintas. O diabetes mellitus tipo 1 (DM1) é caracterizado como uma condição autoimune, anteriormente denominada diabetes de início juvenil. Neste cenário, o sistema imunológico do indivíduo ataca e destrói as células beta pancreáticas, responsáveis pela secreção de insulina. O resultado desse processo é uma ausência quase total do hormônio, o que torna o paciente dependente de fontes externas de insulina para a sobrevivência e para a regulação do metabolismo energético. Embora o desenvolvimento do DM1 seja mais frequente durante a infância ou a adolescência, a literatura médica confirma que a destruição autoimune pode ocorrer em qualquer estágio da vida, sendo influenciada por uma interação complexa entre a predisposição genética e gatilhos ambientais, como infecções virais.

Por outro lado, o diabetes mellitus tipo 2 (DM2) apresenta uma base mecanística diferenciada, caracterizada primordialmente pela resistência à insulina. Nesta forma da doença, as células dos tecidos muscular, hepático e adiposo deixam de responder adequadamente aos sinais da insulina, dificultando a entrada de glicose no compartimento intracelular. Paralelamente à resistência periférica, o pâncreas pode sofrer um declínio gradual em sua função, resultando em uma deficiência relativa do hormônio ao longo do tempo. O desenvolvimento do DM2 está

intimamente ligado a fatores modificáveis de estilo de vida, como a obesidade, o sedentarismo e padrões dietéticos inadequados, que interagem com o fundo genético do indivíduo para desencadear a doença.

A Tabela 1, apresentada a seguir, sintetiza as principais diferenças entre as duas formas predominantes da doença, facilitando a compreensão das distinções etiológicas e demográficas.

Tabela 1 – Comparativo fisiopatológico e clínico entre DM1 e DM2

Característica	**Diabetes Mellitus Tipo 1 (DM1)**	**Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2)**
Mecanismo Primário	Destruição autoimune das células beta.	Resistência à insulina e falência relativa das células beta.
Produção de Insulina	Deficiência absoluta.	Deficiência relativa ou hipersecreção inicial.
Idade de Início	Predominantemente em jovens, mas ocorre em qualquer idade.	Tradicionalmente em adultos, com incidência crescente em jovens.
Fatores de Risco	Genética e fatores ambientais (ex: vírus).	Obesidade, sedentarismo, dieta e genética.
Dependência de Insulina	Essencial desde o diagnóstico.	Frequentemente necessária em estágios avançados.

2. DE CONDIÇÃO RARA A DESAFIO GLOBAL

A evolução epidemiológica do diabetes mellitus nas últimas décadas é alarmante, tendo transitado de uma condição clínica relativamente incomum para uma pandemia de proporções globais. Este fenômeno transformou a doença em um dos maiores problemas de saúde pública da atualidade, afetando praticamente todas as regiões geográficas e classes sociais. Dados estatísticos recentes apontam que a população mundial convivendo com o diabetes atinge a marca de aproximadamente 463 milhões de indivíduos. A trajetória de crescimento, no entanto, é ainda mais preocupante: projeções baseadas nas tendências atuais de urbanização e mudanças de estilo de vida sugerem que esse número poderá ultrapassar 700 milhões até o ano de 2045.

Esse aumento expressivo de casos acarreta um ônus econômico e social vasto, sobrecarregando os sistemas de saúde com os custos elevados do tratamento de complicações crônicas e da perda de produtividade. Além do volume bruto de casos, observa-se uma mudança significativa no perfil demográfico dos afetados. No passado, existia uma separação clara entre as populações pediátricas (afetadas pelo DM1) e adultas (afetadas pelo DM2). Atualmente, essa fronteira tornou-se cada vez mais tênue devido ao crescimento exponencial das taxas de DM2 em crianças e adolescentes. Este novo cenário epidemiológico está fortemente associado ao aumento da obesidade infantil e à adoção precoce de comportamentos sedentários, o que exige novas abordagens preventivas e terapêuticas focadas nas populações mais jovens.

3. A FISIOPATOLOGIA CELULAR E MOLECULAR DA DISFUNÇÃO GLICÊMICA

A compreensão dos mecanismos que levam à perda da homeostase glicêmica é fundamental para o manejo das complicações vasculares. No DM1, o evento central é a agressão persistente do sistema imunológico contra o pâncreas endócrino. Considera-se que gatilhos ambientais iniciem uma resposta inflamatória que resulta na morte programada das células beta. Quando o número de células funcionais cai abaixo de um limite crítico, a produção de insulina torna-se insuficiente para manter os níveis de açúcar no sangue, resultando em hiperglicemia severa.

No DM2, a patogênese é mais heterogênea e envolve uma rede intrincada de eventos moleculares. A resistência à insulina manifesta-se através de vias de sinalização anormais e mecanismos inflamatórios sistêmicos. Inicialmente, o pâncreas tenta compensar a resistência tecidual aumentando a secreção de insulina, um estado conhecido como hiperinsulinemia compensatória. Contudo, a exposição prolongada a esse estresse metabólico leva à exaustão e ao declínio da função das células beta.

O tecido adiposo disfuncional desempenha um papel ativo nessa degradação, liberando citocinas e adipocinas pró-inflamatórias que agravam a resistência insulínica e dificultam ainda mais o metabolismo da glicose. Fatores como a glicotoxicidade (os efeitos tóxicos de níveis persistentemente altos de glicose sobre as células beta) e a lipotoxicidade (o dano causado pelo excesso de lipídios) criam um ciclo vicioso que acelera a progressão da doença.

4. A INTERCONEXÃO ENTRE O DIABETES E AS DOENÇAS CARDIOVASCULARES

A compreensão do diabetes mellitus como um distúrbio metabólico transcende a mera análise dos níveis de açúcar no sangue, exigindo uma visão integrada de suas repercussões na rede vascular. A característica patológica central dessa condição envolve o comprometimento direto da vasculatura, o que precipita um conjunto de complicações divididas classicamente em microvasculares e macrovasculares. A exposição prolongada e contínua à hiperglicemia atua como um agente agressor

sistêmico, induzindo danos estruturais e funcionais que resultam na falência progressiva de órgãos vitais, afetando com maior gravidade os sistemas ocular, nervoso, renal e o músculo cardíaco.

Um dos pontos mais debatidos na literatura médica reside na eficácia do controle glicêmico sobre os diferentes territórios vasculares. Embora o manejo intensivo da glicose tenha demonstrado resultados consistentes na redução da incidência e da progressão das complicações microvasculares, a morbidade relacionada a essas patologias continua apresentando índices elevados globalmente. No que tange aos desfechos macrovasculares, a evidência científica revela uma complexidade maior. Estudos fundamentais indicam que, enquanto o rigor no controle da glicemia limita danos em pequenos vasos, o benefício direto sobre grandes vasos por meio de intervenções hipoglicemiantes isoladas ainda carece de esclarecimentos definitivos.

Essa divergência é evidenciada em grandes ensaios clínicos que moldaram a prática clínica. O estudo *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS), por exemplo, revelou uma redução significativa no risco relativo de infarto do miocárdio (IM) após um acompanhamento prolongado de dez anos, sugerindo a existência de uma memória metabólica que beneficia o paciente a longo prazo. Em outra frente, a utilização da pioglitazona no estudo PROactive demonstrou eficácia na redução de eventos macrovasculares, como IM não fatal e acidente vascular cerebral (AVC), quando comparada ao placebo. Entretanto, outros estudos de grande escala, como o *Action in Diabetes and Vascular Disease* (ADVANCE) e o *Veterans Affairs Diabetes Trial* (VADT), não conseguiram replicar melhorias significativas no risco cardiovascular apenas com a intensificação da terapia antidiabética. O estudo *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes* (ACCORD) trouxe um alerta importante ao demonstrar que a terapia intensiva por 3,5 anos resultou em um aumento na mortalidade geral, sem reduzir de forma estatisticamente relevante os eventos cardiovasculares maiores.

Atualmente, o interesse clínico volta-se para o manejo de complicações como as síndromes coronarianas agudas e o AVC, reconhecendo que a patologia vascular em um determinado tecido raramente ocorre de forma isolada, sendo frequentemente acompanhada por danos em outros territórios. Observa-se uma relação linear entre a duração da doença e o surgimento de microvasculopatias, afetando entre 25% e 40% dos pacientes com mais de cinco anos de diagnóstico. Além disso, em muitos casos, as lesões micro e macrovasculares desenvolvem-se de forma simultânea, embora existam relatos clínicos de evolução agressiva da doença arterial coronariana em pacientes jovens com Diabetes Tipo 1, mesmo na ausência de fatores de risco clássicos ou outras complicações crônicas.

5. LIMIARES GLICÊMICOS E A PROGRESSÃO DO RISCO CARDIOVASCULAR SUBCLÍNICO

A gestão do diabetes como um fator de risco para doenças cardiovasculares (DCV) exige atenção redobrada mesmo em estágios iniciais, uma vez que alterações vasculares podem estar presentes antes mesmo da confirmação diagnóstica formal da doença. A relação entre a glicose plasmática em jejum e o risco cardiovascular apresenta um caráter linear e contínuo. Dados indicam que o prognóstico começa a ser afetado negativamente a partir de concentrações de glicose plasmática em jejum de 5,6 mmol/l (equivalente a 101 mg/dl), mesmo estando abaixo do limiar oficial para o diagnóstico de diabetes, que é de 126 mg/dl.

O estudo de coorte internacional EpiDREAM reforçou essa percepção ao concluir que o risco de desenvolvimento de DCV aumenta de forma progressiva entre indivíduos considerados normoglicêmicos, aqueles com tolerância diminuída à glicose e pacientes recém-diagnosticados. Estatisticamente, cada incremento de 1 mmol/l na glicemia de jejum está associado a uma elevação de 17% no risco de morte ou de eventos cardiovasculares futuros. A disglicemia manifesta-se como um fator de risco potente, inclusive em grupos que tradicionalmente apresentam menor risco absoluto, como indivíduos mais jovens e não fumantes.

Essa evidência sugere que a abordagem da glicemia deve ser análoga ao controle do colesterol ou da pressão arterial, sendo tratada como um fator de risco contínuo em vez de se basear apenas em pontos de corte binários. Essa estratégia preventiva pode ser mais eficaz na avaliação global do risco do paciente. A Tabela 2 sintetiza as principais evidências dos ensaios clínicos que analisaram o impacto do controle glicêmico nos desfechos cardiovasculares.

Tabela 2 – Impacto do controle glicêmico intensivo em grandes estudos clínicos

Estudo	População Principal	Resultado Cardiovascular Principal	Observação Relevante
UKPDS	DM2 recém-diagnosticado	Redução de IM no acompanhamento de longo prazo.	Evidenciou o efeito da "memória metabólica".
ACCORD	DM2 de longa duração e alto risco	Aumento da mortalidade geral.	Interrompido precocemente devido aos riscos.

Estudo	População Principal	Resultado Cardiovascular Principal	Observação Relevante
ADVANCE	DM2 idosos e alto risco	Sem benefício em eventos macrovasculares.	Redução significativa em nefropatia.
VADT	Veteranos com DM2 mal controlado	Sem melhora significativa no risco cardiovascular.	Mostrou que o tempo de diabetes influencia o benefício.
PROactive	DM2 e macrovasculopatia prévia	Redução de IM não fatal e AVC.	Foco na ação da pioglitazona.

6. MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS: A TRÍADE DA LESÃO VASCULAR

A base fisiopatológica que conecta o diabetes às complicações cardiovasculares é composta por uma interação multifatorial complexa. Embora a hiperglicemia exerça um efeito direto na função do endotélio e na aceleração da aterosclerose, outros componentes metabólicos, como a resistência à insulina, a hiperinsulinemia e a dislipidemia, atuam de forma sinérgica para agravar a lesão vascular.

A hiperinsulinemia, especificamente, ativa diversas vias de sinalização pró-inflamatória que estimulam o desenvolvimento das placas ateroscleróticas. Paralelamente, a dislipidemia — caracterizada frequentemente por níveis elevados de triglicerídeos e baixos níveis de HDL — promove disfunção nas mitocôndrias e leva à morte celular precoce. Esses processos representam as vias comuns que culminam tanto em danos estruturais no coração quanto em lesões nos vasos de diferentes calibres, facilitando o surgimento de quadros clínicos graves.

7. COMPLICAÇÕES MACROVASCULARES: DOENÇA CORONARIANA E MORTE SÚBITA

As doenças ateroscleróticas cardiovasculares (DASCV) representam a principal causa de hospitalização e óbito em pacientes diabéticos, englobando a doença arterial coronariana, a doença arterial periférica (DAP) e o AVC. A prevalência dessas condições eleva-se proporcionalmente aos níveis glicêmicos, devido aos efeitos diretos de glicotoxicidade e lipotoxicidade que aceleram o processo

aterosclerótico. Além disso, a presença concomitante de hipertensão arterial, obesidade e tabagismo atua como um multiplicador do risco vascular.

7.1 Doença coronariana crônica (DCC)

Dentro do espectro das complicações macrovasculares, a doença coronariana é a manifestação mais prevalente, afetando aproximadamente 21,2% dos indivíduos com diabetes tipo 2. A letalidade é acentuada: a morte súbita cardíaca constitui a maior subcategoria de óbitos cardiovasculares nesse grupo (27%), seguida pelo infarto agudo do miocárdio e pelo AVC. Atualmente, o DM2 é considerado um equivalente de risco para a doença coronariana, o que significa que um paciente diabético sem histórico de infarto apresenta um risco de eventos futuros similar ou superior ao de um não diabético que já sofreu um evento cardíaco prévio, sendo esse risco especialmente elevado em mulheres.

Um desafio clínico significativo na população diabética é a isquemia silenciosa. Devido à neuropatia autonômica concomitante, a detecção da doença coronariana ocorre frequentemente em fases avançadas, pois o paciente pode não apresentar os sintomas clássicos de angina. Estudos de autópsia revelaram que quase 75% dos diabéticos sem histórico clínico de coronariopatia já apresentavam aterosclerose de alto grau, confirmando que, nesse grupo, o processo arteriosclerótico é mais precoce, disseminado e de progressão acelerada. O diabetes dobra o risco de morte por infarto, com estatísticas indicando uma taxa de mortalidade superior em mulheres diabéticas em comparação aos homens na mesma condição. O controle rigoroso da pressão arterial sistólica e dos níveis de colesterol LDL, juntamente com a cessação do tabagismo, são preditores fundamentais para a redução dessa mortalidade.

7.2 Doença arterial periférica (DAP)

A DAP em pacientes diabéticos caracteriza-se pela oclusão aterosclerótica das artérias dos membros inferiores, frequentemente envolvendo segmentos vasos mais distais na região cruropedal, o que dificulta intervenções cirúrgicas e diagnósticas. Uma particularidade importante é a associação com a esclerose medial de Mönckeberg, uma forma de calcificação da camada média dos vasos.

A prevalência da DAP tem aumentado significativamente nos últimos anos, sendo hoje a manifestação inicial mais comum de doença cardiovascular no DM2. Embora a claudicação intermitente seja o sintoma clássico, o quadro pode evoluir para a necessidade de amputação, especialmente quando o metabolismo está severamente alterado e o controle glicêmico é inadequado. Estudos indicam que pacientes com níveis de glicemia pré-procedimento elevados apresentam piores resultados após intervenções como a angioplastia, com taxas significativamente menores de sucesso a longo prazo em comparação com aqueles que mantêm níveis glicêmicos controlados.

7.3 O acidente vascular cerebral no cenário da hiperglicemia crônica

O acidente vascular cerebral (AVC) associado ao diabetes é o desfecho de um processo patológico que envolve tanto a macrovasculatura extracraniana, especificamente as artérias carótidas, quanto o leito vascular intracraniano de grandes e pequenos vasos. A agressão contínua promovida pela hiperglicemia e pela resistência à insulina induz alterações estruturais nas paredes arteriais, favorecendo a formação de placas ateroscleróticas e a disfunção da microcirculação cerebral. As manifestações clínicas desse comprometimento são variadas, abrangendo desde a oclusão assintomática da artéria carótida até quadros agudos e debilitantes, como o ataque isquêmico transitório e os episódios de AVC hemorrágico ou isquêmico.

O diabetes configura-se como um fator de risco independente e potente para o AVC, elevando a incidência dessa complicação em 2,5 a 3,5 vezes quando comparada à observada em indivíduos não diabéticos. No contexto do diabetes mellitus tipo 2 (DM2), o AVC representa a causa mais frequente de óbito após a doença arterial coronariana, consolidando-se como uma ameaça crítica à sobrevivência do paciente. Além da elevada taxa de mortalidade, a gravidade clínica do evento é acentuada pela maior duração do período de internação e pela profundidade das sequelas neurológicas remanescentes, que tendem a ser significativamente mais severas na população diabética.

A relação entre o controle metabólico e o risco de morte por AVC é direta e proporcional. Evidências sugerem que a cada incremento de 1% nos níveis de hemoglobina glicada (HbA1c), a probabilidade de um desfecho fatal relacionado ao AVC aumenta em 1,37 vezes. Esse dado ressalta que a manutenção de níveis glicêmicos próximos à normalidade é um componente vital na redução da letalidade vascular cerebral. Por outro lado, o controle rigoroso de fatores adjuvantes, como a pressão arterial, apresenta benefícios consolidados. Ensaios clínicos randomizados demonstraram que o uso de inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) pode reduzir o risco de AVC em até 33% em indivíduos diabéticos de alto risco, como observado no estudo *Heart Outcomes Prevention Evaluation* (HOPE). Resultados semelhantes no estudo *Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study* confirmam que o benefício da terapia anti-hipertensiva na proteção cerebral é equiparável entre pacientes com e sem diabetes.

7.4 Cardiomiopatia induzida pelo diabetes e a evolução para a insuficiência cardíaca

Embora frequentemente classificada como uma complicação macrovascular, a cardiomiopatia diabética (DMCMP) emana de uma fisiopatologia profundamente complexa que integra disfunção microvascular, estresse oxidativo e distúrbios metabólicos intracelulares. A doença é definida por alterações metabólicas, estruturais e funcionais no miocárdio que ocorrem na ausência de outras patologias cardíacas preexistentes, como hipertensão arterial severa ou doença

coronariana obstrutiva. A hiperglicemia de longa data atua como o principal motor dessas mudanças, promovendo um estado de estresse oxidativo que danifica as fibras musculares cardíacas e altera a sua capacidade de contração e relaxamento.

A apresentação clínica da DMCMP não é uniforme, manifestando-se por meio de diferentes fenótipos que variam de acordo com o sexo e o perfil metabólico do paciente. Entre os padrões identificados, destacam-se:

- Homens que apresentam função sistólica e diastólica preservada em estágios iniciais.
- Mulheres que sofrem de obesidade e hipertensão concomitantes, evoluindo com disfunção diastólica acentuada.
- Homens que desenvolvem hipertrofia do ventrículo esquerdo (VE) acompanhada de disfunção sistólica.

As anormalidades cardíacas subclínicas, como a fibrose miocárdica e o aumento da rigidez da parede do VE, podem surgir precocemente, independentemente da duração do diabetes ou da qualidade imediata do controle metabólico. Sem a intervenção adequada, esse quadro progride invariavelmente para a insuficiência cardíaca (IC) sintomática. A prevalência de IC no diabetes é frequentemente subestimada, variando entre 19% e 26%, em parte devido à sub-representação desses pacientes em ensaios clínicos específicos. O risco de desenvolvimento de IC é notavelmente superior em mulheres diabéticas, chegando a ser cinco vezes maior do que em controles saudáveis, enquanto nos homens esse risco é duplicado.

Um ponto crítico no manejo clínico é que a internação e a mortalidade por IC não parecem ser evitadas apenas pelo controle glicêmico rigoroso, especialmente quando se utilizam medicamentos tradicionais como as sulfonilureias e a insulina. Meta-análises indicam que o controle intensivo isolado não reduz o risco de IC em pacientes com DM2, sugerindo que a patogênese da falência cardíaca no diabetes envolve mecanismos que vão além da glicemia, como a inflamação e a sinalização hormonal alterada. Fatores como a presença de fibrilação atrial, índice de massa corporal (IMC) elevado e comprometimento da função renal são preditores robustos de internação por IC. Atualmente, o diabetes é reconhecido como um fator determinante na prevalência crescente da insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp), que se tornou o tipo mais comum de IC entre os portadores de DM2. A Tabela 3 detalha as características dos fenótipos da cardiomiopatia diabética para orientar a suspeição clínica.

Tabela 3 – Fenótipos clínicos e ecocardiográficos da cardiomiopatia diabética

Perfil do Paciente	Alteração Estrutural Dominante	Função Ventricular
Homens (Geral)	Remodelamento inicial discreto	Sistólica e diastólica preservadas no início
Mulheres com Obesidade/HAS	Rigidez miocárdica aumentada	Disfunção diastólica predominante (ICFEp)
Homens com Hipertrofia	Espessamento da parede do VE	Disfunção sistólica (ICFEr)

8. COMPLICAÇÕES MICROVASCULARES E A COMPROMETIMENTO DA QUALIDADE DE VIDA

As complicações microvasculares representam a face mais insidiosa do diabetes mellitus, sendo responsáveis por um declínio substancial na funcionalidade e na qualidade de vida dos pacientes. Essas patologias, que afetam os pequenos vasos sanguíneos, manifestam-se primordialmente através da nefropatia, da retinopatia e da neuropatia autonômica cardiovascular (NAC).

8.1 Nefropatia diabética e o risco de doença renal terminal

A nefropatia diabética é clinicamente definida pela presença de excreção elevada de albumina na urina (albuminúria) e pela redução progressiva da taxa de filtração glomerular (TFG), sendo um desdobramento direto da exposição prolongada e descontrolada à hiperglicemia. O diabetes constitui hoje o principal fator etiológico para a doença renal terminal em adultos em escala mundial. A progressão da lesão renal, que se inicia com a microalbuminúria e pode evoluir para a doença renal crônica (DRC) avançada, é influenciada por uma constelação de fatores de risco, incluindo hipertensão não controlada, dislipidemia, tabagismo e predisposição genética.

Embora exista debate sobre o valor do controle glicêmico isolado na redução da mortalidade renal, evidências de ensaios de grande escala confirmam que o tratamento rigoroso reduz em cerca de 20% os desfechos renais compostos, como a necessidade de diálise ou a evolução para TFG inferior a 30 ml/min. O manejo moderno da nefropatia diabética obteve avanços significativos com a introdução de intervenções multifatoriais intensificadas e o uso de inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (SGLT2), que demonstraram reduzir de forma consistente o risco de morte renal e a progressão para o estágio terminal da doença.

A prevalência da nefropatia está intrinsecamente ligada ao tempo de convivência com a doença. Dados do estudo UKPDS revelaram que, enquanto apenas 7,3% dos pacientes apresentavam microalbuminúria no diagnóstico, esse índice saltou para 28% após 15 anos de evolução do diabetes. Além do comprometimento renal direto, a presença de nefropatia agrava drasticamente o perfil cardiovascular do paciente, pois a redução da TFG e a presença de albumina estão diretamente associadas ao aumento da mortalidade por todas as causas e à maior incidência de eventos cardiovasculares.

8.2 Retinopatia diabética

A retinopatia diabética (RD) é identificada como a complicação microvascular de maior prevalência entre os indivíduos acometidos pelo diabetes, exercendo um impacto devastador na autonomia funcional. Estima-se que esta patologia seja a causa direta de aproximadamente dez mil novos casos de cegueira anualmente nos Estados Unidos, afetando uma população global que já se aproxima de 100 milhões de pessoas. O panorama epidemiológico revela uma tendência de agravamento considerável; entre as décadas de 1990 e 2010, os índices de deficiência visual e cegueira decorrentes da RD apresentaram elevações de 64% e 27%, respectivamente. Este crescimento acentuado é atribuído não apenas à maior incidência do diabetes em si, mas também ao aumento da expectativa de vida dos pacientes, o que permite um tempo de exposição mais prolongado aos danos vasculares.

Regionalmente, a distribuição da cegueira por RD apresenta disparidades marcantes, com os países em desenvolvimento registrando os maiores aumentos de prevalência. Áreas como o Norte da África, o Médio Oriente e o Sul da Ásia figuram como as regiões mais impactadas por esta complicação, evidenciando como as condições socioeconômicas e o acesso a tratamentos especializados influenciam o desfecho visual. Paralelamente à mudança estatística, o modelo conceitual da doença sofreu uma revisão significativa por parte da *American Diabetes Association* (ADA), que passou a classificar a RD como uma complicação neurovascular complexa. Nesta nova visão, entende-se que a neurodegeneração da retina não é um evento secundário, mas um processo fundamental que ocorre em conjunto com as alterações nos pequenos vasos, comprometendo a integridade funcional do sistema visual de maneira profunda.

A ocorrência e a gravidade da RD são moduladas por diversas características sistêmicas do paciente, sendo a duração do diagnóstico de diabetes o fator de maior peso. Além do tempo de doença, a elevação persistente dos níveis de hemoglobina glicada (HbA1c) e da pressão arterial sistólica atua como catalisador das lesões oculares. O controle glicêmico rigoroso permanece como a estratégia terapêutica de maior eficácia para retardar a progressão da doença. Meta-análises de ensaios clínicos randomizados demonstram que intervenções intensivas para redução da glicose proporcionam uma diminuição de 13% no risco de eventos

oculares graves, incluindo a necessidade de procedimentos invasivos como a vitrectomia ou a terapia de fotocoagulação retiniana.

8.2.1 Neuropatia autonômica cardiovascular

O diabetes mellitus desencadeia um conjunto heterogêneo de distúrbios neuropáticos que afetam tanto as fibras nervosas somáticas quanto as autonômicas. Entre as manifestações mais críticas está a neuropatia autonômica cardiovascular (NAC), definida pelo dano às fibras nervosas que inervam o coração e os vasos sanguíneos, resultando na perda do controle autonômico cardíaco. A patogênese da NAC está intrinsecamente ligada à hiperglicemia crônica, que ativa vias bioquímicas deletérias causadoras de disfunção mitocondrial e formação excessiva de espécies reativas de oxigênio (ROS). O risco de desenvolvimento desta condição eleva-se progressivamente com o avançar da idade do paciente e com a magnitude da descompensação glicêmica ao longo dos anos.

Clinicamente, a NAC apresenta um desafio diagnóstico por ser frequentemente assintomática em seus estágios iniciais, manifestando-se tardiamente através de alterações na frequência cardíaca de repouso, hipotensão ortostática e, de forma mais perigosa, isquemia miocárdica silenciosa. A prevalência estimada da NAC apresenta uma variação considerável, oscilando entre 17% e 66% em pacientes com DM1 e de 31% a 73% naqueles com DM2, dependendo do rigor dos métodos diagnósticos aplicados e do perfil demográfico da população estudada. A presença desta complicação está fortemente associada a um prognóstico reservado, elevando o risco de arritmias cardíacas fatais, acidente vascular cerebral e morte súbita. A Tabela 4 organiza as principais complicações microvasculares e os seus respectivos impactos clínicos, facilitando a visualização da gravidade sistêmica do diabetes.

Tabela 4 – Síntese das complicações microvasculares no diabetes

Complicação	Manifestação Principal	Impacto Sistêmico	Estratégia de Proteção
Nefropatia	Albuminúria e queda da TFG.	Risco de doença renal terminal e morte cardiovascular.	Inibidores de SGLT2 e controle de PA.
Retinopatia	Microaneurismas e neurodegeneração.	Principal causa de cegueira adquirida em adultos.	Controle intensivo de glicemia e HbA1c.

Complicação	Manifestação Principal	Impacto Sistêmico	Estratégia de Proteção
Neuropatia (NAC)	Perda do controle da frequência cardíaca.	Isquemia silenciosa, arritmias e morte súbita.	Intervenção multifatorial precoce.

A eficácia de abordagens terapêuticas abrangentes na NAC foi comprovada por evidências que apontam uma redução de 68% no risco de progressão da doença quando se aplica uma intervenção multifatorial intensificada, focando simultaneamente no controle da glicemia, dislipidemia, hipertensão e microalbumina.

9. MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS

A base biológica que sustenta a relação entre o diabetes e a deterioração cardiovascular é composta por processos moleculares interligados que promovem a destruição progressiva dos vasos. Diferentes mecanismos atuam de forma coordenada para induzir danos tanto na microvasculatura quanto nos grandes vasos, afetando o funcionamento de múltiplos sistemas orgânicos.

9.1 Estresse oxidativo e a toxicidade da glicose

A hiperglicemia persistente atua como o principal gatilho para o desenvolvimento do estresse oxidativo. Quando os níveis circulantes de glicose permanecem elevados por períodos prolongados, ocorrem reações de glicação não enzimática entre as moléculas de açúcar e proteínas ou lipídios estruturais. Este processo resulta na formação dos produtos finais de glicação avançada (AGEs), substâncias que desencadeiam respostas fisiológicas anormais e geram um estado de estresse oxidativo celular.

O estresse oxidativo manifesta-se quando ocorre um desequilíbrio entre a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) e a capacidade dos sistemas antioxidantes do organismo em neutralizá-las. No contexto microvascular, este desequilíbrio afeta a integridade dos pequenos vasos sanguíneos, dificultando o fluxo sanguíneo adequado e comprometendo o fornecimento de oxigênio e nutrientes aos tecidos da retina, dos rins e dos nervos. Estudos sugerem que o uso de antioxidantes específicos, como as vitaminas C e E, pode oferecer algum nível de proteção ao mitigar esses danos microvasculares. Na macrovasculatura, o estresse oxidativo compromete a integridade das paredes arteriais, facilitando o acúmulo de lipídios e o desenvolvimento acelerado de placas ateroscleróticas, o que eleva drasticamente o risco de infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral.

9.2 Inflamação crônica e remodelamento endotelial

A inflamação crônica de baixo grau é uma característica central do diabetes e desempenha um papel determinante na evolução das complicações vasculares. A hiperglicemia estimula o sistema imunológico a sintetizar continuamente citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias, que promovem danos estruturais nos vasos dos rins, olhos e nervos. Pesquisas atuais investigam o uso de agentes anti-inflamatórios e produtos biológicos inovadores para conter essa agressão tecidual e preservar a função microvascular.

No âmbito das complicações macrovasculares, a inflamação é o principal fator da aterosclerose. Células inflamatórias infiltram as placas de gordura nas artérias coronárias e cerebrais, comprometendo sua estabilidade e aumentando a probabilidade de ruptura e trombose. Estratégias farmacológicas que visam reduzir este estado inflamatório, como o uso de estatinas e de anticorpos monoclonais como o canakinumab, têm sido implementadas com o objetivo de diminuir o risco cardiovascular global em pacientes diabéticos.

Finalmente, a disfunção endotelial surge como um indicador precoce de lesão vascular. Esta condição é caracterizada pela redução na disponibilidade de óxido nítrico (NO), um potente vasodilatador, e pelo aumento na produção de endotelina-1, um vasoconstritor. Esse desequilíbrio favorece a inflamação e o estresse oxidativo, acelerando a aterosclerose. Medicamentos que protegem a saúde do endotélio, como os inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) e os bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA), são essenciais para mitigar tanto os danos em pequenos vasos quanto em grandes artérias. Recentemente, os inibidores de SGLT2 também demonstraram benefícios ao melhorar a função endotelial e atenuar o estresse oxidativo, abrindo novas frentes no tratamento da doença vascular diabética.

10. ESTRATÉGIAS DE AVALIAÇÃO E ESTRATIFICAÇÃO DO RISCO CARDIOVASCULAR

A identificação precoce de indivíduos com diabetes que apresentam uma maior probabilidade de desenvolver complicações cardiovasculares é um componente vital para a redução da mortalidade associada a essa condição. O diabetes mellitus é consolidado como um fator de risco determinante para a evolução de patologias como a doença arterial coronariana, o acidente vascular cerebral e a doença arterial periférica. Nesse contexto, a utilização de ferramentas de avaliação de risco permite que os profissionais de saúde realizem uma estratificação precisa, possibilitando a personalização das intervenções e a implementação de medidas preventivas adaptadas às necessidades metabólicas e vasculares de cada paciente.

Diversos modelos matemáticos e algoritmos clínicos foram desenvolvidos para estimar essa probabilidade. O Escore de Risco de Framingham, uma das

ferramentas mais tradicionais, avalia o risco de o indivíduo desenvolver doença coronariana em um horizonte de dez anos, integrando variáveis como idade, sexo, histórico de tabagismo, níveis de pressão arterial e concentrações de colesterol, além da presença do diabetes. Complementarmente, a calculadora de risco para Doença Cardiovascular Aterosclerótica (DASCV), desenvolvida pelo *American College of Cardiology* e pela *American Heart Association*, amplia essa análise ao incluir a raça como variável e focar no risco global de eventos ateroscleróticos.

Para uma abordagem ainda mais específica, o *UKPDS Risk Engine* foi estruturado exclusivamente para a população diabética. Este modelo diferencia-se ao incorporar variáveis intrínsecas à doença, como os níveis de hemoglobina glicada (HbA1c) e a duração do diagnóstico de diabetes, oferecendo uma precisão superior ao considerar o impacto do controle glicêmico e do tempo de exposição metabólica sobre a integridade vascular. A Tabela 5 organiza as principais ferramentas utilizadas na prática clínica para essa finalidade.

Tabela 5 – Ferramentas diagnósticas e prognósticas para estratificação de risco

Ferramenta de Avaliação	Variáveis Analisadas	Foco do Desfecho	Aplicação Clínica
Escore de Framingham	Idade, sexo, fumo, PA, colesterol e diabetes.	Doença coronariana em 10 anos.	Avaliação geral de risco cardiovascular primário.
Calculadora DASCV	Idade, sexo, raça, colesterol, PA, fumo e diabetes.	Eventos ateroscleróticos globais.	Estratificação para início de terapia com estatinas.
UKPDS Risk Engine	HbA1c, duração do diabetes, PA e perfil lipídico.	Complicações específicas do diabetes.	Pacientes com diagnóstico confirmado de DM2.

11. BIOMARCADORES E TECNOLOGIAS DE IMAGEM NA IDENTIFICAÇÃO DE LESÕES SUBCLÍNICAS

A utilização de biomarcadores e técnicas avançadas de imagem proporciona uma visão detalhada sobre o estado do sistema cardiovascular, auxiliando na detecção de danos que ainda não se manifestaram clinicamente. Os biomarcadores são indicadores mensuráveis que refletem processos biológicos ou patológicos específicos. A proteína C reativa (PCR), por exemplo, quando encontrada em níveis elevados, atua como um marcador sensível de inflamação sistêmica e está diretamente ligada ao aumento do risco de eventos cardiovasculares.

Outros marcadores fundamentais incluem o peptídeo natriurético tipo B (BNP) e o pró-peptídeo natriurético tipo B N-terminal (NT-proBNP). Essas substâncias são liberadas em resposta ao estresse e ao estiramento das fibras musculares cardíacas, servindo como indicadores precoces da presença de insuficiência cardíaca ou de uma sobrecarga ventricular significativa em pacientes diabéticos.

No campo das técnicas de imagem, a angiotomografia de artérias coronárias destaca-se como um método não invasivo de alta precisão para a avaliação da anatomia coronariana, permitindo a identificação visual de placas ateroscleróticas e o grau de estenose dos vasos. Além disso, a medição da espessura íntima-média da carótida (CIMT) é utilizada para avaliar a aterosclerose subclínica, oferecendo dados valiosos sobre o risco vascular periférico e cerebral. A imagem de perfusão miocárdica (CPM) completa esse arsenal ao possibilitar a detecção de áreas de isquemia através da análise do fluxo sanguíneo no músculo cardíaco, o que é essencial para identificar a doença coronariana em pacientes que não apresentam sintomas anginosos típicos.

12. Acompanhamento laboratorial e monitoramento de parâmetros vitais

O manejo eficaz do paciente diabético exige uma vigilância constante de múltiplos parâmetros para garantir a estabilidade metabólica e a proteção orgânica. O controle da glicose sanguínea é o fundamento desse processo, envolvendo tanto o monitoramento imediato quanto a avaliação de longo prazo.

12.1 Hemoglobina glicada e monitoramento contínuo

O monitoramento regular da hemoglobina glicada (HbA1c) é indispensável, pois fornece uma média dos níveis glicêmicos dos últimos dois a três meses, permitindo avaliar a eficácia do tratamento ao longo do tempo. A literatura médica estabelece uma correlação direta entre a manutenção de níveis rigorosos de HbA1c e a redução significativa do risco cardiovascular. Recentemente, a introdução de sistemas de monitoramento contínuo de glicose (CGM) revolucionou essa prática ao fornecer dados em tempo real, permitindo ajustes imediatos na dieta e na medicação para evitar episódios de hipoglicemia e hiperglicemia acentuada.

12.2 Pressão arterial e função renal

A hipertensão arterial é um agravante crítico no diabetes, exigindo monitoramento rigoroso, preferencialmente através da aferição domiciliar ou da monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA). O acompanhamento por 24 horas via MAPA é fundamental para identificar padrões anormais de pressão, como a ausência do descenso noturno, que está fortemente ligada a desfechos cardiovasculares adversos.

Paralelamente, a função renal deve ser monitorada através da dosagem da creatinina sérica e do cálculo da taxa de filtração glomerular estimada (TFGe). A relação albumina/creatinina na urina (UACR) é outra ferramenta diagnóstica

essencial, pois a presença de albuminúria elevada é um sinal precoce de dano renal e atua como um potente indicador de risco aumentado para eventos cardíacos e vasculares.

13. ABORDAGENS TERAPÊUTICAS: MUDANÇAS NO ESTILO DE VIDA E MANEJO FARMACOLÓGICO

O tratamento das complicações cardiovasculares no diabetes fundamenta-se em uma base sólida de modificações comportamentais aliadas a intervenções farmacológicas de alta precisão.

13.1 Intervenções não farmacológicas

A adoção de uma dieta equilibrada e voltada para a proteção cardiovascular é o primeiro passo terapêutico. Recomenda-se o consumo de grãos integrais, frutas, vegetais, proteínas magras e gorduras insaturadas, ao mesmo tempo em que se deve reduzir drasticamente a ingestão de alimentos processados, açúcares simples e sódio. O controle das porções e do índice glicêmico dos carboidratos é vital para a estabilização da glicemia.

A atividade física regular é outro componente essencial, auxiliando na manutenção da saúde do coração e na melhora da sensibilidade à insulina. A recomendação padrão envolve pelo menos 150 minutos semanais de exercícios aeróbicos, como caminhada ou natação, complementados por treinamento de força para preservar a massa muscular e otimizar a função metabólica. Em pacientes com obesidade grave, o controle de peso pode exigir abordagens mais intensas, incluindo o suporte comportamental ou, em casos selecionados, a cirurgia bariátrica para alcançar uma perda de peso sustentada e a melhora dos parâmetros metabólicos.

13.2 Terapia farmacológica e proteção vascular

No campo medicamentoso, a metformina permanece como a terapia inicial de escolha devido à sua capacidade de aumentar a sensibilidade periférica à insulina e reduzir a produção hepática de glicose. Contudo, novas classes terapêuticas trouxeram avanços significativos na redução da mortalidade. Os inibidores do SGLT2 reduzem a glicemia ao promover a excreção renal de glicose e demonstraram um impacto positivo marcante na redução de internações por insuficiência cardíaca e na proteção renal. Da mesma forma, os agonistas do receptor GLP-1 não apenas auxiliam no controle glicêmico e na perda de peso, mas também oferecem benefícios cardioprotetores diretos, reduzindo o risco de eventos ateroscleróticos maiores.

Para a prevenção de eventos agudos, a aspirina em baixas doses é recomendada para indivíduos de alto risco, enquanto as estatinas de alta intensidade são fundamentais para o controle do colesterol LDL e a estabilização de placas ateroscleróticas. Em pacientes que não toleram estatinas ou que não atingem as

metas de LDL, agentes como a ezetimiba ou os inibidores da PCSK9 são alternativas eficazes para a redução do risco cardiovascular residual.

14. INTERVENÇÕES FARMACOLÓGICAS E CARDIOPROTEÇÃO

O tratamento medicamentoso do diabetes mellitus evoluiu consideravelmente, deixando de focar exclusivamente na redução da glicemia para priorizar a proteção dos órgãos-alvo e a redução da mortalidade cardiovascular. A escolha da terapia deve considerar não apenas a eficácia hipoglicemiante, mas também a presença de complicações vasculares preexistentes e o risco de eventos adversos.

14.1 Metformina e agentes tradicionais

A metformina consolidou-se como o agente farmacológico de primeira escolha para o início do tratamento do diabetes tipo 2. Sua ação farmacodinâmica baseia-se no aumento da sensibilidade periférica à insulina e na inibição da gliconeogênese hepática, o que reduz de forma eficaz a produção excessiva de glicose pelo fígado. Além do seu perfil de segurança metabólica, estudos sugerem que a metformina pode atuar na preservação da função vascular. Por outro lado, as sulfonilureias, que atuam estimulando a secreção de insulina pelas células beta, embora eficazes na redução da glicemia, apresentam maior risco de hipoglicemia, o que pode impactar negativamente a estabilidade cardiovascular em pacientes vulneráveis. Outra classe convencional, os inibidores da dipeptidil peptidase-4 (DPP-4), aumenta os níveis de incretinas, favorecendo a secreção insulínica e reduzindo a liberação de glucagon, apresentando um perfil neutro em relação ao risco cardiovascular.

14.2 Inibidores de SGLT2: proteção renal e cardíaca

Os inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (SGLT2) representam um dos maiores avanços na terapêutica metabólica recente. Diferentemente de outros antidiabéticos, esses fármacos atuam de forma independente da insulina, bloqueando a reabsorção de glicose nos túbulos renais proximais e induzindo a glicosúria.

Este mecanismo promove uma diurese osmótica e natriurese, o que contribui para a redução da pré-carga e da pós-carga cardíaca, diminuindo o estresse sobre as paredes ventriculares. Ensaios clínicos demonstraram de forma inequívoca que o uso desses inibidores reduz significativamente a incidência de internações por insuficiência cardíaca e a progressão da nefropatia diabética, oferecendo uma proteção sistêmica que ultrapassa o controle glicêmico. Além disso, a melhoria da saúde endotelial e a atenuação do estresse oxidativo são efeitos pleiotrópicos que reforçam sua utilidade no manejo vascular.

14.3 Agonistas do receptor GLP-1: redução de eventos ateroscleróticos

Os agonistas do receptor do peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1) mimetizam a ação das incretinas naturais, promovendo a secreção de insulina

dependente de glicose, a supressão do glucagon e o retardo do esvaziamento gástrico. Para além do controle glicêmico superior, esses agentes demonstraram uma capacidade de promover a perda de peso significativa e reduzir o risco de eventos cardiovasculares maiores, como o infarto do miocárdio e o acidente vascular cerebral. Sua atuação no endotélio vascular ajuda a reduzir a inflamação nas placas ateroscleróticas, contribuindo para a estabilização destas e diminuindo a probabilidade de eventos isquêmicos agudos.

15. MANEJO DO RISCO RESIDUAL: TERAPIAS ADJUVANTES E PREVENÇÃO SECUNDÁRIA

O controle da glicemia deve ser acompanhado por uma gestão rigorosa do perfil lipídico e da coagulação para mitigar o risco residual de eventos vasculares.

- **Terapia antiplaquetária** – a administração de aspirina em doses baixas é recomendada como estratégia de prevenção primária em diabéticos com risco cardiovascular elevado. Após a ocorrência de um infarto ou AVC, a terapia antiplaquetária dupla pode ser considerada para evitar a recorrência de eventos isquêmicos.
- **Gestão de lipídios** – as estatinas são a base do tratamento para a redução do colesterol LDL e do risco cardiovascular global. Em pacientes com diagnóstico confirmado de doença cardiovascular, a recomendação é o uso de estatinas de alta intensidade para atingir metas rigorosas de LDL.
- **Terapias alternativas** – nos casos de intolerância às estatinas ou quando as metas terapêuticas não são alcançadas, agentes como a ezetimiba ou os inibidores da PCSK9 são utilizados para intensificar a redução lipídica e garantir a proteção vascular.

16. INFLAMAÇÃO, MICROBIOMA E EPIGENÉTICA

O futuro do tratamento das complicações vasculares no diabetes reside na compreensão de mecanismos moleculares ainda pouco explorados na prática clínica habitual.

16.1 Vias inflamatórias e imunomodulação

Pesquisas recentes elucidaram que a inflamação crônica e as respostas imunológicas desreguladas são os principais motores da aterosclerose acelerada no diabetes. O direcionamento estratégico de vias inflamatórias específicas, por meio de agentes biológicos, surge como uma possibilidade promissora para mitigar o risco cardiovascular residual que persiste mesmo após o controle dos fatores de risco tradicionais.

16.2 O eixo intestino-coração

A influência do microbioma intestinal na saúde vascular está sob investigação intensiva. Observou-se que a disbiose intestinal — o desequilíbrio na composição das bactérias intestinais — favorece a produção de metabólitos microbianos que promovem a inflamação sistêmica e aceleram o desenvolvimento de placas ateroscleróticas. A modulação do microbioma por meio de intervenções dietéticas ou probióticas pode representar uma nova via terapêutica para prevenir complicações em diabéticos.

16.3 Modificações epigenéticas

O campo da epigenética investiga como fatores ambientais e metabólicos alteram a expressão dos genes sem modificar a sequência do DNA. No diabetes, modificações como a metilação do DNA e a acetilação de histonas impactam significativamente o desenvolvimento de complicações cardiovasculares, perpetuando o dano vascular mesmo após a normalização da glicemia — um fenômeno associado à memória metabólica. A compreensão desses processos permitirá o desenvolvimento de estratégias de "reprogramação" celular para reverter os danos induzidos pela hiperglicemia crônica.

17. RUMO A UM MODELO PERSONALIZADO

A gestão do diabetes mellitus e de suas complicações cardiovasculares exige uma transição do tratamento convencional para um modelo de medicina personalizada, onde as intervenções são ajustadas às características genéticas, clínicas e moleculares de cada indivíduo. A detecção precoce de lesões vasculares e a implementação de estratégias terapêuticas multifatoriais — abrangendo o controle glicêmico, lipídico e pressórico — são fundamentais para alterar a história natural da doença.

O uso de novas classes farmacológicas, como os inibidores de SGLT2 e os agonistas de GLP-1, demonstrou ser um marco na redução da morbidade e mortalidade cardíaca e renal. A vigilância contínua, aliada ao monitoramento tecnológico e ao acompanhamento multidisciplinar, é a estratégia mais eficaz para mitigar o impacto devastador das doenças cardiovasculares e garantir uma vida longa e funcional aos pacientes com diabetes. A Tabela 6 sintetiza as principais metas e intervenções recomendadas para a proteção cardiovascular integral.

Tabela 6 – Metas terapêuticas e intervenções para proteção vascular no diabetes

Parâmetro	Meta Recomendada	Intervenção Principal
Glicemia (HbA1c)	Geralmente < 7,0% (individualizada)	Metformina, iSGLT2, aGLP-1
Pressão Arterial	< 130/80 mmHg	IECA ou BRA
Colesterol LDL	Conforme risco (ex: < 55 mg/dL em muito alto risco)	Estatinas de alta intensidade
Função Renal (UACR)	< 30 mg/g	iSGLT2 e controle pressórico
Estilo de Vida	150 min/semana de atividade física	Dieta cardioprotetora e cessação do fumo

REFERÊNCIAS

1. Khatri M, Kumar S, Mahfooz K, et al. Clinical outcomes of polymer-free versus polymer-coated drug-eluting stents in patients with coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. Cureus. 2023;15:e38215.
2. Jyotsna F, Mahfooz K, Patel T, et al. A systematic review and meta-analysis on the efficacy and safety of Finerenone therapy in patients with cardiovascular and chronic kidney diseases in type 2 diabetes mellitus. Cureus. 2023;15:e41746.
3. Patel T, Nadeem T, Shahbaz U, et al. Comparative efficacy of direct oral anticoagulants and low-molecular-weight heparin in cancer-associated thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. Cureus. 2023;15:e41071.
4. Mohamad T, Jyotsna F, Farooq U, et al. Individualizing medicinal therapy post heart stent implantation: tailoring for patient factors. Cureus. 2023;15:43977.
5. Jyotsna F, Ahmed A, Kumar K, et al. Exploring the complex connection between diabetes and cardiovascular disease: analyzing approaches to mitigate cardiovascular risk in patients with diabetes. Cureus. 2023;15.
6. Sugandh F, Chandio M, Raveena F, et al. Advances in the management of diabetes mellitus: a focus on personalized medicine. Cureus. 2023;15:43697.
7. Jyotsna F, Mahfooz K, Sohail H, et al. Deciphering the dilemma: anticoagulation for heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF). Cureus. 2023;15:e43279.
8. Patel T, Nageeta F, Sohail R, et al. Comparative efficacy and safety profile of once-weekly Semaglutide versus once-daily Sitagliptin as an add-on to metformin in

patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Ann Med. 2023;55:2239830.
9. Kumar S, Khatri M, Memon RA, et al. Effects of testosterone therapy in adult males with hypogonadism and T2DM: A meta-analysis and systematic review. Diabetes Metab Syndr. 2022;16:102588.
10. Kumari K, Kumar R, Memon A, et al. Treatment with testosterone therapy in type 2 diabetic hypogonadal adult males: a systematic review and meta-analysis. Clin Pract. 2023;13:454-69.
11. Amiel SA, Aschner P, Childs B, et al. Hypoglycaemia, cardiovascular disease, and mortality in diabetes: epidemiology, pathogenesis, and management. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019;7:385-96.
12. Glovaci D, Fan W, Wong ND. Epidemiology of diabetes mellitus and cardiovascular disease. Curr Cardiol Rep. 2019;21:21.
13. Archundia Herrera MC, Subhan FB, Chan CB. Dietary patterns and cardiovascular disease risk in people with type 2 diabetes. Curr Obes Rep. 2017;6:405-13.
14. Orasanu G, Plutzky J. The pathologic continuum of diabetic vascular disease. J Am Coll Cardiol. 2009;53(5):S35-42.
15. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008;359:1577-89.
16. Charbonnel B, Dormandy J, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Skene A; PROactive Study Group. The prospective pioglitazone clinical trial in macrovascular events (PROactive): Can pioglitazone reduce cardiovascular events in diabetes? Study design and baseline characteristics of 5238 patients. Diabetes Care. 2004;27:1647-53.
17. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2009;360:129-39.
18. Patel A, Chalmers J, Poulter N. ADVANCE: Action in diabetes and vascular disease. J Hum Hypertens. 2005;19(1):S27-32.
19. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr., Bigger JT, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008;358:2545-59.
20. Chawla A, Chawla R, Bhasin GK, Soota K. Profile of adolescent diabetics in North Indian population. J Clin Diabetol. 2014;1:1-3.
21. Krentz AJ, Clough G, Byrne CD. Interactions between microvascular and macrovascular disease in diabetes: Pathophysiology and therapeutic implications. Diabetes Obes Metab. 2007;9:781-91.
22. Al-Wakeel JS, Hammad D, Al Suwaida A, Mitwalli AH, Memon NA, Sulimani F. Microvascular and macrovascular complications in diabetic nephropathy patients referred to nephrology clinic. Saudi J Kidney Dis Transpl. 2009;20:77-85.
23. Matheus AS, Gomes MB. Early aggressive macrovascular disease and type 1 diabetes mellitus without chronic complications: A case report. BMC Res Notes. 2013;6:222.
24. Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular

disease: A collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. Lancet. 2010;375:2215–2222.
25. Anand SS, Dagenais GR, Mohan V, et al. Glucose levels are associated with cardiovascular disease and death in an international cohort of normal glycaemic and dysglycaemic men and women: The EpiDREAM cohort study. Eur J Prev Cardiol. 2012;19:755–764.
26. Low Wang CC, Hess CN, Hiatt WR, et al. Clinical update: Cardiovascular disease in diabetes mellitus: Atherosclerotic cardiovascular disease and heart failure in type 2 diabetes mellitus – mechanisms, management, and clinical considerations. Circulation. 2016;133:2459–2502.
27. Paulus WJ, Dal Canto E. Distinct myocardial targets for diabetes therapy in heart failure with preserved or reduced ejection fraction. JACC Heart Fail. 2018;6:1–7.
28. Einarson TR, Acs A, Ludwig C, et al. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: A systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007–2017. Cardiovasc Diabetol. 2018;17:83.
29. Sharma A, Green JB, Dunning A, et al. Causes of death in a contemporary cohort of patients with type 2 diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease: Insights from the TECOS trial. Diabetes Care. 2017;40:1763–1770.
30. Juutilainen A, Lehto S, Ronnemaa T, et al. Type 2 diabetes as a 'coronary heart disease equivalent': An 18-year prospective population-based study in Finnish subjects. Diabetes Care. 2005;28:2901–2907.
31. Ballotari P, Ranieri SC, Luberto F, et al. Sex differences in cardiovascular mortality in diabetics and nondiabetic subjects: A population-based study (Italy). Int J Endocrinol. 2015;2015:914057.
32. Goraya TY, Leibson CL, Palumbo PJ, et al. Coronary atherosclerosis in diabetes mellitus: A population-based autopsy study. J Am Coll Cardiol. 2002;40:946–953.
33. Carson AP, Tanner RM, Yun H, et al. Declines in coronary heart disease incidence and mortality among middle-aged adults with and without diabetes. Ann Epidemiol. 2014;24:581–587.
34. Hiramoto JS, Katz R, Weisman S, et al. Gender-specific risk factors for peripheral artery disease in a voluntary screening population. J Am Heart Assoc. 2014;3:e000651.
35. Fowkes FG, Rudan D, Rudan I, et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: A systematic review and analysis. Lancet. 2013;382:1329–1340.
36. Shah AD, Langenberg C, Rapsomaniki E, et al. Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: A cohort study in 1.9 million people. Lancet Diabetes Endocrinol. 2015;3:105–113.
37. Thiruvoipati T, Kielhorn CE, Armstrong EJ. Peripheral artery disease in patients with diabetes: Epidemiology, mechanisms, and outcomes. World J Diabetes. 2015;6:961–969.
38. Hewitt J, Castilla Guerra L, Fernandez-Moreno Mdel, C C, et al. Diabetes and stroke prevention: A review. Stroke Res Treat. 2012;2012:673187.
39. Ernande L, Audureau E, Jellis CL, et al. Clinical implications of echocardiographic phenotypes of patients with diabetes mellitus. J Am Coll Cardiol. 2017;70:1704–1716.

40. Paulus WJ, Dal Canto E. Distinct myocardial targets for diabetes therapy in heart failure with preserved or reduced ejection fraction. JACC Heart Fail. 2018;6:1–7.
41. Jia G, Hill MA, Sowers JR. Diabetic cardiomyopathy: An update of mechanisms contributing to this clinical entity. Circ Res. 2018;122:624–638.
42. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. JAMA. 1979;241:2035–2038.
43. Castagno D, Baird-Gunning J, Jhund PS, et al. Intensive glycemic control has no impact on the risk of heart failure in type 2 diabetic patients: Evidence from a 37,229 patient meta-analysis. Am Heart J. 2011;162:938–948.
44. Rawshani A, Rawshani A, Franzen S, et al. Risk factors, mortality, and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2018;379:633–644.
45. van Dieren S, Beulens JW, van der Schouw YT, et al. The global burden of diabetes and its complications: An emerging pandemic. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2010;17:S3–S8.
46. Rodriguez-Gutierrez R, Montori VM. Glycemic control for patients with type 2 diabetes mellitus: Our evolving faith in the face of evidence. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2016;9:504–512.
47. Zoungas S, Arima H, Gerstein HC, et al. Effects of intensive glucose control on microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017;5:431–437.
48. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, et al. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008;358:580–591.
49. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. Lancet. 2019;393:31–39.
50. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, et al. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). Kidney Int. 2003;63:225–232.
51. Leasher JL, Bourne RR, Flaxman SR, et al. Global estimates on the number of people blind or visually impaired by diabetic retinopathy: A meta-analysis from 1990 2010. Diabetes Care. 2016;39:1643–1649.
52. Archundia Herrera MC, Subhan FB, Chan CB. Dietary patterns and cardiovascular disease risk in people with type 2 diabetes. Curr Obes Rep. 2017;6:405-13.
53. Luo F, Das A, Chen J, Wu P, Li X, Fang Z. Metformin in patients with and without diabetes: a paradigm shift in cardiovascular disease management. Cardiovasc Diabetol. 2019;18:54.
54. Yamagishi SI, Nakamura N, Matsui T. Glycation and cardiovascular disease in diabetes: A perspective on the concept of metabolic memory. J Diabetes. 2017;9:141-8.
55. Koskinas K, Melmer A, Steiner N, Gübeli A, Wilhelm M, Laimer M. Diagnosis, prevention and treatment of cardiovascular disease in people with diabetes and prediabetes. Praxis. 2021;110:37-47.

56. Szuszkiewicz-Garcia MM, Davidson JA. Cardiovascular disease in diabetes mellitus: risk factors and medical therapy. Endocrinol Metab Clin North Am. 2014;43:25-40.
57. Zitouni K, Steyn M, Earle KA. Residual renal and cardiovascular disease risk in conventionally-treated patients with type 2 diabetes: the potential of non-traditional biomarkers. Minerva Med. 2018;109:103-15.
58. Jiménez-Cortegana C, Iglesias P, Ribalta J, et al. Nutrients and dietary approaches in patients with type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease: a narrative review. Nutrients. 2021;13:10.
59. Meier M, Hummel M. Cardiovascular disease and intensive glucose control in type 2 diabetes mellitus: moving practice toward evidence-based strategies. Vasc Health Risk Manag. 2009;5:859-71.
60. Kengne AP. The ADVANCE cardiovascular risk model and current strategies for cardiovascular disease risk evaluation in people with diabetes. Cardiovasc J Afr. 2013;24:376-81.
61. Pillarisetti S. Thematic issue-topic--diabetic cardiovascular disease--an unmet medical need: emerging targets and therapies-introduction to the special issue. Cardiovasc Hematol Agents Med Chem. 2012;10:185-9.
62. de Ferranti SD, de Boer IH, Fonseca V, et al. Type 1 diabetes mellitus and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. Diabetes Care. 2014;37:2843-63.
63. Bancks MP, Akhabue E, Rana JS, Reis JP, Schreiner PJ, Yano Y, Lewis CE. Sex differences in cardiovascular risk factors before and after the development of type 2 diabetes and risk for incident cardiovascular disease. Diabetes Res Clin Pract. 2020;166:108334.
64. Glovaci D, Fan W, Wong ND. Epidemiology of diabetes mellitus and cardiovascular disease. Curr Cardiol Rep. 2019;21:21.
65. Delorme S, Chiasson JL. Acarbose in the prevention of cardiovascular disease in subjects with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes mellitus. Curr Opin Pharmacol. 2005;5:184-9.
66. Roussel R, Steg PG, Mohammedi K, Marre M, Potier L. Prevention of cardiovascular disease through reduction of glycaemic exposure in type 2 diabetes: A perspective on glucose-lowering interventions. Diabetes Obes Metab. 2018;20:238-44.

CAPÍTULO 19

ARTIGO DE REVISÃO

COMPLEXIDADE GENÉTICA E PRECISÃO TERAPÊUTICA NAS CARDIOPATIAS CONGÊNITAS

Autor Principal
Airton Akira Yamase

Coautores
Elaine Guimarães de Souza
Marcelo Monteiro Mota
Victor Nassif Figueira
Leandro Araujo Prudente Freire
Thiago Rabello Santos
José David Costa Bitencourt

Resumo A compreensão das cardiopatias congênitas atravessa um momento de profunda transformação técnica, distanciando-se de uma visão puramente anatômica para alcançar a complexidade da biologia molecular e da genética de sistemas. Estas anomalias, que incidem em aproximadamente oito a cada mil nascidos vivos, representam um desafio significativo à saúde pública devido à sua alta taxa de morbidade e à natureza muitas vezes irreversível das lesões miocárdicas em estágios precoces do desenvolvimento. O cenário atual revela que a formação do coração não é apenas um evento mecânico, mas um processo rigorosamente controlado por redes regulatórias que envolvem fatores de transcrição específicos e vias de sinalização celular que, quando interrompidas por mutações ou fatores ambientais, resultam em fenótipos variados, desde comunicações septais simples até transposições complexas de grandes vasos. Evidências clínicas demonstram que, embora a etiologia permaneça multifatorial, avanços em técnicas de sequenciamento e microarranjos permitiram identificar causas genéticas em cerca de 40% dos casos, incluindo aneuploidias, variantes de número de cópias e mutações monogênicas em genes fundamentais como NKX2.5 e GATA4. Simultaneamente, a prática terapêutica tem evoluído de uma transposição direta de protocolos de adultos para uma abordagem pediátrica especializada, incorporando o uso de betabloqueadores seletivos, inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona e avanços na terapia com prostaglandinas para estabilização hemodinâmica. No campo cirúrgico, a ascensão de procedimentos híbridos e intervenções por cateterismo minimamente invasivos tem redefinido o prognóstico desses pacientes, permitindo que a grande maioria alcance a vida adulta.

Palavras-chave: Doenças cardíacas congênitas. Doença cardíaca congênita sindrômica. Doença cardíaca congênita não sindrômica. Fatores genéticos. Fatores ambientais.

1. INTRODUÇÃO E PANORAMA EPIDEMIOLÓGICO

As doenças cardíacas congênitas representam o grupo mais prevalente de malformações estruturais ao nascimento, manifestando-se como resultado de uma interrupção ou desvio no processo de formação cardíaca durante a vida fetal. A incidência global, mantida em níveis consistentes de oito casos para cada mil nascidos vivos, coloca essas patologias em uma posição de destaque na cardiologia pediátrica e no planejamento de saúde pública. Essas anomalias decorrem de falhas críticas durante a fase de embriogênese, momento em que o coração, sendo o primeiro órgão funcional a se desenvolver, sofre transformações morfológicas rápidas e complexas.

Diferente de outros tecidos com maior capacidade de regeneração, o miocárdio humano apresenta um potencial limitado de reparo celular após o estabelecimento de danos estruturais. Esta limitação biológica torna as intervenções cirúrgicas ou por cateterismo frequentemente necessárias para restaurar a funcionalidade hemodinâmica e garantir a sobrevida do paciente. A gravidade clínica dessas condições é extremamente heterogênea, variando desde defeitos assintomáticos que podem passar despercebidos até anomalias críticas que exigem cuidados imediatos logo após o nascimento para evitar o colapso circulatório.

Historicamente, a classificação clínica divide essas doenças em dois grandes grupos: as cardiopatias cianóticas e as acianóticas. As formas cianóticas são consideradas mais graves e se caracterizam pela passagem de sangue desoxigenado diretamente para a circulação sistêmica, o que resulta na coloração azulada das mucosas e da pele, fenômeno conhecido como cianose. Este quadro clínico é reflexo de um aumento patológico nos níveis de hemoglobina desoxigenada no sangue arterial, frequentemente associado a defeitos de septação ou obstruções severas no fluxo pulmonar.

Os defeitos mais comumente diagnosticados na prática clínica incluem a comunicação interventricular (CIV), a comunicação interatrial (CIA) e a persistência do canal arterial (PCA), que compõem a maioria das cardiopatias acianóticas. Por outro lado, casos de maior complexidade, como a tetralogia de Fallot (TOF) e a transposição de grandes vasos (TGV), demandam uma estrutura hospitalar de alta complexidade para o manejo cirúrgico precoce. Independentemente do subtipo, a maioria das crianças acometidas enfrenta desafios que vão além da mecânica cardíaca, apresentando frequentemente déficit de crescimento, intolerância ao exercício físico e episódios recorrentes de infecções pulmonares devido ao desequilíbrio do fluxo sanguíneo nos pulmões. Além dos impactos físicos, deve-se considerar o ônus emocional e financeiro sobre as famílias, assim como as possíveis complicações no desenvolvimento cognitivo de longo prazo, o que exige uma abordagem multidisciplinar contínua. A Tabela 1 organiza as principais anomalias cardíacas descritas na literatura científica, diferenciando-as por seu impacto clínico e frequência estimada.

Tabela 1 – Classificação e prevalência das principais cardiopatias congênitas

Tipo de DCC	Classificação Clínica	Características Principais	Prevalência Estimada
Comunicação Interventricular (CIV)	Acianótica	Orifício no septo que separa os ventrículos.	Comum
Comunicação Interatrial (CIA)	Acianótica	Falha no fechamento do septo entre os átrios.	Comum
Tetralogia de Fallot (TOF)	Cianótica	Combinação de quatro defeitos estruturais.	Complexa
Transposição de Grandes Vasos (TGV)	Cianótica	Inversão das posições da aorta e artéria pulmonar.	Grave
Persistência do Canal Arterial (PCA)	Acianótica	Falha no fechamento do ducto arterial pós-nascimento.	Frequente

2. BASES MOLECULARES DA EMBRIOGÊNESE CARDÍACA

O desenvolvimento do coração humano é um processo de alta precisão que se inicia a partir do mesoderma lateral, marcando o início da vida funcional do embrião por volta do 22º dia de gestação. Este período é caracterizado por uma sequência de eventos morfogenéticos que transformam uma simples população de células precursoras em uma estrutura tridimensional complexa dotada de câmaras, válvulas e um sistema de condução especializado. A migração de células pré-cardíacas a partir da linha primitiva estabelece as bases para a formação dos tubos cardíacos primitivos, que subsequentemente se fundem e iniciam o processo de looping, essencial para a correta orientação espacial do órgão.

Este processo é regido por uma interação rigorosa entre sinais indutores e inibidores que determinam o destino celular no mesoderma cardíaco. Moléculas de sinalização como as proteínas morfogênicas ósseas (BMP2) e os fatores de crescimento de fibroblastos (FGF8) atuam como potentes indutores da diferenciação cardiogênica. Em contrapartida, sinais inibitórios como as proteínas Wnt e Serrato atuam na modulação do tamanho e da localização das linhagens mesodérmicas, garantindo que o coração se desenvolva na proporção e posição corretas dentro da cavidade torácica.

A regulação transcricional é o ponto central da cardiogênese, onde genes específicos são ativados em janelas temporais precisas. Fatores de transcrição como NKX2.5, GATA4 e TBX5 são essenciais para o controle do looping cardíaco e para a formação correta das câmaras e septos. O gene NKX2.5, frequentemente chamado de "gene mestre" do desenvolvimento cardíaco, juntamente com o MHC2A, atua nos estágios iniciais, enquanto outros fatores como HAND1 e HAND2 tornam-se proeminentes em fases posteriores para direcionar o desenvolvimento dos ventrículos direito e esquerdo.

Qualquer interferência, seja por mutações genéticas ou pela exposição a teratógenos ambientais, pode desestabilizar esta rede regulatória, resultando em malformações estruturais. A complexidade deste sistema é tamanha que fatores de crescimento como VEGF e PDGF, além de proteínas da família Foxf, também participam da formação do segundo campo cardíaco, demonstrando que a etiologia das cardiopatias congênitas está intrinsecamente ligada a falhas na comunicação molecular entre diferentes populações celulares.

3. ETIOLOGIA DAS CARDIOPATIAS CONGÊNITAS: FATORES GENÉTICOS E AMBIENTAIS

A origem das cardiopatias congênitas é reconhecida como multifatorial, envolvendo uma rede intrincada onde predisposições genéticas interagem com variáveis ambientais durante o período crítico de desenvolvimento fetal. Atualmente, o avanço nas ferramentas de diagnóstico molecular permite identificar causas genéticas específicas em aproximadamente 40% dos casos clínicos, revelando uma heterogeneidade etiológica que desafia a padronização absoluta dos tratamentos. Estas causas podem ser categorizadas em anomalias cromossômicas de grande escala, variantes de número de cópias (CNVs) e distúrbios de gene único, cada uma apresentando riscos e prognósticos distintos.

As anomalias cromossômicas, que incluem aneuploidias como as trissomias e monossomias (como a Síndrome de Turner), são responsáveis por cerca de 9% a 18% dos diagnósticos, podendo ser detectadas por exames de cariotipagem convencional. Por outro lado, as variantes de número de cópias — representadas por microdeleções ou duplicações submicroscópicas de segmentos de DNA — têm uma relevância significativa, ocorrendo em até 25% dos casos de cardiopatias sindrômicas. Um exemplo emblemático é a síndrome de deleção 22q11.2, também conhecida como síndrome de DiGeorge, que frequentemente se manifesta com defeitos cardíacos conotruncais graves.

Além dos componentes hereditários, o papel dos fatores ambientais não deve ser subestimado, contribuindo para 2% a 10% dos casos. Doenças maternas pré-existentes ou gestacionais, como o diabetes mellitus, a obesidade e a fenilcetonúria, criam um ambiente metabólico que pode interferir na sinalização molecular do embrião. Da mesma forma, a exposição a teratógenos — incluindo álcool, tabagismo, talidomida e certas infecções virais como a rubéola e a influenza

— pode atuar como um gatilho para a interrupção do desenvolvimento cardíaco normal.

Estudos em modelos animais sugerem que a interação gene-ambiente é um fator determinante; por exemplo, a deficiência parcial de um gene como o Notch1, quando combinada com um ambiente materno hiperglicêmico ou hipóxico, aumenta drasticamente a incidência de malformações. Assim, o conhecimento detalhado da etiologia não apenas auxilia na previsão de desfechos clínicos e prognósticos, mas também é fundamental para o aconselhamento genético das famílias e para o rastreamento de riscos reprodutivos futuros.

3.1 Investigação das alterações genômicas nas síndromes cardíacas

A manifestação das doenças cardíacas congênitas dentro de quadros sindrômicos reflete alterações genômicas que frequentemente ultrapassam o território cardíaco, afetando múltiplos sistemas orgânicos. As aneuploidias cromossômicas, caracterizadas pela alteração no número total de cromossomos, representam um grupo diagnóstico fundamental, abrangendo tanto as trissomias quanto as monossomias. A Síndrome de Turner, uma monossomia do cromossomo X, é um exemplo clássico dessas condições e pode ser prontamente identificada por meio de exames de cariotipagem convencional.

Além das aneuploidias, as variantes de número de cópias (CNVs) consistem em deleções ou duplicações extensas de segmentos de DNA que possuem caráter patogênico e estão intrinsecamente ligadas a fenótipos cardíacos complexos. Essas variações genômicas são responsáveis por síndromes bem estabelecidas, como a deleção 22q11.2, que define a síndrome de DiGeorge, e a deleção 7q11.23, característica da síndrome de Williams-Beuren. Outras condições relevantes incluem as deleções 1p36 e 11q (Síndrome de Jacobsen), além das alterações nas regiões 1q21.1 e 8p23.1. O diagnóstico preciso dessas CNVs exige o uso de métodos de alta resolução, como a hibridização fluorescente in situ (FISH) ou o microarranjo cromossômico, que permitem visualizar perdas ou ganhos de material genético indetectáveis ao microscópio comum.

No contexto das síndromes causadas por variantes em um único gene, a ciência médica tem revelado uma acentuada heterogeneidade genética. Estas condições frequentemente envolvem mutações em fatores de transcrição e modificadores da cromatina, elementos que desempenham funções vitais no controle do desenvolvimento cardíaco normal. Historicamente, essas etiologias foram detectadas através de análises de ligação e sequenciamento direcionado de genes candidatos em famílias afetadas ao longo de múltiplas gerações, permitindo correlacionar mutações específicas com as manifestações clínicas observadas no coração e em outros órgãos.

3.2 Determinantes monogênicos nas cardiopatias não sindrômicas

A exploração dos mecanismos etiológicos na forma não sindrômica das cardiopatias congênitas revelou que variantes patogênicas podem ser isoladas em

genes responsáveis pela sinalização celular, proteínas estruturais e regulação transcricional. A função desses fatores é determinante para a coordenação das linhagens progenitoras e para a formação da estrutura tridimensional do coração, exigindo uma regulação espaço-temporal impecável. Estudos em modelos animais consolidaram o conhecimento de que famílias de genes como Nkx, GATA e T-box formam a rede reguladora central para a cardiogênese.

3.2.1 O papel do fator de transcrição NKX2.5

O gene NKX2.5 foi o primeiro fator de transcrição a ser diretamente vinculado às cardiopatias congênitas não sindrômicas, identificado a partir do estudo de famílias com padrão de herança autossômica dominante. O fenótipo mais comum associado a mutações nesse gene envolve o defeito do septo atrial acompanhado de anormalidades na condução atrioventricular. No entanto, o espectro de anomalias causadas pelo NKX2.5 é vasto, incluindo a Tetralogia de Fallot, a estenose aórtica subvalvar, a atresia pulmonar e a síndrome do coração esquerdo hipoplásico.

Pesquisas demonstram que a localização da mutação dentro da estrutura do gene influencia o resultado clínico: alterações no homeodomínio tendem a causar defeitos no septo ventricular, enquanto mutações fora dessa região estão mais ligadas à Tetralogia de Fallot. A relevância clínica dessa descoberta é imediata, pois a detecção de variantes no NKX2.5 permite monitorar pacientes com risco aumentado de bloqueio cardíaco completo e morte súbita, além de identificar portadores assintomáticos de defeitos septais dentro de uma mesma família.

3.2.2 Contribuição da família GATA na morfogênese

Os genes da família GATA, caracterizados por seus domínios de dedo de zinco, são essenciais para a ativação da transcrição durante a diferenciação miocárdica. Mutações heterozigóticas no GATA4 estão fortemente associadas a defeitos nos septos atrial e ventricular, além de estenose pulmonar e Tetralogia de Fallot, achados que são corroborados por modelos experimentais em camundongos que apresentam fenótipos semelhantes. Já o gene GATA5, embora menos estudado, está relacionado a anomalias como a válvula aórtica bicúspide e a dupla via de saída do ventrículo direito.

O gene GATA6, por sua vez, atua como um fator iniciador no desenvolvimento cardíaco e de outros tecidos de origem endodérmica. Suas mutações foram inicialmente descritas em casos de tronco arterioso persistente, mas também estão envolvidas na transposição das grandes artérias e em defeitos septais. A complexidade desse gene reside em sua capacidade de regular a ativação de diversos genes críticos, o que explica por que pacientes com variantes específicas podem apresentar, simultaneamente, defeitos no trato de saída cardíaco e malformações no pâncreas ou no diafragma. A Tabela 2 sintetiza as principais associações entre genes reguladores e as malformações estruturais ou funcionais resultantes de suas variantes patogênicas.

Tabela 2 – Correlação entre variantes genéticas e fenótipos de cardiopatias congênitas

Gene	Função Biológica	Principais Fenótipos Associados
NKX2.5	Fator de transcrição central	Defeito do septo atrial, bloqueio AV, Tetralogia de Fallot.
GATA4	Ativador transcricional miocárdico	Defeitos septais cardíacos, estenose pulmonar, Tetralogia de Fallot.
GATA6	Fator iniciador do desenvolvimento	Tronco arterioso persistente, transposição de grandes vasos.
TBX5	Membro da família T-box	Síndrome de Holt-Oram e defeitos septais isolados.
NOTCH1	Via de sinalização celular	Doença da válvula aórtica, válvula aórtica bicúspide.
MYH6	Proteína estrutural (α-miosina)	Defeito do septo atrial familiar, cardiomiopatias.

4. ABORDAGEM FARMACOLÓGICA NAS CARDIOPATIAS CONGÊNITAS

O manejo terapêutico das cardiopatias congênitas exige uma estratégia coordenada que combina intervenções clínicas e suporte hemodinâmico, visando estabilizar o paciente antes e após procedimentos cirúrgicos ou por cateterismo. Atualmente, a terapia medicamentosa nessa população é baseada na experiência clínica acumulada no tratamento de adultos, devido à necessidade de melhorar a sobrevida e a qualidade de vida dessas crianças de forma imediata. Evidências sugerem que corações com anomalias congênitas apresentam mecanismos de ativação neuro-hormonal e remodelamento semelhantes aos observados em doenças cardíacas adquiridas, o que fundamenta o uso de fármacos moduladores do sistema cardiovascular.

4.1 Modulação adrenérgica com betabloqueadores

O uso de betabloqueadores visa reduzir a sobrecarga sobre o miocárdio por meio do bloqueio dos receptores beta-adrenérgicos, resultando em uma diminuição controlada do débito cardíaco, da frequência cardíaca e da contratilidade. Ao promover a vasodilatação coronariana e reduzir a pressão arterial, esses

medicamentos diminuem a demanda de oxigênio pelo músculo cardíaco, um fator crucial em corações sob estresse funcional. Além disso, os betabloqueadores podem exercer um efeito protetor sobre os processos de divisão celular miocárdica, que frequentemente encontram-se alterados nessas patologias.

No cenário pediátrico, a farmacocinética apresenta desafios específicos, com estudos indicando que pacientes jovens podem necessitar de doses até quatro vezes superiores às recomendadas para adultos para atingir níveis terapêuticos eficazes. O bisoprolol tem se destacado como uma opção promissora por sua alta cardiosseletividade e capacidade de estimular a produção endotelial de óxido nítrico, contribuindo para a redução da fibrose tecidual. Já o propranolol continua sendo a medicação de escolha para tratar a insuficiência cardíaca associada à cardiomiopatia hipertrófica em crianças, mantendo sua relevância histórica no arsenal terapêutico.

4.2 Modulação sistêmica via inibição do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

A manipulação farmacológica do sistema renina-angiotensina-aldosterona representa um avanço na terapia de suporte para as cardiopatias congênitas, fundamentando-se em suas propriedades de proteção miocárdica e renal. Tanto os inibidores da enzima conversora de angiotensina quanto os bloqueadores dos receptores da angiotensina demonstraram eficácia robusta no controle da hipertensão arterial e no manejo da insuficiência cardíaca decorrente de diversas etiologias estruturais. Fisiologicamente, o SRAA coordena o equilíbrio hormonal que regula a retenção de sódio e água nos néfrons, exercendo um controle direto sobre a pressão arterial sistêmica.

No entanto, nas cardiopatias congênitas, a ativação crônica e patológica deste sistema desencadeia consequências deletérias. A persistência dos níveis elevados de angiotensina II e aldosterona induz hipertensão sistêmica e promove alterações fibróticas progressivas no tecido renal. Por esse motivo, a interrupção dessa cascata hormonal é essencial para mitigar o remodelamento cardíaco adverso e preservar a função dos órgãos-alvo.

4.2.1 Aplicação dos inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA)

Os fármacos da classe dos IECA atuam na redução da atividade adrenérgica e na atenuação da ativação do SRAA, o que resulta em um alívio direto dos sintomas associados ao aumento do tônus simpático e da pressão arterial. Clinicamente, o uso dessas substâncias está associado à redução na taxa de hospitalizações e a uma melhoria significativa na sobrevida de pacientes pediátricos com quadros graves de insuficiência cardíaca. O mecanismo de ação envolve a inibição da produção de matriz extracelular e a redução do impacto pró-inflamatório das citocinas sobre o endotélio vascular, prevenindo o remodelamento patológico das câmaras cardíacas. Essa proteção é particularmente valiosa em pacientes que apresentam baixa fração de ejeção.

O captopril, introduzido na prática clínica em 1981, consolidou-se como um medicamento seguro para o público pediátrico, sendo eficaz na redução da sobrecarga e da hipertrofia ventricular esquerda em crianças. Atualmente, sua indicação estende-se a recém-nascidos e lactentes, enquanto outros agentes como o lisinopril e o enalapril são preferencialmente indicados para crianças em faixas etárias maiores. Embora aprovados para insuficiência cardíaca pediátrica desde 2013, as diretrizes estabelecem recomendações de classe I para pacientes com disfunção ventricular esquerda evidente e de classe IIa para indivíduos assintomáticos. Estudos comparativos demonstram que crianças com cardiomiopatia dilatada tratadas com IECA apresentam maior sobrevida em relação àquelas que utilizam apenas digoxina e diuréticos tradicionais. O benefício clínico é mais expressivo em pacientes com *shunts* esquerda-direita do que naqueles cuja insuficiência decorre estritamente de sobrecarga de pressão.

4.2.2 Utilização dos bloqueadores de receptores de angiotensina (BRA)

Os bloqueadores de receptores de angiotensina, como a valsartana e a losartana, oferecem uma abordagem alternativa ao inibir diretamente os receptores de angiotensina II localizados nos vasos sanguíneos e na zona glomerulosa adrenal. Esta classe farmacológica proporciona um bloqueio mais abrangente dos efeitos cardiovasculares da angiotensina II e apresenta um perfil de tolerabilidade superior, com incidência reduzida de efeitos colaterais em comparação aos IECA. Por essa razão, os BRA são a indicação primária para crianças que não toleram o uso de inibidores da enzima conversora.

Ensaios clínicos realizados em pacientes de 1 a 16 anos demonstram que a valsartana melhora parâmetros clínicos, eletrocardiográficos e ecocardiográficos em casos de insuficiência cardíaca derivada de cardiopatias com shunt esquerda-direita. Além da eficácia hemodinâmica, a possibilidade de administração em dose única diária facilita a adesão ao tratamento, um fator crítico no manejo de longo prazo. Entretanto, as evidências indicam que nem todas as condições respondem de maneira idêntica. Em adultos e crianças com Tetralogia de Fallot corrigida ou síndrome da hipoplasia do coração esquerdo, o uso desses fármacos não resultou em alterações significativas na fração de ejeção média ou nas dimensões ventriculares.

4.3 Terapia diurética no manejo da congestão cardiovascular

Os diuréticos constituem a primeira linha de tratamento para crianças com insuficiência cardíaca congestiva, independentemente da etiologia estrutural da cardiopatia. A estratégia terapêutica baseia-se na redução do volume extracelular e da pré-carga, aliviando os sintomas congestivos e melhorando a eficiência miocárdica.

4.3.1 Dinâmica dos diuréticos de alça

A furosemida permanece como o diurético de alça mais utilizado desde que sua segurança e rapidez na resolução da sobrecarga hídrica em crianças foram

comprovadas em 1971. O fármaco atua especificamente no ramo ascendente espesso da alça de Henle, inibindo o cotransportador Na+/K+/2Cl− e impedindo a reabsorção massiva de sódio e cloreto. Em cenários de insuficiência cardíaca aguda descompensada, a capacidade de resposta ao diurético é um marcador prognóstico fundamental. Uma resposta atenuada está correlacionada a maior mortalidade e períodos de internação prolongados.

Avanços recentes na medicina neonatal sugerem que o método de administração pode influenciar o desfecho clínico. Em recém-nascidos submetidos a circulação extracorpórea, a infusão contínua de furosemida (0,1 mg/kg/h) mostrou-se superior ao regime de bolus intermitente, proporcionando uma resposta diurética mais estável e facilitando a obtenção de um equilíbrio hídrico negativo necessário para a recuperação pós-operatória.

4.3.2 Aplicação de diuréticos tiazídicos

Os tiazídicos, como a clorotiazida e a hidroclorotiazida, exercem seu efeito natriurético por meio da inibição do cotransportador de cloreto de sódio nos túbulos renais distais. Inicialmente, o uso desses agentes promove uma redução no volume extracelular, no retorno venoso e na resistência vascular periférica. Com a administração crônica, embora o débito cardíaco tenda a retornar aos níveis basais, a redução da resistência periférica persiste, o que contribui para o controle pressórico sustentado. No contexto das cardiopatias congênitas complexas, os tiazídicos são frequentemente associados à furosemida para tratar estados de sobrecarga hídrica refratária.

4.3.3 Antagonistas de mineralocorticoides e poupadores de potássio

A espironolactona destaca-se como o antagonista do receptor mineralocorticoide mais potente, atuando na inibição da reabsorção de sódio e na preservação dos níveis de potássio. Em adultos com cardiopatias congênitas, o uso desse fármaco está associado a uma redução de 30% na mortalidade. Além do efeito diurético, tanto a espironolactona quanto a eplerenona exercem funções protetoras ao prevenir a fibrose miocárdica e atenuar a secreção excessiva de catecolaminas. A espironolactona também melhora a função endotelial e reduz processos inflamatórios sistêmicos, embora estudos em pacientes com fisiologia de Fontan tenham mostrado resultados variados quanto ao impacto na função ventricular global. A Tabela 3 mostra os principais mecanismos e indicações das terapias diuréticas, facilitando a escolha terapêutica conforme a necessidade hemodinâmica do paciente.

Tabela 3 – Comparativo das classes de diuréticos na prática pediátrica

Classe Farmacológica	Exemplo Principal	Mecanismo de Ação	Indicação Principal
Diuréticos de Alça	Furosemida	Inibe o cotransportador Na+/K+/2Cl− na alça de Henle.	Congestão aguda, sobrecarga hídrica severa, pós-operatório.
Diuréticos Tiazídicos	Hidroclorotiazida	Inibe a reabsorção de sódio no túbulo distal.	Uso crônico, hipertensão, potencialização da furosemida.
Antagonistas de Mineralocorticoides	Espironolactona	Antagoniza a aldosterona e poupa potássio.	Insuficiência cardíaca crônica, prevenção de fibrose miocárdica.

4.4 Terapias vasodilatadoras e modulação do óxido nítrico

A descoberta de que o endotélio produz substâncias capazes de induzir o relaxamento vascular, especificamente o óxido nítrico, revolucionou o tratamento das cardiopatias congênitas associadas à hipertensão pulmonar. O óxido nítrico atua via ativação da enzima guanilato ciclase solúvel, resultando na produção de monofosfato de guanosina cíclico (cGMP), que promove a vasodilatação e exerce efeitos inotrópicos e lusitrópicos positivos no coração.

4.4.1 Antagonistas de receptores de endotelina-1

A endotelina-1 é um peptídeo com potente ação vasoconstritora, estando diretamente envolvida na fisiopatologia da hipertensão sistêmica, na progressão da doença renal crônica e no comprometimento da função pulmonar. No cenário das cardiopatias congênitas, níveis elevados dessa substância induzem o remodelamento cardíaco adverso, caracterizado pelo aumento do diâmetro atrial e da massa ventricular esquerda. Para mitigar esses efeitos deletérios, utilizam-se os antagonistas de receptores de endotelina-1 (ET-As), como a bosentana e a ambrisentana, que demonstraram resultados favoráveis na redução das alterações estruturais miocárdicas.

Esses fármacos são fundamentais para melhorar a sobrevida de pacientes adultos, particularmente aqueles que apresentam hipertensão arterial pulmonar sintomática associada a defeitos congênitos. A bosentana, um antagonista dos

receptores A e B, tem sido aplicada na redução da resistência vascular pulmonar desde 2004, apresentando um perfil farmacocinético em crianças muito semelhante ao observado em adultos saudáveis. Evidências clínicas indicam que o uso combinado de bosentana e sildenafila é capaz de otimizar a resistência vascular pulmonar e sistêmica em uma ampla faixa etária, abrangendo desde adolescentes até adultos com hipertensão pulmonar severa.

4.4.2 Inibidores da fosfodiesterase e modulação do cGMP

A enzima fosfodiesterase-5 (PDE-5) desempenha um papel crítico na sinalização vascular ao catabolizar o monofosfato de guanosina cíclico (cGMP) em seu metabólito inativo. A inibição dessa enzima resulta no acúmulo intracelular de cGMP, o que desencadeia o relaxamento da musculatura lisa vascular, a diminuição do consumo miocárdico de oxigênio e uma modulação controlada da inotropia. Estudos clínicos revelam que os inibidores da PDE-5 são benéficos na redução das taxas de hospitalização e mortalidade em pacientes adultos com fração de ejeção do ventrículo esquerdo reduzida.

Agentes como a sildenafila e a tadalafila constituem o fundamento do tratamento da hipertensão arterial pulmonar devido aos seus potentes efeitos vasodilatadores. Eles são frequentemente utilizados em associação com diuréticos para o manejo da sobrecarga ventricular direita, sendo a terapia de escolha para casos de hipertensão pulmonar resistentes ao óxido nítrico inalatório. Além disso, essa classe medicamentosa está associada ao aumento da sobrevida em pacientes com síndrome de Eisenmenger, uma complicação grave de shunts intracardíacos não corrigidos.

4.4.3 O papel vital das prostaglandinas na neonatologia

Nas cardiopatias congênitas classificadas como ducto-dependentes, a manutenção da patência do canal arterial é uma condição de sobrevivência absoluta para garantir a perfusão dos órgãos e evitar a hipóxia sistêmica. As prostaglandinas, lipídios autacoides derivados do ácido araquidônico, desempenham um papel central nesse processo inflamatório e regulatório. Desde a demonstração de sua eficácia no relaxamento do canal arterial em 1973 e sua subsequente aprovação pelo órgão regulador em 1981, as prostaglandinas tornaram-se indispensáveis na estabilização de recém-nascidos.

O tratamento é frequentemente iniciado com base no diagnóstico pré-natal ou em sinais clínicos precoces, como cianose profunda ou ausência de pulsos femorais. A administração por infusão contínua permite estabilizar a condição hemodinâmica do bebê, garantindo que ele chegue ao procedimento cirúrgico em melhores condições fisiológicas. A literatura médica reforça que a introdução precoce da terapia com prostaglandinas está diretamente correlacionada a menores taxas de morbidade e mortalidade neonatal.

4.4.4 Estimuladores da guanilato ciclase solúvel

Diferente dos inibidores da fosfodiesterase, os estimuladores da guanilato ciclase solúvel (sGC) atuam diretamente na enzima responsável pela produção de cGMP, independentemente dos níveis de óxido nítrico endógeno. Esse mecanismo promove não apenas a vasodilatação, mas também inibe processos de remodelamento vascular patológico. Os benefícios clínicos incluem a redução da resistência vascular pulmonar e a diminuição dos níveis de peptídeo natriurético cerebral (pro-BNP), um marcador importante de estresse cardíaco.

O riociguate, aprovado para uso clínico em 2013, foi originalmente desenvolvido para o tratamento de adultos com hipertensão arterial pulmonar associada a cardiopatias congênitas. Pesquisas recentes confirmam que o riociguate reduz significativamente a resistência vascular e promove um aumento no índice cardíaco, oferecendo uma alternativa terapêutica eficaz para pacientes com quadros complexos de hipertensão pulmonar associada. A Tabela 4 detalha as principais classes de vasodilatadores, seus alvos moleculares e as aplicações clínicas específicas discutidas nesta seção.

Tabela 4 – Vasodilatadores e agentes pulmonares em cardiopatias congênitas

Classe Medicamentosa	Exemplos	Mecanismo de Ação	Indicação na DCC
Antagonistas de Endotelina	Bosentana, Ambrisentana	Bloqueio dos receptores de endotelina-1.	Hipertensão arterial pulmonar (HAP) sintomática.
Inibidores da PDE-5	Sildenafila, Tadalafila	Inibição da degradação do cGMP.	Base do tratamento para HAP e síndrome de Eisenmenger.
Prostaglandinas	Alprostadil (PGE1)	Relaxamento do músculo liso do canal arterial.	Cardiopatias ducto-dependentes no período neonatal.
Estimuladores da sGC	Riociguate	Estimulação direta da produção de cGMP.	HAP associada a defeitos congênitos em adultos.

4.5 OPÇÕES FARMACOLÓGICAS ADJUVANTES E TERAPIAS COMBINADAS

Além das classes principais voltadas para o controle de volume e pressão, o tratamento das cardiopatias congênitas envolve medicamentos adjuvantes que visam o controle do ritmo cardíaco, a modulação neuro-hormonal avançada e o fechamento farmacológico de conexões fetais persistentes.

4.5.1 Inibidores do receptor da angiotensina e da neprilisina (ARNi)

A neprilisina é uma endopeptidase responsável pela degradação de diversos peptídeos vasoativos, incluindo a angiotensina II e peptídeos natriuréticos, sendo encontrada no coração, vasos e rins. A sua inibição resulta em efeitos benéficos como vasodilatação, natriurese e redução da fibrose, embora possa levar à retenção hídrica se não for balanceada. A combinação de sacubitril (inibidor da neprilisina) e valsartana (BRA) foi aprovada para o tratamento da insuficiência cardíaca sintomática com disfunção sistólica, visando aumentar os níveis de peptídeos protetores e simultaneamente bloquear os efeitos da angiotensina II.

Apesar do sucesso em adultos com insuficiência cardíaca adquirida, a aplicação dessa combinação na população pediátrica ainda é limitada por uma escassez de estudos robustos. Algumas evidências iniciais sugerem que pacientes com cardiopatias congênitas de alta complexidade podem não apresentar os mesmos benefícios observados na população geral, o que exige cautela e individualização da terapia.

4.5.2 Terapia antiarrítmica e a classificação de vaughan williams

O manejo de arritmias atriais e ventriculares é um componente essencial no cuidado de pacientes com malformações cardíacas, servindo tanto para o alívio de sintomas quanto para a profilaxia de eventos fatais. A classificação de Vaughan Williams continua sendo a base para a organização desses fármacos, tendo sido recentemente atualizada para incluir a Classe 0, representada por drogas que atuam na automaticidade sinoatrial, como a ivabradina.

- **Classe I –** compreende os bloqueadores dos canais de sódio, como a procainamida. Esses agentes são geralmente contraindicados em pacientes com cardiopatias estruturais graves, pois podem deprimir a função ventricular e aumentar o risco de eventos pró-arrítmicos, especialmente naqueles com Tetralogia de Fallot.
- **Classe II –** composta por betabloqueadores que reduzem a frequência cardíaca e aumentam o período refratário. São fundamentais no manejo de taquicardias supraventriculares e reentrantes, com recomendações específicas conforme as comorbidades do paciente: bloqueadores seletivos para asmáticos e agentes de excreção renal para aqueles com disfunção hepática.
- **Classe III –** inclui bloqueadores dos canais de potássio como a amiodarona e o sotalol. A amiodarona é altamente eficaz no controle de arritmias pós-

operatórias, mas seu uso prolongado é limitado pelo risco de toxicidade pulmonar, hepática e tireoidiana. O sotalol é uma alternativa segura para taquicardias resistentes, embora exija monitoramento rigoroso devido ao risco de aumento da mortalidade em certas populações.

- **Classe IV –** representada por bloqueadores dos canais de cálcio não diidropiridínicos, como verapamil e diltiazem, úteis no controle da frequência de arritmias supraventriculares em pacientes adultos.

4.5.3 Digoxina: o equilíbrio entre inotropismo e controle de ritmo

A digoxina, isolada em 1930, permanece como um dos fármacos mais tradicionais na cardiologia pediátrica, tendo sua indicação inicial voltada para o tratamento da insuficiência cardíaca. Atualmente, seu papel clínico foi refinado para o manejo sintomático de pacientes que apresentam fibrilação, flutter atrial e quadros congestivos persistentes. O mecanismo de ação fundamental reside na inibição da bomba de Na+/K+-ATPase no miocárdio, o que resulta em um aumento reflexo do tônus parassimpático e no bloqueio parcial dos nódulos sinoatrial e atrioventricular.

Este fármaco exerce um efeito inotrópico positivo ao elevar os níveis de cálcio intracelular, promovendo uma contração miocárdica mais eficiente, o que se traduz em melhores taxas de sobrevida para pacientes sem histórico de arritmias graves. Na vertente antiarrítmica, a digoxina é utilizada para retardar a condução em taquicardias supraventriculares dependentes do nó atrioventricular. Com os avanços no diagnóstico pré-natal, o uso transplacentário da digoxina tem sido explorado com sucesso para tratar a insuficiência cardíaca fetal em gestações com diagnóstico de malformações estruturais. No entanto, sua estreita faixa terapêutica exige monitoramento rigoroso, considerando que sua excreção é predominantemente renal.

4.5.5 Anti-inflamatórios e o fechamento do canal arterial

Desde o isolamento do salicilato na década de 1830, os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) tornaram-se onipresentes na prática médica mundial. No contexto específico da neonatologia, fármacos como a indometacina têm sido o padrão para o tratamento da persistência do canal arterial (PCA) desde os anos 1970. O ibuprofeno recebeu aprovação para a mesma finalidade em 2006, consolidando-se como uma alternativa eficaz para induzir o fechamento farmacológico desta estrutura em bebês prematuros.

A intervenção precoce com esses agentes está associada à redução de complicações graves, como hemorragias pulmonares e intraventriculares. Todavia, o uso de AINEs tradicionais pode comprometer a perfusão vascular em outros órgãos, o que levou à investigação do acetaminofeno (paracetamol) como uma opção terapêutica. Administrado por via oral ou intravenosa, o acetaminofeno apresenta uma alta taxa de sucesso no fechamento do canal arterial com um perfil de efeitos adversos significativamente menor, sendo recomendado para casos

onde o ibuprofeno é contraindicado ou em situações de falha no tratamento inicial. As principais opções farmacológicas utilizadas para induzir o fechamento do canal arterial, destacando suas indicações e perfis de segurança, são apresentadas na Tabela 5.

Tabela 5 – Comparativo de opções para o fechamento da persistência do canal arterial

Medicamento	Início do Uso na PCA	Principal Vantagem	Considerações de Segurança
Indometacina	Década de 1970	Eficácia histórica comprovada.	Risco de alteração na perfusão renal.
Ibuprofeno	2006 (Aprovação FDA)	Perfil de segurança estabelecido em prematuros.	Pode afetar a função plaquetária.
Acetaminofeno	Recente	Efeitos adversos mínimos e alta taxa de fechamento.	Indicado em contraindicações aos AINEs.

5. INTERVENÇÕES CIRÚRGICAS E PROCEDIMENTOS INVASIVOS DE ALTA PRECISÃO

A estatística de que uma em cada 120 crianças nasce com algum tipo de anomalia cardíaca reforça a necessidade de uma infraestrutura cirúrgica robusta e especializada. Embora nem todas as malformações sejam fatais, estima-se que 25% desses bebês desenvolvam formas críticas de cardiopatia congênita, exigindo intervenções imediatas para garantir a viabilidade da vida. Atualmente, o sucesso das técnicas operatórias permite que mais de 90% dos pacientes alcancem a vida adulta.

Entre os recursos tecnológicos disponíveis para o suporte de longo prazo, destacam-se os dispositivos implantáveis. O cardioversor/desfibrilador (CDI) é utilizado para monitorar o ritmo cardíaco e intervir com choques elétricos em casos de arritmias malignas. Diferente do marcapasso, que atua de forma constante para manter a frequência cardíaca estável, o desfibrilador permanece em estado de vigilância, agindo apenas quando detecta irregularidades fatais. Esses equipamentos funcionam como um sistema de ressuscitação interna, essencial para pacientes com alto risco de morte súbita.

5.1 Cateterismo cardíaco e dispositivos oclusores

O cateterismo cardíaco passou de uma ferramenta meramente diagnóstica em um método terapêutico de alta eficácia, permitindo correções estruturais sem a necessidade de cirurgias de tórax aberto. O procedimento consiste na inserção de um cateter em vasos sanguíneos periféricos, geralmente localizados na virilha, pescoço ou braços, guiando-o até o coração sob a supervisão de exames de imagem como o ultrassom e o raio-X.

Ferramentas especializadas, como oclusores feitos de malha de arame e poliéster, são posicionadas para selar comunicações anormais entre os septos. Com o passar do tempo, ocorre a integração biológica desses dispositivos, com o crescimento de tecido natural sobre as próteses. Esta técnica é considerada segura e eficaz para a restauração da patência vascular e correção de orifícios septais, utilizando cateteres modernos que dispensam modificações complexas durante o ato médico.

5.2 Terapêutica transcateter da válvula pulmonar

A substituição da válvula pulmonar por via transcateter representa um marco no tratamento de pacientes com estenose ou insuficiência valvar grave. Este método evita o trauma da cirurgia de coração aberto ao utilizar um cateter contendo uma válvula artificial que é adaptada diretamente na artéria pulmonar. A expansão de um balão inflável fixa a prótese no local adequado, restabelecendo o fluxo sanguíneo eficiente entre o ventrículo direito e os pulmões.

O sucesso deste procedimento depende de um planejamento rigoroso e de uma execução técnica precisa. É essencial realizar exames físicos e de imagem detalhados antes da intervenção, que ocorre sob anestesia endotraqueal. Durante o cateterismo, a equipe monitora as pressões intracavitárias e realiza angiografias para garantir o posicionamento milimétrico da válvula. Um critério de segurança indispensável é manter uma distância mínima de 10 mm entre o balão insuflado e a origem da artéria coronária esquerda, evitando compressões arteriais que poderiam causar infartos agudos durante o procedimento. Esta técnica permitiu o tratamento de condições antes consideradas intratáveis, como o tronco arterial complexo.

5.3 Estratégias de ablação por cateter no manejo de arritmias

A ablação por cateter se consolidou como uma intervenção de escolha para pacientes que apresentam distúrbios persistentes do ritmo cardíaco, com destaque para a fibrilação atrial. O objetivo desse procedimento é a eliminação seletiva de focos de tecido miocárdico que atuam como gatilhos ou vias de condução para estímulos elétricos anômalos nos átrios. Ao remover esses tecidos, busca-se restaurar a estabilidade elétrica do coração e prevenir a recorrência de taquiarritmias que podem comprometer a função ventricular de longo prazo.

A técnica fundamenta-se na utilização de energia térmica para criar cicatrizes controladas no miocárdio, as quais perdem a capacidade de conduzir eletricidade.

Esse processo pode ser realizado por meio de calor extremo, utilizando energia de radiofrequência, ou através do resfriamento intenso, conhecido como crioablação. Durante o ato, o paciente permanece sob sedação enquanto o cateter é guiado com precisão milimétrica por meio de sistemas de mapeamento eletroanatômico e imagens de raios-X, garantindo que apenas as áreas patológicas sejam tratadas.

O avanço constante da tecnologia aplicada aos cateteres e aos sistemas de navegação facilitou o diagnóstico precoce e a realização de intervenções cada vez mais seguras em faixas etárias menores. Graças a essa evolução, a sobrevida de pacientes com cardiopatias complexas e arritmias associadas aumentou drasticamente, permitindo que aproximadamente 90% desses indivíduos atinjam a idade adulta com uma qualidade de vida satisfatória.

5.4 Intervenções na persistência do canal arterial (PCA)

O canal arterial desempenha uma função vital durante a circulação fetal, servindo como uma ponte de comunicação entre a aorta e a artéria pulmonar para desviar o fluxo sanguíneo dos pulmões ainda não funcionais. Em condições normais, essa estrutura deve se fechar fisiologicamente até o segundo dia após o nascimento. Quando esse fechamento não ocorre em um intervalo de 72 horas, estabelece-se o diagnóstico clínico de persistência do canal arterial, uma condição que altera significativamente a dinâmica circulatória do recém-nascido.

A patência desse canal resulta em uma redistribuição do fluxo sanguíneo sistêmico, provocando um aumento indesejado do volume de sangue que retorna aos pulmões e, consequentemente, uma sobrecarga de volume no átrio e no ventrículo esquerdo. Essa instabilidade hemodinâmica é particularmente crítica em bebês prematuros ou naqueles com peso inferior a 1000g, nos quais a presença de sintomas exige uma resposta médica ou cirúrgica de urgência para evitar falência cardíaca ou danos pulmonares permanentes.

Atualmente, o fechamento dessa estrutura pode ser realizado de forma minimamente invasiva, guiado predominantemente por ecocardiografia. O uso de dispositivos oclusores, como tampões vasculares ou oclusores de dois discos, permite selar o canal de forma definitiva. Para o sucesso da intervenção, é essencial que o diâmetro do dispositivo seja compatível com a anatomia do ducto, garantindo um posicionamento estável sem obstruir a aorta descendente ou os ramos das artérias pulmonares. Em situações em que a abordagem por cateter não é viável, a técnica cirúrgica convencional, envolvendo uma pequena incisão torácica para a ligadura ou divisão do canal, continua sendo uma alternativa eficaz e segura.

5.5 Reparo da comunicação interatrial (CIA)

Na comunicação interatrial, ocorre uma falha na integridade do septo que separa os dois átrios, permitindo que o sangue oxigenado proveniente do lado esquerdo retorne ao lado direito do coração. Esse fluxo anômalo sobrecarrega a circulação pulmonar e as cavidades direitas, exigindo um planejamento terapêutico que

considere a anatomia específica do defeito. Devido à complexidade inerente ao sistema cardiovascular desses pacientes, a realização do reparo exige precauções padronizadas, incluindo o uso de profilaxia antibiótica, anestesia adequada e anticoagulação com heparina durante o procedimento.

A via de acesso preferencial para o fechamento percutâneo é a veia femoral, que permite a introdução de cateteres e fios até o coração. O uso do ecocardiograma transesofágico é fundamental para avaliar as características das bordas do defeito septal e monitorar o posicionamento do fio guia, que geralmente é ancorado na veia pulmonar superior esquerda. Um ponto crítico da técnica é o dimensionamento dinâmico por meio de balão, uma vez que os defeitos septais raramente são simétricos e podem apresentar elasticidade, o que influencia a escolha do tamanho do dispositivo oclusor.

Embora a oclusão por cateter seja a primeira escolha para muitos casos, a cirurgia de reparo direto permanece indicada para defeitos muito extensos ou com bordas insuficientes. Nesses casos, o cirurgião pode optar pelo fechamento primário com pontos ou pela aplicação de um remendo de material biológico ou sintético para recobrir a abertura, restaurando a separação completa das câmaras atriais.

5.6 Septostomia atrial por balão e o procedimento de Rashkind

O procedimento de Rashkind, ou septostomia atrial por balão, é uma intervenção paliativa vital para recém-nascidos com determinadas cardiopatias complexas, como a transposição de grandes vasos, onde a mistura de sangue entre os átrios é insuficiente para manter a oxigenação sistêmica. A técnica consiste em posicionar um cateter com um balão na ponta dentro do átrio esquerdo; após ser inflado, o balão é puxado vigorosamente em direção ao átrio direito, criando ou ampliando um orifício no septo atrial.

Esta abertura permite que o sangue rico em oxigênio alcance a circulação sistêmica, estabilizando o bebê até que uma cirurgia corretiva definitiva possa ser realizada. Em condições como a síndrome do coração esquerdo hipoplásico, onde o septo atrial pode ser excessivamente espesso e resistente à ruptura simples, técnicas avançadas podem ser empregadas. Nesses casos, utiliza-se uma agulha de punção transeptal ou um fio de radiofrequência para perfurar o septo antes da passagem e inflação do balão, garantindo o fluxo sanguíneo necessário para a sobrevivência neonatal. Na Tabela 6 são encontradas as diferenças entre as abordagens cirúrgicas e percutâneas.

Tabela 6 – Comparativo de abordagens intervencionistas em defeitos septais e ductais

Patologia	Abordagem Percutânea (Cateter)	Abordagem Cirúrgica Tradicional	Indicação de Preferência
PCA	Oclusão por tampão ou molas vasculares.	Ligadura ou divisão via toracotomia.	Primeira escolha em bebês estáveis.
CIA	Prótese oclusora de duplo disco.	Sutura direta ou uso de remendo (patch).	Depende da localização e bordas do defeito.
Rashkind	Septostomia por balão transeptal.	Raramente cirúrgica em caráter de urgência.	Emergência neonatal para oxigenação.

5.5 Implante de stent na via de saída do ventrículo direito

A reconstrução cirúrgica da artéria pulmonar, especialmente em casos de intervenções repetidas, impõe desafios técnicos significativos à equipe médica. Embora abordagens como a angioplastia com retalho de sobrevivência ou o implante percutâneo isolado possam ser empregados, a opção pelo stent intraoperatório híbrido tem demonstrado alta eficácia clínica. A maioria desses procedimentos é conduzida sob circulação extracorpórea hipotérmica, visando a proteção orgânica durante a manipulação vascular.

O planejamento rigoroso precede o ato cirúrgico, utilizando angiografia por tomografia computadorizada ou métodos convencionais para determinar com exaustividade as dimensões da estenose, o comprimento do segmento afetado e o tamanho adequado do stent e do balão de entrega. Durante a execução, o óstio e a bifurcação distal da artéria funcionam como pontos de referência fundamentais para garantir o posicionamento preciso da prótese e a desobstrução completa do fluxo.

5.7 Estratégias no manejo da coarctação da aorta

A coarctação da aorta é caracterizada pelo estreitamento patológico da luz aórtica, ocorrendo com maior frequência na zona de inserção do canal arterial, logo após a origem da artéria subclávia esquerda. Para a correção desse defeito, a abordagem transfemoral retrógrada é frequentemente selecionada, exigindo atenção minuciosa para preservar a integridade da artéria femoral durante o procedimento de reparo. Esta técnica visa a colocação de um stent que assegure um diâmetro vascular adequado para a perfusão sistêmica.

Além da intervenção por cateterismo, o arsenal cirúrgico dispõe de técnicas clássicas e eficazes. O retalho subclávio envolve uma incisão na área estreitada para expandir o vaso, enquanto a anastomose término-terminal — técnica recorrente em crianças maiores — consiste na remoção da seção estenosada seguida pela sutura direta das extremidades sadias. Em casos complexos, o uso de tubos protéticos para conectar as seções normais da aorta permite contornar a área afetada, restabelecendo a continuidade do fluxo sanguíneo.

5.9 Abordagem multidiscilinar na atresia tricúspide

A atresia tricúspide manifesta-se quando a válvula situada entre o átrio e o ventrículo direito encontra-se ausente, deformada ou excessivamente estreita, impedindo o fluxo direto de sangue para os pulmões. Esta condição resulta em cianose acentuada logo após o nascimento, uma vez que o sangue não consegue ser oxigenado de maneira satisfatória. O manejo inicial imediato envolve a administração de prostaglandinas para manter o canal arterial pérvio, garantindo uma fonte temporária de fluxo pulmonar até que a estabilização clínica permita a intervenção definitiva.

O objetivo cirúrgico final é reestruturar a circulação para que o sangue alcance os pulmões de forma livre e eficiente. Isso pode ser alcançado por meio do reparo ou substituição da válvula tricúspide deformada, ou ainda pela inserção de dispositivos que criem novos caminhos para a oxigenação sanguínea.

5.10 Procedimentos de alta complexidade na hipoplasia do coração esquerdo

A síndrome da hipoplasia do coração esquerdo representa uma das formas mais graves e potencialmente fatais de cardiopatia congênita, decorrente do desenvolvimento insuficiente das estruturas do lado esquerdo do coração. Sem intervenção imediata, a condição evolui rapidamente para o óbito neonatal. O tratamento cirúrgico é altamente complexo e visa redirecionar o fluxo sanguíneo para que a circulação sistêmica e a pulmonar operem em equilíbrio.

Dentre as técnicas empregadas, destaca-se a operação de Fontan, indicada geralmente para bebês entre quatro e seis meses de idade. Este procedimento busca redirecionar o sangue venoso proveniente da parte inferior do corpo diretamente para os pulmões, otimizando a oxigenação sem sobrecarregar o ventrículo único funcional.

5.11 Intervenção na estenose aórtica e valvoplastia

A estenose aórtica estabelece-se através do estreitamento da válvula homônima, dificultando a ejeção de sangue do ventrículo esquerdo para a aorta e para o restante do organismo. O reparo exige a observância de todas as precauções padrão de cateterismo e, em pacientes fora do período neonatal, pode ser conduzido sob sedação consciente.

A técnica de escolha envolve a abordagem transfemoral retrógrada, facilitada pelo acesso simplificado aos vasos femorais. Um detalhe técnico crucial reside no

dimensionamento do balão, que deve corresponder a 80% ou 90% do tamanho do anel valvar. Este rigor visa maximizar a abertura da válvula e reduzir o gradiente de pressão, minimizando simultaneamente o risco de induzir regurgitação aórtica iatrogênica. A tabela 7 concentra as principais intervenções e o objetivo de cada abordagem técnica no cenário das cardiopatias congênitas críticas.

Tabela 7 – Resumo de técnicas cirúrgicas e objetivos terapêuticos

Condição Clínica	Técnica Principal	Objetivo Hemodinâmico
Coarctação da Aorta	Stent ou Anastomose término-terminal	Eliminar obstrução na aorta descendente.
Atresia Tricúspide	Reparo valvar ou Shunts sistêmico-pulmonares	Garantir fluxo sanguíneo para oxigenação pulmonar.
Hipoplasia do Coração Esquerdo	Procedimento de Fontan	Redirecionar sangue venoso para os pulmões.
Estenose Aórtica	Valvoplastia por balão	Reduzir gradiente de pressão no ventrículo esquerdo.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS FUTURAS

O manejo das doenças cardíacas congênitas atravessa uma fase de amadurecimento técnico, impulsionado pela convergência entre a biologia molecular e o refinamento das intervenções invasivas. A evidência acumulada demonstra que a etiologia dessas malformações é multifatorial, exigindo que o diagnóstico genético, capaz de detectar alterações em aproximadamente 40% dos pacientes, seja integrado de forma rotineira à prática clínica para orientar tanto o prognóstico quanto o aconselhamento reprodutivo das famílias.

A evolução da terapia medicamentosa, que transita de uma aplicação empírica baseada no tratamento de adultos para protocolos pediátricos específicos, revela-se fundamental para estabilizar a hemodinâmica e melhorar a qualidade de vida a longo prazo. O uso de betabloqueadores, moduladores do sistema renina-angiotensina-aldosterona e novos agentes vasodilatadores permite reduzir a mortalidade e mitigar os efeitos do remodelamento miocárdico adverso. Paralelamente, o avanço do cateterismo intervencionista e dos procedimentos híbridos tem permitido correções estruturais definitivas com menor morbidade, garantindo que a grande maioria das crianças acometidas alcance a maturidade.

O futuro do cuidado cardiovascular pediátrico, portanto, reside na personalização do tratamento, onde a identificação precoce de mecanismos etiológicos e a inovação tecnológica na via de saída do ventrículo direito ou na septação cardíaca possibilitarão intervenções cada vez mais seguras. A consolidação de programas especializados e a integração da equipe multidisciplinar são os fundamentos necessários para enfrentar a complexidade dessas anomalias, assegurando que os avanços na ciência molecular se traduzam efetivamente em benefícios clínicos tangíveis para os pacientes e seus familiares.

REFERÊNCIAS

1. Miranovic V. The incidence of congenital heart disease: previous findings and perspectives. Srp Arh Celok Lek. 2014;142(3‑4):243–248.

2. van der Bom T, Zomer AC, Zwinderman AH, Meijboom FJ, Bouma BJ, Mulder BJ. The changing epidemiology of congenital heart disease. Nat Rev Cardiol. 2011;8(1):50–60.

3. Rohit M, Shrivastava S. Acyanotic and cyanotic congenital heart diseases. Indian J Pediatr. 201885(6):454–460.

4. Ratti C, Veronesi B, Grassi L, Bompani B. Congenital heart diseases in clinical practice. Recenti Progressi Med. 2012;103(5):213–217.

5. Garcia RU, Peddy SB. Heart disease in children. Primary Care. 2018;45(1):143–154.

6. Ilardi D, Ono KE, McCartney R, Book W, Stringer AY. Neurocognitive functioning in adults with congenital heart disease. Congenital Heart Dis. 2017;12(2):166–173.

7. Almesned S, Al-Akhfash A, Mesned AA. Social impact on families of children with complex congenital heart disease. Ann Saudi Med. 2013;33(2):140–143.

8. McLaughlin ES, Schlosser BA, Border WL. Fetal diagnostics and fetal intervention. Clin Perinatol. 2016;43(1):23–38.

9. Polito A, Piga S, Cogo PE, Corchia C, Carnielli V, Da Fre M et al. Increased morbidity and mortality in very preterm/VLBW infants with congenital heart disease. Intensive Care Med. 2013;39(6):1104–1112.

10. Ades AM, Dominguez TE, Nicolson SC, Gaynor JW, Spray TL, Wernovsky G et al.Morbidity and mortality after surgery for congenital cardiac disease in the infant born with low weight. Cardiol Young. 2010;20(1):8–17.

11. Calcagni G, Unolt M, Digilio MC, Baban A, Versacci P, Tartaglia M et al. Congenital heart disease and genetic syndromes: new insights into molecular mechanisms. Expert Rev Mol Diagn. 2017;17(9):861–870.

12. Pierpont ME, Brueckner M, Chung WK, Garg V, Lacro RV, McGuire AL et al. Genetic basis for congenital heart disease: revisited: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2018;138(21):e653–e711.

13. Chen LT, Yang TB, Wang TT, Zheng Z, Zhao LJ, Ye ZW et al. Association of single nucleotide polymorphisms of transcription factors with congenital heart diseases in the Chinese population: a meta analysis. The Chinese Journal of Contemporary Pediatrics (CJCP). 2018;20(6):490–496.

14. Su W, Zhu P, Wang R, Wu Q, Wang M, Zhang X et al. Congenital heart diseases and their association with the variant distribution features on susceptibility genes. Clin Genet. 2017;91(3):349–354.

15. McBride KL, Riley MF, Zender GA, Fitzgerald-Butt SM, Towbin JA, Belmont JW et al. NOTCH1 mutations in individuals with left ventricular outflow tract malformations reduce ligand-induced signaling. Hum Mol Genet. 2008;17(18):2886–2893.

16. Safari-Arababadi A, Behjati-Ardakani M, Kalantar SM, Jaafarinia M. Silencing mutations in JAG1 gene may play crucial roles in the pathogenesis of tetralogy of Fallot. Cell Mol Biol. 2018;64(4):103–107.

17. Behiry EG, Al-Azzouny MA, Sabry D, Behairy OG, Salem NE. Association of NKX2-5, GATA4, and TBX5 polymorphisms with congenital heart disease in Egyptian children. Mol Genet Genomic Med. 20197;(5):e612.

18. Andersen TA, Troelsen Kde L, Larsen LA. Of mice and men: molecular genetics of congenital heart disease. Cell Mol Life Sci. 2014;71(8):1327–1352.

19. Kodo K, Nishizawa T, Furutani M, Arai S, Ishihara K, Oda M et al. Genetic analysis of essential cardiac transcription factors in 256 patients with non-syndromic congenital heart defects. Circ J. 2012;76(7):1703–1711.

20. Zakariyah AF, Rajgara RF, Veinot JP, Skerjanc IS, Burgon PG. Congenital heart defect causing mutation in Nkx2.5 displays in vivo functional deficit. J Mol Cell Cardiol. 2017;105:89–98.

21. Beghetti M, Tissot C. Pulmonary arterial hypertension in congenital heart diseases. Semin Respir Crit Care Med. 2009;30(4):421–428.

22. Roberts KE, McElroy JJ, Wong WP, Yen E, Widlitz A, Barst RJ et al. BMPR2 mutations in pulmonary arterial hypertension with congenital heart disease. Eur Respir J. 2004;24(3):371–374.

23. Sylva M, van den Hoff MJ, Moorman AF. Development of the human heart. Am J Med Genet Part A. 2014;164a(6):1347–1371.

24. Schleich JM, Abdulla T, Summers R, Houyel L. An overview of cardiac morphogenesis. Arch Cardiovasc Dis. 2013;106(11):612–623.

25. Sedmera D, McQuinn T. Embryogenesis of the heart muscle. Heart Fail Clin. 2008;4(3):235–245.

26. Cowan JR, Ware SM. Genetics and genetic testing in congenital heart disease. Clin Perinatol. 2015;42(2):373–393.

27. Nicoll R. Environmental contaminants and congenital heart defects: a re-evaluation of the evidence. Int J Environ Res Pub Health. 2018;15(10):2096.

28. Liu Q, Van Bortle K, Zhang Y, Zhao MT, Zhang JZ, Geller BS et al. Disruption of mesoderm formation during cardiac differentiation due to developmental exposure to 13-cis-retinoic acid. Sci Rep. 2018;8(1):12960.

29. Cohen ED, Tian Y, Morrisey EE. Wnt signaling: an essential regulator of cardiovascular differentiation, morphogenesis and progenitor self-renewal. Development. 2008;135(5):789–798.

30. Huang JB, Liu YL, Sun PW, Lv XD, Du M, Fan XM. Molecular mechanisms of congenital heart disease. Cardiovasc Pathol. 2010;19(5):e183–e193.

31. Hoffmann AD, Yang XH, Burnicka-Turek O, Bosman JD, Ren X, Steimle JD et al. Foxf genes integrate tbx5 and hedgehog pathways in the second heart field for cardiac septation. PLoS Genet. 2014;10(10):e1004604.

32. Cowan JR, Ware SM. Genetics and genetic testing in congenital heart disease. Clin Perinatol. 2015;42:373–393.

33. Hartman RJ, Rasmussen SA, Botto LD, et al. The contribution of chromosomal abnormalities to congenital heart defects: a population-based study. Pediatr Cardiol. 2011;32:1147–1157.

34. de Soysa TY, Ranade SS, Okawa S, et al. Single-cell analysis of cardiogenesis reveals basis for organ-level developmental defects. Nature. 2019;572:120–124.

35. Mlynarski EE, Xie M, Taylor D, et al. Rare copy number variants and congenital heart defects in the 22q11.2 deletion syndrome. Hum Genet. 2016;135:273–285.

36. Pober BR. Williams-Beuren syndrome. N Engl J Med. 2010;362:239–252.

37. Favier R, Akshoomoff N, Mattson S, et al. Jacobsen syndrome: Advances in our knowledge of phenotype and genotype. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2015;169:239–250.

38. Guida V, Ferese R, Rocchetti M, et al. A variant in the carboxyl-terminus of connexin 40 alters GAP junctions and increases risk for tetralogy of Fallot. Eur J Hum Genet. 2013;21:69–75.

39. Wat MJ, Shchelochkov OA, Holder AM, et al. Chromosome 8p23.1 deletions as a cause of complex congenital heart defects and diaphragmatic hernia. Am J Med Genet. 2009;149A:1661-1677.

40. Fahed AC, Gelb BD, Seidman JG, et al. Genetics of congenital heart disease: the glass half empty. Circ Res. 2013;112:707–720.

41. Olson EN. Gene regulatory networks in the evolution and development of the heart. Science. 2006;313:1922–1927.

42. Schott JJ, Benson DW, Basson CT, et al. Congenital heart disease caused by mutations in the transcription factor NKX2-5. Science. 1998;281:108–111.

43. Stallmeyer B, Fenge H, Nowak-Göttl U, et al. Mutational spectrum in the cardiac transcription factor gene NKX2.5 (CSX) associated with congenital heart disease. Clin Genet. 2010;78:533–540.

44. Srivastava D. Genetic regulation of cardiogenesis and congenital heart disease. Annu Rev Pathol. 2006;1:199–213.

45. Chowdhury R, Ashraf H, Melanson M, et al. Mouse Model of Human Congenital Heart Disease: Progressive Atrioventricular Block Induced by a Heterozygous Nkx2-5 Homeodomain Missense Mutation. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2015;8:1255–1264.

46. Garg V, Kathiriya IS, Barnes R, et al. GATA4 mutations cause human congenital heart defects and reveal an interaction with TBX5. Nature. 2003;424:443–447.

47. Tomita-Mitchell A, Maslen CL, Morris CD, et al. GATA4 sequence variants in patients with congenital heart disease. J Med Genet. 2007;44:779–783.

48. Rajagopal SK, Ma Q, Obler D, et al. Spectrum of heart disease associated with murine and human GATA4 mutation. J Mol Cell Cardiol. 2007;43:677–685.

49. Kassab K, Hariri H, Gharibeh L, et al. GATA5 mutation homozygosity linked to a double outlet right ventricle phenotype in a Lebanese patient. Mol Genet Genomic Med. 2015;4:160–171.

50. Kodo K, Nishizawa T, Furutani M, et al. GATA6 mutations cause human cardiac outflow tract defects by disrupting semaphorin-plexin signaling. Proc Natl Acad Sci. 2009;106:13933–13938.

51. Maitra M, Koenig SN, Srivastava D, et al. Identification of GATA6 sequence variants in patients with congenital heart defects. Pediatr Res. 2010;68:281–285.

52. Gharibeh L, Komati H, Bossé Y, et al. GATA6 Regulates Aortic Valve Remodeling, and Its Haploinsufficiency Leads to Right-Left Type Bicuspid Aortic Valve. Circulation. 2018;138:1025–1038.

53. Sharma A, Wasson LK, Willcox JA, et al. GATA6 mutations in hiPSCs inform mechanisms for maldevelopment of the heart, pancreas, and diaphragm. Elife. 2020;9:53278.

54. Basson CT, Bachinsky DR, Lin RC, et al. Mutations in human TBX5 corrected cause limb and cardiac malformation in Holt-Oram syndrome. Nat Genet. 1997;15:30–35.

55. Lindsay EA, Vitelli F, Su H, et al. Tbx1 haploinsufficieny in the DiGeorge syndrome region causes aortic arch defects in mice. Nature. 2001;410:97–101.

56. Yagi H, Furutani Y, Hamada H, et al. Role of TBX1 in human del22q11.2 syndrome. Lancet. 2003;362:1366–1373.

57. Smemo S, Campos LC, Moskowitz IP, et al. Regulatory variation in a TBX5 enhancer leads to isolated congenital heart disease. Hum Mol Genet. 2012;21:3255–3263.

58. Huang RT, Wang J, Xue S, et al. TBX20 loss-of-function mutation responsible for familial tetralogy of Fallot or sporadic persistent truncus arteriosus. Int J Med Sci. 2017;14:323–332.

59. Garg V, Muth AN, Ransom JF, et al. Mutations in NOTCH1 cause aortic valve disease. Nature. 2005;437:270–274.

60. Kerstjens-Frederikse WS, van de Laar IM, Vos YJ, et al. Cardiovascular malformations caused by NOTCH1 mutations do not keep left: data on 428 probands with left-sided CHD and their families. Genet Med. 2016;18:914–923.

61. Roessler E, Ouspenskaia MV, Karkera JD, et al. Reduced NODAL signaling strength via mutation of several pathway members including FOXH1 is linked to human heart defects and holoprosencephaly. Am J Hum Genet. 2008;83:18–29.

62. Karkera JD, Lee JS, Roessler E, et al. Loss-of-function mutations in growth differentiation factor-1 (GDF1) are associated with congenital heart defects in humans. Am J Hum Genet. 2007;81:987–994.

63. Monserrat L, Hermida-Prieto M, Fernandez X, et al. Mutation in the alpha-cardiac actin gene associated with apical hypertrophic cardiomyopathy, left ventricular non-compaction, and septal defects. Eur Heart J. 2007;28:1953–1961.

64. Postma AV, van Engelen K, van de Meerakker J, et al. Mutations in the sarcomere gene MYH7 in Ebstein anomaly. Circ Cardiovasc Genet. 2011;4:43–50.

65. Zhu L, Vranckx R, Khau Van Kien P, et al. Mutations in myosin heavy chain 11 cause a syndrome associating thoracic aortic aneurysm/aortic dissection and patent ductus arteriosus. Nat Genet. 2006;38:343–349.

66. Metcalfe K, Rucka AK, Smoot L, et al. Elastin: mutational spectrum in supravalvular aortic stenosis. Eur J Hum Genet. 2000;8:955–963.

67. Micale L, Turturo MG, Fusco C, et al. Identification and characterization of seven novel mutations of elastin gene in a cohort of patients affected by supravalvular aortic stenosis. Eur J Hum Genet. 2010;18:317–323.

68. Lage K, Greenway SC, Rosenfeld JA, et al. Genetic and environmental risk factors in congenital heart disease functionally converge in protein networks driving heart development. Proc Natl Acad Sci. 2012;109:14035–14040.

69. Basu M, Zhu JY, LaHaye S, et al. Epigenetic mechanisms underlying maternal diabetes-associated risk of congenital heart disease. JCI Insight. 2017;2:95085.

70. Basu M, Garg V. Maternal hyperglycemia and fetal cardiac development: Clinical impact and underlying mechanisms. Birth Defects Res. 2018;110:1504–1516.

71. Bertaud S, Lloyd DFA, Laddie J, Razavi R. The importance of early involvement of paediatric palliative care for patients with severe congenital heart disease. Arch Dis Child. 2017;102:984–987.

72. Ahmed H, VanderPluym C. Medical management of pediatric heart failure. Cardiovasc Diagn Ther. 2021;11:323–335.

73. Gallego P, Oliver JM. Medical therapy for heart failure in adult congenital heart disease: Does it work? Heart. 2020;106:154–162.

74. Yutzey KE. Cytokinesis, beta-blockers, and congenital heart disease. N Engl J Med. 2020;382:291–293.

75. Ramakrishnan S, Ghati N, Ahuja R, Bhatt K, Sati H, Saxena A, Kothari S. Efficacy and safety of propranolol in infants with heart failure due to moderate-to-large ventricular septal defect (VSD-PHF study)—A prospective randomized trial. Ann Pediatr Cardiol. 2021;14:331–340.

76. Towbin JA. Preface: heart failure in children. Heart Fail Clin. 2010;6:xvii–xviii.

77. Srinivasan A. Propranolol: A 50-year historical perspective. Ann Indian Acad Neurol. 2019;22: 21.

78. Hyman DA, Siebert VR, Birnbaum GD, Alam M, Birnbaum Y. A Modern history RAAS inhibition and beta blockade for heart failure to underscore the non-equivalency of ACEIs and ARBs. Cardiovasc Drugs Ther. 2020;34:215–221.

79. Mittal K. Pediatric heart failure. J Pediatr Crit Care. 2020;7:147–151.

80. Price JF. Congestive heart failure in children. Pediatr Rev. 2019;40:60–70.

81. Jayaprasad N. Heart failure in children. Hear Views. 2016;17:92–99.

82. Siddiq N, Shatat IF. Antihypertensive agents: A long way to safe drug prescribing in children. Pediatr Nephrol. 2020;35:2049–2065.

83. Utamayasa A, Rahman MA, Ontoseno T. Comparison of angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEI) and angiotensin receptor blocker (ARB) for heart failure treatment in congenital heart diseases with left-to-right shunt. Indones Biomed J. 2020;12:62–68.

84. Friedberg MK, Reddy S. Right ventricular failure in congenital heart disease. Curr Opin Pediatr. 2019;31:604–610.

85. Price JF, Younan S, Cabrera AG, Denfield SW, Tunuguntla HARI, Choudhry, S, et al. Diuretic responsiveness and its prognostic significance in children with heart failure. J Card Fail. 2019;25: 941–947.

86. Hsu DT, Pearson GD. Heart failure in children part II: Diagnosis, treatment, and future directions. Circ Hear Fail. 2009;2:490–498.

87. Rapoport RM, Soleimani M. Mechanism of thiazide diuretic arterial pressure reduction: the search continues. Front Pharmacol. 2019;10:1–23.

88. Algarni A, Almutairi W, Al Qurashi A, Alshehrani E, Almrzouqi W, Alhazmi H. Uses of diuretics in heart failure: A brief review. Int J Med Dev Ctries. 2020;4:509–512.

89. Mahle WT, Wang A, Quyyumi AA, McConnell ME, Book WM. Impact of spironolactone on endothelial function in patients with single ventricle heart. Congenit Heart Dis. 2009;4:12–16.

90. Wilson C, Lee MD, McCarron JG. Acetylcholine released by endothelial cells facilitates flow-mediated dilatation. J Physiol. 2016;594:7267–7307.

91. Jankowich M, Choudhary G. Endothelin-1 levels and cardiovascular events. Trends Cardiovasc Med. 2020;30:1–8.

92. Durongpisitkul K, Chungsomprasong P, Vijarnsorn C, Chanthong P, Kanjanauthai S, Soongswang J. Improved low-risk criteria scores for combination therapy of

sildenafil and generic bosentan in patients with congenital heart disease with severe pulmonary hypertension: A prospective open label study. JRSM Cardiovasc Dis. 2021;10.

93. Andersson KE. PDE5 inhibitors – pharmacology and clinical applications 20 years after sildenafil discovery. Br J Pharmacol. 2018;175:2554–2565.

94. Cohen JL, Nees SN, Valencia GA, Rosenzweig EB, Krishnan US. Sildenafil use in children with pulmonary hypertension. J Pediatr. 2019;205:29–34.

95. Vari D, Xiao W, Behere S, Spurrier E, Tsuda T, Baffa JM. Low-dose prostaglandin E1 is safe and effective for critical congenital heart disease: Is it time to revisit the dosing guidelines? Cardiol Young. 2021;31:63–70.

96. Shivananda S, Kirsh J, Whyte HE, Muthalally K, McNamara PJ. Accuracy of clinical diagnosis and decision to commence intravenous prostaglandin E1 in neonates presenting with hypoxemia in a transport setting. J Crit Care. 2010;25:e1–174..

97. Varela DL, Teleb M, El-Mallah W. Advanced therapies for the management of adults with pulmonary arterial hypertension due to congenital heart disease: A systematic review. Open Heart. 2018;5:e000744.

98. Rosenkranz S, Ghofrani HA, Beghetti M, Ivy D, Frey R, Fritsch A, et al. Riociguat for pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. Heart. 2015;101:1792–1799.

99. Zhao R, Jiang Y. Influence of riociguat treatment on pulmonary arterial hypertension: A meta-analysis of randomized controlled trials. Herz. 2019;44:637–643.

100. Bayes-Genis A, Barallat J, Richards AM. A test in context: Neprilysin: function, inhibition, and biomarker. J Am Coll Cardiol. 2016;68:639–653.

101. Fala L. Entresto (sacubitril/valsartan): First-in-class angiotensin receptor neprilysin inhibitor FDA approved for patients with heart failure. Am Heal Drug Benefits. 2015;8:330.

102. Maurer SJ, Pujol Salvador C, Schiele S, Hager A, Ewert P, Tutarel O. Sacubitril/valsartan for heart failure in adults with complex congenital heart disease. Int J Cardiol. 2020;300:137–140.

103. Jones B, Burnand C. Antiarrhythmic drugs. Anaesth Intensive Care Med. 2021;22:319–323.

104. Contractor T, Levin V, Mandapati R. Drug therapy in adult congenital heart disease. Card Electrophysiol Clin. 2017;9:295–309.

105. Wasmer K, Eckardt L. Management of supraventricular arrhythmias in adults with congenital heart disease. Heart. 2016;102:1614–1619.

106. Moe TG, Abrich VA, Rhee EK. Atrial fibrillation in patients with congenital heart disease. J Atr Fibrillation. 2017;10:1–8.

107. Wasmer K, Eckardt L, Baumgartner H, Köbe J. Therapy of supraventricular and ventricular arrhythmias in adults with congenital heart disease—Narrative review. Cardiovasc Diagn Ther. 2021;11:550–562.

108. Hernández-Madrid A, Paul T, Abrams D, Aziz PF, Blom NA, et al. Arrhythmias in congenital heart disease: A position paper of the European Heart Rhythm Association (EHRA), Association for European Pediatric and Congenital Cardiology (AEPC), and the European Society of Cardiology (ESC)Working Group on Grown-up Congeni. Europace. 2018;20:1719–1720.

109. Patocka J, Nepovimova E, Wu W, Kuca K. Digoxin: pharmacology and toxicology—A review. Environ Toxicol Pharmacol. 2020;79:1–6.

110. Gulack BC, Laughon MM, Clark RH, Sankar MN, Hornik CP, Brian Smith P. Comparative effectiveness and safety of indomethacin versus ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus. Early Hum Dev. 2015;91:725–729.

111. Vaidya R, Wilson D, Paris Y, Madore L, Singh R. Use of acetaminophen for patent ductus arteriosus treatment: A single center experience. J Matern Neonatal Med. 2020;33:2723–2729.

112. Thakkar A, Fuentes-Rojas S, Karanja E, Ebunlomo E, Millette A, et al. Building an adult congenital heart program: Critical components and important allies. Curr Cardiol Rep. 2018;20:134.

113. Guerra F, Palmisano P, DellEra G, Ziacchi M, Ammendola E, et al. Implantable cardioverter-defibrillator programming and electrical storm: Results of the OBSERVational registry on long-term outcome of ICD patients (OBSERVO-ICD). Heart Rhythm. 2016;13:1987–1992.

114. Latson LA, Qureshi AM. Techniques for transcatheter recanalization of completely occluded vessels and pathways in patients with congenital heart disease. Ann Pediatr Cardiol. 2010;3:140–146.

115. Qureshi AM, Hill JA, Prieto LR, Arruda J, Morrison S, et al. Transcatheter recanalization of totally occluded proximal pulmonary arteries and major systemic veins in patients with congenital heart disease. Am J Cardiol. 2013;111:412–417.

116. Ghawi H, Kenny D, Hijazi ZM. Transcatheter pulmonary valve replacement. Cardiol Ther. 2012;1:5.

117. Sun R, Liu M, Lu L, Zheng Y, Zhang P. Congenital heart disease: causes, diagnosis, symptoms, and treatments. Cell Biochem Biophys. 2015;72:857–860.

118. McElhinney DB, Hellenbrand WE, Zahn EM, Jones TK, Cheatham JP, Lock JE, Vincent JA. Short- and medium-term outcomes after transcatheter pulmonary valve placement in the expanded multicenter US melody valve trial. Circulation. 2010;122(5):507–516.

119. Budts W, Roos-Hesselink J, Rädle-Hurst T, Eicken A, McDonagh TA, Lambrinou E, et al. Treatment of heart failure in adult congenital heart disease: a position paper of the Working Group of Grown-Up Congenital Heart Disease and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2016;37(18):1419–427.

120. Gillam-Krakauer M, Reese J. Diagnosis and management of patent ductus arteriosus. Neoreviews. 2018;19:e394–e402.

121. Freud LR, Tworetzky W. Fetal interventions for congenital heart disease. Curr Opin Pediatr. 2016;28:156–162.

122. Chakraborty B, Hagler D, Burkhart HM, Dearani JA. Intraoperative hybrid left pulmonary artery stenting. Ann Pediatr Cardiol. 2013;6(1):43–45.

123. Behjati-Ardakani M, Golshan M, Akhavan-Karbasi S, Hosseini SM, Behjati-Ardakani MA, Sarebanhassanabadi M. The clinical course of patients with atrial septal defects. Iran J Pediatr. 2016;26(4):e4649.

124. Faraoni D, Zurakowski D, Vo D, Goobie SM, Yuki K, Brown ML, DiNardo JA. Post-operative outcomes in children with and without congenital heart disease undergoing noncardiac surgery. J Am Coll Cardiol. 2016;67(7):793–801.

125. Gopalakrishnan A, Sasidharan B, Krishnamoorthy KM. Balloon atrial septostomy in congenital heart disease. Circ J. 2016;80(4):1050.

126. Brun H, Bugge RAB, Suther LKR, Birkeland S, Kumar R, Pelanis E, Elle OJ. Mixed reality holograms for heart surgery planning: first user experience in congenital heart disease. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2019;20(8):883–888.

127. DiLorenzo MP, Santo A, Rome JJ, Zhang H, Faerber JA, Mercer-Rosa L, Hopper RK. Pulmonary vein stenosis: outcomes in children with congenital heart disease and prematurity. Semin Thorac Cardiovasc Surg. 2019;31(2):266–273.

CAPÍTULO 20

ARTIGO DE REVISÃO

FENOTIPAGEM E INVESTIGAÇÃO SISTEMÁTICA DAS ETIOLOGIAS ENDÓCRINAS NA HIPERTENSÃO ARTERIAL: DA TRIAGEM BIOQUÍMICA À TERAPIA DE PRECISÃO

Autor Principal

Ivy Sales de Toledo

Coautores

Armando Elias Chamma

Tibério José Lopes de Alencar

Armando Pereira Martins Filho

Gisela Correa Lara

Otávio Tenorio de Farias

Ney Carter do Carmo Borges Junior

Resumo A investigação sistemática das etiologias endócrinas na hipertensão arterial sistêmica (HAS) representa um marco na transição da medicina empírica para a fenotipagem de precisão, permitindo identificar causas secundárias em até 15% dos pacientes. O hiperaldosteronismo primário (HAP) destaca-se como a causa mais prevalente, atingindo cerca de 20% dos indivíduos com hipertensão resistente, e caracteriza-se pela secreção autônoma de aldosterona, que independe dos mecanismos reguladores do sistema renina-angiotensina. Esse excesso hormonal promove retenção hídrica, hipocalemia em casos selecionados e danos cardiovasculares desproporcionais. O rastreio principal se refere à relação aldosterona-renina (ARR), cuja interpretação exige rigor técnico para reduzir interferências medicamentosas frequentes de anti-hipertensivos comuns, como betabloqueadores e diuréticos, que podem gerar resultados falsamente positivos ou negativos. A precisão diagnóstica evolui da tomografia computadorizada inicial — que apresenta limitações ao não diferenciar adenomas funcionantes de incidentalomas em pacientes acima de 40 anos — para o cateterismo de veias adrenais, consolidado como referência para lateralizar a secreção e guiar a conduta cirúrgica curativa. No espectro dos tumores cromafins, os feocromocitomas e paragangliomas (PPGL) exigem vigilância devido ao risco de crises hipertensivas fatais, sendo diagnosticados pela mensuração de metanefrinas plasmáticas ou urinárias com alta sensibilidade e validados por uma revolução genética que identifica mutações germinativas em até 40% dos casos. A síndrome de Cushing também contribui para a resistência vascular através da saturação da enzima 11β-HSD2 pelo excesso de cortisol, o que ativa receptores mineralocorticoides e mimetiza a ação da aldosterona. O futuro desse manejo aponta para a imagem funcional não invasiva, como o PET-CT utilizando o radiotraçador metomidato, que mapeia a atividade enzimática *in vivo* e promete revolucionar a localização de focos

secretórios ocultos. A transição para um modelo de cuidado integrado e multidisciplinar interrompe o ciclo de polifarmácia e dano orgânico acelerado, oferecendo a oportunidade vital de resolução definitiva da causa base da elevação tensional.

Palavras-chave: Hipertensão secundária; Hiperaldosteronismo primário; Feocromocitoma; Paraganglioma; Aldosterona.

1. A CARGA DA HIPERTENSÃO SECUNDÁRIA E O DESAFIO ENDÓCRINO

A hipertensão arterial (HA) exerce um alto impacto na saúde pública, sendo responsável por milhões de óbitos anuais e uma carga expressiva de anos de vida perdidos ajustados por incapacidade (DALYs). Aproximadamente 30 a 40% da população adulta mundial é afetada por níveis pressóricos elevados, uma proporção que apresenta uma trajetória ascendente correlacionada ao envelhecimento populacional. No espectro clínico da HA, as formas secundárias surgem como um desafio de precisão diagnóstica, sendo as causas renovasculares, as nefropatias parenquimatosas e os distúrbios adrenais as etiologias mais frequentes.

O interesse clínico nas causas endócrinas reside na potencialidade de resolução definitiva do quadro hipertensivo ou, ao menos, na implementação de uma terapia farmacológica dirigida. O hiperaldosteronismo primário (HAP) destaca-se como a causa mais comum de HA secundária, podendo estar presente em até 10% de todos os hipertensos. Por outro lado, condições como a síndrome de Cushing e os feocromocitomas e paragangliomas (PPGL) são consideravelmente mais raras, afetando menos de 0,5% dos pacientes. A vigilância constante por parte do profissional é essencial, considerando que o diagnóstico tardio perpetua o descontrole tensional e agrava o dano em órgãos-alvo.

2. DEFINIÇÃO E DINÂMICA EPIDEMIOLÓGICA DO HIPERALDOSTERONISMO PRIMÁRIO

O hiperaldosteronismo primário (HAP) é definido fisiopatologicamente por uma secreção autônoma e inadequada de aldosterona, que opera de forma independente da ingestão de sódio, da calemia e dos mecanismos reguladores do sistema renina-angiotensina. Esta hipersecreção hormonal desencadeia uma cascata de eventos que inclui a retenção de sódio e água, a expansão do volume extracelular, o aumento da excreção renal de potássio e, em casos mais acentuados, o desenvolvimento de hipocalemia.

A prevalência estimada de 10% apresenta variações significativas na literatura, refletindo diferenças nos critérios diagnósticos e nos perfis populacionais estudados. Em centros de referência, a proporção de pacientes diagnosticados com HAP pode variar entre 10 e 18%, enquanto na atenção primária esse índice

situa-se em torno de 5,9%. Considera-se que a prevalência do HAP aumenta progressivamente com a gravidade da hipertensão, atingindo aproximadamente 20% em coortes de pacientes com hipertensão arterial resistente. Além disso, acredita-se que os números atuais estejam subestimados devido à complexidade inerente ao processo diagnóstico e à subjetividade na definição de pontos de corte biológicos.

3. ESTRATÉGIAS DE RASTREIO: QUEM DEVE SER INVESTIGADO?

De acordo com as diretrizes europeias e francesas, a investigação para HAP deve ser fundamentada em critérios clínicos, biológicos e radiológicos específicos. A triagem sistemática é recomendada nas seguintes condições:

- **Hipertensão resistente –** definida pela persistência de PAS ≥ 140 mmHg ou PAD ≥ 90 mmHg mesmo com o uso de três classes de anti-hipertensivos em doses otimizadas, incluindo diuréticos, bloqueadores do SRA e bloqueadores dos canais de cálcio;
- **Hipertensão de grau 3 –** níveis de PAS ≥ 180 mmHg ou PAD ≥ 110 mmHg;
- **Hipertensão de grau 2 –** especialmente em casos de refratariedade ao tratamento inicial;
- **Início precoce –** hipertensão diagnosticada antes dos 40 anos de idade;
- **Distúrbios eletrolíticos –** presença de hipocalemia, seja ela espontânea ou induzida por diuréticos;
- **Achados radiológicos –** presença de incidentaloma adrenal;
- **Histórico e complicações –** antecedentes familiares de hipertensão, fibrilação atrial sem causa estrutural óbvia, acidente vascular cerebral (AVC) precoce ou danos renais/cardiovasculares desproporcionais à gravidade da HA.

MITOS NO DIAGNÓSTICO DO HAP

Um erro comum na prática clínica é descartar o HAP baseando-se apenas na calemia normal ou na ausência de nódulos adrenais em exames de imagem convencionais. Dados demonstram que cerca de **60% dos pacientes com HAP são normocalêmicos** e que até **50% dos pacientes confirmados apresentam glândulas adrenais morfologicamente normais** na tomografia computadorizada. Portanto, o rastreio bioquímico deve ser priorizado mesmo diante de exames de imagem e eletrólitos inicialmente tranquilos.

4. COMPARAÇÃO DAS CAUSAS ENDÓCRINAS COMUNS DE HAS

A tabela abaixo resume as principais características das etiologias endócrinas.

Condição	Prevalência Estimada	Mecanismo Primário	Características Clínicas Sugestivas
Hiperaldosteronismo Primário (HAP)	~10%	Secreção autônoma de aldosterona	HA resistente, hipocalemia (40%), FA, incidentaloma adrenal.
Feocromocitoma e Paraganglioma (PPGL)	<0,5%	Hipersecreção de catecolaminas	Tríade clássica (cefaleia, sudorese, palpitação), HA paroxística.
Síndrome de Cushing	<0,5%	Hipercortisolismo endógeno	Obesidade central, estrias púrpuras, fraqueza muscular, diabetes.
Acromegalia	Rara	Excesso de GH / IGF-1	Prognatismo, crescimento de extremidades, face retangular.

5. A RELAÇÃO ALDOSTERONA-RENINA (ARR)

O diagnóstico laboratorial do hiperaldosteronismo primário (HAP) fundamenta-se na demonstração da secreção autônoma de aldosterona, que ocorre concomitantemente à supressão da atividade da renina plasmática. A ferramenta de triagem amplamente aceita é a relação aldosterona-renina (ARR). Este parâmetro é superior à mensuração isolada da calemia ou da aldosterona, pois integra as duas variáveis do eixo hormonal, permitindo identificar casos de secreção inapropriada mesmo quando os níveis absolutos de aldosterona situam-se dentro da faixa de normalidade estatística.

A sensibilidade da ARR é elevada, mas a sua interpretação exige um rigor metodológico extremo. A coleta deve ser realizada preferencialmente pela manhã, após o paciente estar de pé por pelo menos duas horas e sentado por 5 a 15 minutos. É importante que os níveis de potássio sérico estejam normalizados antes da coleta, uma vez que a hipocalemia exerce um efeito inibitório direto sobre a secreção de aldosterona pela zona glomerulosa da adrenal, o que pode resultar em falsos-negativos (ARR artificialmente baixa). Além disso, a ingestão de sódio deve

ser normossódica, evitando restrições que poderiam estimular a renina e mascarar a autonomia da aldosterona.

6. IMPACTO DOS MEDICAMENTOS NO EIXO RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA

Um dos maiores obstáculos à precisão diagnóstica no rastreio das causas endócrinas é a interferência de medicamentos anti-hipertensivos comuns sobre os níveis de renina e aldosterona. Quase todas as classes farmacológicas utilizadas no manejo da hipertensão arterial (HA) exercem algum efeito modulador sobre o eixo neuro-hormonal, podendo elevar ou suprimir artificialmente os componentes da ARR.

Os betabloqueadores, por exemplo, inibem a liberação de renina mediada pelos receptores beta-1 nas células justaglomerulares, o que pode elevar a relação ARR e gerar resultados falsamente positivos. Os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), os bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA) e os diuréticos tiazídicos, por sua vez, estimulam a produção de renina através da redução da pressão de perfusão renal ou da depleção de volume, o que tende a reduzir a ARR, podendo gerar resultados falsamente negativos em pacientes com HAP leve. O desafio clínico reside na necessidade de equilibrar a segurança cardiovascular do paciente com a necessidade de um *washout* para garantir a fidedignidade dos testes bioquímicos.

MANEJO FARMACOLÓGICO PRÉ-DIAGNÓSTICO

Em pacientes com hipertensão severa, a suspensão total da medicação para a realização do rastreio é frequentemente inviável e perigosa. A estratégia recomendada consiste na substituição de drogas interferentes por agentes de impacto mínimo sobre o eixo renina-aldosterona, como os **bloqueadores dos canais de cálcio di-hidropiridínicos (ex: anlodipina)** e os **alfa-bloqueadores (ex: doxazosina)**. Os antagonistas de receptores mineralocorticoides (espironolactona e eplerenona) devem ser obrigatoriamente suspensos por, no mínimo, **4 a 6 semanas** antes da coleta, dada a sua interferência direta e prolongada na dinâmica da aldosterona.

7. PROTOCOLOS DINÂMICOS E TESTES DE CONFIRMAÇÃO

Quando o rastreio inicial por meio da ARR resulta em valores suspeitos ou inconclusivos, a confirmação diagnóstica do HAP exige a realização de testes dinâmicos de supressão. Estes testes visam demonstrar que a secreção de aldosterona permanece elevada mesmo diante de estímulos que deveriam fisiologicamente suprimir a sua produção, como a expansão aguda ou crônica do volume intravascular.

Os dois protocolos mais validados são o teste de infusão salina intravenosa e o teste de supressão com fludrocortisona. No teste de infusão salina, o paciente recebe 2 litros de solução fisiológica 0,9% ao longo de 4 horas. Em indivíduos normais, a expansão de volume suprime os níveis de aldosterona plasmática para valores inferiores a 5 ng/dL. Níveis acima de 10 ng/dL após a infusão são altamente sugestivos de autonomia secretória. Já o teste da fludrocortisona, considerado por muitos como referência, envolve a administração do corticoide associada a uma dieta rica em sódio por 4 dias, exigindo monitoração rigorosa do potássio e da pressão arterial em ambiente hospitalar ou ambulatorial A tabela 2 reforça o impacto das principais classes anti-hipertensivas nos parâmetros bioquímicos do HAP especializado.

Tabela 2 – Interferência medicamentosa nos níveis de renina e aldosterona

Classe Medicamentosa	Efeito na Renina	Efeito na Aldosterona	Impacto na ARR (Razão)	Efeito no Diagnóstico
Betabloqueadores	Queda acentuada	Queda leve	Elevação	Falso-Positivo
IECA / BRA	Elevação	Queda	Queda	Falso-Negativo
Diuréticos Tiazídicos	Elevação	Variável	Queda	Falso-Negativo
Bloq. Canais de Cálcio	Elevação leve	Queda leve	Queda/Neutro	Mínimo
Antag. Aldosterona	Elevação	Elevação (rebote)	Queda	Falso-Negativo
Alfabloqueadores	Neutro	Neutro	Neutro	Nenhum (Ideal)

8. IMAGEM ADRENAL

Uma vez confirmado o diagnóstico bioquímico de hiperaldosteronismo primário (HAP), o próximo passo consiste na diferenciação entre as duas formas principais da doença: o adenoma produtor de aldosterona (unilateral e passível de cura

cirúrgica) e a hiperplasia adrenal bilateral (que exige tratamento farmacológico crônico). A tomografia computadorizada (TC) de alta resolução, com cortes finos (< 3 mm) e foco nas glândulas adrenais, é o exame de imagem inicial de escolha. A TC permite identificar nódulos macroscópicos, avaliar a morfologia das glândulas e descartar carcinomas adrenocorticais, que embora raros, apresentam um prognóstico reservado e exigem intervenção imediata.

A TC, no entanto, apresenta limitações intrínsecas significativas na distinção entre adenomas e hiperplasias. Pequenos adenomas produtores de aldosterona (muitas vezes menores que 1 cm) podem ser facilmente perdidos ou interpretados como glândulas normais. Por outro lado, com o envelhecimento populacional, a prevalência de incidentalomas adrenais não funcionantes aumenta, o que pode levar à identificação errônea de um nódulo inativo como a causa do HAP em um paciente que, na verdade, possui hiperplasia bilateral. Portanto, a anatomia revelada pela TC nem sempre corresponde à fisiologia secretória, tornando arriscada a decisão cirúrgica baseada exclusivamente em critérios radiológicos, especialmente em pacientes com mais de 35 a 40 anos.

9. CATETERISMO DE VEIAS ADRENAIS

Diante das incertezas da imagem convencional, o cateterismo de veias adrenais (AVS) consolida-se como o procedimento definitivo para a lateralização da secreção de aldosterona. O AVS consiste na coleta seletiva de sangue das veias adrenais direita e esquerda, simultaneamente à coleta de sangue periférico, para a dosagem de aldosterona e cortisol (utilizado como marcador de sucesso da cateterização). A comparação entre as razões aldosterona/cortisol de ambos os lados permite determinar se a produção hormonal é predominantemente unilateral ou bilateral.

A execução do AVS é tecnicamente exigente, dada a anatomia variável e o pequeno calibre das veias adrenais, particularmente a veia adrenal direita, que desemboca diretamente na veia cava inferior. Apesar da complexidade, o AVS é o único método capaz de evitar adrenalectomias desnecessárias em pacientes com hiperplasia bilateral ou garantir a cura em pacientes com adenomas ocultos à tomografia. O uso de estimulação com ACTH durante o procedimento é controverso, mas pode auxiliar na minimização da interferência do estresse e na amplificação do gradiente de cortisol, facilitando a interpretação dos resultados em centros de alta experiência.

A ARMADILHA DO INCIDENTALOMA ADRENAL

Em pacientes hipertensos com mais de 40 anos, a probabilidade de encontrar um nódulo adrenal não funcionante (incidentaloma) em uma TC realizada por qualquer outro motivo é de cerca de 4% a 7%. Se esse paciente também tiver HAP por hiperplasia bilateral, o profissional pode ser induzido a remover a adrenal que contém o nódulo visível, sem que isso resolva o hipercortisolismo ou a hipertensão. Por esse motivo, o **AVS é mandatório em pacientes com indicação cirúrgica**, a menos que o paciente seja jovem (< 35 anos) com um adenoma clássico unilateral e hipocalemia grave.

10. PET-CT COM METOMIDATO E MEDICINA NUCLEAR

As limitações da TC e a natureza invasiva do AVS impulsionaram o desenvolvimento de técnicas de imagem funcional mais precisas. O PET-CT utilizando radiotraçadores específicos, como o 11C-metomidato, surge como uma alternativa promissora. O metomidato é um potente inibidor das enzimas 11β-hidroxilase (CYP11B1) e aldosterona sintase (CYP11B2), apresentando alta afinidade pelo córtex adrenal. Quando utilizado com supressão prévia de dexametasona (para diminuir a captação relacionada ao cortisol), o 11C-metomidato PET-CT permite visualizar diretamente focos de produção excessiva de aldosterona.

Esta modalidade de medicina nuclear oferece a vantagem de ser não invasiva e capaz de identificar microadenomas que escapam à detecção pela TC convencional. Embora sua disponibilidade ainda seja restrita a grandes centros de pesquisa e o custo permaneça elevado, o PET-CT funcional representa o futuro da fenotipagem do HAP. A capacidade de mapear a atividade enzimática *in vivo* promete revolucionar o manejo terapêutico, permitindo uma seleção de pacientes para cirurgia com uma precisão anteriormente inalcançável sem a necessidade de cateterismo venoso. As vantagens e limitações dos métodos utilizados para diferenciar os subtipos de HAP são encontradas na Tabela 3.

Tabela 3 – Comparativo das modalidades de localização no HAP

Método de Localização	Sensibilidade / Especificidade	Vantagens Principais	Limitações e Riscos
TC de Adrenais	Moderada para adenomas > 1cm.	Amplamente disponível; não invasiva; avalia anatomia.	Não diferencia adenomas de incidentalomas; falha em microadenomas.

Método de Localização	Sensibilidade / Especificidade	Vantagens Principais	Limitações e Riscos
RM de Adrenais	Similar à Tomografia.	Sem radiação ionizante; melhor para diferenciar tecidos.	Custo elevado; sem benefício funcional sobre a TC.
Cateterismo (AVS)	Padrão-ouro (> 90%).	Define lateralização funcional; guia a cirurgia.	Invasivo; tecnicamente difícil; risco de rotura venosa (raro).
PET-CT Metomidato	Alta em estudos iniciais.	Funcional e não invasivo; identifica microadenomas.	Baixa disponibilidade; meia-vida curta do isótopo (11C).
Cintilografia NP-59	Baixa a Moderada.	Histórico de uso funcional.	Exige supressão longa; baixa resolução espacial; pouco utilizada hoje.

11. FEOCROMOCITOMAS E PARAGANGLIOMAS (PPGL)

Embora representem uma fração reduzida das causas de hipertensão arterial (menos de 0,5%), os feocromocitomas e paragangliomas (PPGL) possuem uma relevância clínica desproporcional à sua prevalência, devido ao elevado risco de crises hipertensivas fatais e à forte associação com síndromes genéticas hereditárias. Estas neoplasias se originam das células cromafins da medula adrenal (feocromocitomas) ou dos gânglios simpáticos e parassimpáticos extra-adrenais (paragangliomas). A marca fisiopatológica destes tumores é a secreção excessiva e, frequentemente, episódica de catecolaminas — norepinefrina, epinefrina e, mais raramente, dopamina.

A hipersecreção de catecolaminas induz um estado de hiperestimulação dos receptores adrenérgicos alfa e beta em todo o organismo. A ativação dos receptores alfa-1 nas arteríolas promove uma vasoconstrição periférica intensa, resultando em hipertensão severa, que pode ser paroxística ou sustentada. Simultaneamente, a estimulação dos receptores beta-1 cardíacos eleva a frequência cardíaca e a contratilidade miocárdica, predispondo a arritmias e cardiomiopatia induzida por catecolaminas. Clinicamente, esta tempestade neuro-hormonal se manifesta através da tríade clássica de cefaleia súbita, sudorese profusa e palpitações, frequentemente acompanhada de ansiedade extrema e palidez cutânea.

12. METANEFRINAS E O DIAGNÓSTICO DE PRECISÃO

O diagnóstico bioquímico dos PPGL evoluiu significativamente com a substituição da dosagem de catecolaminas urinárias pela mensuração das metanefrinas (normetanefrina e metanefrina). As catecolaminas possuem uma meia-vida extremamente curta e a sua secreção pelos tumores é intermitente, o que limita a sensibilidade dos testes. As metanefrinas, por sua vez, são produzidas continuamente dentro das células tumorais através da enzima catecol-O-metiltransferase (COMT), independentemente da libertação exocitótica das catecolaminas na circulação.

A dosagem de metanefrinas plasmáticas livres ou urinárias de 24 horas apresenta uma sensibilidade próxima de 98%, tornando-as a ferramenta de triagem eleita. Valores superiores a três vezes o limite superior da normalidade são altamente sugestivos de PPGL, enquanto valores normais praticamente excluem o diagnóstico, exceto em tumores muito pequenos ou exclusivamente produtores de dopamina. É fundamental, no entanto, estar atento a fatores que podem elevar falsamente as metanefrinas, como o uso de antidepressivos tricíclicos, inibidores da recaptação de serotonina, ou o estresse físico severo no momento da coleta, exigindo, por vezes, a repetição do exame sob condições estritamente controladas.

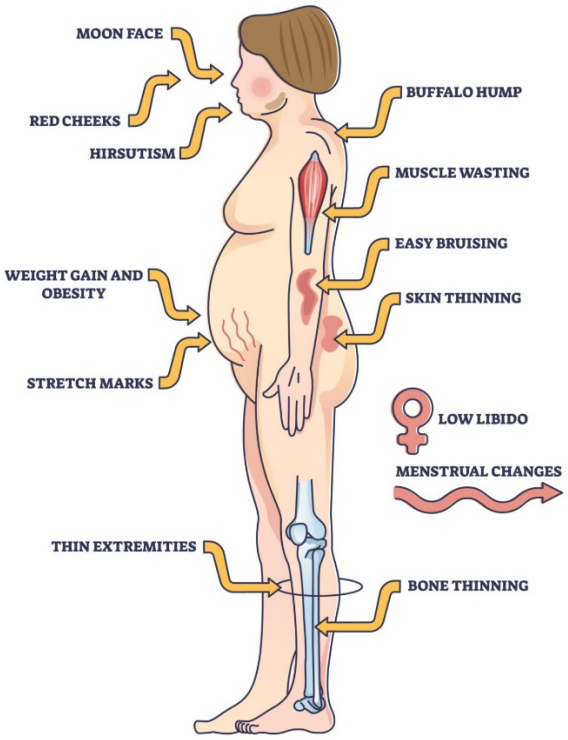
A REGRA DOS 10% E A REVOLUÇÃO GENÉTICA

Historicamente, os feocromocitomas eram conhecidos pela "Regra dos 10": 10% bilaterais, 10% extra-adrenais e 10% malignos. No entanto, avanços na genômica revelaram que até **40% dos PPGL são decorrentes de mutações germinativas** em genes como SDHx, VHL, RET e NF1. Portanto, recomenda-se atualmente que **todo paciente com diagnóstico de PPGL seja encaminhado para aconselhamento e teste genético**, independentemente da idade ou histórico familiar, visando o rastreio precoce de familiares e a monitoração de outros tumores associados.

13. SÍNDROME DE CUSHING E O HIPERCORTISOLISMO

A síndrome de Cushing, caracterizada pela exposição crônica a níveis excessivos de glicocorticoides, apresenta a hipertensão arterial como uma das suas manifestações mais frequentes (presente em mais de 80% dos casos). O hipercortisolismo eleva a pressão arterial através de múltiplos mecanismos sinérgicos. Primeiramente, o cortisol em altas concentrações satura a enzima 11β-hidroxiesteroide desidrogenase tipo 2 (11β-HSD2) renal, que normalmente inativa o cortisol em cortisona. Quando saturada, o cortisol livre passa a ligar-se e a ativar os receptores mineralocorticoides, mimetizando a ação da aldosterona e promovendo retenção hídrica e de sódio.

Figura 1 – Sinais caracteristicos da síndrome de Cushing



Além do efeito mineralocorticoide, os glicocorticoides aumentam a sensibilidade vascular a agentes pressores endógenos, como as catecolaminas e a angiotensina II, enquanto inibem sistemas vasodilatadores, como a via do óxido nítrico. Clinicamente, o hipercortisolismo deve ser investigado em hipertensos que apresentem o fenótipo clássico: obesidade centrípeta, face em lua cheia, giba dorsal, estrias purpúreas largas (> 1 cm) e fraqueza muscular proximal. O rastreio inicial é realizado através do teste de supressão com dose baixa de dexametasona (1 mg), dosagem de cortisol livre urinário ou cortisol salivar noturno, sendo a confirmação essencial para reverter o risco cardiovascular acelerado destes pacientes. A Tabela 4 resume os protocolos de investigação para PPGL e Síndrome de Cushing

Tabela 4 – Marcadores diagnósticos e imagem nas causas endócrinas raras

Condição	Teste de Triagem (Bioquímico)	Teste Confirmatório	Exame de Localização (Imagem)
PPGL	Metanefrinas plasmáticas ou urinárias.	Teste de supressão com clonidina (se necessário).	TC/RM de abdômen e pelve; MIBG; PET-CT DOTA.

Condição	Teste de Triagem (Bioquímico)	Teste Confirmatório	Exame de Localização (Imagem)
Síndrome de Cushing	Supressão com 1mg dexametasona; cortisol salivar.	Cortisol urinário 24h; supressão com dose alta.	RM de hipófise; TC de adrenais; cateterismo de seio petroso.
Acromegalia	Dosagem de IGF-1 sérico.	Teste de tolerância à glicose (TOTG) com GH.	RM de sela túrcica.
Hiperparatiroidismo	Cálcio sérico e PTH.	Cálcio urinário; PTH elevado com Ca alto.	Cintilografia de paratireoide (sestamibi).

14. ACROMEGALIA E DISTÚRBIOS TIREOIDIANOS

Embora menos frequentes como causas isoladas de hipertensão arterial resistente, a acromegalia e as disfunções tireoidianas exercem efeitos moduladores importantes sobre a hemodinâmica sistêmica. Na acromegalia, o excesso de hormônio do crescimento (GH) e do fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1) promove a expansão do volume plasmático através da estimulação direta dos transportadores de sódio no túbulo distal renal. Além disso, o GH induz hipertrofia cardíaca e vascular, aumentando a rigidez arterial. O rastreio é indicado apenas na presença de sinais clínicos característicos, como o crescimento de extremidades e mudanças na fisionomia facial.

Quanto à tireoide, tanto o hipertireoidismo quanto o hipotireoidismo podem resultar em elevação tensional, mas por vias distintas. O hipertireoidismo aumenta a frequência cardíaca e o débito cardíaco (hipertensão sistólica), reduzindo a resistência vascular periférica. Já o hipotireoidismo promove um aumento da resistência vascular e rigidez arterial (hipertensão diastólica). O hiperparatireoidismo primário, associado à hipercalcemia, também é citado como causa de HAS, possivelmente devido ao efeito direto do cálcio no tônus da musculatura lisa vascular. Em todos estes casos, o rastreio deve seguir os critérios habituais da população geral, a menos que haja uma suspeita clínica específica.

15. A INTEGRAÇÃO DO CUIDADO ENDOCRINO-METABÓLICO

A investigação das causas endócrinas da hipertensão arterial representa o auge da personalização do cuidado clínico. Ao transitar da abordagem empírica para a

fenotipagem bioquímica e funcional, o profissional abre a possibilidade não apenas de controle, mas de cura para uma parcela significativa de pacientes que, de outra forma, estariam condenados à polifarmácia e às complicações de longo prazo. O sucesso nesta jornada exige um alto índice de suspeição, o rigor na interpretação dos testes laboratoriais — respeitando as interferências medicamentosas — e a utilização estratégica de exames de imagem e procedimentos invasivos como o AVS.

O diagnóstico de uma causa endócrina, como o hiperaldosteronismo primário ou o feocromocitoma, deve ser encarado como uma oportunidade única para interromper o dano em órgãos-alvo e reduzir o risco cardiovascular global de forma definitiva. A colaboração multidisciplinar entre cardiologistas, endocrinologistas e radiologistas intervencionistas é a base de uma medicina de precisão que transforma o prognóstico do paciente hipertenso, garantindo longevidade e qualidade de vida através da resolução da causa base da elevação tensional.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Global report on hypertension: the race against a silent killer. Geneva: WHO; 2023.
2. NCD Risk Factor Collaboration. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. Lancet. 2017;389(10064):37-55.
3. Rossi GP, Bernini G, Caliumi C, et al. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients. J Am Coll Cardiol. 2006;48(11):2293-300.
4. Käyser S, Dekkers T, Groenewoud HJ, et al. Study on the Prevalence of Primary Aldosteronism in Primary Care (SPAPY): a multicentre observational study in the Netherlands. Neth J Med. 2014;72(3):125-32.
5. Douma S, Petidis K, Doumas M, et al. Prevalence of primary hyperaldosteronism in resistant hypertension: a retrospective observational study. Lancet. 2008;371(9628):1921-6.
6. Funder JW, Carey RM, Mantero F, et al. The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2016;101(5):1889-916.
7. Amar L, Baguet JP, Bardet S, et al. SFE/SFHTA/AFCE consensus on primary aldosteronism, part 2: First-line screening and confirmatory tests. Ann Endocrinol (Paris). 2016;77(3):187-91.
8. Milliez P, Girerd X, Plouin PF, et al. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. J Am Coll Cardiol. 2005;45(8):1243-8.

9. Savard S, Amar L, Plouin PF, Steichen O. Cardiovascular complications associated with primary aldosteronism: a controlled cross-sectional study. Hypertension. 2013;62(2):331-6.

10. Monticone S, Burrello J, Tizzani D, et al. Prevalence and Clinical Profile of Primary Aldosteronism Among 1672 Patients With Hypertension: The PADOVA Study. J Clin Endocrinol Metab. 2017;102(3):911-20.

11. Brown JM, Robinson-Cohen C, Luque-Coqui M, et al. The Spectrum of Subclinical Primary Aldosteronism and Incident Hypertension: A Cohort Study. Ann Intern Med. 2017;167(9):630-41.

12. Young WF Jr. Primary aldosteronism: renaissance of a common cause of secondary hypertension. BMJ. 2010;340:c10.

13. Nwariaku FE, Miller BS, Auchus R, et al. Primary aldosteronism: contemporary management. Curr Probl Surg. 2011;48(12):844-93.

14. Kempers MJ, Lenders JW, van Onna M, et al. Computed tomography scan for lateralization of aldosterone production in primary aldosteronism: is it still necessary? Hypertension. 2009;54(1):77-82.

15. Williams TA, Reincke M. Management of primary aldosteronism: the role of adrenal venous sampling. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2017;24(3):208-16.

16. Dekkers T, Prejbisz A, Koolstra JJ, et al. Adrenal venous sampling versus CT scan to determine treatment in primary aldosteronism (SPARTACUS): a randomised clinical trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2016;4(9):739-46.

17. Rossi GP, Auchus RJ, Brown M, et al. An expert consensus statement on use of adrenal venous sampling for the subtyping of primary aldosteronism. Hypertension. 2014;63(1):151-60.

18. Heinze B, Fuss CT, Mulatero P, et al. Targeted treatment of primary aldosteronism with [11C]metomidate PET-CT: a proof-of-concept study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2018;6(12):928-31.

19. Burton TJ, Mackenzie IS, Balan K, et al. Evaluation of the sensitivity and specificity of (11)C-metomidate PET/CT for lateralizing aldosterone secretion in primary aldosteronism. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97(1):100-9.

20. Lenders JWM, Duh QY, Eisenhofer G, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99(6):1915-42.

21. Plouin PF, Amar L, Dekkers OM, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline for long-term follow-up of patients operated on for a phaeochromocytoma or a paraganglioma. Eur J Endocrinol. 2016;174(5):G1-G10.

22. Eisenhofer G, Lenders JWM, Linehan WM, et al. Plasma normetanephrine and metanephrine for detecting pheochromocytoma in von Hippel-Lindau disease and multiple endocrine neoplasia type 2. N Engl J Med. 1999;340(24):1872-80.

23. Raber W, Raffesberg W, Kmen E, et al. Pheochromocytoma with normal urinary catecholamines and metanephrines. Endocrine. 2003;22(3):215-9.

24. Unger N, Pitt C, Schmidt IL, et al. Diagnostic value of various biochemical parameters for the diagnosis of pheochromocytoma in patients with adrenal mass. Eur J Endocrinol. 2006;154(3):409-17.

25. Boyle JG, Davidson DF, Perry CG, Connell JM. Comparison of diagnostic accuracy of urinary free metanephrines, vanillylmandelic acid, and catecholamines and plasma catecholamines in diagnosis of pheochromocytoma. J Clin Endocrinol Metab. 2007;92(12):4602-8.

26. Amar L, Bertherat J, Baudin E, et al. Genetic testing in pheochromocytoma or functional paraganglioma. J Clin Oncol. 2005;23(34):8812-8.

27. Gimenez-Roqueplo AP, Dahia PL, Robledo M. An update on the genetics of paraganglioma, pheochromocytoma, and associated hereditary syndromes. Horm Metab Res. 2012;44(5):328-33.

28. Buffet A, Burnichon N, Favier J, Gimenez-Roqueplo AP. An update on genetic testing in pheochromocytoma and functional paraganglioma. Front Endocrinol (Lausanne). 2014;5:108.

29. Neumann HP, Bausch B, McWhinney SR, et al. Germ-line mutations in nonsyndromic pheochromocytoma. N Engl J Med. 2002;346(19):1459-66.

30. Dahia PL. Pheochromocytoma and paraganglioma genetics: accessories and accelerators. Circ Res. 2014;115(1):122-32.

31. Pacak K, Eisenhofer G, Goldstein DS, et al. Functional imaging of endocrine tumors: role of MIBG scintigraphy, CT, MRI, and PET. Ann N Y Acad Sci. 2001;928:262-73.

32. Wiseman GA, Kvols LK. Scintigraphic imaging of neuroendocrine tumors. Curr Opin Oncol. 1995;7(1):37-41.

33. Taïeb D, Timmers HJ, Hindié E, et al. 18F-FDG PET/CT imaging in adrenocortical carcinoma: a systematic review and meta-analysis. Eur J Endocrinol. 2011;164(3):329-37.

34. Castinetti F, Morange I, Conte-Devolx B, Brue T. Cushing's disease. Orphanet J Rare Dis. 2012;7:41.

35. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93(5):1526-40.

36. Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, Nieman LK. Cushing's syndrome. Lancet. 2006;367(9522):1605-17.

37. Boscaro M, Arnaldi G. Approach to the patient with possible Cushing's syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94(9):3121-31.

38. Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB, et al. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. J Clin Endocrinol Metab. 2003;88(12):5593-602.

39. Katznelson L, Laws ER Jr, Melmed S, et al. Acromegaly: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99(11):3933-51.

40. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. Endocr Rev. 2004;25(1):102-52.

41. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults. Hypertension. 2018;71(6):e13-e115.

42. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018;39(33):3021-104.

43. Calhoun DA, Jones D, Textor S, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. Circulation. 2008;117(25):e510-26.

44. Rimoldi SF, Scherrer U, Messerli FH. Secondary arterial hypertension: when, who, and how to screen? Eur Heart J. 2014;35(19):1245-54.

45. Pedrosa RP, Drager LF, Gonzaga CC, et al. Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. Hypertension. 2011;58(5):811-7.

46. Parati G, Stergiou G, O'Brien E, et al. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. J Hypertens. 2014;32(7):1359-66.

47. Stergiou G, Palatini P, Parati G, et al. 2021 European Society of Hypertension practice guidelines for office and out-of-office blood pressure measurement. J Hypertens. 2021;39(7):1293-302.

48. Eide IK, Torjesen PA, Hjermann I, Holme I, Leren P. Renal renin release during upright posture, with and without beta-adrenoceptor blockade. Scand J Clin Lab Invest. 1977;37(4):357-60.

49. Seifarth C, Trenkel S, Schobel H, et al. Influence of antihypertensive medication on aldosterone-renin ratio. Hypertens Res. 2002;25(4):515-22.

50. Gallay BJ, Ahmad S, Xu L, et al. Screening for primary aldosteronism without interrupting antihypertensive medications: plasma aldosterone-renin ratio. Am J Kidney Dis. 2001;37(4):699-705.

51. Stowasser M, Ahmed AH, Pimenta E, et al. Factors affecting the aldosterone/renin ratio. Horm Metab Res. 2012;44(3):170-6.

52. Mulatero P, Rabbia F, Milan A, et al. Drug effects on aldosterone/renin ratio in primary aldosteronism. Hypertension. 2002;40(6):897-902.

53. Rossi GP, Belfiore A, Bernini G, et al. Comparison of the oral sodium loading and the saline infusion test for excluding primary aldosteronism. Hypertension. 2006;47(3):412-8.

54. Schmiady H, Meyer-Bahlburg HF. Fludrocortisone suppression test in primary aldosteronism. J Steroid Biochem. 1976;7(11-12):1077-80.

55. Daunt N. Adrenal vein sampling: how to make it a success. Radiographics. 2005;25 Suppl 1:S143-58.

56. Vonend O, Ockenfels N, Gao X, et al. Adrenal venous sampling: manual aspiration versus gravity drainage. Hypertension. 2011;57(5):947-52.

57. Plouin PF, Duclos JM, Soppelsa F, et al. Factors associated with perioperative morbidity and mortality in patients with pheochromocytoma: analysis of 165 operations at a single center. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86(4):1480-6.

58. Amar L, Plouin PF, Steichen O. On behalf of the SFHTA/SFE. Management of endocrine hypertension: French Society of Hypertension/French Society of Endocrinology joint statement. Hypertension. 2020;75(4):1042-50.

59. Buffet A, Burnichon N, Favier J, et al. Positive impact of genetic test on the management and outcome of patients with paraganglioma and/or pheochromocytoma. J Clin Endocrinol Metab. 2019;104(4):1109-18.

60. Melmed S. Medical progress: Acromegaly. N Engl J Med. 2006;355(24):2558-73.

CAPÍTULO 21

ARTIGO DE REVISÃO

PIORA CLÍNICA NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA: IDENTIFICAÇÃO DE DESAFIOS E CONDUTAS TERAPÊUTICAS

Autor Principal
Thasiely Moura Faria

Coautores
Alessandra Maria de Araújo Mendes Rodrigues
Flaviane Milhomens Leite
Deborah Costa Lima de Araujo
Fernanda Faria Poiani Grossi Rocha
Marcos Mardocéu de Morais Lima

Resumo Para a vasta maioria dos indivíduos diagnosticados com insuficiência cardíaca (IC) crônica, o curso clínico da patologia não se manifesta de forma linear, mas sim como uma sucessão de períodos de aparente estabilidade clínica que são, inevitavelmente, interrompidos por episódios críticos de deterioração funcional. Esta condição, tecnicamente denominada piora da insuficiência cardíaca (PIC), é caracterizada pelo agravamento progressivo ou súbito dos sinais e sintomas congestivos e de baixo débito, exigindo uma intervenção médica imediata. Com o avanço da história natural da doença, observa-se que os episódios de PIC tendem a se tornar mais frequentes e severos, inserindo o paciente em um ciclo vicioso de eventos recorrentes que levam à deterioração irreversível da qualidade de vida, perda da capacidade funcional, múltiplas hospitalizações e, em última instância, ao óbito. Embora o conceito de PIC seja reconhecido há décadas na literatura cardiológica, ele adquiriu contornos científicos e clínicos renovados nos últimos anos. A evolução acelerada do cenário terapêutico, impulsionada pelo surgimento de novas classes de fármacos modificadores da doença e dispositivos de assistência, permitiu uma redefinição mais precisa dos limites diagnósticos e do valor prognóstico desta fase da IC. Como consequência direta, o manejo clínico da PIC está passando por uma reformulação profunda, migrando de uma visão puramente reativa para uma estratégia proativa de detecção precoce.

Palavras-chave: Insuficiência cardíaca crônica; Piora da insuficiência cardíaca; Prognóstico cardiovascular; Terapia medicamentosa otimizada; Hospitalização.

1. INTRODUÇÃO: O IMPACTO EPIDEMIOLÓGICO E A CARGA GLOBAL DA DOENÇA

A insuficiência cardíaca (IC) crônica consolidou-se como um dos maiores desafios da saúde pública contemporânea, estando intrinsecamente associada a riscos elevados de morbidade e mortalidade, além de uma utilização massiva dos recursos dos sistemas de saúde. Considerada hoje uma epidemia global de

proporções crescentes, sua prevalência e carga sistêmica avançam tanto em nações de alta renda quanto em países de média e baixa renda. Embora os dados históricos de prevalência tenham permanecido estagnados na faixa de 1% a 3% por vários anos — baseados principalmente em estudos epidemiológicos antigos e meta-análises de subpopulações específicas — observa-se que esses números estão sendo rapidamente superados.

Nos Estados Unidos, aproximadamente 6,7 milhões de adultos com idade superior a 20 anos vivem com IC, e as projeções indicam que esse contingente alcançará a marca de 8,5 milhões de indivíduos até o ano de 2030. Uma tendência de crescimento análogo é reportada no continente europeu. Estimativas atuais sugerem um cenário alarmante: uma em cada quatro pessoas desenvolverá insuficiência cardíaca em algum momento de sua vida. Este incremento populacional é impulsionado por dois fatores principais: o aumento significativo da expectativa de vida, que expõe o coração a mais anos de estresse hemodinâmico e degeneração, e a maior disponibilidade de ferramentas diagnósticas de alta precisão, que permitem identificar a doença em estágios mais precoces.

2. DEFINIÇÕES E A EVOLUÇÃO DO CONCEITO DE PIORA DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA (PIC)

A compreensão da trajetória clínica da IC revela que, apesar dos avanços na terapia medicamentosa guiada por diretrizes (TMGD), os pacientes permanecem sob um risco residual elevado de deterioração. Mesmo aqueles que se mantêm estáveis e oligossintomáticos por longos períodos podem sofrer episódios de agravamento que marcam a transição para uma fase de maior gravidade. O termo piora da insuficiência cardíaca (PIC) — ou *worsening heart failure* (WHF) — descreve especificamente este fenômeno de progressão clínica.

2.1 A complexidade da definição clínica e os critérios de consenso

Estabelecer uma definição universal para a PIC tem se mostrado um desafio complexo para a comunidade acadêmica. A insuficiência cardíaca grave (ICG) ou PIC é tecnicamente definida pela progressão dos sinais e sintomas de falência cardíaca em pacientes que já possuem um diagnóstico de IC crônica, ocorrendo mesmo sob a vigência de uma terapia supostamente otimizada. Um marco fundamental da PIC é a necessidade de intensificação urgente do tratamento, geralmente por meio do escalonamento de diuréticos de alça.

É essencial distinguir que a PIC não é sinônimo direto de insuficiência cardíaca descompensada, embora possa evoluir rapidamente para tal se não for detectada a tempo. Segundo a recente declaração de consenso da *European Society of Cardiology* (ESC), a definição de PIC exige a presença de doença preexistente e exclui casos de IC de início recente (*de novo*) ou situações onde comorbidades agudas (como pneumonia ou insuficiência renal) sejam a causa primária exclusiva da descompensação.

Porém, na prática clínica real, é quase impossível dissociar a progressão da doença miocárdica de precipitantes comuns como infecções, arritmias, isquemia silenciosa ou hipertensão descontrolada. Além disso, o conceito de "terapia otimizada" é frequentemente teórico. Registros globais demonstram que uma proporção significativa de pacientes recebe doses de medicamentos muito inferiores às recomendadas pelas diretrizes, o que torna a "otimização" um alvo móvel e muitas vezes não atingido antes do evento de piora. Portanto, a ocorrência de uma PIC deve ser interpretada como um alerta biológico de que o paciente entrou em uma fase de alto risco, exigindo uma reavaliação imediata de todo o esquema terapêutico.

2.2 O contexto do cuidado: PIC ambulatorial versus hospitalar

Historicamente, o manejo da PIC era restrito ao ambiente hospitalar, focado na administração de terapia diurética intravenosa (IV). No entanto, observações clínicas recentes alteraram esse paradigma. Uma proporção crescente de pacientes apresenta sinais de piora que são manejados ambulatorialmente ou em unidades de pronto atendimento, mas que carregam o mesmo pior prognóstico daqueles que são internados.

Atualmente, a definição de PIC abrange três cenários assistenciais:

1. **Ambiente ambulatorial:** Deterioração detectada na clínica de IC, exigindo aumento de medicação oral ou doses pontuais de diuréticos IV em hospital-dia.
2. **Departamento de emergência (DE):** Atendimento de urgência sem necessidade de pernoite hospitalar prolongada.
3. **Hospitalização:** Internação formal para suporte intensivo.

Estudos como o PARAGON-HF e o PARADIGM-HF demonstraram que qualquer um desses eventos, independentemente do local de tratamento, sinaliza um risco aumentado de morte subsequente. A distinção fundamental entre a PIC e a insuficiência cardíaca aguda (ICA) reside no fato de que a ICA é um termo mais amplo, englobando tanto os casos novos (*de novo*) quanto as descompensações agudas de choque cardiogênico ou edema pulmonar que exigem internação imediata, enquanto a PIC foca especificamente na trajetória de agravamento do paciente crônico.

3. PARADIGMAS DE PREVENÇÃO E ARQUITETURA DA DETECÇÃO PRECOCE

A prevenção e a detecção precoce constituem os pilares fundamentais sobre os quais assenta o manejo moderno da piora da insuficiência cardíaca (PIC). O objetivo clínico primordial é interceptar a trajetória de deterioração antes que esta culmine numa descompensação franca que exija cuidados hospitalares intensivos. A fisiopatologia da PIC está intrinsecamente ligada ao aumento progressivo das

pressões de enchimento ventricular, um fenômeno que ocorre de forma independente da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE).

Diferente de um evento agudo súbito, a congestão na PIC desenvolve-se frequentemente de forma insidiosa ao longo de dias ou mesmo semanas. Este aumento tensional precede em muito a manifestação clínica exuberante, podendo vir acompanhado de sinais subclínicos de hipoperfusão e lesão de órgãos terminais. Um dos maiores desafios para o clínico é o fato de que estas alterações hemodinâmicas subjacentes não podem ser detectadas com precisão apenas através de um achado clínico isolado ou de uma avaliação física convencional, que muitas vezes falha em identificar níveis moderados de congestão interna. Embora tenham sido propostos diversos escores de congestão baseados em marcadores clínicos, a evidência demonstra que estes são mais úteis como ferramentas de predição prognóstica do que como instrumentos de diagnóstico de precisão em tempo real.

3.1 Ferramentas de avaliação funcional e desfechos relatados pelo paciente (PROMs)

Perante a imprecisão do exame físico, a utilização de testes de exercício objetivos ganha relevância na monitorização da PIC. O teste de caminhada de 6 minutos (TC6M) e o teste cardiopulmonar de exercício (TCPE) fornecem métricas quantificáveis da reserva funcional do paciente, sendo muitas vezes mais sensíveis para detectar declínios sutis do que a classificação da *New York Heart Association* (NYHA). O TC6M, em particular, já se consolidou como uma ferramenta de acompanhamento rigoroso em patologias análogas, como a hipertensão arterial pulmonar, permitindo ajustes terapêuticos precoces baseados na queda da distância percorrida.

Complementarmente, as medidas de desfecho relatadas pelo paciente (PROMs), como o Questionário de Cardiomiopatia de Kansas City (KCCQ), oferecem uma visão estruturada da percepção subjetiva de saúde do indivíduo. Estas ferramentas traduzem sintomas e limitações físicas em dados estatísticos que correlacionam de forma robusta com o risco de eventos futuros, permitindo ao clínico intervir assim que se detecta uma queda na pontuação de qualidade de vida.

4. O PAPEL DOS BIOMARCADORES NA VIGILÂNCIA SUBCLÍNICA

Os biomarcadores cardiovasculares desempenham um papel essencial no manejo de pacientes com risco de descompensação. A literatura propõe que aumentos assintomáticos nos níveis de peptídeos natriuréticos, especificamente o NT-proBNP, ou elevações persistentes da troponina, podem sinalizar uma piora biológica subclínica muito antes do aparecimento de edemas ou dispneia incapacitante. Além destes, a monitorização de outros indicadores, como a alteração na bioimpedância tecidual e a magnitude das variações nas pressões de enchimento, atua como sentinela da deterioração orgânica.

No entanto, é necessária cautela na interpretação isolada destes dados. Observa-se que os biomarcadores podem apresentar uma variabilidade biológica significativa (até 25%) sem que haja uma correlação direta e linear com as pressões de enchimento do ventrículo esquerdo em todos os momentos. Até o momento, estratégias baseadas exclusivamente em metas numéricas de biomarcadores não demonstraram um benefício superior claro em comparação com o manejo clínico padrão e multimodal. Adicionalmente, embora existam múltiplos escores de risco para prever o desenvolvimento da IC crônica, ainda são necessários modelos amplamente validados para estratificar o risco específico de pacientes que acabaram de sofrer um episódio recente de PIC.

5. REVOLUÇÃO DIGITAL: MONITORIZAÇÃO REMOTA E TELEMEDICINA

O advento do monitoramento hemodinâmico remoto por meio de dispositivos implantáveis representou um dos maiores avanços tecnológicos na gestão da PIC. O sistema CardioMEMS®, que monitoriza a pressão da artéria pulmonar em tempo real, demonstrou no estudo CHAMPION uma redução drástica e estatisticamente significativa nas hospitalizações relacionadas com a IC em pacientes de alto risco e em fase avançada. Meta-análises subsequentes confirmaram que esta abordagem guiada por pressão é eficaz na redução de eventos em pacientes com ICFEr, embora o seu impacto em pacientes com fração de ejeção preservada (ICFEp) ainda careça de maior clarificação científica.

5.1 Desafios da telemonitorização não-invasiva

Por outro lado, os benefícios da telemonitorização não-invasiva — que envolve a automedição diária de peso, pressão arterial e ECG pelo próprio paciente — ainda são alvo de debate. Embora seja uma tecnologia atraente pela facilidade de uso, a sua eficácia depende criticamente de uma infraestrutura logística robusta: a revisão dos dados deve ser feita idealmente no mesmo dia por serviços de telemedicina operando 24 horas por dia.

Os ensaios clínicos realizados nesta área têm apresentado resultados mistos e, por vezes, inconsistentes. Enquanto alguns estudos apontam para benefícios clínicos em subgrupos específicos, as diretrizes internacionais ainda não recomendam o seu uso rotineiro para todos os pacientes devido à falta de evidência de redução de mortalidade cardiovascular de forma universal. Portanto, a aplicação destas ferramentas deve ser personalizada, considerando a literacia digital do paciente e a capacidade de resposta da rede de saúde local.

6. ESTRUTURAÇÃO DE REDES DE CUIDADO: CLÍNICAS DE IC E HOSPITAIS ESPECIALIZADOS

A detecção eficaz da PIC deve, em última instância, integrar um conjunto harmônico de parâmetros clínicos, bioquímicos e de imagem. No ambiente

ambulatorial, os pacientes beneficiam de protocolos de automonitorização rigorosos, complementados por avaliações periódicas em centros especializados. Estas avaliações incluem estudos ecocardiográficos focados em métricas simples, mas reveladoras, como o diâmetro da veia cava inferior, o VEXUS (escore de congestão venosa), a relação E/e' e a ultrassonografia pulmonar para detecção de linhas B.

O período que antecede a alta hospitalar é o momento ideal para a individualização fenotípica. É nesta fase que se deve consolidar a terapia baseada nos "quatro pilares" para ICFER (ARNi/IECA, betabloqueadores, ARM e iSGLT2) ou a introdução de iSGLT2 para ICFEP. Importante destacar o papel emergente da finerenona (um ARM não-esteroidal), que no estudo FINEARTS-HF demonstrou ser um medicamento modificador da doença também em pacientes com frações de ejeção preservadas ou levemente reduzidas.

6.1 Desafio organizacional e modelos de financiamento

Dada a prevalência massiva e crescente da IC, a implementação destas recomendações exige uma mudança estrutural profunda. A criação de clínicas de IC e de hospitais especializados é essencial para garantir o acesso oportuno a diagnósticos e tratamentos ambulatoriais, prevenindo assim o colapso dos serviços de urgência. Porém, estes centros continuam a ser um desafio organizacional de grande escala, exigindo recursos humanos altamente qualificados, infraestrutura tecnológica de ponta e, primordialmente, modelos de financiamento sustentáveis que reconheçam o valor da prevenção sobre o tratamento hospitalar reativo.

7. ESTRATÉGIAS DE INTERVENÇÃO PRECOCE E OTIMIZAÇÃO TERAPÊUTICA

Após a ocorrência de um evento de insuficiência cardíaca grave ou agravamento clínico (PIC), a janela de oportunidade para estabilizar o paciente é extremamente estreita e crítica. Além da administração imediata de diuréticos, sejam eles por via intravenosa para o manejo da congestão aguda ou por via oral em doses escalonadas, é importante definir uma estratégia farmacológica personalizada e otimizada para cada indivíduo. Embora a base de evidências científicas para esta fase específica da doença ainda esteja em franca expansão, novos agentes farmacológicos demonstraram efeitos transformadores nos desfechos cardiovasculares nesta população vulnerável.

O tratamento da PIC exige a transição do conceito teórico para a prática ambulatorial rigorosa. Diversos sistemas biológicos e mecanismos regulatórios são reconhecidos como criticamente patogênicos na progressão da insuficiência cardíaca descompensada. Entre as vias mais relevantes para a progressão da patologia encontram-se o sistema nervoso autônomo, o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), o sistema dos peptídeos natriuréticos e a via da guanilato ciclase solúvel. A carga total da doença e o risco de morte só podem ser

mitigados através de uma abordagem holística e multidisciplinar que vise o bloqueio simultâneo ou sequencial destas diversas frentes de sinalização celular. Este nível de agressividade terapêutica é particularmente necessário em pacientes de alto risco que apresentaram um episódio recente de descompensação, marcando o início de um período clínico instável.

7.1 Evidências emergentes em ensaios clínicos específicos para PIC

Historicamente, a compreensão do manejo da PIC foi extrapolada de ensaios clínicos desenhados para a insuficiência cardíaca crônica estável. Porém, o crescente reconhecimento da piora clínica como uma fase fenotípica distinta impulsionou o desenvolvimento de ensaios dedicados especificamente a este cenário. Até ao momento, um número reduzido, mas impactante, de investigações focou-se nos desfechos de pacientes com insuficiência cardíaca descompensada (ICD), consolidando o papel da terapia medicamentosa otimizada (TMOIC) no controle de eventos ambulatoriais. Três agentes farmacológicos de ponta foram exaustivamente investigados neste contexto: o vericiguat, a sotagliflozina e o omecamtiv mecarbil.

8. VERICIGUAT: REPARAÇÃO DA SINALIZAÇÃO E O IMPACTO DO ESTUDO VICTORIA

Apesar do sucesso comprovado dos betabloqueadores e inibidores do SRAA, pacientes com fragilidade cardiovascular persistem com taxas de eventos inaceitáveis. Uma linha de investigação científica consolidada há mais de duas décadas demonstrou que o compromisso do sistema óxido nítrico-guanilato ciclase solúvel-monofosfato de guanosina cíclico (NO-sGC-cGMP) exerce efeitos deletérios profundos nos sistemas cardiovascular e renal. O estresse oxidativo elevado e a disfunção do endotélio prejudicam a produção endógena de óxido nítrico, reduzindo a atividade da guanilato ciclase e levando a uma deficiência sistêmica de cGMP, o que acelera o dano miocárdico e vascular.

O vericiguat atua como um estimulador oral direto da guanilato ciclase solúvel, reativando a via NO-sGC-cGMP de forma independente do óxido nítrico. Esta ativação promove a reversão de alterações estruturais cardíacas, como a redução do enrijecimento miocárdico, o combate à fibrose e a mitigação da hipertrofia e remodelação ventricular. Nos rins, o fármaco melhora o fluxo sanguíneo e diminui o processo fibrótico, enquanto na vasculatura sistêmica e pulmonar promove vasodilatação e melhora a função endotelial.

8.1 Eficácia clínica e perfil de segurança

A eficácia desta molécula foi testada no estudo VICTORIA, que recrutou 5.050 pacientes com IC com fração de ejeção reduzida (ICFEr) sintomática, incluindo aqueles com FEVE abaixo de 45%. O critério de inclusão exigia evidência de deterioração clínica recente (hospitalização nos últimos 6 meses ou uso de diurético IV sem internamento nos últimos 3 meses). O desfecho primário

composto de morte cardiovascular ou hospitalização por IC ocorreu em 35,5% no grupo vericiguat face a 38,5% no placebo, representando uma redução significativa de 10% no risco relativo (HR 0,90; p < 0,02) e uma redução absoluta de 4,2 eventos por 100 pacientes/ano.

Estes resultados destacaram o perfil de elevadíssimo risco do paciente com PIC. Além da redução na hospitalização total por IC, o vericiguat demonstrou ser seguro em pacientes com taxa de filtração glomerular tão baixa quanto 15 mL/min/1,73 m^2, sem interações renais adversas significativas. O medicamento foi bem tolerado, com taxas de hipotensão sintomática (9,1%) e síncope (4,0%) comparáveis ao placebo, o que justifica a sua inclusão nas diretrizes internacionais com indicação classe IIb como pilar adicional ao tratamento quádruplo padrão.

9. SOTAGLIFLOZINA: O PAPEL DOS INIBIDORES DUAIS NO ESTUDO SOLOIST-WHF

A sotagliflozina representa uma inovação dentro da classe dos inibidores de SGLT2 por apresentar afinidade de ligação dual aos receptores SGLT1 (atuantes no trato intestinal) e SGLT2 (atuantes no rim). Após o sucesso de agentes como a dapagliflozina e a empagliflozina na IC estável, a sotagliflozina foi testada especificamente no momento da transição entre a descompensação aguda e a alta hospitalar através do estudo SOLOIST-WHF.

O ensaio avaliou pacientes diabéticos com IC recentemente hospitalizados por agravamento clínico. Os resultados revelaram uma redução dramática na taxa de morte cardiovascular e hospitalizações de urgência: 51,0 eventos por 100 pacientes-ano no grupo sotagliflozina contra 76,3 no placebo. Este benefício foi observado de forma consistente tanto em pacientes com fração de ejeção reduzida quanto preservada, solidificando a sotagliflozina como uma ferramenta terapêutica poderosa para o controle imediato da progressão da doença logo após um evento de PIC.

10. OMECAMTIV MECARBIL: MODULAÇÃO DA MIOSINA NO ESTUDO GALACTIC-HF

O omecamtiv mecarbil propõe uma abordagem biomecânica inovadora ao atuar como um ativador seletivo da miosina cardíaca. Ele prolonga a duração da sístole ventricular sem alterar a homeostase do cálcio ou a velocidade de desenvolvimento da pressão intraventricular, evitando assim os efeitos arritmogênicos de outros inotrópicos clássicos.

O estudo de fase 3 GALACTIC-HF demonstrou que a adição de omecamtiv mecarbil à terapia otimizada reduziu em 8% o risco relativo de morte cardiovascular ou primeiro evento de IC. Uma análise de subgrupos revelou que o benefício é mais pronunciado em pacientes com FEVE severamente reduzida (≤ 28%), onde a

redução do risco atingiu 16% (HR 0,84). Apesar do aumento discreto nos níveis de troponina devido à alteração na carga de trabalho miocárdico, o agente apresenta-se como uma opção promissora para pacientes com disfunção sistólica extrema, aguardando validação final para incorporação nas diretrizes clínicas de rotina.

11. O PARADIGMA DA "FASE VULNERÁVEL" E O IMPACTO DO ESTUDO STRONG-HF

O período imediatamente posterior à alta hospitalar, tecnicamente identificado como "fase vulnerável", constitui um dos lapsos temporais de maior risco biológico para o paciente que sofreu um evento de piora da insuficiência cardíaca (PIC). As estatísticas são contundentes ao documentar taxas alarmantes de mortalidade e reinternação precoce neste intervalo. Diante dessa realidade, a comunidade cardiológica internacional passou a preconizar uma abordagem terapêutica agressiva, caracterizada pelo início simultâneo — ou em sequência extremamente rápida — das quatro terapias fundamentais (*four pillars*) ainda durante a internação ou nos primeiros dias após a saída.

A validação científica definitiva para esta estratégia de alta intensidade veio com a publicação do estudo STRONG-HF. Esta investigação demonstrou que o aumento rápido e concomitante da dose dos medicamentos otimizados para insuficiência cardíaca (GDMTs/TMGD), amparado por um acompanhamento clínico e laboratorial rigoroso, resulta numa redução drástica e estatisticamente significativa na mortalidade por todas as causas e nas reinternações por IC. Além do benefício puramente prognóstico, os pacientes inseridos neste protocolo reportaram uma melhoria substantiva na sua qualidade de vida percebida. O sucesso desta abordagem reside na capacidade de sobrepujar a "inércia médica" e a hesitação clínica, provando que o coração fragilizado tolera e beneficia de uma modulação neuro-humoral completa quando esta é implementada sob vigilância estrita.

12. PERSONALIZAÇÃO DO CUIDADO E GESTÃO DO RISCO CLÍNICO RESIDUAL

A implementação da terapia medicamentosa guiada por diretrizes (TMGD) enfrenta barreiras multifatoriais que impedem a sua aplicação universal. Problemas de tolerabilidade biológica, restrições econômicas severas e o acesso limitado a fármacos inovadores continuam a ser obstáculos proeminentes na prática diária. Portanto, a estratégia terapêutica ideal não pode ser aplicada de forma padronizada. Ela deve ser rigorosamente adaptada a cada paciente individualmente, baseando-se nas suas características fenotípicas únicas e no seu perfil de tolerância.

A monitorização contínua de parâmetros fisiológicos e bioquímicos assume um papel central nesta personalização. Variáveis como a pressão arterial sistólica, a frequência cardíaca de repouso, o estado da função renal (taxa de filtração glomerular) e os níveis séricos de potássio são os indicadores que ditam o ritmo do

aumento gradual da terapia. Em pacientes complexos que apresentam disfunção renal persistente, hipercalemia recorrente ou tendência à hipotensão, a escolha de agentes com perfis de tolerabilidade favoráveis — como o vericiguat — torna-se uma base estratégica para mitigar o risco clínico residual e impedir a progressão da doença para estágios terminais.

13. MODELOS DE CUIDADO ESPECIALIZADO: HOSPITAIS ESPECIALIZADOS E EQUIPES MULTIDISCIPLINARES

A gestão da PIC exige uma infraestrutura que vá além da consulta ambulatorial convencional de dez minutos. O hospital especializado para insuficiência cardíaca emergiu como um componente vital na rede de cuidados modernos. Estes centros especializados permitem o acesso imediato a tratamentos intravenosos de suporte sem a necessidade de uma internação hospitalar completa, reduzindo significativamente os custos operacionais e o risco de infeções nosocomiais.

Para pacientes com ICFEr crônica avançada, a administração intermitente de doses intravenosas de levosimendana em regime de hospital tem demonstrado eficácia na redução dos níveis plasmáticos de NT-proBNP e na prevenção de novas descompensações. Este tipo de intervenção é particularmente relevante para indivíduos em trajetória para transplante cardíaco ou implante de dispositivo de assistência ventricular, servindo também como uma ponte humanizada para cuidados paliativos, visando a estabilização sintomática e a preservação da dignidade do paciente. A eficácia deste modelo depende da integração absoluta de uma equipa multidisciplinar que coordene a titulação farmacológica, a educação em saúde e o suporte psicológico contínuo.

14. INTERVENÇÕES ALÉM DA FARMACOLOGIA: ESTRUTURA E RITMO

O manejo da PIC não se encerra na otimização medicamentosa. Existe um subgrupo de pacientes onde a deterioração clínica é perpetuada por anomalias estruturais ou elétricas que exigem intervenção mecânica. As diretrizes recomendam que, diante da persistência de sintomas após a TMGD, se avalie rigorosamente a presença de regurgitação mitral secundária grave.

Com base nos dados robustos do estudo COAPT, o reparo transcateter borda a borda (TEER) com o sistema *MitraClip* apresenta-se como uma intervenção transformadora para pacientes selecionados que mantêm insuficiência mitral funcional severa apesar da terapia quádrupla. Da mesma forma, a revascularização miocárdica (CRM) deve ser considerada quando a isquemia é o motor da falência. No âmbito rítmico, a terapia de ressincronização cardíaca (TRC) e o desfibrilhador cardioversor implantável (CDI) permanecem como pilares fundamentais para restaurar a sincronia ventricular e prevenir a morte súbita, devendo ser indicados prontamente assim que o paciente atinja os critérios técnicos definidos nos protocolos.

REFERÊNCIAS

1. Butler J, Yang M, Manzi MA, et al. Clinical course of patients with worsening heart failure with reduced ejection fraction. J Am Coll Cardiol. 2019;73(8):935–944.

2. Savarese G, Becher PM, Lund LH, et al. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. Cardiovasc Res. 2023;118(16):3272–3287.

3. James SL, Abate D, Abate KH, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet. 2018;392(10159):1789–1858.

4. Bozkurt B, Ahmad T, Alexander KM, et al. Heart Failure Epidemiology and Outcomes Statistics: A Report of the Heart Failure Society of America. J Card Fail. 2023;29(10):1412–1451.

5. Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, Hoes AW. Epidemiology of heart failure. Eur J Heart Fail. 2020;22(8):1342–1356.

6. Ceia F, Fonseca C, Mota T, et al. Prevalence of chronic heart failure in Southwestern Europe: the EPICA study. Eur J Heart Fail. 2002;4(4):531–539.

7. Clark H, Rana R, Gow J, et al. Hospitalisation costs associated with heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF): a systematic review. Heart Fail Rev. 2022;27(2):559–572.

8. Hessel FP. Overview of the socio-economic consequences of heart failure. Cardiovasc Diagn Ther. 2021;11(1):254–262.

9. Osenenko KM, Kuti E, Deighton AM, et al. Burden of hospitalization for heart failure in the United States: a systematic literature review. J Manag Care Spec Pharm. 2022;28(2):157–167.

10. Johansson I, Joseph P, Balasubramanian K, et al. Health-related quality of life and mortality in heart failure: the global congestive heart failure study of 23 000 patients from 40 countries. Circulation. 2021;143(21):2129–2142.

11. Freedland KE, Rich MW, Carney RM. Improving quality of life in heart failure. Curr Cardiol Rep. 2021;23(11):159.

12. Mulugeta H, Sinclair PM, Wilson A. Prevalence of depression and its association with health-related quality of life in people with heart failure in low- and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. PLoS ONE. 2023;18(3):e0283146.

13. Taylor CJ, Ordonez-Mena JM, Jones NR, et al. National trends in heart failure mortality in men and women, United Kingdom, 2000–2017. Eur J Heart Fail. 2021;23(1):3–12.

14. Koh AS, Tay WT, Teng THK, et al. A comprehensive population-based characterization of heart failure with mid-range ejection fraction. Eur J Heart Fail. 2017;19(12):1624–1634.

15. Chen S, Huang Z, Liang Y, et al. Five-year mortality of heart failure with preserved, mildly reduced, and reduced ejection fraction in a 4880 Chinese cohort. ESC Heart Fail. 2022;9(4):2336–2347.

16. Shah KS, Xu H, Matsouaka RA, et al. Heart failure with preserved, borderline, and reduced ejection fraction. J Am Coll Cardiol. 2017;70(20):2476–2486.

17. Nagata T, Ide T, Tohyama T, et al. Long-term outcomes of heart failure patients with preserved, mildly reduced, and reduced ejection fraction. JACC Asia. 2023;3(2):315–316.

18. Greene SJ, Fonarow GC, Butler J. Risk profiles in heart failure: baseline, residual, worsening, and advanced heart failure risk. Circ Heart Fail. 2020;13(10):e007132.

19. Greene SJ, Fonarow GC, Vaduganathan M, et al. The vulnerable phase after hospitalization for heart failure. Nat Rev Cardiol. 2015;12(4):220–229.

20. Butler J, Braunwald E, Gheorghiade M. Recognizing worsening chronic heart failure as an entity and an end point in clinical trials. JAMA. 2014;312(8):789.

21. Metra M, Tomasoni D, Adamo M, et al. Worsening of chronic heart failure: definition, epidemiology, management and prevention. A clinical consensus statement by the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail. 2023;25(6):776-791.

22. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2022;145(18):e895–e1032.

23. Shakoor A, Emans ME, van Gent MWF, et al. Regional management of worsening heart failure: rationale and design of the CHAIN-HF registry. ESC Heart Fail. 2023;10(4):2550-2558.

24. Greene SJ, Mentz RJ, Felker GM. Outpatient worsening heart failure as a target for therapy. JAMA Cardiol. 2018;3(3):252-259.

25. Greene SJ, Bauersachs J, Brugts JJ, et al. Worsening heart failure: nomenclature, epidemiology, and future directions. J Am Coll Cardiol. 2023;81(4):413–424.

26. Greene SJ, Bauersachs J, Brugts JJ, et al. Management of worsening heart failure with reduced ejection fraction. J Am Coll Cardiol. 2023;82(6):559–571.

27. Kobayashi M, Voors AA, Girerd N, et al. Heart failure etiologies and clinical factors precipitating for worsening heart failure: Findings from BIOSTAT-CHF. Eur J Intern Med. 2020;71:62–69.

28. Pagnesi M, Adamo M, Sama IE, et al. Impact of mitral regurgitation in patients with worsening heart failure: insights from BIOSTAT-CHF. Eur J Heart Fail. 2021;23(10):1750–1758.

29. Tromp J, Beusekamp JC, Ouwerkerk W, et al. Regional differences in precipitating factors of hospitalization for acute heart failure: insights from the REPORT-HF registry. Eur J Heart Fail. 2022;24(4):645–652.

30. Kapelios CJ, Laroche C, Crespo-Leiro MG, et al. Association between loop diuretic dose changes and outcomes in chronic heart failure: observations from the ESC-EORP Heart Failure Long-Term Registry. Eur J Heart Fail. 2022;22(8):1424–1437.

31. Ouwerkerk W, Voors AA, Anker SD, et al. Determinants and clinical outcome of uptitration of ACE-inhibitors and beta-blockers in patients with heart failure: a prospective European study. Eur Heart J. 2017;38(24):1883–1890.

32. Thorvaldsen T, Benson L, Stahlberg M, et al. Triage of patients with moderate to severe heart failure. J Am Coll Cardiol. 2014;63(7):661–671.

33. Skali H, Dwyer EM, Goldstein R, et al. Prognosis and response to therapy of first inpatient and outpatient heart failure event in a heart failure clinical trial: MADIT-CRT. Eur J Heart Fail. 2014;16(5):560–565.

34. Okumura N, Jhund PS, Gong J, et al. Importance of clinical worsening of heart failure treated in the outpatient setting: evidence from the PARADIGM-HF trial. Circulation. 2016;133(23):2254–2262.

35. Ambrosy AP, Parikh RV, Sung SH, et al. Analysis of worsening heart failure events in an integrated health care system. J Am Coll Cardiol. 2022;80(2):111–122.

36. Butt JH, Fosbol EL, Gerds TA, et al. Readmission and death in patients admitted with new-onset versus worsening of chronic heart failure: insights from a nationwide cohort. Eur J Heart Fail. 2020;22(10):1777–1785.

37. Docherty KF, Jhund PS, Anand I, et al. Effect of dapagliflozin on outpatient worsening of patients with heart failure and reduced ejection fraction. Circulation. 2020;142(17):1623–1632.

38. Greene SJ, Triana TS, Ionescu-Ittu R, et al. Patients hospitalized for De Novo versus worsening chronic heart failure in the United States. J Am Coll Cardiol. 2021;77(8):1023–1025.

39. Okumura N, Jhund PS, Gong J, et al. Importance of clinical worsening of heart failure treated in the outpatient setting. Circulation. 2016;133(23):2254–2262.

40. Buckley LF, Carter DM, Matta L, et al. Intravenous diuretic therapy for the management of heart failure and volume overload in a multidisciplinary outpatient unit. JACC Heart Fail. 2016;4(1):1–8.

41. Buckley LF, Stevenson LW, Cooper IM, et al. Ambulatory treatment of worsening heart failure with intravenous loop diuretics: a four-year experience. J Card Fail. 2020;26(9):798–799.

42. Khan MS, Greene SJ, Hellkamp AS, et al. Diuretic changes, health care resource utilization, and clinical outcomes for heart failure with reduced ejection fraction: from the CHANGE THE MANAGEMENT OF PATIENTS WITH HEART FAILURE registry. Circ Heart Fail. 2021;14(7):e008351.

43. Madelaire C, Gustafsson F, Stevenson LW, et al. One-year mortality after intensification of outpatient diuretic therapy. J Am Heart Assoc. 2020;9(11):e016010.

44. Ferreira JP, Metra M, Mordi I, et al. Heart failure in the outpatient versus inpatient setting: findings from the BIOSTAT-CHF study. Eur J Heart Fail. 2019;21(1):112–120.

45. Lam CSP, Giczewska A, Sliwa K, et al. Clinical outcomes and response to vericiguat according to index heart failure event. JAMA Cardiol. 2021;6(6):706-714.

46. Vaduganathan M, Cunningham JW, Claggett BL, et al. Worsening heart failure episodes outside a hospital setting in heart failure with preserved ejection fraction. JACC Heart Fail. 2021;9(5):374–382.

47. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur J Heart Fail. 2022;24(1):4–131.

48. Tavazzi L, Senni M, Metra M, et al. Multicenter prospective observational study on acute and chronic heart failure. Circ Heart Fail. 2013;6(3):473–481.

49. Inacio H, De Carvalho A, Gamelas De Carvalho J, et al. Real-life data on readmissions of worsening heart failure outpatients in a heart failure clinic. Cureus. 2023;15(3):e35611.

50. Greene SJ, Hernandez AF, Dunning A, et al. Hospitalization for recently diagnosed versus worsening chronic heart failure. J Am Coll Cardiol. 2017;69(25):3029–3039.

51. Dunbar SB, Tan X, Lautsch D, et al. Patient-centered outcomes in HFrEF following a worsening heart failure event: a survey analysis. J Card Fail. 2021;27(8):877–887.

52. Bozkurt B. Differentiation between worsening heart failure and decompensated heart failure. JACC Heart Fail. 2023;11(7):859–861.

53. Girerd N, Mewton N, Tartiere J, et al. Practical outpatient management of worsening chronic heart failure. Eur J Heart Fail. 2022;24(5):750–761.

54. Van Aelst LNL, Arrigo M, Placido R, et al. Acutely decompensated heart failure with preserved and reduced ejection fraction present with comparable haemodynamic congestion. Eur J Heart Fail. 2018;20(4):738–747.

55. Zile MR, Bennett TD, St John Sutton M, et al. Transition from chronic compensated to acute decompensated heart failure: pathophysiological insights. Circulation. 2008;118(14):1433–1441.

56. Mentz RJ, O'Connor CM. Pathophysiology and clinical evaluation of acute heart failure. Nat Rev Cardiol. 2016;13(1):28–35.

57. Tomasoni D, Lombardi CM, Sbolli M, et al. Acute heart failure: More questions than answers. Prog Cardiovasc Dis. 2020;63(5):599–606.

58. Stevenson LW, Perloff JK. The limited reliability of physical signs for estimating hemodynamics in chronic heart failure. JAMA. 1989;261(6):884–888.

59. Girerd N, Seronde M-F, Coiro S, et al. Integrative assessment of congestion in heart failure throughout the patient journey. JACC Heart Fail. 2018;6(4):273–285.

60. Del Buono MG, Arena R, Borlaug BA, et al. Exercise intolerance in patients with heart failure. J Am Coll Cardiol. 2019;73(17):2209–2225.

61. Savarese G, Lindenfeld J, Stolfo D, et al. Use of patient-reported outcomes in heart failure: from clinical trials to routine practice. Eur J Heart Fail. 2023;25(2):139–151.

62. Butler J, Shahzeb Khan M, Lindenfeld J, et al. Minimally clinically important difference in health status scores in patients with HFrEF vs HFpEF. JACC Heart Fail. 2022;10(9):651–661.

63. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Heart J. 2022;43(38):3618–3731.

64. Meijers WC, Bayes-Genis A, Mebazaa A, et al. Circulating heart failure biomarkers beyond natriuretic peptides. Eur J Heart Fail. 2021;23(10):1610–1632.

65. Mueller C, McDonald K, de Boer RA, et al. Heart Failure Association practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. Eur J Heart Fail. 2019;21(6):715–731.

66. Nunez J, de la Espriella R, Rossignol P, et al. Congestion in heart failure: a circulating biomarker-based perspective. Eur J Heart Fail. 2022;24(10):1751–1766.

67. Pocock SJ, Ferreira JP, Gregson J, et al. Novel biomarker-driven prognostic models to predict morbidity and mortality in chronic heart failure. Eur Heart J. 2021;42(43):4455–4464.

68. Greene SJ, Butler J, Fonarow GC, et al. Pre-discharge and early post-discharge troponin elevation among patients hospitalized for heart failure. Eur J Heart Fail. 2018;20(2):281–291.

69. Karlstrom P, Johansson P, Dahlstrom U, et al. Can BNP-guided therapy improve health-related quality of life? BMC Cardiovasc Disord. 2016;16:39.

70. Alvarez-Garcia J, Ferrero-Gregori A, Puig T, et al. A simple validated method for predicting the risk of hospitalization for worsening of heart failure. Eur J Heart Fail. 2015;17(8):818–827.

71. Codina P, Lupon J, Borrellas A, et al. Head-to-head comparison of contemporary heart failure risk scores. Eur J Heart Fail. 2021;23(11):2035–2044.

72. Abraham WT, Stevenson LW, Bourge RC, et al. Sustained efficacy of pulmonary artery pressure to guide adjustment of chronic heart failure therapy. Lancet. 2016;387(10017):453–461.

73. Abraham WT, Adamson PB, Bourge RC, et al. Wireless pulmonary artery haemodynamic monitoring in chronic heart failure. Lancet. 2011;377(9766):658–666.

74. Curtain JP, Lee MMY, McMurray JJ, et al. Efficacy of implantable haemodynamic monitoring in heart failure across ranges of ejection fraction. Heart. 2023;109(11):823–831.

75. Scholte NTB, Gurgoze MT, Aydin D, et al. Telemonitoring for heart failure: a meta-analysis. Eur Heart J. 2023;44(31):2911–2926.

76. Nunes-Ferreira A, Agostinho JR, Rigueira J, et al. Noninvasive telemonitoring improves outcomes in heart failure with reduced ejection fraction. ESC Heart Fail. 2020;7(6):3996–4004.

77. Brahmbhatt DH, Cowie MR. Remote management of heart failure: an overview of telemonitoring technologies. Card Fail Rev. 2019;5(2):86–92.

78. Brito D. Remote monitoring of heart failure patients: a complex proximity. Rev Port Cardiol. 2021;40(5):353–356.

79. Zhu Y, Gu X, Xu C. Effectiveness of telemedicine systems for adults with heart failure. Heart Fail Rev. 2020;25(2):231–243.

80. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2021;42(36):3599–3726.

81. Dickinson MG, Allen LA, Albert NA, et al. Remote monitoring of patients with heart failure. J Card Fail. 2018;24(10):682–694.

82. Agostinho JR, Goncalves I, Rigueira J, et al. Protocol-based follow-up program for heart failure patients: Impact on prognosis and quality of life. Rev Port Cardiol. 2019;38(11):755–764.

83. Rodrigues T, Agostinho JR, Santos R, et al. The value of multiparametric prediction scores in heart failure varies with the type of follow-up after discharge. ESC Heart Fail. 2023;10(4):2550–2558.

84. Pellicori P, Platz E, Dauw J, et al. Ultrasound imaging of congestion in heart failure: examinations beyond the heart. Eur J Heart Fail. 2021;23(4):703–712.

85. Rola P, Miralles-Aguiar F, Argaiz E, et al. Clinical applications of the venous excess ultrasound (VExUS) score. Ultrasound J. 2021;13(1):32.

86. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure. J Am Coll Cardiol. 2022;79(17):e263–e421.

87. Solomon SD, McMurray JJV, Vaduganathan M, et al. Finerenone in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. N Engl J Med. 2024;391(16):1475–1485.

88. Costanzo MR, Stevenson LW, Adamson PB, et al. Interventions linked to decreased heart failure hospitalizations during ambulatory pulmonary artery pressure monitoring. JACC Heart Fail. 2016;4(5):333–344.

89. Catanzariti D, Lunati M, Landolina M, et al. Monitoring intrathoracic impedance with an implantable defibrillator reduces hospitalizations in patients with heart failure. Pacing Clin Electrophysiol. 2009;32(3):363–370.

90. Koehler J, Stengel A, Hofmann T, et al. Telemonitoring in patients with chronic heart failure and moderate depressed symptoms. Eur J Heart Fail. 2021;23(1):186–194.

91. Galinier M, Roubille F, Berdague P, et al. Telemonitoring versus standard care in heart failure. Eur J Heart Fail. 2020;22(6):985–994.

92. Olson M, Thompson Z, Xie L, Nair A. Broadening heart failure care beyond cardiology. Curr Cardiol Rep. 2023;25(8):851–861.

93. Greene SJ, Adusumalli S, Albert NM, et al. Building a heart failure clinic. J Card Fail. 2021;27(1):2–19.

94. Sayer G, Bhat G. The renin-angiotensin-aldosterone system and heart failure. Cardiol Clin. 2014;32(1):21–32.

95. Fonseca C, Brito D, Ferreira J, et al. Sacubitril/valsartan: A practical guide. Rev Port Cardiol. 2019;38(4):309–313.

96. Antoine S, Vaidya G, Imam H, Villarreal D. Pathophysiologic mechanisms in heart failure: role of the sympathetic nervous system. Am J Med Sci. 2017;353(1):27–30.

97. D'Elia E, Iacovoni A, Vaduganathan M, et al. Neprilysin inhibition in heart failure. Eur J Heart Fail. 2017;19(6):710–717.

98. Prijic S, Buchhorn R. Mechanisms of beta-blockers action in patients with heart failure. Rev Recent Clin Trials. 2014;9(1):58–60.

99. Hubers SA, Brown NJ. Combined angiotensin receptor antagonism and neprilysin inhibition. Circulation. 2016;133(11):1115–1124.

100. Nightingale B. A Review of the Proposed Mechanistic Actions of Sodium Glucose Cotransporter-2 Inhibitors in the Treatment of Heart Failure. Cardiol Res. 2021;12(2):60–66.

101. McMurray JJV, Packer M. How should we sequence the treatments for heart failure and a reduced ejection fraction? Circulation. 2021;143(9):875–877.

102. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensinneprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. N Engl J Med. 2014;371(11):993–1004.

103. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. N Engl J Med. 2019;381(21):1995–2008.

104. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. N Engl J Med. 2020;383(15):1413–1424.

105. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. N Engl J Med. 2019;381(17):1609–1620.

106. Vaduganathan M, Mentz RJ, Claggett BL, et al. Sacubitril/valsartan in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. Eur Heart J. 2023;44(31):2988-2993.

107. Mollace R, Scarano F, Bava I, et al. Modulation of the nitric oxide/cGMP pathway in cardiac contraction and relaxation. Pharmacol Res. 2023;196:106931.

108. Emdin M, Aimo A, Castiglione V, et al. Targeting cyclic guanosine monophosphate to treat heart failure. J Am Coll Cardiol. 2020;76(15):1795–1807.

109. Zuchi C, Tritto I, Carluccio E, et al. Role of endothelial dysfunction in heart failure. Heart Fail Rev. 2020;25(1):21–30.

110. Sandner P, Follmann M, Becker-Pelster E, et al. Soluble GC stimulators and activators: past, present and future. Br J Pharmacol. 2021;178(11):2345-2358.

111. Sandner P, Zimmer DP, Milne GT, et al. Soluble guanylate cyclase stimulators and activators. Handb Exp Pharmacol. 2021;264:355–394.

112. Gheorghiade M, Greene SJ, Butler J, et al. Effect of Vericiguat, a soluble guanylate cyclase stimulator, on natriuretic peptide levels. JAMA. 2015;314(21):2251-2262.

113. Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, et al. Vericiguat in patients with heart failure and reduced ejection fraction. N Engl J Med. 2020;382(20):1883–1893.

114. Tomasoni D, Adamo M, Bozkurt B, et al. Aiming at harmony. Comparing and contrasting International HFrEF Guidelines. Eur Heart J Suppl. 2022;24(Suppl L):L20–L28.

115. Rao VN, Diez J, Gustafsson F, et al. Practical patient care considerations with use of vericiguat after worsening heart failure events. J Card Fail. 2023;29(3):389–402.

116. Mebazaa A, Davison B, Chioncel O, et al. Safety, tolerability and efficacy of up-titration of guideline-directed medical therapies for acute heart failure (STRONG-HF). Lancet. 2022;400(10367):1938–1952.

117. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, et al. Sotagliflozin in patients with diabetes and recent worsening heart failure. N Engl J Med. 2021;384(2):117–128.

118. Psotka MA, Teerlink JR. Direct myosin activation by omecamtiv mecarbil for heart failure with reduced ejection fraction. Handb Exp Pharmacol. 2017;243:465–490.

119. Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, et al. Cardiac myosin activation with omecamtiv mecarbil in systolic heart failure. N Engl J Med. 2021;384(2):105–116.

120. Morrow DA, Velazquez EJ, DeVore AD, et al. Clinical outcomes in patients with acute decompensated heart failure assigned to Sacubitril/Valsartan or Enalapril in the PIONEER-HF Trial. Circulation. 2019;139(19):2285–2288.

121. Biegus J, Voors AA, Collins SP, et al. Impact of empagliflozin on decongestion in acute heart failure: the EMPULSE trial. Eur Heart J. 2023;44(1):41–50.

122. Rosano GMC, Moura B, Metra M, et al. Patient profiling in heart failure for tailoring medical therapy. Eur J Heart Fail. 2021;23(6):872–881.

123. Comin-Colet J, Manito N, Segovia-Cubero J, et al. Efficacy and safety of intermittent intravenous outpatient administration of levosimendan: the LION-HEART trial. Eur J Heart Fail. 2018;20(7):1128–1136.

124. Nieminen MS, Fonseca C, Brito D, Wikstrom G. The potential of the inodilator levosimendan in maintaining quality of life in advanced heart failure. Eur Heart J Suppl. 2017;19(Suppl C):C15–C21.

125. Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, et al. Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure. N Engl J Med. 2018;379(24):2307–2318.

126. Breitenstein A, Steffel J. Devices in Heart Failure Patients—Who Benefits From ICD and CRT? Front Cardiovasc Med. 2019;6:111.

127. Atwater BD, Yousuf OK. ICD Versus CRT-D Implantation. JACC Heart Fail. 2022;10(3):158–160.

CAPÍTULO 22

ARTIGO DE REVISÃO

CONDUTA CLÍNICA NAS CRISES HIPERTENSIVAS E FISIOPATOLOGIA DAS LESÕES AGUDAS EM ÓRGÃOS-ALVO

Autor Principal
Gabriella Matioli Lira Correa

Coautores
Anna Cecília Barcellos Torres
Iara Carvalho de Souza Novaes
Ricardo Tirapelli Tanios
Bruno Monteiro Ribeiro
Nathalia Rebouças Pereira
André Rossanno Mendes Almeida
Gabriel Mendes Horevicht Laporte Mascarenhas

Resumo A abordagem das crises hipertensivas na prática clínica contemporânea evoluiu de uma visão centrada em valores numéricos arbitrários para uma análise criteriosa da fisiopatologia da lesão de órgãos-alvo. Embora definida por níveis de pressão sistólica ≥180 mmHg e/ou diastólica ≥120mmHg, a gravidade da crise é determinada pela diferença fundamental entre emergências e urgências hipertensivas. Nas emergências, a elevação pressórica atua como fator primário de falência orgânica aguda, manifestando-se em quadros críticos como edema pulmonar, síndromes coronarianas e encefalopatia. Biologicamente, esse processo é desencadeado por um aumento súbito da resistência vascular sistêmica mediado por substâncias vasoconstritoras como a angiotensina II e a norepinefrina, o que gera um estresse de cisalhamento endotelial desproporcional. Esse dano inicia a microangiopatia trombótica hipertensiva, caracterizada por ativação plaquetária, necrose fibrinoide nas arteríolas e isquemia tecidual progressiva. A base para a condução desses casos é o fenômeno da autorregulação cerebral, que mantém o fluxo sanguíneo constante em flutuações da pressão arterial média entre 60 e 150 mmHg em indivíduos normotensos. Em hipertensos crônicos, essa curva sofre um desvio adaptativo para a direita para proteger o cérebro. Porém, essa adaptação torna os pacientes vulneráveis a reduções pressóricas rápidas, que podem precipitar infartos isquêmicos iatrogênicos. Por esse motivo, as diretrizes preconizam uma redução cautelosa da pressão arterial média em não mais que 20 a 25% na primeira hora para a maioria das emergências, utilizando medicamentos intravenosos de ação curta e fácil administração, como o labetalol, o esmolol e o clevidipino. Exceções críticas incluem a dissecção aguda de aorta, onde a redução deve ser súbita e agressiva em menos de 20 minutos. Contrastando com a gravidade das emergências, as urgências hipertensivas em pacientes estáveis não justificam o uso de medicações de ação rápida no pronto-socorro, devendo ser manejadas com ajuste de medicação oral e seguimento ambulatorial em 24 a 48 horas. A transição segura para a terapia oral e a

investigação de causas secundárias encerram o ciclo de cuidado, transformando um evento agudo em uma oportunidade de controle crônico rigoroso e preservação da longevidade.

Palavras-chave: Crise hipertensiva; Emergência hipertensiva; Urgência hipertensiva; Autorregulação cerebral; Lesão de órgãos-alvo.

1. DEFINIÇÕES E PARADIGMAS DAS CRISES HIPERTENSIVAS

O termo 'crise hipertensiva' é amplamente utilizado na prática médica para descrever situações em que os pacientes apresentam uma pressão arterial (PA) gravemente elevada, geralmente caracterizada por níveis de pressão sistólica ≥ 180 mmHg e/ou diastólica ≥ 120 mmHg. Porém, a simples aferição numérica não é suficiente para determinar a gravidade do quadro clínico ou a estratégia de manejo imediato. A diferenciação fundamental reside na presença ou ausência de lesão clínica ou laboratorial de órgãos-alvo, um aspecto que separa as urgências das emergências hipertensivas.

As emergências hipertensivas são condições em que a elevação da PA é acompanhada por sinais de dano agudo em órgãos vitais. Nestes cenários, a pressão arterial elevada atua como um fator primário de falência orgânica, manifestando-se como edema pulmonar, síndromes coronarianas agudas, encefalopatia hipertensiva ou acidentes vasculares cerebrais. A fisiopatologia dessas emergências envolve uma falha catastrófica nos mecanismos de autorregulação vascular, levando a um estado de estresse oxidativo e inflamação endotelial sistêmica. Por outro lado, as urgências hipertensivas se referem a elevações pressóricas severas em pacientes que permanecem clinicamente estáveis, sem evidência de LOA aguda. Embora estes pacientes necessitem de controle pressórico em curto prazo (geralmente horas ou dias), não há evidências que sustentem a necessidade de redução abrupta da PA no pronto-socorro, o que poderia, inclusive, precipitar eventos isquêmicos iatrogênicos.

2. MECANISMOS DE AGRESSÃO VASCULAR E FISIOPATOLOGIA MOLECULAR

A origem de uma emergência hipertensiva decorre de um aumento súbito na resistência vascular sistêmica, mediado por uma cascata de substâncias vasoconstritoras, como a angiotensina II, o tromboxano e a norepinefrina. Este aumento pressórico agudo gera um estresse de cisalhamento (*shear stress*) desproporcional sobre o endotélio, resultando em disfunção da barreira hemato-orgânica e liberação de citocinas pró-inflamatórias. O dano endotelial inicia um ciclo vicioso de ativação plaquetária e deposição de fibrina, levando a um estado de necrose fibrinoide nas pequenas artérias e arteríolas.

Este fenômeno, conhecido como microangiopatia trombótica hipertensiva, compromete a microcirculação e resulta em isquemia tecidual e perda da função

orgânica. Nos rins, a hipertensão maligna promove a esclerose glomerular acelerada, enquanto no coração, a pós-carga excessiva pode precipitar isquemia subendocárdica ou falência ventricular esquerda aguda. A gravidade da lesão não depende apenas do valor absoluto da pressão arterial, mas da velocidade com que a elevação ocorre e da reserva funcional prévia dos órgãos-alvo do paciente.

3. O FENÔMENO DA AUTORREGULAÇÃO CEREBRAL

O cérebro possui um mecanismo intrínseco de autorregulação que mantém o fluxo sanguíneo cerebral (FSC) constante apesar das flutuações na pressão arterial média (PAM), calculada pela fórmula:

$$PAM = \frac{PAS + 2 \times PAD}{3}$$

Em indivíduos normotensos, esta autorregulação opera de forma eficiente entre uma PAM de aproximadamente 60 mmHg e 150 mmHg. Quando a PAM sobe acima do limite superior, ocorre uma quebra na barreira hematoencefálica, resultando em edema cerebral vasogênico, característico da encefalopatia hipertensiva.

Em pacientes com hipertensão crônica, a curva de autorregulação cerebral sofre um desvio para a direita como mecanismo adaptativo para proteger o cérebro das pressões elevadas. Isto significa que estes pacientes mantêm um FSC adequado em pressões mais altas, mas são extremamente vulneráveis a quedas rápidas da PA. Se a pressão arterial for reduzida de forma agressiva para níveis considerados normais, o paciente hipertenso crônico pode apresentar hipoperfusão cerebral severa, levando a episódios de síncope ou infartos isquêmicos. Por este motivo, as diretrizes preconizam uma redução cautelosa da PAM em não mais que 20% a 25% nas primeiras horas, visando estabilizar a lesão orgânica sem comprometer a perfusão vital.

PARADOXO DA URGÊNCIA HIPERTENSIVA

Frequentemente, pacientes com urgência hipertensiva são tratados com medicamentos de ação rápida (como **nifedipina sublingual** ou **captopril**) no pronto-socorro. No entanto, não há evidências clínicas sólidas que sustentem essa prática. A redução brusca da pressão arterial em um paciente sem lesão de órgão-alvo pode ultrapassar o limite inferior de autorregulação cerebral e coronariana, precipitando **acidentes vasculares cerebrais isquêmicos** ou **infartos do miocárdio**. O manejo ideal para urgências consiste na reintrodução ou **ajuste da medicação oral** e **acompanhamento ambulatorial em 24 a 48 horas**.

4. DIFERENCIAÇÃO CLÍNICA ENTRE EMERGÊNCIA E URGÊNCIA HIPERTENSIVA

A tabela abaixo destaca as principais diferenças no perfil de apresentação e os respectivos objetivos terapêuticos:

Característica	Emergência Hipertensiva	Urgência Hipertensiva
Definição	PA elevada + lesão de órgão-alvo (LOA).	PA Elevada sem evidência de LOA aguda.
Exemplos Clínicos	EAP, SCA, AVC, eclâmpsia, dissecção de aorta.	Hipertensão estágio 3 assintomática.
Local de Manejo	Unidade de terapia intensiva (UTI/Semi).	Pronto-Socorro / ambulatório.
Via de Medicação	Intravenosa (IV) contínua (ex: Nitroprussiato).	Oral (VO) com ajuste de manutenção.
Tempo de Controle	Redução imediata (20-25% da PAM em 1h).	Redução gradual em 24 a 48 horas.
Prognóstico	Alto risco de mortalidade imediata.	Baixo risco imediato; risco CV a longo prazo.

5. MANIFESTAÇÕES CARDIOVASCULARES: EDEMA PULMONAR E SÍNDROMES CORONÁRIAS

Nas emergências hipertensivas, o sistema cardiovascular é frequentemente o primeiro a manifestar a falha dos mecanismos compensatórios. O edema agudo de pulmão (EAP) hipertensivo é uma das apresentações mais dramáticas, resultante de um aumento súbito e maciço da pós-carga do ventrículo esquerdo (VE). Esse aumento da resistência vascular sistêmica eleva a pressão diastólica final do VE, que se traduz retrogradamente em um aumento da pressão capilar pulmonar. Quando esta pressão ultrapassa a pressão oncótica plasmática, ocorre a transudação de fluido para o espaço alveolar, comprometendo a troca gasosa.

Simultaneamente, o miocárdio é submetido a um estresse parietal extremo, o que eleva drasticamente o consumo de oxigênio. Em pacientes com doença coronariana prévia ou mesmo em artérias íntegras submetidas a cargas pressóricas extremas, pode ocorrer um desequilíbrio entre a oferta e a demanda de oxigênio, precipitando síndromes coronarianas agudas (SCA). O manejo nessas situações

exige uma redução pressórica imediata, porém cuidadosa, utilizando preferencialmente nitratos intravenosos (nitroglicerina), que promovem venodilatação e redução da pré-carga, além de vasodilatação coronária, aliviando simultaneamente o pulmão e o músculo cardíaco.

6. EMERGÊNCIAS CEREBROVASCULARES

O manejo da pressão arterial no acidente vascular cerebral (AVC) é um dos tópicos mais complexos das emergências hipertensivas, exigindo uma distinção clara entre os subtipos isquêmico e hemorrágico. No AVC isquêmico, a elevação da pressão arterial é frequentemente uma resposta fisiológica para manter a perfusão na zona de penumbra isquêmica — uma área de tecido cerebral que está hipoperfundida, mas ainda é viável. A redução agressiva da PA nesta fase pode transformar a penumbra em infarto definitivo. As diretrizes recomendam intervir apenas se a PA for superior a 220/120 mmHg, a menos que o paciente seja candidato à terapia trombolítica, caso em que o alvo deve ser rigorosamente mantido abaixo de 185/110 mmHg.

No AVC hemorrágico e na hemorragia subaracnóidea, o paradigma inverte-se. A pressão elevada está diretamente relacionada à expansão do hematoma e ao aumento da pressão intracraniana. Embora o estudo INTERACT-2 sugira benefícios em metas mais baixas (PAS < 140 mmHg), o estudo ATACH-2 recomenda cautela, sugerindo que uma redução excessivamente rápida pode estar associada a lesão renal. O consenso atual inclina-se para alvos entre 140 e 160 mmHg, utilizando agentes de meia-vida curta e fácil titulação, como o labetalol ou o nicardipino, garantindo que a redução não comprometa a pressão de perfusão cerebral em um crânio com complacência reduzida.

7. DIVERGÊNCIAS NAS DIRETRIZES INTERNACIONAIS: ESC/ESH VS. ACC/AHA

A ausência de ensaios clínicos randomizados de larga escala sobre a velocidade ideal de redução pressórica nas emergências hipertensivas resulta em nuances distintas entre as principais diretrizes. A European Society of Cardiology (ESC) e a European Society of Hypertension (ESH) tendem a focar em uma abordagem baseada no tipo específico de lesão de órgão-alvo, definindo metas claras para cada cenário (ex: redução imediata para PAS < 120 mmHg na dissecção de aorta, mas redução gradual em 24h para a hipertensão maligna).

Por outro lado, as diretrizes norte-americanas (ACC/AHA) enfatizam a meta genérica de redução da PAM em no máximo 25% na primeira hora, seguida de estabilização em 160/100 mmHg nas próximas 2 a 6 horas. Ambas as sociedades concordam, contudo, que a via oral é terminantemente contraindicada nas emergências, devido à imprevisibilidade da absorção e da magnitude da queda pressórica, que pode ser catastrófica em pacientes com autorregulação cerebral já

comprometida. O médico deve, portanto, guiar-se pela fisiopatologia da lesão específica do paciente em vez de seguir um algoritmo numérico rígido.

NITROPRUSSIATO VS. NITROGLICERINA

O **nitroprussiato de sódio** é um potente vasodilatador arterial e venoso, mas seu uso tem declinado em favor de agentes mais modernos devido ao risco de toxicidade por cianeto (especialmente em infusões longas ou disfunção renal) e ao fenômeno do "roubo coronário". A **nitroglicerina**, por ser predominantemente venodilatadora em doses baixas, é a droga de escolha no edema pulmonar e na isquemia miocárdica, mas é menos eficaz em emergências que exigem controle estrito da resistência arterial sistêmica, como a dissecção de aorta, onde o labetalol ou o esmolol são preferíveis.

8. AGENTES FARMACOLÓGICOS INTRAVENOSOS: FARMACODINÂMICA E INDICAÇÕES

A escolha do agente anti-hipertensivo intravenoso deve ser ditada pela rapidez de início de ação, facilidade de administração e perfil de efeitos colaterais.

- **Labetalol –** bloqueador alfa e beta combinado que reduz a resistência vascular sistêmica sem causar taquicardia reflexa, preservando o fluxo sanguíneo cerebral e coronário. É seguro na maioria das emergências, incluindo as gestacionais (eclâmpsia);
- **Esmolol –** betabloqueador de ultracurta duração (meia-vida de 9 minutos), ideal para situações onde a frequência cardíaca e a força de contração devem ser reduzidas abruptamente, como na dissecção aguda de aorta;
- **Hidralazina –** embora clássica na gestação, sua farmacodinâmica é imprevisível, podendo causar hipotensão prolongada e taquicardia reflexa, o que limita seu uso em pacientes cardiopatas graves;
- **Clevidipino –** bloqueador de canal de cálcio di-hidropiridínico de ultracurta ação, que oferece controle pressórico extremamente preciso sem necessidade de ajuste por peso ou função orgânica, sendo cada vez mais utilizado em cuidados pós-operatórios e crises agudas.

9. ANTI-HIPERTENSIVOS INTRAVENOSOS NA EMERGÊNCIA HIPERTENSIVA

As doses, o início de ação e as indicações preferenciais dos medicamentos de primeira linha são apresentados na tabela abaixo:

Fármaco	Dose de Infusão	Início de Ação	Indicação Principal	Contraindicação / Cuidado
Nitroprussiato	0,25 – 10 µg/kg/min	Imediato	Emergências hipertensivas em geral.	Risco de toxicidade por cianeto; Roubo coronário.
Nitroglicerina	5 – 200 µg/min	2 – 5 min	EAP, isquemia miocárdica.	Cefaleia intensa; taquifilaxia (tolerância).
Labetalol	20 – 80 mg bolus; 1–2 mg/min	5 – 10 min	AVC, eclâmpsia, dissecção aorta.	Asma, bradicardia, BAV.
Esmolol	250–500 µg/kg bolus; 50–300 µg/kg/min	1 – 2 min	Dissecção aorta, taquiarritmias.	Insuficiência cardíaca descompensada.
Hidralazina	10 – 20 mg IV	10 – 30 min	Eclâmpsia (segunda linha).	Taquicardia reflexa; Duração longa e imprevisível.
Nicardipino	5 – 15 mg/h	5 – 10 min	AVC, emergências pós-operatórias.	Estenose aórtica severa.

10. DISSECAÇÃO AGUDA DE AORTA E CRISES ADRENÉRGICAS

A dissecação aguda de aorta representa a emergência hipertensiva de maior letalidade imediata, exigindo uma intervenção farmacológica que vai além da simples redução da pressão arterial média. A fisiopatologia da propagação do *flap* intimal é governada pelo estresse de cisalhamento e pela velocidade de elevação da pressão arterial (dP/dt). O objetivo terapêutico não é apenas reduzir a resistência vascular sistêmica, mas diminuir a força de ejeção ventricular e a frequência cardíaca para minimizar a energia cinética transmitida à parede aórtica fragilizada.

Diferente de outras emergências, na dissecação de aorta, a redução da PA deve ser súbita e agressiva, visando uma pressão arterial sistólica entre 100 e 120 mmHg e uma frequência cardíaca inferior a 60 bpm em menos de 20 minutos. O uso isolado

de vasodilatadores puros, como o nitroprussiato, é contraindicado inicialmente, pois a vasodilatação periférica pode desencadear uma taquicardia reflexa, aumentando o dP/dt e acelerando a dissecção. O bloqueio beta-adrenérgico com esmolol ou labetalol, portanto, deve preceder obrigatoriamente qualquer tentativa de vasodilatação. Em crises adrenérgicas, como as induzidas por feocromocitoma ou uso de cocaína, o princípio é inverso: deve-se garantir o bloqueio alfa-adrenérgico antes do beta, para evitar a vasoconstrição arterial sem oposição, que resultaria em um aumento catastrófico da pressão arterial.

11. EMERGÊNCIAS NA GESTAÇÃO: PRÉ-ECLÂMPSIA GRAVE E ECLÂMPSIA

As crises hipertensivas durante a gestação, especificamente após a 20ª semana, exigem uma abordagem que contemple o binômio materno-fetal. A pré-eclâmpsia grave e a eclâmpsia são caracterizadas por uma disfunção endotelial sistêmica decorrente de uma placentação anômala, resultando em vasoespasmo generalizado e aumento da permeabilidade vascular. O risco de acidente vascular cerebral hemorrágico é a principal causa de morte materna nesses cenários, justificando o tratamento imediato quando a PA atinge níveis ≥ 160/110 mmHg.

O sulfato de magnésio permanece como a droga de escolha para a prevenção e controle de convulsões eclâmpticas. Seu mecanismo de ação envolve o antagonismo dos receptores NMDA no sistema nervoso central, elevando o limiar convulsivo e promovendo vasodilatação cerebral seletiva para mitigar o edema vasogênico. Para o controle pressórico agudo, o labetalol intravenoso e a nifedipina oral de liberação imediata (em protocolos específicos) são amplamente utilizados, enquanto a hidralazina é reservada para casos refratários devido à sua maior associação com hipotensão materna imprevisível e sofrimento fetal. O objetivo não é a normalização da PA, mas a manutenção de níveis seguros (140-150/90-100 mmHg) até que a resolução da gestação possa ser realizada com segurança.

12. TRANSIÇÃO PARA TERAPIA ORAL E O SEGUIMENTO PÓS-CRISE

A transição da medicação intravenosa para a terapia oral é um processo crítico que deve ocorrer após a estabilização da lesão de órgão-alvo e a demonstração de controle pressórico sustentado por pelo menos 6 a 12 horas. A interrupção abrupta de agentes como o nitroprussiato pode desencadear o fenômeno de rebote, especialmente se o sistema renina-angiotensina-aldosterona estiver ativado. A introdução de fármacos orais de ação prolongada deve preceder o desmame da infusão contínua, garantindo uma transição hemodinâmica suave.

O seguimento pós-emergência evita a recidiva e a progressão para doença renal ou cardíaca terminal. Pacientes que sobreviveram a uma emergência hipertensiva devem ser investigados exaustivamente para causas secundárias de hipertensão, como estenose de artéria renal, hiperaldosteronismo primário ou apneia obstrutiva do sono. A educação do paciente sobre a importância da adesão medicamentosa

e a monitoração residencial da pressão arterial (MRPA) são fundamentais para transformar um evento agudo catastrófico em uma oportunidade de controle crônico rigoroso e preservação da longevidade.

A ARMADILHA DO BLOQUEIO BETA NA CRISE POR COCAÍNA

Em emergências induzidas por simpaticomiméticos (cocaína, anfetaminas), o uso de betabloqueadores isolados (como o propranolol) pode levar à **estimulação alfa-adrenérgica sem oposição**. Isso resulta em uma vasoconstrição coronariana e sistêmica severa, piorando a isquemia miocárdica e a hipertensão. O manejo deve priorizar **benzodiazepínicos** para reduzir o drive simpático central e vasodilatadores como a nitroglicerina ou fentolamina (alfabloqueador) se a hipertensão persistir.

13. METAS PRESSÓRICAS E CONDUTAS EM EMERGÊNCIAS ESPECÍFICAS

A tabela a seguir consolida as metas de tempo e pressão para os cenários mais críticos:

Emergência Hipertensiva	Alvo Pressórico Inicial	Tempo para Atingir a Meta	Medicamento Preferencial
Dissecação de Aorta	PAS 100 – 120 mmHg; FC < 60 bpm	< 20 minutos	Esmolol + Nitroprussiato
Edema Agudo Pulmão	Redução de 20-25% da PAM	Imediato (minutos)	Nitroglicerina + Diurético
SCA / Infarto	Redução imediata dos sintomas	Minutos a horas	Nitroglicerina + Labetalol
Eclâmpsia / Pré-Eclâmpsia	PAS 140–150 / PAD 90–100 mmHg	30 – 60 minutos	Labetalol + Sulfato de Magnésio
AVC Isquêmico (Trombólise)	PAS < 185 / PAD < 110 mmHg	Antes da trombólise	Labetalol / Nicardipino
Hipertensão Maligna	Redução de 20-25% da PAM	1 a 2 horas	Nitroprussiato / Labetalol

14. A INTEGRAÇÃO DO CUIDADO CRÍTICO

O manejo das crises hipertensivas evoluiu de uma prática baseada em valores numéricos arbitrários para uma abordagem centrada na fisiopatologia da lesão de órgãos-alvo. O reconhecimento de que a pressão arterial é um parâmetro dinâmico e que sua redução deve ser modulada pela capacidade de autorregulação de cada sistema orgânico é o que define a segurança do paciente. O sucesso clínico reside na capacidade do médico generalista e intensivista em distinguir rapidamente a emergência da urgência, evitando o excesso de tratamento nas situações estáveis e a inércia terapêutica nos cenários de risco iminente.

A transição bem-sucedida do ambiente de terapia intensiva para o acompanhamento ambulatorial fecha o ciclo de cuidado, garantindo que a crise hipertensiva seja um evento isolado e não o início de uma falência orgânica progressiva. Com a utilização criteriosa dos agentes farmacológicos intravenosos e a vigilância rigorosa dos alvos pressóricos específicos para cada doença, é possível reduzir significativamente a morbimortalidade e as sequelas de uma das condições mais prevalentes e desafiadoras da medicina de urgência.

REFERÊNCIAS

1. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults. Hypertension. 2018;71(6):e13-e115.
2. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018;39(33):3021-104.
3. Van den Born BJ, Lip GYH, Brguljan-Hitij J, et al. ESC Council on hypertension position document on the management of hypertensive emergencies. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother. 2019;5(1):37-46.
4. Ipek E, Oktay AA, Arslan ME, et al. Hypertensive crisis: An update on clinical approach and management. Curr Opin Cardiol. 2017;32(4):397-406.
5. Salkic S, Brkic S, Batic-Mujanovic O, et al. Emergency Room Management of Hypertensive Crisis. Med Arch. 2014;68(4):249-52.
6. Muiesan ML, Salvetti M, Amadoro V, et al. An update on hypertensive emergencies and urgencies. J Cardiovasc Med (Hagerstown). 2015;16(5):372-82.
7. Varon J, Marik PE. The management of hypertensive crises. Crit Care. 2003;7(5):374-84.
8. Marik PE, Varon J. Hypertensive crises: challenges and management. Chest. 2007;131(6):1949-62.

9. Slama M, Modeliar RK. Hypertension in the intensive care unit. Curr Opin Cardiol. 2006;21(4):279-87.
10. Elliott WJ. Hypertensive emergencies of the heart and kidneys. Cardiol Clin. 2006;24(1):31-46.
11. Rhoney D, Peacock WF. Intravenous therapy for hypertensive emergencies, part 1. Am J Health Syst Pharm. 2009;66(15):1343-52.
12. Rhoney D, Peacock WF. Intravenous therapy for hypertensive emergencies, part 2. Am J Health Syst Pharm. 2009;66(16):1448-57.
13. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke. Stroke. 2018;49(3):e46-e110.
14. Hemphill JC 3rd, Greenberg SM, Anderson CS, et al. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. Stroke. 2015;46(7):2032-60.
15. Anderson CS, Heeley E, Huang Y, et al. Rapid blood-pressure lowering in patients with acute intracerebral hemorrhage. N Engl J Med. 2013;368(25):2355-65.
16. Qureshi AI, Palesch YY, Barsan WG, et al. Intensive Blood-Pressure Lowering in Patients with Acute Cerebral Hemorrhage. N Engl J Med. 2016;375(11):1033-43.
17. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases. Eur Heart J. 2014;35(41):2873-926.
18. Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, et al. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM Guidelines for the diagnosis and management of patients with thoracic aortic disease. Circulation. 2010;121(13):e266-369.
19. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, et al. Hypertensive Disorders of Pregnancy: ISSHP Classification, Diagnosis, and Management Guide for International Practice. Hypertension. 2018;72(1):24-43.
20. Grassi D, O'Flaherty M, Pellizzari M, et al. Hypertensive Urgencies in the emergency department: evaluating blood pressure response to rest and to antihypertensive drugs. J Clin Hypertens (Greenwich). 2008;10(9):662-7.
21. Patel KK, Young L, Howell EH, et al. Characteristics and Outcomes of Patients Presenting With Hypertensive Urgency in the Office Setting. JAMA Intern Med. 2016;176(7):981-8.
22. Sinclair AM, Isles CG, Brown I, et al. Secondary hypertension in a blood pressure clinic. Arch Intern Med. 1987;147(7):1289-93.
23. Acelajado MC, Calhoun DA. Aldosteronism and resistant hypertension. Int J Hypertens. 2011;2011:837817.

24. Lip GY, Beevers M, Beevers G. The failure of malignant hypertension to decline: a survey of 24 years' experience in a multiracial population. J Hypertens. 1994;12(11):1297-305.

25. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2013;34(28):2159-219.

26. Pedrosa RP, Drager LF, Gonzaga CC, et al. Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. Hypertension. 2011;58(5):811-7.

27. Grossman E, Messerli FH. Drug-induced hypertension: an unappreciated cause of secondary hypertension. Am J Med. 2012;125(1):14-22.

28. Varon J. Treatment of hypertensive emergencies. Cleve Clin J Med. 2007;74(2):156-62.

29. Hebert C, Vidt DG. Hypertensive crises. Prim Care. 2008;35(3):475-87.

30. Devlin JW, Bakshi A, Bungard TJ, et al. Fenoldopam versus nitroprusside for the treatment of hypertensive emergency associated with renal insufficiency. Ann Pharmacother. 2004;38(6):929-34.

31. Yang G, Gong J, Ma T, et al. Clevidipine versus nitroprusside for the treatment of hypertensive emergency. J Clin Hypertens (Greenwich). 2018;20(1):118-24.

32. Goldberg ME, Larijani GE. Clevidipine butyrate: a new intravenous calcium channel blocker for the management of hypertension. Expert Opin Pharmacother. 2009;10(14):2355-64.

33. Peixoto AJ. Acute Management of Severe Hypertension. Clin J Am Soc Nephrol. 2019;14(8):1220-7.

34. Cherney D, Straus S. Management of hypertensive urgencies and emergencies. J Gen Intern Med. 2002;17(12):937-45.

35. Vaidya CK, Ouellette JR. Hypertensive urgency and emergency. Hospital Physician. 2007;43:43-50.

36. Brathwaite L, Reif M. Hypertensive Emergencies: A Review of Common Presentations and Treatment Options. Cardiol Clin. 2019;37(3):275-86.

37. Aronson S, Levy JH. Neurohormonal responses to acute hypertension. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2011;25(5):875-82.

38. Politi MT, Sica DA. Hypertension in the dialysis patient. Semin Dial. 2004;17(4):252-4.

39. Strandgaard S, Haunsø S. Cerebral autoregulation in hypertension. J Hypertens Suppl. 1987;5(5):S41-5.

40. Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, eds. Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. 2nd ed. New York: Raven Press; 1995:465-78.

41. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, et al. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death. J Am Coll Cardiol. 2018;72(14):e91-e220.

42. Aronson S. Perioperative hypertension: what is the appropriate treatment? CNS Spectr. 2007;12(10 Suppl 14):11-4.

43. Hirschl MM, Binder M, Bur A, et al. Safety and efficacy of urapidil and sodium nitroprusside in the treatment of hypertensive emergencies. Intensive Care Med. 1997;23(8):885-8.

44. Shusterman N, Elliott WJ, White WB. Fenoldopam, but not nitroprusside, improves renal function in severely hypertensive patients. Am J Med. 1993;95(2):161-8.

45. Neutel JM. Hypertension: the cardiologist's role in its management. J Hum Hypertens. 2001;15 Suppl 1:S1-2.

46. Varon J, Marik PE. Hypertensive crises. Med Clin North Am. 2006;90(5):839-51.

47. Blumenfeld JD, Laragh JH. Management of hypertensive crises: the scientific basis for treatment decisions. Am J Hypertens. 2001;14(11 Pt 1):1154-67.

48. Kaplan NM. Hypertensive crises. In: Kaplan's Clinical Hypertension. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006:311-24.

49. Vidt DG. Hypertensive crises: urgencies and emergencies. J Clin Hypertens (Greenwich). 2004;6(9):520-5.

50. Slaven EM. Hypertensive Urgencies and Emergencies. In: Slaven EM, Stone CK, Lopez FA, eds. Infectious Diseases in Emergency Medicine. New York: McGraw-Hill; 2006.

51. Calhoun DA, Booth JN 3rd, Evuarherhe O, et al. Refractory hypertension: determination of prevalence from the REGARDS study. Hypertension. 2014;63(3):451-8.

52. Judd E, Calhoun DA. Apparent and true resistant hypertension: definition, prevalence and outcomes. J Hum Hypertens. 2014;28(8):463-8.

53. Myat A, Redwood SR, Qureshi AC, et al. Management of hypertension in patients with acute coronary syndromes. Lancet. 2012;380(9848):1198-208.

54. Cremer PC, Alraies MC, Bhardwaj A, et al. Hypertension and Aortic Dissection: A Review of Case Management. J Clin Hypertens (Greenwich). 2015;17(4):307-14.

55. Dasta JF, Panko D. Clevidipine: a new intravenous calcium channel blocker for the treatment of severe hypertension. Future Cardiol. 2010;6(1):11-21.

56. Papadopoulos DP, Sanidas EA, Viniou NA, et al. Cardiovascular hypertensive emergencies. Curr Hypertens Rep. 2010;12(6):409-13.

57. Makam AN, Nguyen OK, Auerbach AD. Hypertensive Urgency: A Clinical Review. J Gen Intern Med. 2015;30(10):1551-5.

58. Brewster UC, Perazella MA. The renin-angiotensin-aldosterone system and the kidney: effects on kidney disease. Am J Med. 2004;116(4):263-72.

59. Sobotka PA, Krum H, Böhm M, et al. The sympathetic nervous system and proliferating hypertension. Curr Opin Cardiol. 2011;26(4):298-305.

60. Grassi G, Mark A, Esler M. The sympathetic nervous system and hypertension. J Hypertens. 2015;33(12):2371-81.

CAPÍTULO 23

ARTIGO DE REVISÃO

FISIOPATOLOGIA VASCULAR E CRITÉRIOS DE DECISÃO CLÍNICA NO IDOSO

Autor Principal
Thiago Rabello Santos

Coautores
Eleonora Peixoto de Britto
Marcos Mardocéu de Morais Lima
Wagner Fulvio Scabari
Adriano Tomas Pataca
Leandro Bernardes Rocha Araujo
André Fernandes Diniz

Resumo O cenário global de envelhecimento populacional impõe uma revisão profunda das práticas em cardiologia, uma vez que a doença cardiovascular permanece como o principal fator de morbimortalidade em indivíduos com idade avançada. O processo de senescência não se limita ao passar dos anos, mas engloba um conjunto de alterações biológicas profundas, como a perda da função endotelial, a redução da biodisponibilidade de óxido nítrico e o aumento progressivo da rigidez arterial decorrente da substituição de fibras elásticas por colágeno. Essas modificações estruturais estabelecem a base para o desenvolvimento de condições como a insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada, a fibrilação atrial e a estenose aórtica degenerativa, que exigem um olhar clínico que vá além da doença isolada. A evidência clínica demonstra que o manejo desses pacientes é dificultado pela presença da síndrome geriátrica, caracterizada pela fragilidade e pela redução da reserva funcional de múltiplos órgãos, o que altera significativamente a farmacocinética e a farmacodinâmica dos tratamentos convencionais. O uso de polifarmácia e o risco elevado de interações medicamentosas exigem estratégias de desprescrição e uma análise criteriosa da relação entre risco e benefício em procedimentos invasivos. Estudos recentes reforçam a superioridade de abordagens individualizadas, como o uso de anticoagulantes orais diretos e a estratificação de risco por ferramentas que considerem a fragilidade, como a Escala de Fragilidade Clínica associada ao escore GRACE. O futuro do cuidado cardiovascular no idoso reside na transição para um modelo de assistência multidisciplinar e colaborativo, focado na manutenção da funcionalidade e na qualidade de vida, integrando cardiologistas, geriatras e equipes de reabilitação para reduzir a síndrome pós-hospitalar e promover uma longevidade saudável e independente.

Palavras-chave: Doenças cardiovasculares. Idoso. Envelhecimento. Fragilidade. Polifarmácia

1. INTRODUÇÃO: A COMPLEXIDADE DA CARDIOLOGIA GERIÁTRICA

A análise das estatísticas de saúde pública revela que a doença cardiovascular não é apenas uma condição prevalente, mas a principal causa de óbito e o diagnóstico mais frequente na população idosa. O desafio clínico reside no fato de que o desenvolvimento dessas patologias no paciente idoso raramente é um evento isolado. Na maioria das vezes, o que se observa é uma sobreposição complexa entre o desgaste biológico natural do tempo e o acúmulo de danos patológicos resultantes de décadas de exposição a fatores de risco, como hipertensão, dislipidemia e diabetes. Esta interação cria um substrato orgânico onde a linha entre o envelhecimento normal e a doença torna-se tênue.

Um conceito central para a compreensão deste cenário é a síndrome geriátrica. Esta condição representa o resultado do declínio sistêmico das reservas funcionais, afetando não apenas o sistema cardiovascular, mas também as capacidades cognitivas e físicas do indivíduo. O paciente idoso frequentemente apresenta um quadro de multimorbidade, onde várias doenças crônicas coexistem e interagem entre si, amplificando os sintomas e dificultando o tratamento. Portanto, o manejo clínico desses indivíduos não pode seguir algoritmos rígidos desenhados para populações mais jovens. É necessária a formulação de estratégias que coloquem o paciente no centro das decisões, avaliando cuidadosamente a expectativa de vida, as condições sistêmicas gerais e, principalmente, os objetivos e expectativas que o próprio paciente possui em relação à sua qualidade de vida e funcionalidade.

2. A BIOLOGIA DO ENVELHECIMENTO CARDIOVASCULAR: MECANISMOS E CONSEQUÊNCIAS

2.1 Disfunção endotelial e estresse oxidativo

O sistema vascular, em seu estado saudável, depende da integridade das células endoteliais. Estas células atuam como um órgão endócrino dinâmico, secretando substâncias essenciais como o óxido nítrico, a prostaciclina e a bradicinina. O óxido nítrico, em particular, é fundamental para a manutenção do tônus vasodilatador e para a inibição da agregação plaquetária e formação de trombos. No entanto, o envelhecimento e a exposição contínua a agressores metabólicos provocam um comprometimento dessas funções.

Com o tempo, ocorre um desequilíbrio entre a produção de espécies reativas de oxigênio e a capacidade de neutralização pelos sistemas antioxidantes naturais do corpo, um processo conhecido como estresse oxidativo. Esse excesso de radicais livres promove a oxidação do colesterol LDL, que se infiltra mais facilmente na parede arterial e acelera a formação de placas ateroscleróticas. Além disso, a inflamação tecidual crônica e o aumento da expressão de angiotensina II elevam a permeabilidade endotelial e a adesão de leucócitos, transformando o vaso sanguíneo em um ambiente pró-inflamatório e pró-trombótico. Esse declínio

funcional explica, em grande parte, por que o acúmulo de lipídios ao longo de décadas é suficiente para desencadear doenças cardiovasculares, mesmo na ausência de um único fator de risco agudo.

2.2 Rigidez arterial e hemodinâmica

Além das mudanças celulares, a estrutura macroscópica das artérias sofre modificações importantes. Na túnica média das artérias, observa-se o fenômeno da degeneração medial: as fibras elásticas, que conferem complacência aos vasos, diminuem em número e são progressivamente substituídas por depósitos de colágeno e processos de calcificação. O resultado direto é o aumento da rigidez arterial.

Essa perda de elasticidade tem consequências diretas na pressão arterial. Em vasos rígidos, a onda de pulso viaja e retorna mais rapidamente, o que eleva a pressão arterial sistólica durante a fase de ejeção ventricular. Simultaneamente, a pressão diastólica tende a diminuir, pois a artéria perde sua capacidade de armazenar energia elástica para manter o fluxo durante a diástole. Esse padrão de hipertensão sistólica isolada é uma característica clássica do envelhecimento cardiovascular e um fator de risco significativo para eventos isquêmicos.

2.3 Remodelação miocárdica e insuficiência cardíaca

O coração, enquanto bomba muscular, também passa por um processo de transformação estrutural. A hipertrofia ventricular esquerda é uma alteração comum, impulsionada tanto pela sobrecarga de pressão da rigidez arterial quanto por processos intrínsecos de senescência. No microscópico, o número total de cardiomiócitos diminui devido a processos de necrose e morte celular programada (apoptose). Para compensar essa perda, os cardiomiócitos remanescentes tornam-se mais espessos (hipertróficos), enquanto o espaço intercelular é preenchido por fibras de colágeno e até infiltração de adipócitos.

Essa fibrose miocárdica torna o ventrículo mais rígido, prejudicando sua capacidade de relaxamento e enchimento durante a diástole. Mesmo que a fração de ejeção permaneça em níveis normais em repouso, o idoso pode desenvolver insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp), uma condição presente em até 80% dos idosos com sintomas cardíacos, sendo ainda mais prevalente em mulheres. Na ICFEp, o coração é incapaz de aumentar adequadamente o débito cardíaco durante o exercício ou atividades diárias simples, pois o relaxamento ventricular está comprometido e o sistema de condução envelhecido não consegue elevar a frequência cardíaca sob demanda.

2.4 Degeneração valvar e condução elétrica

A estrutura valvar também é alvo do desgaste mecânico acumulado. A valva aórtica, por exemplo, abre e fecha aproximadamente 100 mil vezes por dia. Com o passar das décadas, pequenos danos mecânicos resultam em fibrose, calcificação e esclerose dos folhetos valvares. Quando essa esclerose progride para a estenose da valva aórtica, o coração enfrenta uma obstrução crítica ao fluxo de saída,

tornando-se uma das patologias valvares mais graves e frequentes na terceira idade.

Paralelamente, o sistema de condução elétrica do coração sofre alterações estruturais e fibrosas. Há uma diminuição da frequência cardíaca intrínseca e atrasos na condução do estímulo elétrico. Essas mudanças, associadas à dilatação do átrio esquerdo e à fibrose miocárdica, elevam significativamente a incidência de fibrilação atrial. A presença desta arritmia no idoso está fortemente associada a um risco aumentado de acidente vascular cerebral, sangramentos e mortalidade, exigindo intervenções precoces e controle rigoroso dos fatores de risco. A Tabela 1 mostra as principais modificações biológicas, relacionando os processos celulares às suas manifestações clínicas no paciente idoso.

Tabela 1 – Alterações fisiológicas e consequências sistêmicas do envelhecimento cardiovascular

Sistema/Estrutura	Alteração Fisiológica	Consequência Clínica Primária	Impacto Sistêmico
Endotélio Vascular	Redução de Óxido Nítrico e aumento de Angiotensina II	Disfunção endotelial e vasoconstrição	Propensão à aterosclerose e eventos trombóticos
Artérias (Média)	Perda de fibras elásticas e aumento de colágeno/calcificação	Aumento da rigidez arterial	Hipertensão sistólica isolada e aumento da pós-carga
Miocárdio	Apoptose de cardiomiócitos e fibrose intersticial	Hipertrofia ventricular esquerda	Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada (ICFEp)
Válvulas Cardíacas	Acúmulo de danos mecânicos, fibrose e calcificação	Esclerose e Estenose Aórtica	Obstrução ao fluxo de saída e sobrecarga ventricular
Sistema de Condução	Fibrose do nó sinusal e vias de condução	Redução da frequência cardíaca intrínseca	Alta prevalência de Fibrilação Atrial e bradiarritmias

3. FARMACOLOGIA NO PACIENTE IDOSO: DINÂMICA E CINÉTICA EM UM CORPO EM TRANSFORMAÇÃO

O manejo terapêutico de indivíduos em idade avançada exige uma compreensão profunda das alterações biológicas que modificam a interação entre o organismo e as substâncias exógenas. A farmacocinética, que abrange os processos de absorção, distribuição, metabolismo e excreção, e a farmacodinâmica, referente aos efeitos bioquímicos e fisiológicos dos fármacos, sofrem modificações substanciais com o envelhecimento. À medida que a contagem de medicamentos administrados aumenta para tratar múltiplas morbidades, essas alterações tornam-se progressivamente complexas, elevando a probabilidade de eventos adversos e reações colaterais severas.

A absorção de medicamentos cardiovasculares ocorre predominantemente por difusão passiva no trato digestivo. Embora o sistema gastrointestinal passe por mudanças estruturais com o tempo, a quantidade total de fármaco assimilada tende a permanecer estável. O cenário altera-se drasticamente no que tange à distribuição dos fármacos no organismo. O envelhecimento promove uma redistribuição na composição corporal, caracterizada pela redução da água corporal total e pelo incremento proporcional do tecido adiposo. Medicamentos hidrossolúveis, como a digoxina, encontram um volume de distribuição reduzido, o que resulta em concentrações plasmáticas significativamente mais elevadas mesmo com a manutenção de doses habituais. Por outro lado, fármacos lipossolúveis, a exemplo da amiodarona, distribuem-se de forma mais extensa na gordura corporal, o que prolonga sua meia-vida e dificulta o manejo de sua eliminação.

A função excretora representa a alteração farmacocinética mais crítica no idoso. Estima-se que a taxa de filtração glomerular decline aproximadamente 10% a cada década de vida. Um ponto de extrema relevância clínica é que pacientes com sarcopenia — a perda de massa muscular — podem apresentar níveis de creatinina sérica dentro dos limites de normalidade (0,8 a 1,3 mg/dL) mesmo possuindo uma função renal severamente comprometida. Por esse motivo, a estimativa da função renal deve ser obrigatoriamente realizada através da fórmula de Cockroft-Gault, que integra idade, sexo e peso corporal para permitir um ajuste preciso da dosagem de fármacos de excreção renal.

O metabolismo hepático também enfrenta desafios, influenciado pela redução do fluxo sanguíneo para o fígado e pela atividade enzimática dos hepatócitos. Embora a taxa metabólica intrínseca das células hepáticas possa demonstrar certa estabilidade, a eficiência do sistema citocromo P-450 é frequentemente comprometida pela diminuição da perfusão sanguínea hepática. Doenças concomitantes que reduzem o débito cardíaco agravam essa situação, prolongando a meia-vida de diversos agentes terapêuticos, embora a confirmação clínica exata dessas interações permaneça um desafio diagnóstico.

No campo da farmacodinâmica, observa-se uma redução na sensibilidade dos receptores adrenérgicos β e dos barorreceptores vasculares. Essa falha nos mecanismos de compensação autonômica aumenta a vulnerabilidade à hipotensão ortostática, especialmente quando são administrados bloqueadores de canais de cálcio não di-hidropiridínicos. A prática clínica deve, portanto, adotar o princípio da introdução gradual de doses, iniciando com valores mínimos e monitorando rigorosamente as interações entre medicamentos e alimentos para evitar a sobreposição de efeitos colaterais. O impacto das mudanças fisiológicas nas propriedades dos medicamentos e os riscos associados à sua prescrição estão resumidos na Tabela 2.

Tabela 2 – Alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas no idoso

Processo	Alteração Fisiológica no Idoso	Impacto na Farmacologia	Exemplo de Risco Clínico
Distribuição (Hidrossolúvel)	Redução da água corporal total	Menor volume de distribuição; maior concentração plasmática	Toxicidade por Digoxina
Distribuição (Lipossolúvel)	Aumento do teor de gordura corporal	Maior volume de distribuição; aumento da meia-vida	Acúmulo e efeito prolongado de Amiodarona
Excreção Renal	Declínio da taxa de filtração glomerular	Acúmulo de fármacos excretados pelos rins	Superdosagem de anticoagulantes
Metabolismo Hepático	Redução do fluxo sanguíneo hepático	Menor atividade do citocromo P-450	Aumento da meia-vida de fármacos metabolizados no fígado
Farmacodinâmica	Menor sensibilidade de barorreceptores	Resposta compensatória embotada	Hipotensão ortostática severa

4. SÍNDROME GERIÁTRICA E O DESAFIO DA FRAGILIDADE CLÍNICA

O declínio da saúde no idoso frequentemente se manifesta através da síndrome geriátrica, uma condição resultante do acúmulo de disfunções em diversos sistemas orgânicos. Os sintomas dessa síndrome são marcados pela atipicidade e

pela falta de especificidade, o que pode levar a diagnósticos equivocados se o médico focar apenas no sistema cardiovascular. Sintomas como delírio, instabilidade postural, incontinência urinária, tonturas e distúrbios do sono são manifestações comuns que exigem uma avaliação geriátrica abrangente.

Esta avaliação integral deve contemplar a função audiovisual, o estado nutricional, a marcha, o risco de quedas, a cognição e o suporte social. Especial atenção deve ser dada às atividades básicas e instrumentais da vida diária, pois a perda da autonomia funcional é, muitas vezes, o primeiro sinal de uma descompensação cardíaca oculta. O profissional de saúde deve dedicar o tempo necessário para compreender essas queixas ambíguas em um ambiente confortável para o paciente, garantindo que a disfunção cognitiva não mascare a gravidade da doença subjacente.

A fragilidade emerge como um componente crucial da síndrome geriátrica e um dos principais preditores prognósticos para a doença cardiovascular. Ela é definida pela redução da reserva fisiológica, tornando o indivíduo extremamente vulnerável a estresses externos, como cirurgias ou infecções. Esse estado de vulnerabilidade é impulsionado por interações negativas entre os sistemas musculoesquelético, imunológico e neuroendócrino, tendo na sarcopenia um de seus fundamentos principais. Quando a fragilidade atinge níveis severos, a incapacidade torna-se irreversível, elevando as taxas de hospitalização e a mortalidade em instituições de longa permanência.

No contexto cardiovascular, a fragilidade e as doenças do coração coexistem frequentemente e compartilham fatores de risco. Para esses pacientes, tratamentos padronizados ou intervenções cirúrgicas agressivas podem causar mais danos do que benefícios, uma vez que o organismo frágil não tolera o estresse do procedimento ou a toxicidade de certos fármacos. Embora a Escala de Fragilidade Clínica seja amplamente utilizada, sua natureza subjetiva pode limitar a precisão diagnóstica. O método de Fried é o mais referenciado na literatura, estabelecendo a fragilidade através de cinco critérios: perda de peso involuntária, fadiga extrema, redução da força de preensão, lentidão na marcha e baixa atividade física. A presença de três ou mais desses critérios define o estado de fragilidade, embora novas ferramentas específicas para cada cardiopatia estejam sendo desenvolvidas para otimizar essa avaliação.

O tratamento da doença arterial coronariana (DAC) em indivíduos de idade avançada impõe a necessidade de uma análise clínica que transcenda a aplicação mecânica de protocolos rígidos. Nestes pacientes, a prevalência de doença multiarterial é elevada, o que, somado à frequente manifestação atípica dos sintomas, dificulta o reconhecimento imediato de eventos isquêmicos. A ausência de dor precordial clássica pode retardar o início da terapia de reperfusão, agravando o prognóstico e elevando o risco de complicações hemorrágicas e isquêmicas simultâneas.

Para mitigar tais riscos, o uso de ferramentas de predição torna-se fundamental na organização da assistência. Embora os escores *Thrombolysis in Myocardial Infarction* (TIMI) e *Global Registry of Acute Coronary Events* (GRACE) sejam amplamente recomendados, sua aplicação em idosos exige cautela. O escore TIMI, originalmente desenvolvido para populações mais jovens, demonstra uma confiabilidade restrita quando aplicado a octogenários e nonagenários. Já o escore GRACE, embora validado para faixas etárias mais elevadas, pode ter sua precisão reduzida pela interferência de comorbidades que competem com o risco cardiovascular primário.

A evolução dessas ferramentas resultou no desenvolvimento do GRACE 2.0, que apresenta uma capacidade de discriminação superior tanto em fases agudas quanto no acompanhamento de longo prazo. Estudos demonstram que o GRACE 2.0 mantém alta precisão para o infarto do miocárdio tipo 1, embora apresente desempenho intermediário no tipo 2, cenário comum em pacientes com múltiplas doenças crônicas. É relevante notar que a integração de uma triagem simples de fragilidade, como a Escala de Fragilidade Clínica, ao escore GRACE tradicional melhora significativamente a capacidade de prever a mortalidade em 12 meses.

5. ESTRATÉGIAS INVASIVAS E O PAPEL DA REVASCULARIZAÇÃO

Apesar de os pacientes idosos serem frequentemente excluídos de grandes ensaios clínicos, as evidências acumuladas indicam que a aplicação rigorosa das diretrizes de tratamento reduz a mortalidade hospitalar nesse grupo. A tendência de adotar abordagens invasivas para as Síndromes Coronarianas Agudas (SCA) tem se mostrado benéfica, apresentando uma relação entre benefício e risco mais favorável do que o tratamento conservador, tanto no infarto com supradesnivelamento do segmento ST (SCACSST) quanto no infarto sem supradesnivelamento (SCASSST).

As recomendações europeias não estabelecem limites de idade para a realização de angiografia coronariana e intervenção coronária percutânea (ICP) primária, desde que o procedimento ocorra dentro de duas horas após o início dos sintomas. Caso esse intervalo seja ultrapassado e a ICP não esteja disponível, a fibrinólise pode ser considerada, embora pacientes inelegíveis para reperfusão devam seguir com terapia antiplaquetária dupla. No cenário de SCASSST, a revascularização deve ser buscada em indivíduos de risco intermediário ou alto, independentemente da idade cronológica.

A cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM), embora indicada em casos de diabetes mellitus, doença multiarterial complexa ou falha na abordagem percutânea, é raramente empregada em pacientes muito idosos em caráter de emergência. O risco cirúrgico elevado, tanto a curto quanto a longo prazo, faz com que o tratamento cirúrgico seja pouco comum na prática clínica para essa população, sendo reservado para indivíduos com anatomia coronária não passível de ICP ou com complicações mecânicas graves.

6. O DESAFIO DA SEDAÇÃO E A PREVENÇÃO DO DELÍRIO NO AMBIENTE INTENSIVO

A realização de procedimentos invasivos exige estratégias de sedação que garantam o conforto do paciente sem comprometer a estabilidade hemodinâmica. No entanto, o metabolismo e a depuração alterados no idoso elevam o risco de sedação excessiva e, consequentemente, de delírio pós-procedimento. O delírio não é apenas uma complicação psiquiátrica passageira. Ele está diretamente associado a maiores taxas de mortalidade hospitalar e complicações clínicas prolongadas.

Atualmente, recomenda-se evitar o uso de benzodiazepínicos e anti-histamínicos de ação prolongada, como a difenidramina, devido ao alto potencial neurotóxico nessa faixa etária. A dexmedetomidina tem surgido como uma alternativa promissora, demonstrando não inferioridade ao midazolam e ao propofol na manutenção de sedação leve a moderada, com o benefício adicional de reduzir a incidência de delírio, apesar dos riscos de bradicardia e alterações tensionais.

A busca por biomarcadores séricos ou do líquido cefalorraquidiano para orientar a tomada de decisão e prevenir o delírio é uma área de pesquisa em expansão. Embora esses indicadores ainda careçam de especificidade para uso rotineiro, a abordagem atual deve priorizar a personalização da técnica anestésica, levando em conta a fragilidade e o estado geral de saúde de cada indivíduo. A Tabela 3 sintetiza as principais ferramentas utilizadas para prever desfechos em pacientes idosos, destacando suas limitações e aplicações recomendadas.

Tabela 3 – Comparação de ferramentas de estratificação de risco cardiovascular no idoso

Escala / Escore	Finalidade	Desempenho no Idoso	Recomendações de Uso
TIMI	Avaliar risco de morte e eventos isquêmicos na SCA	Confiabilidade restrita em populações idosas	Uso cautelar; menos preciso que o GRACE
GRACE	Predizer mortalidade hospitalar e em 6 meses	Validado, mas afetado por comorbidades	Deve ser associado à Escala de Fragilidade
GRACE 2.0	Estratificação prognóstica de curto e longo prazo	Melhor discriminação que a versão original	Recomendado para IAM tipo 1

Escala / Escore	Finalidade	Desempenho no Idoso	Recomendações de Uso
Escala de Fragilidade Clínica	Avaliar vulnerabilidade biológica e funcional	Preditores independentes de mortalidade	Essencial para complementar escores isquêmicos

A otimização do regime farmacoterapêutico em indivíduos idosos e perfil de fragilidade clínica constitui um dos maiores desafios da medicina, exigindo uma calibração rigorosa das dosagens para mitigar o risco de interações medicamentosas e efeitos colaterais severos. As modificações biológicas inerentes ao processo de envelhecimento, como a redistribuição da composição corporal com aumento do tecido adiposo e redução da massa magra, alteram profundamente a farmacocinética e a farmacodinâmica dos agentes antitrombóticos. Um aspecto crítico reside na sarcopenia, que frequentemente leva à subestimação da disfunção renal quando esta é avaliada apenas pela creatinina sérica; essa imprecisão metodológica pode resultar em uma dosagem excessiva de anticoagulantes orais diretos (DOACs), elevando substancialmente o perigo de hemorragias graves.

7. TERAPIA ANTIPLAQUETÁRIA E ANTICOAGULAÇÃO: O EQUILÍBRIO ENTRE ISQUEMIA E HEMORRAGIA

O ácido acetilsalicílico permanece como um fundamento indispensável na prevenção secundária de eventos cardiovasculares, atuando na inibição irreversível da ciclo-oxigenase plaquetária para evitar novos episódios isquêmicos. Porém, sua aplicação em caráter de prevenção primária para adultos com mais de 70 anos foi descontinuada pelas principais diretrizes, uma vez que o risco de sangramentos gastrointestinais e intracranianos supera os potenciais benefícios preventivos nesta faixa etária. Ao prescrever a terapia antiplaquetária dupla (DAPT) após uma síndrome coronariana aguda ou intervenção percutânea, o clínico deve individualizar a duração do tratamento para maximizar a estabilidade isquêmica enquanto limita a exposição ao risco hemorrágico, um equilíbrio particularmente difícil em pacientes frágeis onde os dois riscos frequentemente coexistem.

A seleção do inibidor do receptor P2Y12 deve ser criteriosa. O prasugrel, por exemplo, é geralmente evitado em pacientes com 75 anos ou mais, visto que evidências do estudo TRITON-TIMI 38 revelaram um benefício clínico neutro devido ao excesso de episódios de sangramento. Em contrapartida, o ticagrelor não possui restrições etárias formais, fundamentado nos resultados do estudo PLATO e na sua eficácia demonstrada em pacientes com histórico de infarto do miocárdio espontâneo e alto risco isquêmico. Para idosos com risco de sangramento

acentuado, o clopidogrel surge como uma alternativa preferencial; o estudo POPular AGE demonstrou que este agente reduz os eventos hemorrágicos sem comprometer a eficácia clínica em comparação a inibidores mais potentes.

A complexidade terapêutica atinge seu ápice em pacientes que apresentam fibrilação atrial concomitante à necessidade de intervenção coronária percutânea com implante de stent, uma situação que atinge cerca de 30% da população idosa nesta condição. A utilização de uma terapia antitrombótica tripla — combinando aspirina, um inibidor P2Y12 e um anticoagulante oral — está associada a uma elevação de quase quatro vezes no risco de sangramento quando comparada à monoterapia. Estudos e meta-análises recentes sugerem que a transição precoce para uma terapia dupla (um DOAC e um único antiplaquetário, preferencialmente clopidogrel) após uma semana de tratamento triplo é a estratégia mais segura e eficaz para este subgrupo. Estratégias de desescalonamento, seja pela redução da duração da DAPT ou pela troca de agentes guiada por testes genéticos ou de função plaquetária, oferecem caminhos para personalizar o cuidado e reduzir a toxicidade medicamentosa.

8. MANEJO DA CARGA ISQUÊMICA E PROTEÇÃO MIOCÁRDICA

Para o alívio sintomático da angina e redução da carga de trabalho do coração, os nitratos exercem um papel relevante ao promoverem a vasodilatação coronariana e sistêmica. No entanto, a administração de nitratos em idosos exige monitoramento constante, pois a perda de elasticidade vascular e a regulação autonômica deficitária podem desencadear episódios de hipotensão ortostática severa, elevando o risco de quedas e síncopes.

Os betabloqueadores devem ser iniciados precocemente, idealmente nas primeiras 24 horas de um evento agudo, para reduzir a demanda de oxigênio do miocárdio e prevenir arritmias letais. Contudo, em pacientes com doença broncoespástica ou bradicardia acentuada, seu uso deve ser evitado ou realizado sob extrema cautela. A escolha do agente pode variar conforme a comorbidade; o carvedilol, por possuir propriedades alfabloqueadoras adicionais, é frequentemente preferido em pacientes com histórico de insuficiência cardíaca.

Os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e os bloqueadores dos receptores da angiotensina II (BRAs) são fundamentais para reduzir a mortalidade e prevenir o remodelamento ventricular adverso. No idoso, o início dessas terapias deve ser acompanhado de uma vigilância rigorosa da função renal e dos níveis de potássio sérico, dado o risco elevado de hipercalemia decorrente do declínio fisiológico da filtração glomerular e da presença de diabetes mellitus.

9. TERAPIA HIPOCOLESTEROLEMIANTE E NOVAS FRONTEIRAS

O papel das estatinas na prevenção secundária é amplamente consolidado por diretrizes internacionais, demonstrando eficácia na redução de novos eventos isquêmicos e acidente vascular cerebral mesmo em idades avançadas. No entanto, seu uso na prevenção primária em indivíduos com mais de 75 anos permanece um tópico de debate intenso, pois os grandes ensaios clínicos raramente incluíram esta população de forma representativa. A decisão de manter ou iniciar estatinas deve considerar a expectativa de vida e os objetivos do paciente; o consenso STOPPFrail ressalta que essas terapias necessitam de um tempo prolongado para manifestar benefícios, o que pode não ser compatível com pacientes em fase final de vida ou com fragilidade extrema.

Para aqueles que apresentam intolerância às estatinas, condição que afeta até um terço dos idosos, o ácido bempedoico e os inibidores da PCSK9 oferecem alternativas seguras e eficazes para o controle lipídico. A gestão das dislipidemias no idoso deve seguir uma abordagem gradual, priorizando a tolerabilidade e a prevenção de interações através do sistema enzimático citocromo P450, no qual diversas estatinas são metabolizadas. A Tabela 4 traz as principais recomendações para o ajuste terapêutico e monitoramento de fármacos essenciais na cardiologia geriátrica.

Tabela 4 – Considerações práticas no manejo farmacológico do idoso cardiopata

Classe Medicamentosa	Recomendação Principal	Risco Associado no Idoso	Estratégia de Mitigação
Aspirina	Uso restrito à prevenção secundária	Hemorragia gastrointestinal e cerebral	Evitar em prevenção primária acima de 70 anos
Inibidores P2Y12	Preferência por Clopidogrel em alto risco hemorrágico	Sangramento excessivo com Prasugrel	Evitar Prasugrel em >75 anos; considerar DAPT curta
Anticoagulantes (DOACs)	Ajuste rigoroso pela fórmula de Cockroft-Gault	Superdosagem por falha na estimativa da função renal	Monitoramento frequente da depuração de creatinina

Classe Medicamentosa	Recomendação Principal	Risco Associado no Idoso	Estratégia de Mitigação
Betabloqueadores	Início precoce nas primeiras 24h de SCA	Broncoespasmo e bradicardia severa	Seleção de agentes conforme comorbidade (ex: Carvedilol)
Estatinas	Focar em prevenção secundária e tolerabilidade	Mialgia e interações via Citocromo P450	Uso de doses moderadas; considerar Ácido Bempedoico
IECA / BRAs	Vigilância da função renal e potássio	Hipercalemia e insuficiência renal aguda	Ajustes de dose e exames laboratoriais frequentes

A etapa de transição entre o ambiente hospitalar e o domicílio representa um dos momentos de maior vulnerabilidade para o paciente idoso que sofreu um evento isquêmico agudo. A *American Heart Association* ressalta que falhas na coordenação dos cuidados e transições abaixo do ideal são fatores determinantes para o declínio da independência funcional. Indivíduos que enfrentam uma síndrome coronariana aguda necessitam de um acompanhamento pós-tratamento que seja simultaneamente vigilante e abrangente, integrando o monitoramento da gravidade dos sintomas, a avaliação da capacidade funcional e a percepção da qualidade de vida relacionada à saúde.

10. A SÍNDROME PÓS-HOSPITALAR E A TRANSIÇÃO DE CUIDADOS

O período de internação por uma doença aguda não deve ser visto apenas como um processo de recuperação isolado, mas como um intervalo de risco generalizado para diversas ameaças à saúde. Durante a internação e nos 30 dias subsequentes à alta, o organismo do idoso experimenta um esgotamento de suas reservas fisiológicas, o que compromete sua capacidade de mitigar novos agravos. Este fenômeno, denominado síndrome pós-hospitalar, é particularmente prevalente em pacientes com quadros clínicos complexos e multimorbidades, exigindo protocolos de acompanhamento que ainda carecem de padronização universal na literatura médica.

Estudos observacionais indicam uma variação considerável nas estratégias de acompanhamento ambulatorial, o que frequentemente resulta em inadequação dos serviços e elevação dos custos assistenciais. Em uma análise com 780

pacientes submetidos à intervenção coronária percutânea, observou-se que indivíduos mais velhos e com comorbidades graves eram menos propensos a realizar testes funcionais de acompanhamento, evidenciando uma lacuna na assistência personalizada para o subgrupo de maior risco. A personalização do seguimento deve considerar a expectativa de vida, o suporte social disponível e a presença de declínio cognitivo, fatores que impactam diretamente a adesão terapêutica.

11. REABILITAÇÃO CARDÍACA: UMA ABORDAGEM MULTIDISCIPLINAR

A reabilitação cardíaca se apresenta como uma estratégia eficaz para suavizar a transição do hospital para o cuidado comunitário, fundamentada em um plano de tratamento personalizado. O foco principal destas intervenções é prevenir a progressão da fragilidade e preservar a capacidade funcional residual do indivíduo. Para que os resultados sejam satisfatórios, o programa deve ser conduzido por uma equipe multiprofissional capaz de realizar avaliações multidimensionais que abranjam os domínios clínico, funcional, emocional e social.

A prevalência de depressão após um evento isquêmico agudo é elevada e, frequentemente, subtratada, o que se associa ao aumento da morbidade e mortalidade devido à redução da adesão às orientações médicas e ao autocuidado. A inserção precoce em programas de reabilitação cardíaca tem o potencial de melhorar o desempenho funcional e aumentar a tolerância ao exercício, sendo que pacientes muito idosos e frágeis são os que podem extrair os maiores benefícios dessas intervenções. Além disso, o suporte educacional à família e aos cuidadores é indispensável para evitar a perda de informações críticas sobre diretrizes terapêuticas e comportamentais no domicílio.

12. COMPROMETIMENTO COGNITIVO E O MANEJO DA CARDIOPATIA

O estado cognitivo do paciente idoso é um elemento de sustentação para o sucesso do tratamento a longo prazo. O comprometimento cognitivo é frequente em pacientes com síndrome coronariana aguda, embora muitas vezes não seja detectado precocemente. A insuficiência cardíaca pode deteriorar funções cognitivas globais e de ordem superior, dificultando a compreensão de informações de saúde e a adoção de mudanças no estilo de vida. Em situações agudas, o estresse do evento isquêmico e o ambiente hospitalar desconhecido podem exacerbar déficits cognitivos preexistentes.

Dados recentes sugerem que, mesmo em pacientes com diagnóstico de demência, a combinação de cuidados de longo prazo com procedimentos invasivos pode reduzir o risco de mortalidade após um infarto agudo do miocárdio. Clinicamente, é fundamental implementar testes de triagem regulares para avaliar a função cognitiva, adaptando as estratégias de gestão e autocuidado às necessidades

específicas de cada paciente, garantindo que as áreas cognitivas mais afetadas recebam intervenções direcionadas.

13. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS E CUIDADOS DE FIM DE VIDA

Em pacientes que se aproximam da fase terminal da vida, os objetivos da assistência cardiovascular devem sofrer um redirecionamento. A prioridade passa a ser o alívio da dor, o conforto e a prevenção de re-hospitalizações desnecessárias que não contribuam para a qualidade de vida. Discussões multidisciplinares são essenciais para determinar quais tratamentos e medicamentos deixam de ser benéficos e podem ser suspensos. Antes da realização de qualquer procedimento invasivo em pacientes de extrema gravidade, as ordens de não ressuscitação e as diretivas antecipadas de vontade devem ser discutidas de forma clara com o paciente e seus familiares. A Tabela 5 detalha as funções dos diversos profissionais de saúde na otimização do cuidado ao idoso cardiopata após a desospitalização.

Tabela 5 – Composição e atribuições da equipe multidisciplinar no pós-alta

Profissional	Atribuição no Cuidado Pós-Alta	Foco da Intervenção
Cardiologista	Gestão da terapia antitrombótica e isquêmica	Estabilidade hemodinâmica e prevenção de eventos
Enfermeiro	Coordenação do cuidado e educação do paciente	Adesão terapêutica e sinais de alerta
Fisioterapeuta	Implementação da Reabilitação Cardíaca	Melhora da tolerância ao exercício e funcionalidade
Nutricionista	Ajuste dietético para controle de fatores de risco	Controle pressórico e metabólico
Farmacêutico	Revisão da polifarmácia e desprescrição	Prevenção de interações e toxicidade
Assistente Social	Avaliação do suporte social e rede de apoio	Mitigação de barreiras socioeconômicas à saúde

Profissional	Atribuição no Cuidado Pós-Alta	Foco da Intervenção
Psicólogo	Suporte emocional e triagem de depressão	Melhora da saúde mental e motivação

REFERÊNCIAS

1. Forman DE, Rich MW, Alexander KP, Zieman S, Maurer MS, Najjar SS, Cleveland JC Jr, Krumholz HM, Wenger NK. Cardiac care for older adults. Time for a new paradigm. J Am Coll Cardiol 2011;57:1801-10.
2. Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part II: the aging heart in health: links to heart disease. Circulation 2003;107:346-54.
3. Ference BA, Graham I, Tokgozoglu L, Catapano AL. Impact of lipids on cardiovascular health: JACC health promotion series. J Am Coll Cardiol 2018;72:1141-56.
4. Fleg JL, Strait J. Age-associated changes in cardiovascular structure and function: a fertile milieu for future disease. Heart Fail Rev 2012;17:545-54.
5. Fritze O, Romero B, Schleicher M, Jacob MP, Oh DY, Starcher B, Schenke-Layland K, Bujan J, Stock UA. Age-related changes in the elastic tissue of the human aorta. J Vasc Res 2012;49:77-86.
6. Meyer ML, Tanaka H, Palta P, Cheng S, Gouskova N, Aguilar D, Heiss G. Correlates of segmental pulse wave velocity in older adults: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. Am J Hypertens 2016;29:114-22.
7. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Leip EP, Beiser A, D'Agostino RB, Kannel WB, Murabito JM, Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D; Framingham Heart Study. Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham Heart Study. Circulation 2002;106:3068-72.
8. Redfield MM. Heart failure with preserved ejection fraction. N Engl J Med 2016;375:1868-77.
9. Iung B, Vahanian A. Degenerative calcific aortic stenosis: a natural history. Heart 2012;98 Suppl 4:iv7-13.
10. Klotz U. Pharmacokinetics and drug metabolism in the elderly. Drug Metab Rev 2009;41:67-76.
11. Sera LC, McPherson ML. Pharmacokinetics and pharmacodynamic changes associated with aging and implications for drug therapy. Clin Geriatr Med 2012;28:273-86.
12. Montamat SC, Abernethy DR. Calcium antagonists in geriatric patients: diltiazem in elderly persons with hypertension. Clin Pharmacol Ther 1989;45:682-91.

13. White M, Roden R, Minobe W, Khan MF, Larrabee P, Wollmering M, Port JD, Anderson F, Campbell D, Feldman AM. Age-related changes in beta-adrenergic neuroeffector systems in the human heart. Circulation 1994;90:1225-38.
14. Stewart R. Cardiovascular disease and frailty: what are the mechanistic links? Clin Chem 2019;65:80-6.
15. Rockwood K, Song X, MacKnight C, Bergman H, Hogan DB, McDowell I, Mitnitski A. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. CMAJ 2005;173:489-95.
16. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, Seeman T, Tracy R, Kop WJ, Burke G, McBurnie MA; Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2001;56:M146-56.
17. Afilalo J, Lauck S, Kim DH, Lefèvre T, Piazza N, Lachapelle K, Martucci G, Lamy A, Labinaz M, Peterson MD, Arora RC, Noiseux N, Rassi A, Palacios IF, Généreux P, Lindman BR, Asgar AW, Kim CA, Trnkus A, Morais JA, Langlois Y, Rudski LG, Morin JF, Popma JJ, Webb JG, Perrault LP. Frailty in older adults undergoing aortic valve replacement: the FRAILTY-AVR study. J Am Coll Cardiol 2017;70:689-700.
18. Liguori I, Russo G, Curcio F, Bullio G, Aran L, Della-Morte D et al. Oxidative stress, aging, and diseases. Clinical Interventions in Aging. 2018; 13: 757–772.
19. Gradinaru D, Borsa C, Ionescu C, Prada GI. Oxidized LDL and no synthesis—Biomarkers of endothelial dysfunction and ageing. Mechanisms of Ageing and Development. 2015; 151: 101– 113.
20. Triposkiadis F, Xanthopoulos A, Butler J. Cardiovascular aging and heart failure: JACC review topic of the week. Journal of the American College of Cardiology. 2019; 74: 804–813.
21. Emdin CA, Wong CX, Hsiao AJ, Altman DG, Peters SA, Woodward M, et al. Atrial fibrillation as risk factor for cardiovascular disease and death in women compared with men: systematic review and meta-analysis of cohort studies. British Medical Journal. 2016; 532: h7013.
22. Volgman AS, Nair G, Lyubarova R, Merchant FM, Mason P, Curtis AB, et al. Management of atrial fibrillation in patients 75 years and older: JACC state-of-the-art review. Journal of the American College of Cardiology. 2022; 79: 166–179.
23. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies with the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). European Heart Journal. 2021; 42: 3227–337.
24. Malik AH, Yandrapalli S, Aronow WS, Panza JA, Cooper HA. Meta-analysis of direct-acting oral anticoagulants compared with warfarin in patients>75 years of age. The American Journal of Cardiology. 2019; 123: 2051–2057.
25. Costantino S, Paneni F. The epigenome in atherosclerosis. Prevention and treatment of atherosclerosis. 2022; 270: 511‑535.
26. Boparai MK, Korc-Grodzicki B. Prescribing for older adults. Mt Sinai J Med 2011;78:613-26.
27. Galli M, Angiolillo DJ. De-escalation of antiplatelet therapy in acute coronary syndromes: Why, how and when? Front Cardiovasc Med. 2022;9:975969.

28. Wang TY, Gutierrez A, Peterson ED. Percutaneous coronary intervention in the elderly. Nat Rev Cardiol. 2011;8:79–90.
29. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthelemy O, Bauersachs J, Bhatt DL, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Eur Heart J. 2021;42:1289–1367.
30. Rathore SS, Weinfurt KP, Foody JM, Krumholz HM. Performance of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) ST-elevation myocardial infarction risk score in a national cohort of elderly patients. Am Heart J. 2005;150:402–10.
31. van der Sangen NMR, Azzahhafi J, Chan Pin Yin D, Peper J, Rayhi S, Walhout RJ, et al. External validation of the GRACE risk score and the risk-treatment paradox in patients with acute coronary syndrome. Open Heart. 2022;9:e001984.
32. Anand A, Cudmore S, Robertson S, Stephen J, Haga K, Weir CJ, et al. Frailty assessment and risk prediction by GRACE score in older patients with acute myocardial infarction. BMC Geriatr. 2020;20:102.
33. Fox KA, Fitzgerald G, Puymirat E, Huang W, Carruthers K, Simon T, et al. Should patients with acute coronary disease be stratified for management according to their risk? Derivation, external validation and outcomes using the updated GRACE risk score. BMJ Open. 2014;4:e004425.
34. Urban P, Mehran R, Colleran R, Angiolillo DJ, Byrne RA, Capodanno D, et al. Defining high bleeding risk in patients undergoing percutaneous coronary intervention. Circulation. 2019;140:240–61.
35. Skolnick AH, Alexander KP, Chen AY, Roe MT, Pollack CV Jr, Ohman EM, et al. Characteristics, management, and outcomes of 5,557 patients age ≥90 years with acute coronary syndromes: Results from the CRUSADE Initiative. J Am Coll Cardiol. 2007;49:1790–7.
36. De Luca L, Marini M, Gonzini L, Boccanelli A, Casella G, Chiarella F, et al. Contemporary trends and age-specific sex differences in management and outcome for patients with ST-segment elevation myocardial infarction. J Am Heart Assoc. 2016;5:e004202.
37. De Luca L, Olivari Z, Bolognese L, Lucci D, Gonzini L, Di Chiara A, et al. A decade of changes in clinical characteristics and management of elderly patients with non-ST elevation myocardial infarction admitted in Italian cardiac care units. Open Heart. 2014;1:e000148.
38. Spadafora L, Bernardi M, Biondi-Zoccai G, Frati G. Coronary artery bypass grafting added to surgical aortic valve replacement in octogenarians. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2022;35:ivac191.
39. Gallingani A, D'Alessandro S, Singh G, Hernandez-Vaquero D, Celik M, Ceccato E, et al. The impact of coronary artery bypass grafting added to aortic valve replacement on long-term outcomes in octogenarian patients: A reconstructed time-to-event meta-analysis. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2022;35:ivac164.
40. Adelborg K, Horvath-Puho E, Schmidt M, Munch T, Pedersen L, Nielsen PH, et al. Thirty-year mortality after coronary artery bypass graft surgery: A Danish nationwide population-based cohort study. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2017;10:e002708.
41. Lemaire A, Soto C, Salgueiro L, Ikegami H, Russo MJ, Lee LY. The impact of age on outcomes of coronary artery bypass grafting. J Cardiothorac Surg. 2020;15:158.

42. Park DY, Jamil Y, Hu JR, Lowenstern A, Frampton J, Abdullah A, et al. Delirium in older adults after percutaneous coronary intervention: Prevalence, risks, and clinical phenotypes. Cardiovasc Revasc Med. 2023.
43. Nanna MG, Sutton NR, Kochar A, Rymer JA, Lowenstern AM, Gackenbach G, et al. A geriatric approach to percutaneous coronary interventions in older adults, part II. JACC Adv. 2023;2:100421.
44. Damluji AA, Forman DE, van Diepen S, Alexander KP, Page RL, Hummel SL, et al. Older adults in the cardiac intensive care unit: Factoring geriatric syndromes in the management, prognosis, and process of care: A scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2020;141:e6–32.
45. De Caterina R, Agewall S, Andreotti F, Angiolillo DJ, Bhatt DL, Byrne RA, et al. Great Debate: Triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation undergoing coronary stenting should be limited to 1 week. Eur Heart J. 2022;43:3512–27.
46. Smith W, Whitlock EL. Cardiac surgery, ICU sedation, and delirium: Is dexmedetomidine the silver bullet? Curr Opin Anaesthesiol. 2023;36:50–6.
47. Lozano-Vicario L, Garcia-Hermoso A, Cedeno-Veloz BA, Fernandez-Irigoyen J, Santamaria E, Romero-Ortuno R, et al. Biomarkers of delirium risk in older adults: A systematic review and meta-analysis. Front Aging Neurosci. 2023;15:1174644.
48. Watne LO, Pollmann CT, Neerland BE, Quist-Paulsen E, Halaas NB, Idland AV, et al. Cerebrospinal fluid quinolinic acid is strongly associated with delirium and mortality in hip-fracture patients. J Clin Investig. 2023;133:e163472.
49. Spadafora L, Bernardi M, Galli M, Biondi-Zoccai G, Sabouret P. Which future for aspirin in acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary intervention? An overview on aspirin-free strategies. Arch Med Sci. 2022;18:1689–92.
50. Sabouret P, Spadafora L, Fischman D, Ullah W, Zeitouni M, Gulati M, et al. De-escalation of antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease: Time to change our strategy? Eur J Intern Med. 2023;110:1–9.
51. Calsolaro V, Okoye C, Rogani S, Calabrese AM, Dell'Agnello U, Antognoli R, et al. Different glomerular filtration rate estimating formula for prescribing DOACs in oldest patients: Appropriate dosage and bleeding risk. Post hoc analysis of a prospective cohort. Aging Clin Exp Res. 2022;34:591–8.
52. Galli M, Andreotti F, D'Amario D, Vergallo R, Montone RA, Porto I, et al. Aspirin in primary prevention of cardiovascular disease in the elderly. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother. 2020;6:326–7.
53. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2019;140:e596–646.
54. Costa F, van Klaveren D, James S, Heg D, Räber L, Feres F, et al. Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: A pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials. Lancet. 2017;389:1025–34.

55. Yeh RW, Secemsky EA, Kereiakes DJ, Normand SL, Gershlick AH, Cohen DJ, et al. Development and Validation of a Prediction Rule for Benefit and Harm of Dual Antiplatelet Therapy Beyond 1 Year After Percutaneous Coronary Intervention. JAMA. 2016;315:1735–49.
56. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2007;357:2001–15.
57. Husted S, James S, Becker RC, Horrow J, Katus H, Storey RF, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in elderly patients with acute coronary syndromes: A substudy from the prospective randomized PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2012;5:680–8.
58. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC, et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. N Engl J Med. 2015;372:1791–800.
59. Gimbel M, Qaderdan K, Willemsen L, Hermanides R, Bergmeijer T, de Vrey E, et al. Clopidogrel versus ticagrelor or prasugrel in patients aged 70 years or older with non-ST-elevation acute coronary syndrome (POPular AGE): The randomised, open-label, non-inferiority trial. Lancet. 2020;395:1374–81.
60. Kralev S, Schneider K, Lang S, Süselbeck T, Borggrefe M. Incidence and severity of coronary artery disease in patients with atrial fibrillation undergoing first-time coronary angiography. PLoS One. 2011;6:e24964.
61. Hansen ML, Sørensen R, Clausen MT, Fog-Petersen ML, Raunsø J, Gadsbøll N, et al. Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with atrial fibrillation. Arch Intern Med. 2010;170:1433–41.
62. Potpara TS, Mujovic N, Proietti M, Dagres N, Hindricks G, Collet JP, et al. Revisiting the effects of omitting aspirin in combined antithrombotic therapies for atrial fibrillation and acute coronary syndromes or percutaneous coronary interventions: Meta-analysis of pooled data from the PIONEER AF-PCI, RE-DUAL PCI, and AUGUSTUS trials. Europace. 2020;22:33–46.
63. Bencivenga L, Komici K, Corbi G, Cittadini A, Ferrara N, Rengo G. The management of combined antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention: a particularly complex challenge, especially in the elderly. Front Physiol. 2018;9:876.
64. Galli M, Andreotti F, Porto I, Crea F. Intracranial haemorrhages vs. stent thromboses with direct oral anticoagulant plus single antiplatelet agent or triple antithrombotic therapy: A meta-analysis of randomized trials in atrial fibrillation and percutaneous coronary intervention/acute coronary syndrome patients. Europace. 2020;22:538–46.
65. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J. 2020;41:407–77.
66. Kanenawa K, Yamaji K, Tashiro H, Morimoto T, Hiromasa T, Hayashi M, et al. Frailty and bleeding after percutaneous coronary intervention. Am J Cardiol. 2021;148:22–9.
67. Galli M, Franchi F, Rollini F, Angiolillo DJ. Role of platelet function and genetic testing in patients undergoing percutaneous coronary intervention. Trends Cardiovasc Med. 2023;33:133–8.

68. Galli M, Benenati S, Capodanno D, Franchi F, Rollini F, D'Amario D, et al. Guided versus standard antiplatelet therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: A systematic review and meta-analysis. Lancet. 2021;397:1470–83.
69. Galli M, Benenati S, Franchi F, Rollini F, Capodanno D, Biondi-Zoccai G, et al. Comparative effects of guided vs. potent P2Y12 inhibitor therapy in acute coronary syndrome: A network meta-analysis of 61,898 patients from 15 randomized trials. Eur Heart J. 2022;43:959–67.
70. Andrade C, Sandarsh S, Chethan KB, Nagesh KS. Serotonin reuptake inhibitor antidepressants and abnormal bleeding: A review for clinicians and a reconsideration of mechanisms. J Clin Psychiatry. 2010;71:1565–75.
71. de Alencar Neto JN. Morphine, Oxygen, nitrates, and mortality reducing pharmacological treatment for acute coronary syndrome: an evidence-based review. Cureus. 2018;10:e2114.
72. Tarkin JM, Kaski JC. Vasodilator therapy: nitrates and nicorandil. Cardiovasc Drugs Ther. 2016;30(4):367–78.
73. Testa G, Ceccofiglio A, Mussi C, Bellelli G, Nicosia F, Bo M, et al. Hypotensive drugs and syncope due to orthostatic hypotension in older adults with dementia (syncope and dementia study). J Am Geriatr Soc. 2018;66(8):1532–7.
74. Alpert JS. Nitrate therapy in the elderly. Am J Cardiol. 1990;65(15):J23–7.
75. Andreasen C, Andersson C. Current use of beta-blockers in patients with coronary artery disease. Trends Cardiovasc Med. 2018;28(6):382–9.
76. Joseph P, Swedberg K, Leong DP, Yusuf S. The evolution of beta-blockers in coronary artery disease and heart failure (Part 1/5). J Am Coll Cardiol. 2019;74(6):672–82.
77. Motivala AA, Parikh V, Roe M, Dai D, Abbott JD, Prasad A, et al. Predictors, trends, and outcomes (among older patients ≥65 years of age) associated with beta-blocker use in patients with stable angina undergoing elective percutaneous coronary intervention: insights from the NCDR Registry. JACC Cardiovasc Interv. 2016;9(16):1639–48.
78. Huang BT, Huang FY, Zuo ZL, Liao YB, Heng Y, Wang PJ, et al. Meta-analysis of relation between oral beta-blocker therapy and outcomes in patients with acute myocardial infarction who underwent percutaneous coronary intervention. Am J Cardiol. 2015;115(11):1529–38.
79. Zhang XD, Li FF, Wen ZP, Liao XX, Du ZM. Renin-angiotensin system inhibitors in patients with coronary artery disease who have undergone percutaneous coronary intervention. Ther Adv Cardiovasc Dis. 2016;10(3):172–7.
80. Hoang V, Alam M, Addison D, Macedo F, Virani S, Birnbaum Y. Efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin-receptor blockers in coronary artery disease without heart failure in the modern statin era: a meta-analysis of randomized-controlled trials. Cardiovasc Drugs Ther. 2016;30(2):189–98.
81. Turgutalp K, Bardak S, Helvaci I, Isguzar G, Payas E, Demir S, et al. Community-acquired hyperkalemia in elderly patients: risk factors and clinical outcomes. Ren Fail. 2016;38(9):1405–12.
82. Mukoyama M, Kuwabara T. Role of renin-angiotensin system blockade in advanced CKD: To use or not to use? Hypertens Res. 2022;45(7):1072–5.

83. Ziaeian B, Fonarow GC. Statins and the prevention of heart disease. JAMA Cardiol. 2017;2(5):464.
84. Aeschbacher-Germann M, Kaiser N, Speierer A, Blum MR, Bauer DC, Del Giovane C, et al. Lipid-lowering trials are not representative of patients managed in clinical practice: a systematic review and meta-analysis of exclusion criteria. J Am Heart Assoc. 2023;12(2):e026551.
85. Ward NC, Watts GF, Eckel RH. Statin toxicity. Circ Res. 2019;124(2):328–50.
86. Damiani I, Corsini A, Bellosta S. Potential statin drug interactions in elderly patients: a review. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2020;16(11):1133–45.
87. Wiggins BS, Saseen JJ, Page RL 2nd, Reed BN, Sneed K, Kostis JB, et al. Recommendations for management of clinically significant drug-drug interactions with statins and select agents used in patients with cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2016;134(21):e468–95.
88. Ho CK, Walker SW. Statins and their interactions with other lipid-modifying medications: safety issues in the elderly. Ther Adv Drug Saf. 2012;3(1):35–46.
89. Thai M, Reeve E, Hilmer SN, Qi K, Pearson SA, Gnjidic D. Prevalence of statin-drug interactions in older people: a systematic review. Eur J Clin Pharmacol. 2016;72(5):513–21.
90. Tonelli M, Lloyd AM, Bello AK, James MT, Klarenbach SW, McAlister FA, et al. Statin use and the risk of acute kidney injury in older adults. BMC Nephrol. 2019;20(1):103.
91. Cholesterol Treatment Trialists Collaboration. Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. Lancet. 2019;393(10170):407–15.
92. Zhou Z, Ofori-Asenso R, Curtis AJ, Breslin M, Wolfe R, McNeil JJ, et al. Association of statin use with disability-free survival and cardiovascular disease among healthy older adults. J Am Coll Cardiol. 2020;76:17–27.
93. Thalmann I, Preiss D, Schlackow I, Gray A, Mihaylova B. Population-wide cohort study of statin use for the secondary cardiovascular disease prevention in Scotland in 2009–2017. Heart. 2023;109:388–95.
94. Nanna MG, Navar AM, Wang TY, Mi X, Virani SS, Louie MJ, et al. Statin use and adverse effects among adults >75 years of age: insights from the patient and provider assessment of lipid management (PALM) Registry. J Am Heart Assoc. 2018;7:e008546.
95. Stone NJ. Statins in secondary prevention: intensity matters. J Am Coll Cardiol. 2017;69:2707–9.
96. Awad K, Mohammed M, Zaki MM, Abushouk AI, Lip GYH, Blaha MJ, et al. Association of statin use in older people primary prevention group with risk of cardiovascular events and mortality: A systematic review and meta-analysis of observational studies. BMC Med. 2021;19:139.
97. Lavan AH, Gallagher P, Parsons C, O'Mahony D. STOPPFrail (Screening Tool of Older Persons Prescriptions in Frail adults with limited life expectancy): Consensus validation. Age Ageing. 2017;46:600–7.

98. Laufs U, Banach M, Mancini GBJ, Gaudet D, Bloedon LT, Sterling LR, et al. Efficacy and Safety of Bempedoic Acid in Patients With Hypercholesterolemia and Statin Intolerance. J Am Heart Assoc. 2019;8:e011662.
99. Bytyci I, Penson PE, Mikhailidis DP, Wong ND, Hernandez AV, Sahebkar A, et al. Prevalence of statin intolerance: A meta-analysis. Eur Heart J. 2022;43:3213–23.
100. Banach M, Penson PE, Farnier M, Fras Z, Latkovskis G, Laufs U, et al. Bempedoic acid in the management of lipid disorders and cardiovascular risk. 2023 position paper of the International Lipid Expert Panel (ILEP). Prog Cardiovasc Dis. 2023.
101. Zazzara MB, Palmer K, Vetrano DL, Carfi A, Onder G. Adverse drug reactions in older adults: A narrative review of the literature. Eur Geriatr Med. 2021;12:463–73.
102. Damluji AA, Forman DE, Wang TY, Chikwe J, Kunadian V, Rich MW, et al. Management of acute coronary syndrome in the older adult population: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2023;147:e32–62.
103. Bueno H. Managing end of life in intensive cardiac care units. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. 2022;11:198–200.
104. Krumholz HM. Post-hospital syndrome--an acquired, transient condition of generalized risk. N Engl J Med. 2013;368:100–2.
105. Lettieri C, Colombo P, Rosiello R, Morici N, Parogni P, Musumeci G, et al. A novel standard protocol of long-term follow-up shared with general practitioners after percutaneous coronary intervention: Appropriateness and economic impact. G Ital Cardiol. 2015;16:565–73.
106. Sabouret P, Lemesle G, Bellemain-Appaix A, Aubry P, Bocchino PP, Rafflenbeul E, et al. Post-discharge and long-term follow-up after an acute coronary syndrome: International Collaborative Group of CNCF position paper. Arch Med Sci. 2022;18:839–54.
107. Bencivenga L, Femminella GD, Ambrosino P, Bosco Q, De Lucia C, Perrotta G, et al. Role of frailty on cardiac rehabilitation in hospitalized older patients. Aging Clin Exp Res. 2022;34:2675–82.
108. Ibrahim K, Cox NJ, Stevenson JM, Lim S, Fraser SDS, Roberts HC. A systematic review of the evidence for deprescribing interventions among older people living with frailty. BMC Geriatr. 2021;21:258.

109. Wang H, Zhao T, Wei X, Lu H, Lin X. The prevalence of 30-day readmission after acute myocardial infarction: A systematic review and meta-analysis. Clin Cardiol. 2019;42:889–98.

110. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2018;39:119–77.

111. Baldasseroni S, Silverii MV, Pratesi A, Burgisser C, Orso F, Lucarelli G, et al. Cardiac Rehabilitation in Advanced AGE after PCI for acute coronary syndromes: Predictors of exercise capacity improvement in the CR-AGE ACS study. Aging Clin Exp Res. 2022;34:2195–203.

112. Salzwedel A, Jensen K, Rauch B, Doherty P, Metzendorf MI, Hackbusch M, et al. Effectiveness of comprehensive cardiac rehabilitation in coronary artery disease patients treated according to contemporary evidence-based medicine: Update of the Cardiac Rehabilitation Outcome Study (CROS-II). Eur J Prev Cardiol. 2020;27:1756–74.

113. Rauch B, Davos CH, Doherty P, Saure D, Metzendorf MI, Salzwedel A, et al. The prognostic effect of cardiac rehabilitation in the era of acute revascularisation and statin therapy: A systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized studies—The Cardiac Rehabilitation Outcome Study (CROS). Eur J Prev Cardiol. 2016;23:1914–39.

114. Khan Z, Musa K, Abumedian M, Ibekwe M. Prevalence of depression in patients with post-acute coronary syndrome and the role of cardiac rehabilitation in reducing the risk of depression: a systematic review. Cureus. 2021;13:e20851.

115. Silverii MV, Pratesi A, Lucarelli G, Fattirolli F. Cardiac rehabilitation protocols in the elderly. Monaldi Arch Chest Dis. 2020;90:1253.

116. Zhao E, Lowres N, Woolaston A, Naismith SL, Gallagher R. Prevalence and patterns of cognitive impairment in acute coronary syndrome patients: A systematic review. Eur J Prev Cardiol. 2020;27:284–93.

117. Li Y, Babazono A, Jamal A, Liu N, Yamao R. Population-Based Multilevel Models to Estimate the Management Strategies for Acute Myocardial Infarction in Older Adults with Dementia. Clin Epidemiol. 2021;13:883–92.

118. Lovell J, Pham T, Noaman SQ, Davis MC, Johnson M, Ibrahim JE. Self-management of heart failure in dementia and cognitive impairment: A systematic review. BMC Cardiovasc Disord. 2019;19:99.

CAPÍTULO 24

ARTIGO DE REVISÃO

PROTOCOLOS DE CUIDADO INTEGRAL NO MANEJO DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA EM ESTÁGIO AVANÇADO

Autor Principal
Fernando Henrique Rocha Fontoura

Coautores
Alex Ferreira da Silva
Flavio Azevedo do Nascimento
Monique Bandoli França Pereira
Talmon Leite Felix Monteiro
Margarete de Oliveira Lima

Resumo A insuficiência cardíaca (IC) consolidou-se na como uma das patologias de maior impacto sistêmico, figurando como uma das principais causas de mortalidade global, hospitalizações recorrentes e deterioração severa da qualidade de vida, além de impor altos encargos financeiros e logísticos aos sistemas de saúde. O cenário atual é marcado por um paradoxo epidemiológico: ao mesmo tempo em que os avanços no diagnóstico e no tratamento ambulatorial permitiram uma melhoria substantiva na sobrevida dos pacientes, esse mesmo sucesso, aliado ao envelhecimento progressivo da população, resultou em um aumento exponencial do contingente de indivíduos que evoluem para o estágio de insuficiência cardíaca avançada. Esta fase da doença representa um grande desafio clínico, pois os pacientes manifestam sintomas graves e refratários, apresentam uma qualidade de vida prejudicada e, frequentemente, tornam-se intolerantes ou deixam de responder às terapias medicamentosas convencionais, o que os coloca em um risco iminente de morte e de hospitalizações frequentes de curto prazo. O prognóstico para aqueles que não possuem indicação ou adequação para terapias de suporte circulatório mecânico (SCM) de longa duração ou para o transplante cardíaco permanece sombrio, com desfechos clínicos desfavoráveis e alta taxa de mortalidade. Diante dessa complexidade, a seleção criteriosa de pacientes para terapias avançadas torna-se relevante, uma vez que apenas uma proporção limitada e específica dessa população se beneficia dessas intervenções de alta complexidade. O manejo dessa síndrome exige, portanto, uma compreensão profunda de suas nuances fisiopatológicas e uma abordagem multidisciplinar que equilibre a otimização hemodinâmica com o suporte humanizado e os cuidados paliativos.

Palavras-chave: Insuficiência cardíaca; Transplante de coração; Terapia de ressincronização cardíaca; Diuréticos; Cuidados paliativos.

1. PANORAMA EPIDEMIOLÓGICO: A ESCALADA DA DOENÇA AVANÇADA

A insuficiência cardíaca (IC) representa uma crise de saúde pública em escala massiva, afetando aproximadamente 6,2 milhões de adultos somente nos Estados Unidos, com uma incidência alarmante de cerca de 21 novos casos para cada 1.000 habitantes após os 65 anos de idade. As projeções demográficas e sanitárias indicam que a tendência é de agravamento: estima-se que, até 2030, mais de 8 milhões de indivíduos com idade superior a 18 anos estarão vivendo com algum grau de IC. Dentro desse espectro, quantificar a prevalência exata da IC avançada constitui um desafio persistente, decorrente da incidência relativamente baixa comparada à IC estável e da dependência direta de definições clínicas que evoluem conforme surgem novas modalidades terapêuticas.

Dados históricos de aproximadamente uma década atrás sugeriam que a IC avançada afetava cerca de 0,2% da população geral, o que representava aproximadamente 13 mil indivíduos. Entretanto, análises provenientes do registro *Acute Decompensated Heart Failure National Registry Longitudinal Module* (ADHERE LM) revelaram números mais expressivos, apontando uma prevalência próxima de 5% entre os pacientes hospitalizados, abrangendo quase 23 mil pessoas. É evidente que, com o aumento global da incidência de IC, a prevalência da forma avançada crescerá. Para contextualizar a magnitude das intervenções, somente em 2016, mais de 3.000 pacientes foram submetidos ao implante de dispositivos de assistência ventricular esquerda (LVAD) e outros 3.000 receberam transplantes cardíacos nos Estados Unidos, enquanto uma lista de espera de mais de 3.500 pacientes aguardava por um órgão compatível.

2. DEFINIÇÕES E CRITÉRIOS DE CLASSIFICAÇÃO

A correta identificação dos pacientes com IC avançada exige a aplicação de sistemas de classificação robustos, que estratifiquem a gravidade dos sintomas e a necessidade de intervenções especializadas. A *New York Heart Association* (NYHA) classifica na classe funcional IV os pacientes que apresentam sintomas incapacitantes mesmo em repouso e que são incapazes de realizar qualquer atividade física sem desconforto profundo. Complementarmente, as diretrizes do *American College of Cardiology* e da *American Heart Association* (ACC/AHA) estabeleceram o conceito de "Estágio D", descrevendo indivíduos que requerem intervenções especializadas e estratégias de tratamento de exceção devido à natureza refratária de seus sintomas, apesar do uso otimizado da terapia médica máxima.

Outro instrumento essencial é o sistema de classificação do *Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulation* (INTERMACS), desenhado especificamente para estratificar o risco em pacientes candidatos ou já submetidos a terapias avançadas. O INTERMACS permite definir com maior precisão o prognóstico de curto prazo e a urgência necessária para a intervenção mecânica ou cirúrgica. O uso paralelo desses sistemas oferece ao clínico uma visão tridimensional de onde

o paciente se localiza no *continuum* progressivo da doença. Sociedades profissionais internacionais têm publicado consensos que preconizam a identificação precoce através de combinações de sintomas persistentes, dados laboratoriais objetivos e falha em intervenções terapêuticas prévias.

O curso clínico da IC é imprevisível, o que impõe dificuldades até para especialistas na determinação do momento ideal para o encaminhamento a centros de referência. Embora algumas descompensações sejam abruptas, a maioria decorre de um declínio funcional sutil e progressivo. A avaliação contínua deve integrar medidas objetivas de desempenho físico, questionários de qualidade de vida, análises da estrutura e função cardíaca via imagem, monitoramento de biomarcadores e carga de arritmias. O consenso médico atual enfatiza que o encaminhamento precoce é crucial para evitar o estado de debilitação extrema e a disfunção irreversível de órgãos-alvo, condições que podem, em última instância, impedir o paciente de ser um candidato viável ao transplante ou ao suporte mecânico.

3. FISIOPATOLOGIA DA PROGRESSÃO VENTRICULAR

A compreensão dos mecanismos que regem o fluxo da bomba cardíaca, tanto na sístole quanto na diástole, é a necessária para entender a transição da IC compensada para o estado avançado. No modelo clássico de progressão, pacientes com alterações estruturais assintomáticas (Estágio B da classificação AHA/ACC) apresentam uma redução na fração de ejeção (FE) mediada primordialmente por um aumento compensatório no volume diastólico final (VDF), embora o volume sistólico (VS) possa manter-se em níveis normais. As intervenções nessa fase buscam favorecer a remodelação reversa e impedir a dilatação ventricular progressiva através do uso de inibidores da ECA, betabloqueadores e antagonistas mineralocorticoides.

Ao atingirem o Estágio C, os pacientes manifestam sintomas clínicos exuberantes e elevação nítida do VDF, acompanhada pelo aumento da pressão diastólica final (PDF) do ventrículo esquerdo e das pressões pulmonares. Essa cascata hemodinâmica culmina em disfunção do ventrículo direito e congestão venosa sistêmica, limitando severamente a capacidade de exercício. O manejo volêmico com diuréticos é fundamental nessa etapa, podendo-se recorrer a vasodilatadores, doses baixas de dopamina ou ultrafiltração em episódios agudos, conforme o perfil clínico apresentado.

A terapia crônica em pacientes sintomáticos busca estabilizar a hemodinâmica. O uso de sacubitril/valsartana, por exemplo, demonstrou eficácia na redução das pressões de enchimento e pulmonares mesmo em casos de disfunção grave. Da mesma forma, os inibidores da SGLT2 promovem a redução da pressão do ventrículo esquerdo. Contudo, a marca distintiva da IC avançada é a redução crítica do volume sistólico, frequentemente associada a uma dilatação ventricular extrema e insuficiência mitral funcional. Este padrão de sobrecarga volumétrica

maciça e falência contrátil explica a eficácia reduzida da terapia medicamentosa convencional e dos diuréticos nesse estágio, justificando a transição para terapias agressivas como o uso contínuo de inotrópicos, o transplante cardíaco ou o suporte circulatório mecânico.

4. DA INVESTIGAÇÃO ETIOLÓGICA À OTIMIZAÇÃO TERAPÊUTICA

O manejo do paciente que evolui para o estágio de insuficiência cardíaca (IC) avançada exige, primordialmente, uma revisão do diagnóstico e da trajetória terapêutica percorrida até o momento. Antes de consolidar o rótulo de refratariedade, é importante que o clínico conduza uma avaliação completa para excluir causas potencialmente reversíveis de disfunção miocárdica e assegurar que o tratamento instituído esteja rigorosamente alinhado à terapia médica orientada por diretrizes (GDMT), em sua dose máxima tolerada.

4.1 Rastreio de etiologias reversíveis e manejo de comorbidades

A identificação de fatores que precipitam ou exacerbam a falência cardíaca é o primeiro passo para evitar a progressão para terapias de alta complexidade. Testes diagnósticos voltados para a detecção de isquemia miocárdica em pacientes selecionados são vitais, pois a revascularização, quando indicada, pode promover a recuperação funcional substantiva de áreas hibernadas. Da mesma forma, o tratamento cirúrgico ou percutâneo de doenças valvulares — como a estenose aórtica ou a insuficiência mitral — deve ser priorizado. O manejo agressivo de arritmias atriais e ventriculares, incluindo o controle da alta carga de contrações ventriculares prematuras (extrassístoles), é essencial, uma vez que a taquicardiomiopatia é uma causa reversível de falência de bomba.

Além do foco cardíaco, a avaliação deve estender-se a condições sistêmicas que mimetizam ou agravam a IC, como disfunções tireoidianas e doenças infiltrativas como a sarcoidose. Um ponto crítico na prática contemporânea é o teste de abstinência e o suporte para interrupção do abuso de substâncias tóxicas, o que pode permitir uma melhora drástica na função cardíaca nativa em indivíduos suscetíveis.

4.2 Otimização farmacológica e o papel dos ARNIs

No âmbito farmacológico, o arsenal clássico composto por antagonistas da renina-angiotensina (IECA/BRA), betabloqueadores e antagonistas mineralocorticoides deve ser complementado pelos inibidores do receptor da angiotensina-neprilisina (ARNIs), como o sacubitril/valsartana. Estes agentes são agora recomendados de forma rotineira para pacientes com sintomas crônicos de IC em classe funcional II/III da NYHA, desde que apresentem níveis pressóricos adequados. Porém, é fundamental ressaltar que a evidência de eficácia e segurança dessas moléculas em pacientes no estágio mais avançado (NYHA IV) ainda carece de validação robusta por meio de ensaios clínicos específicos para essa subpopulação extrema.

5. TERAPIAS DE DISPOSITIVOS E INTERVENÇÕES ESTRUTURAIS

A transição para o cuidado avançado envolve a utilização estratégica de dispositivos que modulam a mecânica e a sincronia elétrica do coração.

5.1 Terapia de ressincronização cardíaca (TRC) e reparo mitral

A terapia de ressincronização cardíaca consolidou-se como uma intervenção transformadora para pacientes adequadamente selecionados. Ao restaurar a sincronia entre as paredes do ventrículo esquerdo, a TRC promove a melhora dos sintomas, o incremento da capacidade de exercício e favorece a remodelação reversa, elevando a fração de ejeção em corações com atraso de condução intraventricular.

Paralelamente, para indivíduos que apresentam regurgitação mitral secundária moderada a grave — uma complicação frequente da dilatação ventricular extrema —, o reparo da válvula mitral por via transcateter emergiu como uma solução eficaz. Dados clínicos demonstram que esta intervenção não apenas melhora a sobrevida, como reduz significativamente as taxas de hospitalização por descompensação da IC, oferecendo uma alternativa ao risco cirúrgico proibitivo.

5.2 Candidatura a terapias avançadas e referenciação precoce

A indicação de terapias avançadas — transplante cardíaco ou suporte circulatório mecânico — torna-se apropriada quando o paciente persiste com disfunção ventricular residual e sintomas limitantes mesmo após tentativas agressivas de otimização médica, elétrica e mecânica. Na ausência de contraindicações formais, inicia-se uma avaliação minuciosa da estabilidade clínica e hemodinâmica, da perfusão sistêmica e da integridade funcional dos órgãos-alvo. Qualquer evidência de choque cardiogênico ou disfunção renal e hepática rapidamente progressiva deve ser interpretada como um sinal de alerta vermelho, exigindo o encaminhamento urgente para centros de referência em IC avançada. É recomendável que a equipe de cuidados paliativos seja integrada ao cuidado de todos os pacientes com gravidade suficiente para serem candidatos a essas intervenções, garantindo um planejamento de metas de cuidado humanizado.

6. ESTRATIFICAÇÃO FUNCIONAL E HEMODINÂMICA INVASIVA

A quantificação precisa da reserva funcional é um pilar da estratificação de risco na IC avançada.

6.1 O teste de esforço cardiopulmonar (TCPE) e o TC6M

O teste de esforço cardiopulmonar é reconhecido como o instrumento mais fidedigno para a predição prognóstica e a cronologia do transplante. As diretrizes da *International Society for Heart and Lung Transplantation* (ISHLT) estabelecem critérios claros: o transplante deve ser avaliado para pacientes com consumo máximo de oxigênio (VO2 pico) inferior a 12 ml/kg/min (ou <14 ml/kg/min em pacientes intolerantes a betabloqueadores) ou quando este atinge menos de 50%

do valor previsto. Além do VO2, o equivalente ventilatório de dióxido de carbono (VE/VCO2) superior a 35 sinaliza um prognóstico reservado. Complementarmente, o teste de caminhada de 6 minutos (TC6M) fornece uma medida prática da capacidade do paciente para realizar atividades cotidianas, apresentando alta correlação com o VO2 pico e com o impacto na sobrevida.

6.2 Cateterismo cardíaco direito e hipertensão pulmonar

O cateterismo cardíaco direito (CCD) é indispensável para o manejo do choque cardiogênico e para a avaliação de candidatos a terapias avançadas. A hemodinâmica invasiva permite a mensuração direta das pressões de enchimento biventricular, do débito cardíaco e da resistência vascular pulmonar (RVP). A otimização dessas pressões é um preditor de desfechos clínicos mais poderoso do que o débito cardíaco isolado. Inovações como dispositivos implantáveis para monitoramento ambulatorial da pressão da artéria pulmonar demonstraram reduzir significativamente as hospitalizações ao permitirem ajustes terapêuticos guiados por dados reais, melhorando a qualidade de vida.

A disfunção do ventrículo direito (VD) e a hipertensão pulmonar (HP) associada são fatores de altíssimo risco na IC avançada. A presença de HP severa pode ser uma barreira ao transplante, uma vez que uma RVP superior a 3 ou 4 unidades Wood eleva drasticamente a mortalidade pós-operatória por falência do VD do enxerto. Nestes casos, o uso de dispositivos de assistência ventricular esquerda (LVAD) como "ponte para o transplante", associado a vasodilatadores pulmonares, pode normalizar as pressões pulmonares e permitir um transplante seguro futuramente.

7. AGENTES INOTRÓPICOS: MODULAÇÃO DA CONTRATILIDADE E SUPORTE HEMODINÂMICO

No cenário da insuficiência cardíaca (IC) aguda descompensada, a introdução de agentes inotrópicos constitui uma intervenção crítica para estabilizar pacientes que apresentam sinais evidentes de baixo débito cardíaco e falência circulatória. Do ponto de vista fisiopatológico, estas substâncias exercem efeitos imediatos nos parâmetros hemodinâmicos, atuando no incremento da contratilidade miocárdica para elevar o volume sistólico e o débito cardíaco (DC). Consequentemente, observa-se uma melhoria na perfusão dos órgãos periféricos — essencial para reverter a disfunção renal e hepática induzida pelo baixo fluxo — e uma redução reflexa nas pressões de enchimento ventricular, atenuando a congestão sistêmica e pulmonar.

No entanto, a utilização de inotrópicos tradicionais é acompanhada de um perfil de risco biológico significativo que não pode ser ignorado. Ao estimularem os receptores beta-adrenérgicos ou inibirem a fosfodiesterase, estas drogas elevam o consumo miocárdico de oxigênio e podem precipitar episódios de isquemia miocárdica aguda ou desencadear taquiarritmias ventriculares malignas. Devido a este potencial arritmogênico e ao risco de acelerar a progressão natural da doença

miocárdica, a administração de inotrópicos deve ser criteriosamente reservada para um subgrupo específico de pacientes: aqueles que permanecem refratários a outras modalidades terapêuticas e que exibem evidências clínicas de hipoperfusão orgânica crítica.

7.1 Noradrenalina, dobutamina e milrinona: critérios de escolha e evidências

A escolha do agente pressor ou inotrópico depende da apresentação fenotípica do paciente. Em quadros de choque cardiogênico profundo com hipotensão severa, a noradrenalina estabeleceu-se como o vasopressor de primeira linha, apresentando resultados superiores à epinefrina e à dopamina em termos de estabilidade hemodinâmica e menor incidência de arritmias.

Para o suporte inotrópico puro ou quando há necessidade de redução da pós-carga associada (inodilatação), a milrinona e a dobutamina são os agentes mais utilizados. Embora operem por mecanismos distintos — a dobutamina via estimulação direta de receptores beta-1 e a milrinona via inibição da degradação do AMP cíclico pela fosfodiesterase III —, estudos contemporâneos demonstraram que ambas apresentam resultados clínicos e taxas de sucesso comparáveis na estabilização de estados de baixo débito. A milrinona pode oferecer vantagens em pacientes com hipertensão pulmonar concomitante devido ao seu efeito vasodilatador pulmonar mais pronunciado, embora exija cautela em indivíduos com disfunção renal grave.

7.2 O papel da levosimendana e a modulação dos canais de cálcio

A levosimendana, um agente sensibilizador de cálcio com propriedades inodilatadoras, representa uma inovação farmacológica relevante para o manejo da IC avançada. Diferente dos inotrópicos adrenérgicos, o seu mecanismo de ação consiste em aumentar a afinidade da troponina C pelos íons de cálcio durante a sístole, promovendo a contração sem elevar as concentrações citoplasmáticas de cálcio ou o consumo de oxigênio de forma tão drástica. Adicionalmente, a levosimendana promove a abertura dos canais de potássio sensíveis ao ATP nos vasos sanguíneos, induzindo vasodilatação sistêmica, coronária e pulmonar.

Esta molécula é particularmente útil em pacientes que já se encontram sob terapia crônica com betabloqueadores, uma vez que a sua eficácia não depende da ocupação dos receptores beta. Análises de larga escala e metanálises sugerem que o uso de levosimendana em pacientes com IC avançada correlaciona-se com uma melhoria na sobrevida e com uma redução significativa nas taxas de readmissão hospitalar por descompensação, consolidando-a como uma ferramenta estratégica na gestão da cronicidade avançada.

7.3 Inotropia em domicílio e estratégias de transição

A decisão de implementar infusões contínuas de inotrópicos fora do ambiente de cuidados intensivos, seja em regime hospitalar de enfermaria ou em ambiente domiciliário, exige uma abordagem altamente personalizada e ética. Esta modalidade pode servir como uma "ponte para a candidatura" (BTC), estabilizando

o paciente até que ele recupere funções orgânicas suficientes para ser elegível a terapias avançadas como o suporte mecânico durável, ou como uma estratégia paliativa para controlo sintomático em pacientes com expectativa de vida limitada que esgotaram todas as outras opções. O sucesso desta terapia depende de uma discussão exaustiva com o paciente e a família sobre as metas de cuidado e de um monitoramento rigoroso para detectar toxicidade ou falência do acesso venoso central.

8. GESTÃO DA SOBRECARGA DE VOLUME E SUPERAÇÃO DA RESISTÊNCIA DIURÉTICA

A congestão venosa sistêmica e pulmonar é a característica clínica dominante na IC avançada, frequentemente complicada pela presença de disfunção renal crónica. O fenômeno da "resistência diurética" — definido como uma resposta natriurética inadequada apesar de doses elevadas de diuréticos de alça — é um obstáculo frequente que exige estratégias agressivas de escalonamento.

8.1 Bloqueio sequencial do néfron e o estudo DOSE

Quando a sobrecarga volêmica persiste sob doses estáveis, a primeira intervenção recomendada é a duplicação da dose do diurético de alça intravenoso. Se esta medida for insuficiente, deve-se instituir o bloqueio sequencial do néfron através da adição de diuréticos que atuam em diferentes segmentos tubulares, como as tiazidas ou a metolazona, visando inibir a reabsorção de sódio que ocorre de forma compensatória no túbulo distal.

O estudo *Diuretic Optimization Strategies Evaluation* (DOSE) forneceu evidências cruciais neste campo, revelando que, embora doses mais elevadas de diuréticos de alça intravenosos se associem a uma maior perda de fluidos, o método de administração — seja por infusão contínua ou por *bolus* intermitentes — não resultou em diferenças significativas nos desfechos clínicos primários, permitindo flexibilidade na escolha do protocolo institucional.

9. TERAPIAS DE SUBSTITUIÇÃO RENAL E ULTRAFILTRAÇÃO NA FALÊNCIA CARDIORRENAL

Em casos de insuficiência cardíaca avançada refratária ao manejo medicamentoso máximo, a terapia de substituição renal (TSR) emerge como uma solução mecânica para a remoção de fluidos e toxinas urêmicas. Estudos retrospectivos sugerem que a introdução intermitente de TSR em pacientes terminais pode estar associada a uma redução no risco de morte iminente ou à possibilidade de estabilização do quadro para implantação tardia de LVAD, quando comparada à manutenção isolada de inotrópicos.

9.1 TSR contínua vs. intermitente no choque cardiogênico

Pacientes em choque cardiogênico apresentam extrema instabilidade hemodinâmica, tornando-os intolerantes às variações rápidas de volume e eletrólitos típicas da hemodiálise intermitente convencional. Nestes cenários críticos, a terapia de substituição renal contínua (CRRT) é a modalidade preferencial. A CRRT utiliza uma força motriz veno-venosa constante para remover fluidos e solutos de forma lenta e fisiológica, minimizando o risco de hipotensão intradialítica e garantindo a preservação da perfusão cerebral e coronária. Apesar da eficácia mecânica na remoção da volemia excessiva, a literatura ainda carece de dados definitivos que comprovem uma melhoria na mortalidade a longo prazo, reforçando que a TSR deve ser integrada num plano de cuidados individualizado e centrado nas metas globais do paciente.

10. MODULAÇÃO ELÉTRICA DA CONTRATILIDADE: TRC E NOVAS FRONTEIRAS

A terapia de ressincronização cardíaca (TRC) consolidou-se como um pilar fundamental no tratamento da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER). Contudo, a evidência de sua eficácia em pacientes no estágio mais avançado da doença (NYHA IV) é quantitativamente limitada, uma vez que essa subpopulação representa menos de 10% dos participantes nos grandes ensaios clínicos randomizados. O desafio clínico reside em determinar em que medida a correção da dissincronia mecânica pode reverter a falência contrátil em um coração já submetido a uma remodelação estrutural extrema.

10.1 Evidências do estudo COMPANION e o papel do TRC-D

O estudo *Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in HF* (COMPANION) forneceu subsídios cruciais para a utilização dessa tecnologia em estágios avançados. A investigação incluiu pacientes em classe III e IV da NYHA com intervalo QRS alargado (≥ 120 ms). Os resultados demonstraram que tanto o TRC com função isolada de marcapasso (TRC-P) quanto o associado a desfibrilador (TRC-D) foram capazes de reduzir significativamente os desfechos compostos de mortalidade e hospitalização.

Especificamente no subgrupo de pacientes ambulatoriais em classe IV, observou-se que a TRC postergou o tempo para óbito e para novas internações, demonstrando uma tendência de melhoria na sobrevida global. Notavelmente, a modalidade TRC-D reduziu de forma drástica a incidência de morte súbita cardíaca, sugerindo que a proteção elétrica é vital mesmo em corações fragilizados. Entretanto, é importante notar que o benefício da TRC se torna incerto e tecnicamente desafiador em pacientes que já se encontram sob dependência contínua de suporte inotrópico intravenoso.

10.2 Evolução para a estimulação do ramo esquerdo (LBBP/LBBAP)

Diante das limitações da estimulação biventricular convencional (BVP), que muitas vezes falha em alcançar uma sincronização fisiológica plena, novas técnicas de estimulação do sistema de condução emergiram. A estimulação do ramo esquerdo (LBBP) e as técnicas de estimulação da área do ramo esquerdo (LBBAP) propõem o recrutamento direto das fibras de condução nativas, mimetizando a ativação elétrica natural do ventrículo esquerdo.

Pesquisas recentes indicam que o LBBP é mais promissor e adaptável do que a BVP tradicional. Para pacientes com dissincronia elétrica severa e QRS muito largo, a combinação dessas técnicas (estimulação sequencial via LOT-CRT) demonstrou resultados superiores. O estudo conduzido por Jastrzebski et al. revelou que a técnica LOT-CRT proporcionou um estreitamento do QRS significativamente maior do que o biventricular isolado, resultando em uma remodelação reversa mais acentuada do ventrículo esquerdo e em uma melhoria substantiva na classe funcional da NYHA. Esses achados sugerem que a precisão elétrica é um fator determinante para a recuperação funcional na IC avançada.

11. O DILEMA DO DESFIBRILADOR CARDIOVERSOR IMPLANTÁVEL (CDI)

O papel do CDI na IC avançada permanece um dos temas mais debatidos na eletrofisiologia contemporânea. Embora o dispositivo possua uma capacidade inequívoca de prevenir a morte súbita cardíaca (MSC), ele não exerce efeito direto na melhoria dos sintomas ou na capacidade funcional do paciente. O estudo MADIT-II demonstrou o benefício de sobrevida do CDI em pacientes com infarto prévio e fração de ejeção ≤ 30%, mas a maioria desses indivíduos apresentava sintomas leves (NYHA I-II), o que limita a extrapolação direta para o estágio avançado.

O ensaio SCD-HeFT corroborou a redução da mortalidade com o CDI em comparação à amiodarona, mas esse benefício não foi observado de forma consistente no subgrupo de pacientes com sintomas avançados e refratários. De forma análoga, o estudo DANISH falhou em demonstrar uma diferença significativa na mortalidade a longo prazo em pacientes com cardiomiopatia não isquêmica submetidos ao implante de CDI. Este cenário sugere que, na IC avançada, a morte por falência de bomba competitiva pode suplantar o risco de arritmias letais, tornando necessária uma seleção de pacientes que ainda possuam reserva miocárdica suficiente para se beneficiarem da proteção contra a MSC.

12. REPARO MITRAL TRANSCATETER (TEER): PROPORCIONALIDADE E ESTRATÉGIA PONTE

A regurgitação mitral (RM) funcional é uma consequência direta da dilatação ventricular extrema, que promove a tração e o fechamento assimétrico dos folhetos

valvares. O conceito de "RM desproporcional" — quando a gravidade da regurgitação excede o que seria esperado apenas pela dilatação da câmara — é fundamental para identificar pacientes que respondem ao reparo transcateter borda a borda (TEER) via MitraClip.

No estudo COAPT, pacientes com RM desproporcional submetidos ao TEER apresentaram uma redução dramática no risco de morte por todas as causas e nas taxas de internação por IC. Mais recentemente, o uso do MitraClip expandiu-se como uma "estratégia ponte" (MitraBridge) para pacientes em lista de espera de transplante cardíaco. Dados de registros europeus indicam que cerca de dois terços desses pacientes estabilizaram clinicamente após o reparo mitral, saindo do estado de urgência para transplante ou implante de assistência ventricular.

13. SUPORTE CIRCULATÓRIO MECÂNICO (SCM): DA TEMPORARIEDADE À TERAPIA DEFINITIVA

O suporte circulatório mecânico representa a fronteira final da intervenção na IC avançada, atuando como substituto parcial ou total da função de bomba.

13.1 Suporte de curto prazo e estratégias de "ponte"

O SCM temporário é indicado para estabilizar pacientes em choque cardiogênico refratário. Sua aplicação segue taxonomias específicas baseadas no objetivo clínico:

- **Ponte para recuperação (BTR):** Aguarda-se a restauração da função cardíaca nativa.
- **Ponte para decisão/ponte (BTD/BTB):** Estabilização de perfis INTERMACS 1 ou 2 enquanto se define a elegibilidade para terapias duráveis.
- **Ponte para transplante (BTT) e candidatura (BTC):** Suporte urgente até que um órgão esteja disponível ou até que contraindicações orgânicas reversíveis sejam resolvidas.

O arsenal inclui dispositivos percutâneos como TandemHeart e Impella. A bomba de balão intra-aórtico (BIA), embora ainda utilizada, teve sua recomendação reduzida após o estudo IABP-SHOCK II não demonstrar redução de mortalidade no choque pós-infarto. Já a oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) veno-arterial oferece suporte biventricular e respiratório completo. A abordagem central da ECMO, com canulação direta na aorta ascendente ou átrio esquerdo, oferece vantagens como a descompressão ideal do ventrículo esquerdo e a preservação da perfusão cerebral, sendo uma opção robusta para pacientes críticos.

13.2 Suporte de longo prazo e o impacto do LVAD durável

O dispositivo de assistência ventricular esquerda (LVAD) durável consolidou-se como a terapia de escolha quando a GDMT máxima é insuficiente. O estudo MOMENTUM 3 revelou resultados transformadores com as bombas de fluxo

centrífugo de nova geração: a taxa de sobrevida em dois anos atingiu cerca de 80%, um patamar comparável à sobrevida precoce após o transplante cardíaco.

Dados do INTERMACS indicam uma sobrevida média superior a cinco anos para pacientes que recebem o LVAD como ponte para transplante e de mais de quatro anos para aqueles em terapia de destino (TD). Embora a qualidade de vida e a capacidade funcional melhorem drasticamente, os pacientes ainda enfrentam desafios como a dependência de baterias externas e o risco de infecções relacionadas ao cabo percutâneo (*driveline*). O LVAD deve ser considerado precocemente para evitar a disfunção multiorgânica irreversível que acompanha o declínio final da IC.

14. TRANSPLANTE CARDÍACO: REFERÊNCIA NA TERAPÊUTICA AVANÇADA

O transplante cardíaco (HTx) permanece consolidado como referência e modalidade terapêutica definitiva para pacientes que atingem o estágio de insuficiência cardíaca (IC) avançada e que não apresentam contraindicações formais ao procedimento. Os benefícios substantivos em termos de redução da mortalidade e melhoria da morbidade em populações selecionadas são sustentados por robustos estudos de coorte observacionais conduzidos ao longo de décadas.

Dados recentes da *International Society for Heart and Lung Transplantation* (ISHLT) e da *United Network of Organ Sharing* (UNOS) revelam que a sobrevida média para receptores adultos de transplante cardíaco atualmente ultrapassa a marca de 12 anos. Este incremento na longevidade é o reflexo direto de avanços no manejo pré-operatório, incluindo o uso de dispositivos de assistência ventricular como ponte, e de protocolos pós-operatórios mais precisos. Observa-se que o refinamento das técnicas imunossupressoras permitiu que a proporção de pacientes que sofrem episódios de rejeição aguda após o primeiro ano de transplante diminuísse para menos de 15%.

14.1 Desafios do aloenxerto e vigilância imunológica

Apesar do sucesso técnico, a gestão do aloenxerto cardíaco é permeada por desafios diagnósticos complexos. A lesão do enxerto pode manifestar-se de forma sutil ou ser confundida com outras intercorrências clínicas devido à sua sintomatologia atípica. No período imediato pós-transplante, a equipe deve monitorar rigorosamente o impacto de fatores relacionados ao doador — como a incompatibilidade de tamanho e o tempo de isquemia fria — além de intercorrências da técnica cirúrgica e a possibilidade de rejeição hiperaguda ou precoce.

A suspeita clínica de rejeição deve ser levantada perante qualquer sinal de instabilidade hemodinâmica, início súbito de arritmias ou evidência ecocardiográfica de disfunção ventricular. Para a vigilância sistemática, além da biópsia endomiocárdica convencional, técnicas inovadoras como a ressonância

magnética cardíaca de alta resolução, o índice de resistência microcirculatória e a detecção de DNA livre de células derivado do doador no sangue do receptor têm-se mostrado ferramentas promissoras para identificar danos celulares precoces. A longo prazo, o clínico enfrenta o risco de vasculopatia do aloenxerto cardíaco (CAV), infecções oportunistas secundárias à imunossupressão crônica e o surgimento de neoplasias, exigindo uma seleção de pacientes extremamente criteriosa e um acompanhamento vitalício.

14.2 Critérios de seleção: indicações e contraindicações

A determinação da elegibilidade para o transplante é um processo exaustivo que pesa a gravidade biológica frente à probabilidade de sucesso pós-operatório. As principais diretrizes definem as indicações e contraindicações que orientam o *Heart Team*:

Indicações formais:

- IC sistólica com comprometimento funcional grave ou sintomas refratários à terapia médica máxima e aos dispositivos.
- Classe funcional III-IV da NYHA persistente.
- Parâmetros objetivos no TCPE: VO2 pico ≤ 12–14 mL/kg/min ou < 50% do valor previsto.
- Quadros de choque cardiogênico refratário (ex: infarto agudo, miocardite fulminante).
- Angina intratável em pacientes com doença isquêmica sem opção de revascularização.
- Arritmias ventriculares malignas recorrentes e refratárias.
- Cardiomiopatias restritivas, hipertróficas ou infiltrativas sintomáticas severas.

Contraindicações e barreiras:

- Idade superior a 70 anos (contraindicação relativa dependente de fragilidade e comorbidades).
- Malignidade ativa (contraindicação absoluta; casos em remissão podem ser reavaliados).
- Hipertensão pulmonar fixa com resistência vascular pulmonar > 3 unidades Wood após testes de vasorreatividade.
- Diabetes mellitus com dano severo a órgãos-alvo ou descontrole glicêmico crônico.
- Disfunção renal irreversível (considerar transplante combinado coração-rim).

- Doença arterial periférica ou cerebrovascular clinicamente severa que limite a reabilitação.
- Infecção ativa severa ou abuso de substâncias (álcool e drogas).
- Fatores psicossociais: falta de apoio de cuidadores, demência avançada ou histórico de não adesão terapêutica.

15. MODELOS DE GESTÃO MULTIDISCIPLINAR E O IMPACTO DA FRAGILIDADE

A complexidade da IC avançada exige uma infraestrutura de cuidado que transcende a consulta médica isolada. Diversos ensaios clínicos corroboram que programas de gerenciamento baseados em equipes multidisciplinares reduzem hospitalizações e melhoram os desfechos clínicos. Esta equipe deve integrar obrigatoriamente cardiologistas especialistas em IC, cirurgiões cardiotorácicos, enfermeiros, farmacêuticos clínicos, fisioterapias, nutricionistas e assistentes sociais.

O manejo colaborativo é essencial para abordar a fragilidade, que é prevalente na população idosa com IC avançada. A avaliação sistemática da fragilidade fornece informações prognósticas vitais, influenciando inclusive a decisão sobre o implante de LVAD. Além disso, a reabilitação cardíaca deve ser intensificada e mantida como parte do protocolo, sendo segura e eficaz na melhoria da qualidade de vida tanto em candidatos a transplante quanto em pacientes já transplantados ou com suporte mecânico.

16. CUIDADOS PALIATIVOS: INTEGRANDO QUALIDADE DE VIDA E DIGNIDADE

A avaliação da qualidade de vida (QV) é o eixo central no manejo da IC terminal. Ferramentas validadas, como o *Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire* e o KCCQ, permitem ao clínico quantificar o fardo da doença na percepção do paciente. Estima-se que até um quarto dos pacientes hospitalizados com IC avançada necessitam de uma abordagem paliativa formal devido à carga sintomática insuportável e ao prognóstico limitado.

A *European Society of Cardiology* (ESC) enfatiza que os cuidados paliativos não se restringem ao fim de vida, mas incluem o alívio agressivo da congestão, suporte psicossocial para ansiedade e depressão e, em fases terminais, o uso de opiáceos ou benzodiazepínicos para o manejo da dispneia refratária. O estudo PAL-HF demonstrou de forma inequívoca que pacientes submetidos a uma abordagem paliativa multidisciplinar apresentam melhor bem-estar espiritual e QV superior em comparação aos cuidados padrão. Meta-análises confirmam que estas intervenções reduzem a frequência de hospitalizações desnecessárias e atenuam a carga sintomática. É importante que o planejamento de cuidados avançados ocorra precocemente, respeitando a autonomia e os valores do paciente antes que o declínio cognitivo ou o estado crítico impeçam decisões compartilhadas.

REFERÊNCIAS

1. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2017 update: a report from the American Heart Association. Circulation. 2017;135:e146–603.

2. Fang N, Jiang M, Fan Y. Ideal cardiovascular health metrics and risk of cardiovascular disease or mortality: a meta-analysis. Int J Cardiol. 2016;214:279–83.

3. Ammar KA, Jacobsen SJ, Mahoney DW, et al. Prevalence and prognostic significance of heart failure stages: application of the American College of Cardiology/American Heart Association heart failure staging criteria in the community. Circulation. 2007;115:1563–70.

4. Costanzo MR, Mills RM, Wynne J. Characteristics of “Stage D” heart failure: insights from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry Longitudinal Module (ADHERE LM). Am Heart J. 2008;155:339–47.

7. Kirklin JK, Pagani FD, Kormos RL, et al. Eighth annual INTERMACS report: special focus on framing the impact of adverse events. J Heart Lung Transplant 2017;36:1080–6.

8. Colvin M, Smith JM, Hadley N, et al. OPTN/SRTR 2016 annual data report: heart. Am J Transplant 2018;18(1):291–362.

9. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. J Am Coll Cardiol. 2017;70:776–803.

10. Kirklin JK, Naftel DC, Stevenson LW, et al. INTERMACS database for durable devices for circulatory support: first annual report. J Heart Transplant. 2008;27:1065–72.

11. Crespo-Leiro MG, Metra M, Lund LH, Milicic D, Costanzo MR, Filippatos G, Gustafsson F, Tsui S, Barge-Caballero E, De Jonge N, Frigerio M, Hamdan R, Hasin T, Hulsmann M, Nalbantgil S, Potena L, Bauersachs J, Gkouziouta A, Ruhparwar A, Ristic AD, Straburzynska-Migaj E, McDonagh T, Seferovic P and Ruschitzka F. Advanced heart failure: a position statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail. 2018;20:1505-1535.

12. Fanaroff AC, DeVore AD, Mentz RJ, Daneshmand MA and Patel CB. Patient selection for advanced heart failure therapy referral. Crit Pathw Cardiol. 2014;13:1-5.

13. Gentile P, Cantone R, Perna E, Ammirati E, Varrenti M, D’Angelo L et al. Haemodynamic effects of sacubitril/valsartan in advanced heart failure. ESC Heart Fail. 2022;9:894–904.

14. Omar M, Jensen J, Frederiksen PH, Kistorp C, Videbæk L, Poulsen MK et al. Effect of empagliflozin on hemodynamics in patients with heart failure and reduced ejection fraction. J Am Coll Cardiol. 2020;76: 2740–2751.

15. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M et al. 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2021;42:3599–3726.

16. Guglin M, Zucker MJ, Borlaug BA, Breen E, Cleveland J, Johnson MR et al. Evaluation for heart transplantation and LVAD implantation: JACC council perspectives. J Am Coll Cardiol. 2020;75:1471–1487.

17. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR, Investigators P-H and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. The New England Journal of Medicine. 2014;371:993-1004.

18. Hohnloser SH. CRT-D use in heart failure: too little or too much? European Heart Journal Supplements. 2007;9:G9-G16.

19. Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, Kar S, Lim DS, Mishell JM, Whisenant B, Grayburn PA, Rinaldi M, Kapadia SR, Rajagopal V, Sarembock IJ, Brieke A, Marx SO, Cohen DJ, Weissman NJ, Mack MJ and Investigators C. Transcatheter mitral-valve repair in patients with heart failure. The New England Journal of Medicine. 2018;379:2307-2318.

20. Mancini DM, Eisen H, Kussmaul W, Mull R, Edmunds LH, Jr. and Wilson JR. Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. Circulation. 1991;83:778-86.

21. Mehra MR, Kobashigawa J, Starling R, Russell S, Uber PA, Parameshwar J, Mohacsi P, Augustine S, Aaronson K and Barr M. Listing criteria for heart transplantation: International Society for Heart and Lung Transplantation guidelines for the care of cardiac transplant candidates--2006. The Journal of Heart and Lung Transplantation: the official publication of the International Society for Heart Transplantation. 2006;25:1024-42.

22. Mehra MR. Guidelines for listing candidates for heart transplant: a 10-year update. JAMA Cardiol. 2017;2:98-99.

23. Guazzi M, Dickstein K, Vicenzi M and Arena R. Six-minute walk test and cardiopulmonary exercise testing in patients with chronic heart failure: a comparative analysis on clinical and prognostic insights. Circulation Heart Failure. 2009;2:549-55.

24. Alahdab MT, Mansour IN, Napan S and Stamos TD. Six minute walk test predicts long-term all-cause mortality and heart failure rehospitalization in African-American patients hospitalized with acute decompensated heart failure. Journal of Cardiac Failure. 2009;15:130-5.

25. Binanay C, Califf RM, Hasselblad V, O'Connor CM, Shah MR, Sopko G, Stevenson LW, Francis GS, Leier CV, Miller LW, Investigators E and Coordinators ES. Evaluation study of congestive heart failure and pulmonary artery catheterization

effectiveness: the ESCAPE trial. JAMA: the Journal of the American Medical Association. 2005;294:1625-33.

26. van Diepen S, Katz JN, Albert NM, Henry TD, Jacobs AK, Kapur NK, Kilic A, Menon V, Ohman EM, Sweitzer NK, Thiele H, Washam JB, Cohen MG, American Heart Association Council on Clinical C, Council on C, Stroke N, Council on Quality of C, Outcomes R and Mission L. Contemporary Management of Cardiogenic Shock: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2017;136:e232-e268.

27. Hernandez GA, Lemor A, Blumer V, Rueda CA, Zalawadiya S, Stevenson LW and Lindenfeld J. Trends in Utilization and Outcomes of Pulmonary Artery Catheterization in Heart Failure With and Without Cardiogenic Shock. Journal of Cardiac Failure. 2019.

28. Sotomi Y, Sato N, Kajimoto K, Sakata Y, Mizuno M, Minami Y, Fujii K, Takano T and investigators of the Acute Decompensated Heart Failure Syndromes R. Impact of pulmonary artery catheter on outcome in patients with acute heart failure syndromes with hypotension or receiving inotropes: from the ATTEND Registry. International Journal of Cardiology. 2014;172:165-72.

29. Cooper LB, Mentz RJ, Stevens SR, Felker GM, Lombardi C, Metra M, Stevenson LW, O'Connor CM, Milano CA, Patel CB and Rogers JG. Hemodynamic Predictors of Heart Failure Morbidity and Mortality: Fluid or Flow? Journal of Cardiac Failure. 2016;22:182-9.

30. Abraham WT, Adamson PB, Hasan A, Bourge RC, Pamboukian SV, Aaron MF and Raval NY. Safety and accuracy of a wireless pulmonary artery pressure monitoring system in patients with heart failure. American Heart Journal. 2011;161:558-66.

31. Abraham WT, Adamson PB, Bourge RC, Aaron MF, Costanzo MR, Stevenson LW, Strickland W, Neelagaru S, Raval N, Krueger S, Weiner S, Shavelle D, Jeffries B, Yadav JS and Group CTS. Wireless pulmonary artery haemodynamic monitoring in chronic heart failure: a randomised controlled trial. Lancet. 2011;377:658-66.

32. de Groote P, Millaire A, Foucher-Hossein C, Nugue O, Marchandise X, Ducloux G and Lablanche JM. Right ventricular ejection fraction is an independent predictor of survival in patients with moderate heart failure. Journal of the American College of Cardiology. 1998;32:948-54.

33. Ghio S, Gavazzi A, Campana C, Inserra C, Klersy C, Sebastiani R, Arbustini E, Recusani F and Tavazzi L. Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. Journal of the American College of Cardiology. 2001;37:183-8.

34. Lampert BC and Teuteberg JJ. Right ventricular failure after left ventricular assist devices. The Journal of Heart and Lung Transplantation: the official publication of the International Society for Heart Transplantation. 2015;34:1123-30.

35. Chen JM, Levin HR, Michler RE, Prusmack CJ, Rose EA and Aaronson KD. Reevaluating the significance of pulmonary hypertension before cardiac transplantation: determination of optimal thresholds and quantification of the

effect of reversibility on perioperative mortality. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. 1997;114:627-34.

36. Moayedifar R, Zuckermann A, Aliabadi-Zuckermann A, Riebandt J, Angleitner P, Dimitrov K, Schloeglhofer T, Rajek A, Laufer G and Zimpfer D. Long-term heart transplant outcomes after lowering fixed pulmonary hypertension using left ventricular assist devices. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery: official journal of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery. 2018;54:1116-1121.

37. Youn JC, Kim D, Cho JY, et al.; Committee of Clinical Practice Guidelines, Korean Society of Heart Failure. Korean Society of Heart Failure guidelines for the management of heart failure: treatment. Int J Heart Fail. 2023;5:66-81.

38. Maack C, Eschenhagen T, Hamdani N, et al. Treatments targeting inotropy. Eur Heart J. 2019;40:3626-3644.

39. Levy B, Clere-Jehl R, Legras A, et al.; Collaborators. Epinephrine Versus norepinephrine for cardiogenic shock after acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol. 2018;72:173-182.

40. De Backer D, Biston P, Devriendt J, et al.; SOAP II Investigators. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. N Engl J Med. 2010;362:779-789.

41. Mathew R, Di Santo P, Jung RG, et al. Milrinone as compared with dobutamine in the treatment of cardiogenic shock. N Engl J Med. 2021;385:516-525.

42. Mathew R, Visintini SM, Ramirez FD, et al. Efficacy of milrinone and dobutamine in low cardiac output states: systematic review and meta-analysis. Clin Invest Med. 2019;42:E26-E32.

43. Mebazaa A, Nieminen MS, Filippatos GS, et al. Levosimendan vs. dobutamine: outcomes for acute heart failure patients on beta-blockers in SURVIVE. Eur J Heart Fail. 2009;11:304-311.

44. Silvetti S, Nieminen MS. Repeated or intermittent levosimendan treatment in advanced heart failure: an updated meta-analysis. Int J Cardiol. 2016;202:138-143.

45. Silvetti S, Belletti A, Fontana A, Pollesello P. Rehospitalization after intermittent levosimendan treatment in advanced heart failure patients: a meta-analysis of randomized trials. ESC Heart Fail. 2017;4:595-604.

46. Hershberger RE, Nauman D, Walker TL, Dutton D, Burgess D. Care processes and clinical outcomes of continuous outpatient support with inotropes (COSI) in patients with refractory endstage heart failure. J Card Fail. 2003;9:180-187.

47. Sawamura A, Kajiura H, Sumi T, et al. Clinical impact of worsening renal function in elderly patients with acute decompensated heart failure. Int J Heart Fail. 2021;3:128-137.

48. Mullens W, Damman K, Harjola VP, et al. The use of diuretics in heart failure with congestion - a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail. 2019;21:137-155.

49. Felker GM, Lee KL, Bull DA, et al.; NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. N Engl J Med. 2011;364:797-805.

50. Repasos E, Kaldara E, Ntalianis A, et al. Intermittent renal replacement therapy for end stage drug refractory heart failure. Int J Cardiol. 2015;183:24-26.

51. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al.; Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced

chronic heart failure. N Engl J Med. 2004;350:2140-2450.

52. Lindenfeld J, Feldman AM, Saxon L, et al. Effects of cardiac resynchronization therapy with or without a defibrillator on survival and hospitalizations in patients with New York Heart Association class IV heart failure. Circulation. 2007;115:204-212.

53. Carluccio E, Biagioli P, Alunni G, et al. Presence of extensive LV remodeling limits the benefits of CRT in patients with intraventricular dyssynchrony. JACC Cardiovasc Imaging. 2011;4:1067-1076.

54. Herweg B, Welter-Frost A, Vijayaraman P. The evolution of cardiac resynchronization therapy and an introduction to conduction system pacing: a conceptual review. Europace. 2021;23:496-510.

55. Fu Y, Liu P, Jin L, et al. Left bundle branch area pacing: a promising modality for cardiac resynchronization therapy. Front Cardiovasc Med 2022;9:901046.

56. Huang W, Zhou X, Ellenbogen KA. Pursue physiological pacing therapy: a better understanding of left bundle branch pacing and left ventricular septal myocardial pacing. Heart Rhythm 2021;18:1290-1291.

57. Curila K, Jurak P, Jastrzebski M, et al. Left bundle branch pacing compared to left ventricular septal myocardial pacing increases interventricular dyssynchrony but accelerates left ventricular lateral wall depolarization. Heart Rhythm. 2021;18:1281-1289.

58. Jastrzębski M, Moskal P, Huybrechts W, et al. Left bundle branch-optimized cardiac resynchronization therapy (LOTCRT): Results from an international LBBAP collaborative study group. Heart Rhythm. 2022;19:13-21.

59. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al.; Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. N Engl J Med. 2002;346:877-883.

60. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al.; Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. N Engl J Med. 2005;352:225-237.

61. Kober L, Thune JJ, Nielsen JC, et al.; DANISH Investigators. Defibrillator Implantation in patients with nonischemic systolic heart failure. N Engl J Med 2016;375:1221-1230.

62. Packer M, Grayburn PA. New evidence supporting a novel conceptual framework for distinguishing proportionate and disproportionate functional mitral regurgitation. JAMA Cardiol. 2020;5:469-475.

63. Gaasch WH, Meyer TE. Secondary mitral regurgitation (part 1): volumetric quantification and analysis. Heart. 2018;104:634-638.

64. Michler RE, Smith PK, Parides MK, et al.; CTSN. Two-year outcomes of surgical treatment of moderate ischemic mitral regurgitation. N Engl J Med. 2016;374:1932-1941.

65. Bartko PE, Heitzinger G, Arfsten H, et al. Disproportionate functional mitral regurgitation: advancing a conceptual framework to clinical practice. JACC Cardiovasc Imaging. 2019;12:2088-2090.

66. Ningyan W, Keong YK. Percutaneous edge-to-edge mitral valve repair for functional mitral regurgitation. Int J Heart Fail. 2022;4:55-74.

67. Godino C, Munafo A, Scotti A, et al. MitraClip in secondary mitral regurgitation as a bridge to heart transplantation: 1-year outcomes from the International MitraBridge Registry. J Heart Lung Transplant. 2020;39:1353-1362.

68. Kar B, Gregoric ID, Basra SS, Idelchik GM, Loyalka P. The percutaneous ventricular assist device in severe refractory cardiogenic shock. J Am Coll Cardiol. 2011;57:688-696.

69. Smedira NG, Moazami N, Golding CM, et al. Clinical experience with 202 adults receiving extracorporeal membrane oxygenation for cardiac failure: survival at five years. J Thorac Cardiovasc Surg. 2001;122:92-102.

70. Cheng JM, den Uil CA, Hoeks SE, et al. Percutaneous left ventricular assist devices vs. intra-aortic balloon pump counter pulsation for treatment of cardiogenic shock: a meta-analysis of controlled trials. Eur Heart J. 2009;30:2102-2108.

71. Alba AC, Rao V, Ivanov J, Ross HJ, Delgado DH. Usefulness of the INTERMACS scale to predict outcomes after mechanical assist device implantation. J Heart Lung Transplant. 2009;28:827-833.

72. Lima B, Kale P, Gonzalez-Stawinski GV, Kuiper JJ, Carey S, Hall SA. Effectiveness and safety of the impella 5.0 as a bridge to cardiac transplantation or durable left ventricular assist device. Am J Cardiol. 2016;117:1622-1628.

73. Kirklin JK, Naftel DC, Kormos RL, et al. The Fourth INTERMACS Annual Report: 4,000 implants and counting. J Heart Lung Transplant. 2012;31:117-126.

74. Barge-Caballero E, Almenar-Bonet L, Gonzalez-Vilchez F, et al. Clinical outcomes of temporary mechanical circulatory support as a direct bridge to heart transplantation: a nationwide Spanish registry. Eur J Heart Fail. 2018;20:178-186.

75. Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, et al.; Intraaortic Balloon Pump in cardiogenic shock II (IABP-SHOCK II) trial investigators. Intra-aortic balloon counterpulsation in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock (IABP-SHOCK II): final 12 month results of a randomised, open-label trial. Lancet. 2013;382:1638-1645.

76. Sandhu A, McCoy LA, Negi SI, et al. Use of mechanical circulatory support in patients undergoing percutaneous coronary intervention: insights from the National Cardiovascular Data Registry. Circulation. 2015;132:1243-1251.

77. Kawashima D, Gojo S, Nishimura T, et al. Left ventricular mechanical support with Impella provides more ventricular unloading in heart failure than extracorporeal membrane oxygenation. ASAIO J. 2011;57:169-176.

78. Koeckert MS, Jorde UP, Naka Y, Moses JW, Takayama H. Impella LP 2.5 for left ventricular unloading during venoarterial extracorporeal membrane oxygenation support. J Card Surg. 2011;26:666-668.

79. Rao P, Khalpey Z, Smith R, Burkhoff D, Kociol RD. Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation for cardiogenic shock and cardiac arrest. Circ Heart Fail. 2018;11:e004905.

80. Biscotti M, Bacchetta M. The sport model: extracorporeal membrane oxygenation using the subclavian artery. Ann Thorac Surg. 2014;98:1487-1489.

81. Chicotka S, Rosenzweig EB, Brodie D, Bacchetta M. The Central Sport Model: extracorporeal membrane oxygenation using the innominate artery for smaller patients as bridge to lung transplantation. ASAIO J 2017;63:e39-e44.

82. Rao P, Alouidor B, Smith R, Khalpey Z. Ambulatory central VA-ECMO with biventricular decompression for acute cardiogenic shock. Catheter Cardiovasc Interv 2018;92:1002-1004.

83. Mehra MR, Uriel N, Naka Y, et al.; MOMENTUM 3 Investigators. A fully magnetically levitated left ventricular assist device final report. N Engl J Med. 2019;380:1618-1627.

84. Molina EJ, Shah P, Kiernan MS, et al. The Society of Thoracic Surgeons Intermacs 2020 annual report. Ann Thorac Surg. 2021;111:778-792.

85. Slaughter MS, Rogers JG, Milano CA, et al.; HeartMate II Investigators. Advanced heart failure treated with continuous-flow left ventricular assist device. N Engl J Med. 2009;361:2241-2251.

86. Rogers JG, Pagani FD, Tatooles AJ, et al. Intrapericardial left ventricular assist device for advanced heart failure. N Engl J Med. 2017;376:451-460.

87. Khush KK, Cherikh WS, Chambers DC, et al.; International Society for Heart and Lung Transplantation. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-sixth adult heart transplantation report - 2019; focus theme: Donor and recipient size match J Heart Lung Transplant. 2019;38:1056-1066.

88. Starling RC, Estep JD, Horstmanshof DA, et al.; ROADMAP Study Investigators. Risk assessment and comparative effectiveness of left ventricular assist device and medical management in ambulatory heart failure patients: the ROADMAP study 2-year results. JACC Heart Fail. 2017;5:518-527.

89. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American

College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on clinical practice guidelines. Circulation. 2022;145:e876-e894.

90. Hayward C. Cardiac allograft injuries: a review of approaches to a common dilemma, with emphasis on emerging techniques. Int J Heart Fail. 2022;4:123-135.

91. Lee JM, Choi KH, Choi JO, et al. Coronary microcirculatory dysfunction and acute cellular rejection after heart transplantation. Circulation. 2021;144:1459-1472.

92. Kittleson MM, Patel JK, Kobashigawa JA. Cardiac transplantation. In: Fuster V, Harrington RA, Narula J, Eapen ZJ, eds. Hurst's The Heart, 14th ed. New York, NY: McGraw-Hill Education, 2017.

93. Wever-Pinzon O, Drakos SG, Fang JC. Team-based care for advanced heart failure. Heart Fail Clin. 2015;11:467-477.

94. Matsue Y, Kamiya K, Saito H, et al. Prevalence and prognostic impact of the coexistence of multiple frailty domains in elderly patients with heart failure: the FRAGILE-HF cohort study. Eur J Heart Fail. 2020;22:2112-2119.

95. Spertus J, Peterson E, Conard MW, Heidenreich PA, Krumholz HM, Jones P, McCullough P, Pina I, Tooley J, Weintraub WS, Rumsfeld JS. Cardiovascular Outcomes Research Consortium. Monitoring clinical changes in patients with heart failure: a comparison of methods. Am Heart J. 2005;150:707–715.

96. Campbell RT, Petrie MC, Jackson CE, Jhund PS, Wright A, Gardner RS et al. Which patients with heart failure should receive specialist palliative care? Eur J Heart Fail. 2018;20:1338–1347.

97. Hill L, Prager Geller T, Baruah R, Beattie JM, Boyne J, de Stoutz N, et al. Integration of a palliative approach into heart failure care: a European Society of Cardiology Heart Failure Association position paper. Eur J Heart Fail. 2020;22:2327–2339.

98. Arestedt K, Brannstrom M, Evangelista LS, Stromberg A, Alvariza A. Palliative key aspects are of importance for symptom relief during the last week of life in patients with heart failure. ESC Heart Fail. 2021;8:2202–2209.

99. Rogers JG, Patel CB, Mentz RJ, Granger BB, Steinhauser KE, Fiuzat M, et al. Palliative Care in Heart Failure: the PAL-HF randomized, controlled clinical trial. J Am Coll Cardiol. 2017;70:331–341.

100. Sahlollbey N, Lee CKS, Shirin A, Joseph P. The impact of palliative care on clinical and patient-centred outcomes in patients with advanced heart failure: a systematic review of randomized controlled trials. Eur J Heart Fail. 2020;22:2340–2346.

101. Bayoumi E, Sheikh F, Groninger H. Palliative care in cardiac transplantation: an evolving model. Heart Fail Rev. 2017;22:605–610.

CAPÍTULO 25

ARTIGO DE REVISÃO

INTERVENÇÕES NÃO FARMACOLÓGICAS NO MANEJO DA HIPERTENSÃO GERIÁTRICA E MODULAÇÃO DO ENVELHECIMENTO VASCULAR

Autor Principal
Roberto Ferrari Junior

Coautores
Antonio Heloisio Limeira Pinheiro
Isabela Martins Sgarbi Mancini
Beatriz Silvestre Knust
Gicivan Sousa Domingos
Orlando Adolfo Vargas Barba
Ney Carter do Carmo Borges Junior

Resumo O envelhecimento populacional mundial transformou a hipertensão arterial sistêmica (HAS) na patologia crônica mais prevalente na geriatria, afetando mais de 70% dos indivíduos acima de 65 anos. A medicina atual propõe uma mudança de paradigma ao considerar as intervenções não farmacológicas de terapias adjuvantes opções de primeira linha, visando reduzir os riscos da polifarmácia e restaurar a reserva funcional vascular. A fisiopatologia da HAS geriátrica é marcada pela senescência vascular, processo em que a elastina é substituída por colágeno na túnica média das grandes artérias, resultando em rigidez arterial e aumento da velocidade da onda de pulso. Essa condição é agravada pela hipossensibilidade do barorreflexo e por uma sensibilidade ao sal acentuada, decorrente da redução fisiológica na capacidade renal de excretar sódio, o que gera expansão volumétrica pronunciada e hipertensão hiporeninêmica. Na prática clínica, a monitoração exige cautela redobrada para identificar a pseudohipertensão via manobra de Osler e prevenir a hipotensão ortostática, garantindo que o controle pressórico não comprometa a perfusão cerebral e a marcha. Nesse cenário, o exercício físico surge como uma estratégia multimodal indispensável. Enquanto a atividade aeróbica ativa a via óxido nítrico sintase (eNOS) através do *shear stress*, o treino de resistência combate a sarcopenia, melhorando a sensibilidade à insulina e reduzindo o *drive* simpático. A evidência clínica demonstra que a combinação dessas modalidades é superior para o controle tensional e a manutenção da autonomia funcional. Complementarmente, os padrões alimentares DASH e Mediterrânico oferecem proteção multidimensional. A primeira atua no controle volêmico via aporte de fibras e minerais e a segunda utiliza polifenóis para proteger o endotélio contra o estresse oxidativo. A restrição sódica rigorosa se destaca pela potência terapêutica, podendo reduzir a pressão sistólica em até 15 mmHg. Além disso, a otimização de micronutrientes como o potássio — que promove a hiperpolarização vascular — e o magnésio — que atua como um bloqueador natural dos canais de cálcio — é

fundamental para a estabilidade hemodinâmica. O manejo clínico deve ainda considerar a higiene do sono para restaurar o descenso noturno (*dipping*) e a gestão do estresse para atenuar picos adrenérgicos. O futuro do cuidado geriátrico aponta para a personalização digital via *wearables* e inteligência artificial, permitindo ajustes em tempo real que respeitem a fragilidade e as preferências individuais, garantindo um envelhecimento ativo e resiliente.

Palavras-chave: Hipertensão no idoso; Estilo de vida; Dieta DASH; Rigidez arterial; Geriatria.

1. TRANSIÇÃO DEMOGRÁFICA E CARGA DA HAS GERIÁTRICA

O envelhecimento populacional é um fenômeno global sem precedentes, caracterizado pelo aumento exponencial da coorte de indivíduos com mais de 65 anos. Neste cenário, a hipertensão arterial surge como a doença crônica mais prevalente, afetando mais de 70% desta população em diversas regiões. A transição demográfica impõe uma reavaliação das estratégias terapêuticas, uma vez que a HAS no idoso não é apenas uma extensão da hipertensão no adulto jovem, mas sim uma entidade clínica distinta, marcada pela predominância da hipertensão sistólica isolada e por uma maior vulnerabilidade a efeitos adversos farmacológicos.

A carga da HAS geriátrica ultrapassa os valores numéricos da pressão arterial (PA), correlacionando-se diretamente com o declínio cognitivo, a insuficiência cardíaca e a doença renal crônica. A necessidade de abordagens não farmacológicas benéficas se baseia na constatação de que a polifarmácia — comum no idoso — aumenta o risco de interações medicamentosas e quedas. Portanto, a modificação do estilo de vida não deve ser encarada apenas como uma terapia adjuvante, mas sim como uma intervenção de primeira linha capaz de restaurar parte da reserva funcional vascular e reduzir a dependência química para o controlo tensional.

2. FISIOPATOLOGIA DO ENVELHECIMENTO VASCULAR: RIGIDEZ E SENSIBILIDADE AO SAL

O envelhecimento está intrinsecamente ligado a mudanças estruturais e funcionais das artérias. O processo de senescência vascular se caracteriza pela substituição das fibras de elastina por colágeno na túnica média das grandes artérias, resultando num aumento da rigidez arterial e da velocidade da onda de pulso (VOP). Esta rigidez eleva a pressão sistólica e diminui a diastólica, ampliando a pressão de pulso e submetendo o ventrículo esquerdo a uma pós-carga excessiva.

Paralelamente, o idoso apresenta uma redução fisiológica na densidade e sensibilidade dos barorreceptores e uma diminuição da função renal, marcada pela redução da taxa de filtração glomerular. Estes fatores contribuem para uma sensibilidade ao sal acentuada. A incapacidade do rim idoso em excretar

rapidamente o excesso de sódio leva a uma expansão volumétrica mais pronunciada e a uma elevação tensional persistente. Além disso, a redução da biodisponibilidade de óxido nítrico e o aumento do estresse oxidativo endotelial criam um ambiente propício para a inflamação vascular crônica, tornando as intervenções dietéticas e o exercício físico essenciais para combater estes mecanismos degenerativos.

3. PARTICULARIDADES DA MONITORAÇÃO DA PA NO IDOSO

A avaliação da pressão arterial no idoso exige cautela devido a fenômenos como a "pseudohipertensão" e a hipotensão ortostática. A pseudohipertensão ocorre quando as artérias braquiais estão tão calcificadas que não colapsam com a insuflação do manguito, gerando leituras artificialmente elevadas. Além disso, o comprometimento do sistema autônomo predispõe o idoso a quedas tensionais abruptas ao se levantar, o que pode ser impulsionado por dietas restritivas ou exercício físico mal supervisionado.

MANOBRA DE OSLER E FRAGILIDADE

Na prática clínica geriátrica, a **manobra de Osler** (palpação do pulso radial mesmo com o manguito insuflado acima da pressão sistólica) pode ajudar a identificar a pseudohipertensão. É importante que o profissional avalie a PA tanto na posição sentada quanto em pé, para descartar **hipotensão ortostática** antes de prescrever mudanças significativas no estilo de vida. O foco deve ser o equilíbrio: reduzir a PA sistólica para proteger contra o AVC, sem induzir hipoperfusão cerebral que comprometa a marcha e a cognição.

4. ALTERAÇÕES FISIOLÓGICAS NO IDOSO E IMPACTO NA HIPERTENSÃO

A Tabela 1 aborda as mudanças biológicas do envelhecimento e as suas repercussões hemodinâmicas diretas:

Alteração Fisiológica	Mecanismo Biológico	Consequência Hemodinâmica	Resposta à Intervenção Não Farmacológica
Rigidez Arterial	Degradação de elastina e fibrose.	Aumento da PAS; redução da PAD.	Melhorada pelo exercício aeróbico sistemático.

Alteração Fisiológica	Mecanismo Biológico	Consequência Hemodinâmica	Resposta à Intervenção Não Farmacológica
Disfunção Endotelial	Queda na produção de Óxido Nítrico.	Perda da capacidade de vasodilatação.	Altamente responsiva à dieta Mediterrânea (antioxidantes).
Sensibilidade ao Sal	Redução da função renal e do SRAA.	Retenção hídrica exacerbada.	Resposta profunda à restrição de sódio e aporte de potássio.
Barorreflexo	Menor sensibilidade de estiramento carotídeo.	Maior variabilidade pressórica.	Estabilizada pelo controle do estresse e higiene do sono.
Resistência à Insulina	Sarcopenia e inflamação crónica.	Ativação simpática reflexa.	Melhorada pelo treino de resistência (musculação).

5. EXERCÍCIO FÍSICO AERÓBICO E DE RESISTÊNCIA

A prescrição de exercício físico no idoso hipertenso deve ser compreendida como uma intervenção multimodal que age tanto na resistência vascular periférica quanto na fragilidade muscular. O exercício aeróbico sistemático — como a caminhada rápida ou a natação — promove um aumento do débito cardíaco e do volume sistólico, mas o seu benefício mais significativo consiste na adaptação endotelial. O estímulo mecânico do fluxo sanguíneo pulsátil sobre a íntima arterial aumenta o *shear stress*, ativando a via óxido nítrico sintase (eNOS). No idoso, esta ativação é essencial para contrariar a rigidez das grandes artérias, promovendo uma melhoria na complacência aórtica e reduzindo a pressão sistólica central.

Paralelamente, o treino de resistência (musculação) ganhou protagonismo nas diretrizes contemporâneas. Além de combater a sarcopenia, o exercício de força melhora a sensibilidade à insulina e a densidade capilar no tecido muscular. No idoso, a massa muscular esquelética atua como um "reservatório" metabólico. O aumento da massa magra reduz a ativação do sistema nervoso simpático e modula a secreção de miocinas anti-inflamatórias. A combinação de ambas as modalidades demonstra uma eficácia superior na redução da PA em comparação com qualquer modalidade isolada, contribuindo também para a prevenção de quedas e a manutenção da autonomia funcional.

6. RESTRIÇÃO SÓDICA E A MECÂNICA DA SENSIBILIDADE AO SAL NO IDOSO

A restrição da ingestão de sódio é, talvez, a intervenção não farmacológica com maior impacto imediato na população geriátrica. Com o envelhecimento, observa-se uma diminuição da capacidade renal de excretar uma carga aguda de sódio, fenômeno impulsionado pela redução fisiológica dos níveis de renina e aldosterona circulantes (hipertensão hiporeninêmica). Esta sensibilidade ao sal significa que pequenas variações na ingestão de sódio resultam em flutuações pressóricas desproporcionais, devido à expansão do volume plasmático e ao aumento da reatividade vascular.

Estudos clínicos indicam que uma redução na ingestão de sal para menos de 5 gramas por dia pode promover quedas na pressão arterial sistólica de até 10 a 15 mmHg em idosos hipertensos. Além do efeito volumétrico, a restrição de sódio atenua o estresse oxidativo renal e melhora a resposta aos medicamentos anti-hipertensivos, especialmente aos inibidores do sistema renina-angiotensina. A substituição do sal de mesa convencional por sais com baixo teor de sódio (ricos em potássio) tem-se mostrado uma estratégia custo-efetiva e de alta adesão, proporcionando um duplo benefício hemodinâmico.

7. O PAPEL DO POTÁSSIO NA HIPERPOLARIZAÇÃO VASCULAR

O aporte adequado de potássio atua como um contrapeso fisiológico direto aos efeitos deletérios do sódio. O potássio dietético promove a natriurese ao inibir a reabsorção de sódio no túbulo contorcido distal e no duto coletor. Além do seu efeito renal, o potássio exerce uma ação direta na vasculatura: o aumento das concentrações extracelulares de potássio ativa a bomba Na+/K+-ATPase e os canais de potássio retificadores internos nas células musculares lisas, levando à hiperpolarização celular e à vasodilatação sistêmica.

No idoso, no entanto, a suplementação de potássio deve ser manejada com vigilância clínica. Dada a elevada prevalência de doença renal crônica oculta e o uso frequente de medicamentos que retêm potássio (como IECAs, BRAs e espironolactona), o risco de hipercalemia iatrogênica é real. A prioridade deve ser sempre o aporte através de fontes alimentares naturais, como leguminosas e frutas, que oferecem outros micronutrientes essenciais e fibras. O equilíbrio entre o sódio e o potássio — a relação Na/K urinária — tem se revelado um biomarcador mais fiel do risco cardiovascular do que a ingestão isolada de qualquer um destes eletrólitos.

EXERCÍCIO DE RESISTÊNCIA E SARCOPENIA HIPERTENSIVA

Existe uma correlação estreita entre a perda de massa muscular (**sarcopenia**) e o agravamento da hipertensão no idoso. Músculos atrofiados apresentam maior resistência ao fluxo sanguíneo e menor capacidade de captação de glicose, o que dispara reflexos simpáticos pressores. Prescrever **musculação com cargas moderadas** (2 a 3 vezes por semana) não é apenas uma estratégia de mobilidade, mas uma intervenção anti-hipertensiva direta que melhora a eficiência metabólica sistémica e reduz a carga inflamatória vascular.

8. IMPACTO ESTIMADO DAS INTERVENÇÕES NO ESTILO DE VIDA NO IDOSO

A Tabela 2 mostra as principais intervenções não farmacológicas e a redução pressórica esperada nesta população:

Intervenção	Recomendação Específica	Redução Estimada PAS (mmHg)	Mecanismo de Ação Principal
Exercício Aeróbico	150 min/semana (moderado).	5 – 8 mmHg	Melhoria da função endotelial (NO).
Treino de Força	2-3 sessões/semana (resistência).	4 – 5 mmHg	Redução da resistência periférica e sarcopenia.
Restrição de Sódio	< 2g de sódio/dia (5g de sal).	5 – 15 mmHg	Redução da volemia e rigidez arterial.
Aporte de Potássio	3.500 – 4.700 mg/dia (via dieta).	4 – 6 mmHg	Natriurese e hiperpolarização vascular.
Redução Ponderal	Perda de 5% a 10% do peso.	1 mmHg por cada kg perdido	Redução da ativação simpática.
Moderação do Álcool	< 1 dose/dia (se consumo prévio).	2 – 4 mmHg	Redução do estresse oxidativo agudo.

9. DIETAS DASH E MEDITERRÂNEA: A SINERGIA DOS PADRÕES GLOBAIS

A mudança de recomendações focadas em nutrientes isolados para padrões alimentares complexos representa um avanço significativo na nutrição geriátrica. A dieta DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*) e a dieta Mediterrânica são os modelos com maior evidência científica na redução da pressão arterial. A dieta DASH se caracteriza pelo alto consumo de frutas, vegetais e lacticínios com baixo teor de gordura, resultando num aporte massivo de fibras, potássio, cálcio e magnésio, enquanto restringe gorduras saturadas e açúcares simples. No idoso, a elevada densidade de fibras melhora a microbiota intestinal, reduzindo a inflamação sistêmica de baixa prevalência, que é um estímulo da rigidez arterial.

A dieta Mediterrânea, por sua vez, destaca o consumo de gorduras monoinsaturadas (azeite de oliva extra virgem), frutos secos, leguminosas e um consumo moderado de vinho tinto. O diferencial deste padrão reside na riqueza de polifenóis e antioxidantes. Estas substâncias ativam vias de sinalização celular, como a SIRT1, que protegem as células endoteliais contra a senescência prematura. Para o idoso hipertenso, a combinação de ambos os padrões oferece uma proteção variada: a DASH atua de forma mais aguda no controle volêmico e tensional, enquanto a Mediterrânea foca na preservação da integridade vascular e na prevenção do declínio cognitivo associado à hipertensão.

10. O MAGNÉSIO COMO BLOQUEADOR NATURAL DOS CANAIS DE CÁLCIO

Muitas vezes negligenciado, o magnésio desempenha um papel fundamental na regulação do tônus vascular. Fisiologicamente, o magnésio atua como um antagonista natural do cálcio. Ele compete com os íons de cálcio pelos locais de ligação nos canais de cálcio do tipo L e na troponina C, promovendo o relaxamento da musculatura lisa vascular. Além disso, o magnésio é um cofator essencial para a bomba Na+/K+-ATPase, auxiliando na manutenção dos potenciais de membrana e prevenindo a reatividade vascular excessiva.

No idoso, a deficiência de magnésio é comum devido à redução da absorção intestinal e ao aumento da excreção renal, muitas vezes estimulada pelo uso crônico de diuréticos de alça. A baixa concentração de magnésio intracelular está associada ao aumento da resistência vascular periférica e ao agravamento da disfunção endotelial. A otimização do aporte de magnésio através da dieta — priorizando sementes, frutas secas e vegetais de folha escura — contribui não apenas para a redução da PA, mas também para a melhoria da sensibilidade à insulina e a estabilização do ritmo cardíaco, reduzindo o risco de fibrilação atrial, uma arritmia prevalente na HAS geriátrica.

11. HIGIENE DO SONO E O FENÔMENO DO DESCENSO NOTURNO (*DIPPING*)

A qualidade do sono é um determinante crítico, embora subestimado, da variabilidade pressórica no idoso. Durante o sono fisiológico, ocorre uma redução natural da atividade simpática, resultando no descenso noturno da PA. A presença de insônia crônica, fragmentação do sono ou apneia obstrutiva do sono (AOS) interrompe este processo, levando ao padrão de não imersão (*non-dipping*) ou mesmo à hipertensão noturna. No idoso, o padrão *non-dipping* se correlaciona fortemente com a progressão da hipertrofia ventricular esquerda e o aparecimento de microinfartos cerebrais silentes.

A gestão da higiene do sono — incluindo horários regulares, redução da exposição à luz azul e controle da temperatura ambiente — deve fazer parte do protocolo anti-hipertensivo. Em casos de suspeita de AOS, a intervenção com CPAP ou dispositivos intraorais pode promover quedas na PA sistólica comparáveis à adição de um novo medicamento. Além disso, a melhoria do sono reduz os níveis de cortisol matinal, atenuando o pico pressórico matinal (*morning surge*), que é o período de maior incidência de eventos isquêmicos e hemorrágicos cerebrais nesta faixa etária.

12. GESTÃO DO ESTRESSE, ANSIEDADE E SAÚDE MENTAL

A saúde mental e o bem-estar psicossocial exercem uma influência direta no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e, consequentemente, na pressão arterial. Idosos frequentemente enfrentam fatores de estresse específicos, como isolamento social, luto e preocupações com a perda de autonomia. Estes estados emocionais elevam os níveis de catecolaminas e cortisol, induzindo vasoconstrição e retenção de sódio. A presença de sintomas depressivos ou ansiedade está associada a uma menor adesão às medidas não farmacológicas e a um descontrole pressórico.

Intervenções baseadas em técnicas de relaxamento, meditação *mindfulness* e terapias cognitivo-comportamentais têm demonstrado eficácia na redução da PA por reduzirem o *drive* simpático central. No idoso, a promoção de redes de suporte social e a participação em atividades em grupo não apenas melhoram a saúde mental, mas atuam como moduladores da pressão arterial média. A redução do estresse psicológico atenua a inflamação sistêmica e o estresse oxidativo, resultando em um ciclo de proteção vascular que começa na mente e repercute em todas as artérias.

A HIPOGEUSIA E A DIETA DASH NO IDOSO

Com o envelhecimento, ocorre uma redução natural da sensibilidade gustativa (**hipogeusia**), o que leva muitos idosos a aumentar o uso de sal para realçar o sabor dos alimentos. Ao prescrever a dieta DASH, o clínico deve enfatizar o uso de **ervas aromáticas, especiarias e ácidos (como limão ou vinagre)**. Estas alternativas não só substituem o sódio, como também fornecem polifenóis adicionais, facilitando a adesão a um padrão alimentar restritivo em sal sem comprometer o prazer de comer, que é essencial para a qualidade de vida geriátrica.

13. MICRONUTRIENTES E FATORES PSICOSSOCIAIS NO CONTROLE DA PA

A Tabela 3 mostra as variáveis dietéticas e comportamentais e o seu papel na fisiologia vascular geriátrica:

Fator	Alvo Fisiológico	Impacto na Pressão Arterial	Recomendação no Idoso
Magnésio	Canais de Cálcio e Na+/K+-ATPase.	Vasodilatação e redução da reatividade.	320–420 mg/dia via alimentos.
Fibras (DASH)	Microbiota e absorção de lipídios.	Redução da inflamação e rigidez.	25g – 30g por dia.
Sono (Higiene)	Sistema Nervoso Autônomo.	Restauração do padrão *dipping*.	7 a 8 horas de sono de qualidade.
Estresse (Gestão)	Eixo HPA e Catecolaminas.	Redução de picos pressóricos.	Técnicas de relaxamento/socialização.
Cálcio Dietético	Controle do volume e tônus.	Modulação da resistência vascular.	1.200 mg/dia (fontes magras).
Polifenóis	Biodisponibilidade de NO.	Melhoria da função endotelial.	Frutas vermelhas, azeite e vegetais.

14. MODERAÇÃO DO ÁLCOOL E O RISCO DE QUEDAS NO IDOSO

A relação entre o consumo de álcool e a pressão arterial no idoso é complexa e exige uma abordagem individualizada. Embora em adultos jovens o consumo excessivo esteja claramente associado à hipertensão, na população geriátrica, o impacto do consumo moderado é frequentemente debatido. No entanto, a evidência indica que o consumo excessivo desencadeia uma ativação do sistema nervoso simpático e do eixo renina-angiotensina, elevando a PA de forma aguda e crônica.

No idoso, a moderação do álcool é importante não apenas pelo efeito tensional, mas pela segurança total. O álcool interfere no metabolismo de diversos medicamentos anti-hipertensivos e potencializa o risco de hipotensão ortostática e arritmias, como a fibrilação atrial. Além disso, o comprometimento do equilíbrio e da coordenação motora induzido pelo álcool aumenta exponencialmente o risco de quedas e fraturas, que são causas principais de morbilidade nesta faixa etária. As recomendações atuais sugerem que, caso o idoso consuma álcool, este não deve ultrapassar uma dose diária, priorizando-se a abstinência em casos de hipertensão de difícil controle ou fragilidade acentuada.

15. CAFÉ E CAFEÍNA: SENSIBILIDADE AGUDA E RIGIDEZ ARTERIAL

O impacto do café na hipertensão geriátrica é marcado pela variabilidade individual na sensibilidade à cafeína. Estudos clínicos demonstraram que a ingestão de café pode induzir elevações agudas na pressão arterial sistólica e diastólica, especialmente em indivíduos que não são consumidores habituais ou naqueles que excedem três xicaras por dia. A cafeína atua como um antagonista dos receptores de adenosina e estimula a libertação de catecolaminas, promovendo vasoconstrição periférica.

Para o idoso, o consumo excessivo de café pode agravar a rigidez arterial e aumentar a pressão central. No entanto, o café também é uma fonte rica de polifenóis e antioxidantes que, em doses moderadas, podem ter efeitos vasoprotetores. A recomendação clínica deve focar na observação da resposta individual. Idosos que apresentam picos pressóricos após o consumo ou que sofrem de insônia e ansiedade devem ser aconselhados a reduzir ou eliminar a cafeína, visando a estabilidade da PA e a preservação da qualidade do sono.

16. COMPOSIÇÃO CORPORAL: O DESAFIO DO EQUILÍBRIO DE MASSA GORDA VS. MASSA MAGRA

A perda de peso é uma estratégia clássica no manejo da hipertensão, mas no idoso, esta intervenção exige um rigor extremo para evitar a desnutrição e a perda de massa muscular. O excesso de gordura visceral contribui para a hipertensão através da secreção de adipocinas inflamatórias e da estrutura física dos rins. No entanto,

a redução calórica agressiva pode acelerar a sarcopenia (perda de massa muscular), o que compromete a estabilidade metabólica e aumenta o risco de fragilidade.

O foco deve ser a recomposição corporal em vez da simples perda de peso na balança. A combinação de dieta hipocalórica moderada com treino de resistência garante que a perda de peso ocorra primordialmente à custa de tecido adiposo, preservando ou até aumentando a massa magra. No idoso, a preservação da massa muscular é um fator protetor independente contra a mortalidade cardiovascular e a incapacidade funcional. O paradoxo da obesidade no idoso sugere que níveis de IMC ligeiramente superiores aos do adulto jovem podem oferecer proteção contra a fragilidade, desde que a pressão arterial seja rigorosamente controlada por meios não farmacológicos e farmacológicos.

A FRAGILIDADE E O EQUILÍBRIO CALÓRICO

Ao prescrever restrição calórica para um idoso hipertenso, o clínico deve avaliar o **estado de fragilidade**. Uma perda de peso não planeada ou excessivamente rápida pode desencadear um declínio funcional irreversível. A intervenção nutricional deve ser sempre acompanhada por um **aporte proteico adequado** (cerca de 1,2 a 1,5 g/kg de peso corporal) e pela prática de **exercícios de força**, assegurando que a redução da pressão arterial não ocorra à custa da perda de autonomia e força muscular.

17. LIMITAÇÕES DA EVIDÊNCIA E PERSPECTIVAS FUTURAS

Apesar dos avanços, a literatura sobre intervenções não farmacológicas no idoso ainda apresenta lacunas significativas. Muitos estudos carecem de grupos de controle adequados para a faixa etária acima dos 80 anos e a heterogeneidade entre os protocolos de exercício e dieta dificulta a obtenção de conclusões uniformes. Além disso, a sustentabilidade a longo prazo destas mudanças no estilo de vida e a sua interação com a polifarmácia geriátrica permanecem áreas de investigação ativa.

O futuro do manejo da HAS geriátrica aponta para a personalização digital. O uso de dispositivos vestíveis (*wearables*) para monitoração contínua da PA, do sono e da atividade física permitirá ajustes em tempo real das recomendações não farmacológicas. A integração de algoritmos de inteligência artificial poderá prever quais idosos beneficiarão mais de intervenções específicas, como a restrição de sódio ou a gestão do stress, permitindo um cuidado centrado no paciente que respeite as preferências culturais e as limitações funcionais de cada indivíduo.

18. SUBSTÂNCIAS ESTIMULANTES E COMPOSIÇÃO CORPORAL NO IDOSO

A Tabela 4 traz as recomendações mais importantes sobre consumo de substâncias e gestão de peso:

Fator	Efeito Fisiopatológico na PA	Recomendação Clínica no Idoso	Impacto na Segurança/Saúde
Álcool	Ativação simpática e do SRAA.	Máximo 1 dose/dia ou abstinência.	Risco elevado de quedas e interações.
Café (Cafeína)	Antagonismo da adenosina; vasoconstrição.	< 3 xícaras/dia; evitar se houver insônia.	Variabilidade individual na sensibilidade.
Peso Corporal	Inflamação por adipocinas (gordura visceral).	Redução lenta e gradual (IMC 25-29).	Risco de sarcopenia se perda for rápida.
Massa Magra	Melhora a sensibilidade à insulina.	Preservação via treino de força e proteína.	Fator protetor contra fragilidade.
Adesão	Variável conforme suporte social.	Envolvimento da família e cuidadores.	Essencial para o sucesso a longo prazo.

19. BASE NÃO FARMACOLÓGICA COMO SUPORTE À LONGEVIDADE

O manejo da hipertensão arterial no idoso exige uma transição do paradigma puramente medicamentoso para uma abordagem abrangente e funcional. As evidências demonstram que as intervenções não farmacológicas — quando adaptadas às particularidades biológicas do envelhecimento — possuem um potencial terapêutico comparável à de muitos anti-hipertensivos, com a vantagem adicional de melhorar a saúde metabólica, muscular e mental.

O sucesso clínico depende da capacidade da equipe de saúde em negociar metas realistas, priorizando a qualidade de vida e a autonomia. A redução da ingestão de sódio, a adoção dos padrões DASH e Mediterrânico, a higiene do sono e a prática de exercícios combinados formam uma rede de proteção vascular que atenua os efeitos da rigidez arterial e da senescência endotelial. Ao integrar estas estratégias,

o profissional não trata apenas números de pressão arterial, mas promove um envelhecimento ativo, resiliente e fundamentado na preservação da reserva funcional orgânica.

REFERÊNCIAS

1. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults. Hypertension. 2018;71(6):e13-e115.
2. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018;39(33):3021-104.
3. Unger T, Borghi C, Charchar F, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. Hypertension. 2020;75(6):1334-57.
4. Williamson JD, Pajewski NM, Haley AP, et al. Effect of Intensive vs Standard Blood Pressure Control on Probable Dementia: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2019;321(6):553-61.
5. SPRINT Research Group. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. N Engl J Med. 2015;373(22):2103-16.
6. Cornelissen VA, Smart NA. Exercise training for blood pressure: a systematic review and meta-analysis. J Am Heart Assoc. 2013;2(1):e004473.
7. MacDonald HV, Johnson BT, Huedo-Medina TB, et al. Dynamic Resistance Training as Stand-Alone Antihypertensive Therapy: A Meta-Analysis. J Am Heart Assoc. 2016;5(10):e003231.
8. Rossi A, Dikareva A, Bacon SL, Daskalopoulou SS. The impact of physical activity on mortality in patients with high blood pressure: a systematic review. J Hypertens. 2012;30(7):1277-88.
9. Diaz KM, Shimbo D. Physical activity and the prevention of hypertension. Curr Hypertens Rep. 2013;15(6):659-68.
10. Pescatello LS, MacDonald HV, Lamberti L, Johnson BT. Exercise for Hypertension: A Prescription Update Integrating Existing Recommendations with Emerging Research. Curr Hypertens Rep. 2015;17(11):87.
11. He FJ, MacGregor GA. Effect of modest salt reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized trials. Implications for public health. J Hum Hypertens. 2002;16(11):761-70.
12. Graudal NA, Hubeck-Graudal T, Jurgens G. Effects of low sodium diet versus high sodium diet on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterol, and triglyceride. Cochrane Database Syst Rev. 2011;(11):CD004022.

13. Aburto NJ, Hanson S, Gutierrez H, et al. Effect of increased potassium intake on blood pressure, renal function, cardiovascular disease risk factors and mortality in adults: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2013;346:f1378.

14. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. N Engl J Med. 2001;344(1):3-10.

15. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. N Engl J Med. 1997;336(16):1117-24.

16. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. N Engl J Med. 2018;378(25):e34.

17. Toledo E, Hu FB, Estruch R, et al. Effect of the Mediterranean diet on blood pressure in the PREDIMED trial: results from a randomized controlled trial. BMC Med. 2013;11:207.

18. Filippou CD, Tsioufis CP, Thomopoulos CG, et al. Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) Diet and Blood Pressure Reduction in Adults with and without Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Adv Nutr. 2020;11(5):1150-60.

19. Rosendorff C, Lackland DT, Allison M, et al. Treatment of hypertension in patients with coronary artery disease: a scientific statement from the American Heart Association, American College of Cardiology, and American Society of Hypertension. Circulation. 2015;131(19):e435-70.

20. Xin X, He J, Frontini MG, et al. Effects of alcohol reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. Hypertension. 2001;38(5):1112-7.

21. Roerecke M, Kaczorowski J, Tobe SW, et al. The effect of a reduction in alcohol consumption on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. Lancet Public Health. 2017;2(2):e103-12.

22. Mesas AE, Leon-Munoz LM, Rodriguez-Artalejo F, Lopez-Garcia E. The effect of coffee on blood pressure and cardiovascular disease in hypertensive individuals: a systematic review and meta-analysis. Am J Clin Nutr. 2011;94(4):1113-26.

23. Geleijnse JM. Habitual coffee consumption and blood pressure: an epidemiological perspective. Vasc Health Risk Manag. 2008;4(5):963-70.

24. Narkiewicz K, Ratcliffe BA, Hart EC, et al. Mechanisms of hypertension in obesity. Curr Hypertens Rep. 2014;16(2):421.

25. Horwich TB, Fonarow GC, Clark AL. Obesity and the Obesity Paradox in Heart Failure. Prog Cardiovasc Dis. 2014;56(4):409-14.

26. Neter JE, Stam BE, Kok FJ, et al. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. Hypertension. 2003;42(5):878-84.

27. Aucott L, Poobalan A, Smith WC, et al. Effects of weight loss in overweight/obese individuals and long-term hypertension outcomes: a systematic review. Hypertension. 2005;45(6):1035-41.

28. Javaheri S, Redline S. Sleep Apnea Comes in All Shapes and Sizes: Highlighting the Diversity of a Common Disorder. Ann Am Thorac Soc. 2017;14(5):631-3.

29. Pedrosa RP, Drager LF, Gonzaga CC, et al. Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. Hypertension. 2011;58(5):811-7.

30. Somers VK, White DP, Amin R, et al. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Scientific Statement. J Am Coll Cardiol. 2008;52(8):686-717.

31. Lo K, Woo B, Wong M, Tam W. Subjective sleep quality, blood pressure, and hypertension: a meta-analysis. J Clin Hypertens (Greenwich). 2018;20(3):592-605.

32. Lee EKP, Yeung NCY, Xu Z, et al. Effect and acceptability of mindfulness-based stress reduction program on patients with elevated blood pressure or hypertension: a meta-analysis of randomized controlled trials. Hypertension. 2020;76(6):1992-2001.

33. Cohen BE, Edmondson D, Kronish IM. State of the Art Review: Depression, Anxiety, Posttraumatic Stress Disorder, and Cardiovascular Disease. Psychosom Med. 2015;77(9):965-78.

34. Rosas-Peralta M, Borrayo-Sanchez G, Madrid-Miller A, et al. Hypertension in the elderly: a review and update. Arch Cardiol Mex. 2016;86(4):363-75.

35. Benetos A, Bulpitt CJ, Petrovic M, et al. An expert opinion from the European Society of Hypertension-European Geriatric Medicine Society Working Group on the management of hypertension in very old, frail subjects. J Hypertens. 2016;34(6):1069-76.

36. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. Age Ageing. 2019;48(1):16-31.

37. Mancia G, Grassi G. The autonomic nervous system and hypertension. Circ Res. 2014;114(11):1804-14.

38. O'Brien E, Parati G, Stergiou G, et al. European Society of Hypertension working group on blood pressure monitoring. European Society of

Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. J Hypertens. 2013;31(9):1731-68.

39. Parati G, Stergiou G, O'Brien E, et al. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. J Hypertens. 2014;32(7):1359-66.
40. Stergiou G, Palatini P, Parati G, et al. 2021 European Society of Hypertension practice guidelines for office and out-of-office blood pressure measurement. J Hypertens. 2021;39(7):1293-302.
41. Sun Z. Aging, arterial stiffness, and hypertension. Hypertension. 2015;65(2):252-6.
42. Seals DR, Jablonski KL, Donato AJ. Aging and vascular endothelial function in humans. Clin Sci (Lond). 2011;120(9):357-75.
43. Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part I: aging arteries: a "set up" for vascular disease. Circulation. 2003;107(1):139-46.
44. Laurent S, Boutouyrie P. The structural and genetic bases of arterial stiffness. Hypertension. 2015;65(4):663-74.
45. Tanaka H, Safar ME. Influence of lifestyle modification on arterial stiffness and wave reflections. Am J Hypertens. 2005;18(1):137-44.
46. Guideline Development Group. Hypertension: The Clinical Management of Primary Hypertension in Adults: Update of Clinical Guidelines 18 and 34. London: Royal College of Physicians (UK); 2011.
47. 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(10022):957-67.
48. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. N Engl J Med. 2008;358(18):1887-98.
49. Lytle LA. Measuring adolescent diet and physical activity: is it time to move to an ecological approach? Am J Prev Med. 2009;37(4):370-1.
50. Mozaffarian D, Fahimi S, Singh GM, et al. Global sodium consumption and death from cardiovascular causes. N Engl J Med. 2014;371(7):624-34.
51. Rosner B, Cook NR, Daniels S, Falkner B. Childhood blood pressure trends and data analysis issues. Am J Hypertens. 2008;21(6):645-55.
52. Koster A, Caserotti P, Patel KV, et al. Association of sedentary time with mortality independent of moderate to vigorous physical activity. PLoS One. 2012;7(6):e37696.

53. Dunstan DW, Kingwell BA, Larsen R, et al. Breaking up prolonged sitting reduces postprandial glucose and insulin responses. Diabetes Care. 2012;35(5):976-83.

54. Ezzati M, Riboli E. Behavioral and dietary risk factors for noncommunicable diseases. N Engl J Med. 2013;369(10):954-64.

55. WHO. Global status report on noncommunicable diseases 2014. Geneva: World Health Organization; 2014.

56. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet. 2012;380(9859):2224-60.

57. 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(2):165-82.

58. Carey RM, Whelton PK. Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Synopsis of the 2017 American College of Cardiology/American Heart Association Hypertension Guideline. Ann Intern Med. 2018;168(5):351-8.

59. Volpe M, Gallo G, Tocci G. Is Early and Fast Blood Pressure Control Important in Hypertension Management? Int J Cardiol. 2018;254:328-32.

60. Grassi G, Mark A, Esler M. The sympathetic nervous system and hypertension. J Hypertens. 2015;33(12):2371-81.

CAPÍTULO 26

ARTIGO DE REVISÃO

MECANISMOS HEMODINÂMICOS E ESTRATÉGIAS DE PRECISÃO NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA DE ALTO DÉBITO

Autor Principal
Murilo Pavanello Rodrigues Moraes

Coautores
Alexandre Augusto Paredes Selva
Francisco Antonio da Silveira Neto
Daniel Rodrigues Lustosa
Flávia Corrêa de Oliveira Lima
Maria Cristina de Moraes Neves

Resumo A insuficiência cardíaca de alto débito (ICAD) configura-se como um fenótipo cardiovascular singular e complexo, caracterizado primordialmente por um estado de hipervolemia sistêmica e um incremento patológico do débito cardíaco (DC). Diferentemente da insuficiência cardíaca convencional (IC de baixo débito), na qual o evento primário é a redução da capacidade de ejeção miocárdica, na ICAD o coração, embora muitas vezes apresente uma função contrátil intrinsecamente preservada, encontra-se incapaz de suprir a demanda metabólica periférica excessiva ou de processar o volume sanguíneo que retorna ao sistema central de forma exacerbada. Este descompasso hemodinâmico resulta em um aumento ineficiente da quantidade de sangue bombeada para a circulação, culminando na falência clínica da bomba em face de resistências vasculares sistêmicas inadequadamente baixas. A etiologia desta condição é marcadamente heterogênea, abrangendo uma vasta gama de gatilhos clínicos que incluem, mas não se limitam a quadros de anemia crônica, tireotoxicose (hipertireoidismo), fístulas arteriovenosas sistêmicas e patologias pulmonares crônicas obstrutivas. Em grande parte dos cenários, a ICAD não se manifesta como uma doença primária do miocárdio, mas sim como uma consequência deletéria de adaptações fisiológicas crônicas que, inicialmente compensatórias para aumentar o débito, evoluem para o comprometimento funcional cardíaco. O quadro clínico é pontuado por sintomas clássicos de congestão, como dispneia, fadiga incapacitante, edema periférico, ganho ponderal súbito e ortopneia. O diagnóstico exige um alto índice de suspeição e baseia-se na integração do histórico clínico, exame físico minucioso, marcadores laboratoriais e ferramentas de imagem, principalmente o ecocardiograma com avaliação Doppler. O gerenciamento terapêutico, por sua vez, deve ser dual: focado na reversão da causa base subjacente e no controle rigoroso da volemia através de diuréticos e modulação hemodinâmica, visando restaurar a eficiência cardiovascular e prevenir a remodelação miocárdica irreversível.

Palavras-chave: Insuficiência cardíaca; Débito cardíaco; Anemia; Hipertireoidismo; Fístula arteriovenosa.

1. INTRODUÇÃO: O DESAFIO DOS ESTADOS HIPERDINÂMICOS

A insuficiência cardíaca (IC) é reconhecida mundialmente como uma síndrome clínica progressiva e debilitante, manifestada por um espectro variável de sinais e sintomas que refletem a falência do sistema circulatório em prover oxigênio e nutrientes aos tecidos. Clinicamente, o paciente apresenta-se com dispneia de esforços, taquipneia, taquicardia compensatória, intolerância progressiva ao exercício físico, estertores pulmonares sugestivos de congestão e edema periférico decorrente da retenção hidrossalina. Tradicionalmente, a maioria dos casos de IC é categorizada como disfunção sistólica ou diastólica, onde o débito cardíaco encontra-se baixo ou, no máximo, normal em repouso, frequentemente acompanhado por uma resistência vascular sistêmica (RVS) elevada como tentativa do organismo de manter a pressão de perfusão.

Entretanto, uma parcela minoritária, porém clinicamente relevante, de pacientes apresenta-se sob estados de alto débito. Quando o débito cardíaco ultrapassa os limites fisiológicos superiores, a condição é tecnicamente denominada insuficiência cardíaca de alto débito (ICAD). Nestes indivíduos, observa-se o paradoxo de uma função cardíaca frequentemente normal ou mesmo hipercinética, aliada a uma resistência vascular marcadamente reduzida. Apesar desse estado hiperdinâmico aparente, o coração falha em sua missão primordial: ele não consegue atender à demanda de perfusão sistêmica, que está anormalmente elevada por patologias extracardíacas.

Um obstáculo crítico na prática contemporânea é a escassez de dados robustos provenientes de ensaios clínicos randomizados específicos para o manejo da IC de alto débito. Atualmente, as diretrizes e condutas baseiam-se primordialmente em séries de casos e relatos observacionais, o que impõe desafios à padronização do tratamento. Na ausência de uma causa prontamente corrigível, as opções terapêuticas tornam-se restritivas e muitas vezes fúteis. Porém, o aumento global da obesidade e das doenças hepáticas e renais crônicas — condições que figuram como etiologias centrais da ICAD — torna essencial que a comunidade médica aprofunde o entendimento sobre sua fisiopatologia e refinamento diagnóstico.

2. DEFINIÇÕES TÉCNICAS E O DEBATE SOBRE A ENTIDADE CLÍNICA

De modo convencional, a IC é descrita como uma síndrome resultante de defeitos estruturais ou funcionais do miocárdio que prejudicam o enchimento ventricular (disfunção diastólica) ou a ejeção sanguínea (disfunção sistólica). Embora a redução do débito cardíaco seja o traço dominante na maioria das apresentações, a IC de alto débito surge em pacientes cujo débito cardíaco em repouso excede 8 L/min ou cujo índice cardíaco supera 3,9 L/min/m^2. O ponto central da definição de ICAD é que o débito, embora numericamente elevado, é insuficiente para as demandas metabólicas do corpo, vindo acompanhado de sintomas congestivos e sinais clínicos de falência orgânica.

Existe, porém, um debate acadêmico persistente sobre se a ICAD deve ser considerada uma entidade clínica autônoma ou apenas uma forma variante de IC. Alguns pesquisadores argumentam que o termo pode ser tecnicamente inapropriado, uma vez que a função intrínseca do miocárdio pode estar preservada, sendo a falência puramente funcional perante a carga imposta. Outros defendem que ela não representa uma forma distinta, visto que seu desenvolvimento está intrinsecamente atrelado a uma doença sistêmica prévia que gera o estado de alta demanda. Independentemente dessa discussão taxonômica, a literatura médica fornece evidências inquestionáveis da existência de insuficiência clínica em pacientes com estados crônicos de alto débito e RVS excessivamente deprimida, exigindo protocolos específicos de intervenção.

3. PANORAMA EPIDEMIOLÓGICO E A LACUNA DE DADOS ISOLADOS

A carga global da insuficiência cardíaca está bem documentada, sendo considerada uma epidemia silenciosa com impacto massivo na mortalidade, morbidade e nos orçamentos de saúde pública. As estatísticas apontam para aproximadamente 5,8 milhões de afetados nos Estados Unidos, 10 milhões na Europa e mais de 23 milhões em escala mundial. Estes números, contudo, agregam todas as formas de IC.

Quando se tenta isolar a incidência e a prevalência da IC de alto débito, encontra-se uma lacuna epidemiológica. Os dados exatos permanecem desconhecidos, em parte devido ao debate sobre sua definição e à frequente subnotificação, já que a condição é frequentemente mascarada pela patologia sistêmica de base (como anemia grave ou cirrose). Além disso, a ausência de diretrizes diagnósticas precisas e exclusivas para este fenótipo dificulta a realização de censos populacionais fidedignos, tornando a sua prevalência dependente da frequência das patologias que geram o estado hiperdinâmico.

4. COMPLEXIDADE ETIOLÓGICA E MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS

A IC de alto débito pode ser precipitada por um vasto espectro de condições, que variam de anomalias congênitas a insultos iatrogênicos. Um estudo emblemático da Mayo Clinic, analisando 120 pacientes diagnosticados com ICAD, identificou que as causas mais prevalentes foram a obesidade (31%), doenças hepáticas (23%), derivações (*shunts*) arteriovenosas (23%), doenças pulmonares (16%) e distúrbios mieloproliferativos (8%). É importante notar que esse estudo utilizou uma coorte selecionada que excluiu propositalmente causas clássicas como anemia e hipertireoidismo, as quais são diagnosticadas sem necessidade de avaliação invasiva, o que sugere que a incidência real dessas etiologias "clássicas" pode ser ainda maior na população geral.

A análise detalhada dessas causas permite agrupá-las em dois mecanismos patológicos fundamentais, que frequentemente coexistem: a vasodilatação

sistêmica e os *shunts* (desvios) arteriovenosos. Em ambos os cenários, o estado de alto débito inicia-se como um ajuste fisiológico adaptativo para manter a oxigenação tecidual. Porém, a persistência desse estresse hemodinâmico leva invariavelmente ao esgotamento da reserva funcional e ao comprometimento miocárdico secundário.

4.1 O papel da vasodilatação sistêmica

As etiologias baseadas na vasodilatação induzem a ICAD através do relaxamento das células musculares lisas das paredes arteriais. Esse fenômeno promove a dilatação dos vasos, o que reduz drasticamente a resistência ao fluxo sanguíneo. Como resultado, ocorre um aumento compensatório maciço do volume de fluxo sanguíneo para tentar manter a pressão arterial e atender ao aumento do metabolismo basal ou das demandas periféricas por perfusão. Estas condições podem ser classificadas em metabólicas, miocárdicas e sistêmicas mistas.

5. CONDIÇÕES CLÍNICAS ASSOCIADAS AO DÉBITO CARDÍACO PATOLÓGICO

A identificação precisa da etiologia subjacente é a base para o manejo da insuficiência cardíaca de alto débito (ICAD). Diferente da insuficiência cardíaca convencional, onde o foco recai sobre a falência intrínseca do miócito, na ICAD o clínico deve realizar um diagnóstico diferencial exaustivo, uma vez que muitas das causas base são potencialmente reversíveis ou curáveis. O tratamento eficaz destas comorbilidades não apenas alivia os sintomas de dispneia, como pode restaurar a normalidade hemodinâmica.

5.1 Anemia crônica: baixa viscosidade e regulação do óxido nítrico

A anemia crônica constitui uma das causas clássicas de ICAD. Do ponto de vista reológico, a redução da massa de eritrócitos diminui a viscosidade sanguínea, o que diminui a resistência vascular periférica de forma passiva. Porém, o organismo responde a este estado de hipóxia relativa através de uma cascata ativa de adaptações: ocorre uma regulação positiva da sintase do óxido nítrico tanto no leito vascular sistêmico quanto no renal, promovendo uma vasodilatação profunda para maximizar a entrega de oxigênio aos tecidos. Este estado é perpetuado por uma resposta neuro-hormonal vigorosa que aumenta o volume sistólico e a frequência cardíaca.

Particularmente na anemia falciforme, observa-se uma forma única de cardiomiopatia. Estes pacientes desenvolvem uma fisiologia restritiva e hiperdinâmica, marcada por disfunção diastólica, dilatação do átrio esquerdo e, frequentemente, uma fração de ejeção preservada. Complicações adicionais incluem alterações na dispersão do intervalo QT e uma pressão arterial diastólica cronicamente baixa, refletindo uma disfunção autônoma cardiovascular significativa decorrente da hemólise crónica e do stress oxidativo.

5.2 Beribéri: o impacto da deficiência de tiamina na bioenergética

O beribéri cardíaco, decorrente da deficiência severa de vitamina B1 (tiamina), representa um estado de falência bioenergética extrema. A tiamina é um cofator essencial para enzimas do ciclo de Krebs, e a sua ausência interrompe a produção de ATP aeróbico. Clinicamente, o diagnóstico é desafiador, manifestando-se por anorexia, neuropatia periférica e edema progressivo. A confirmação laboratorial é feita através da medição da atividade da transcetolase eritrocitária ou pela resposta dramática à reposição de tiamina.

Nesta patologia, a IC ocorre devido a uma combinação de vasodilatação sistêmica mediada pela libertação excessiva de adenosina e lesões nos núcleos simpáticos, que resultam numa resistência vascular periférica extremamente baixa . O coração, privado da sua principal fonte de energia metabólica, torna-se incapaz de manter a cinesia ventricular adequada perante o volume sistólico massivo exigido pela periferia.

5.3 Tireotoxicose: aceleração metabólica e cardiomiopatia por taquicardia

O excesso de hormônios tireoidianos exerce um efeito pleiotrópico sobre o sistema cardiovascular. O T3 e T4 aumentam diretamente a expressão de proteínas contráteis e ativam a sinalização adrenérgica, resultando em inotropismo e cronotropismo positivos. Este estado hipermetabólico induz uma sobrecarga de volume persistente e uma redução na resistência vascular sistêmica. A transição para a IC de alto débito ocorre frequentemente quando o paciente desenvolve taquicardia sinusal prolongada ou fibrilação atrial com resposta ventricular rápida, culminando numa cardiomiopatia induzida por taquicardia que compromete a sístole do ventrículo esquerdo.

5.4 Obesidade: a nova fronteira da fisiopatologia da ICAD

A obesidade consolidou-se como o fator de risco mais prevalente e crítico para o desenvolvimento de insuficiência cardíaca, particularmente a IC com fração de ejeção preservada (ICFEp). Atualmente, é considerada a causa mais comum de IC de alto débito na prática clínica moderna. A fisiopatologia é multifatorial: o excesso de tecido adiposo exige uma perfusão capilar aumentada, o que, por si só, reduz a resistência arterial sistêmica e eleva o trabalho cardíaco.

O tecido adiposo atua como um órgão endócrino ativo, secretando adipocinas vasoativas e moléculas de sinalização que promovem a retenção de sódio e a hiperativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e do sistema nervoso simpático. Além disso, a obesidade é marcada por estados de hiperleptinemia (devido à resistência à leptina) e baixos níveis de adiponectina, condições que favorecem a vasodilatação induzida pela insulina e a expansão do volume plasmático. Um mecanismo molecular chave nesta expansão volêmica é a regulação positiva da neprilisina e do transportador 2 de sódio-glicose (SGLT2).

Este estado inflamatório crônico induz disfunção endotelial e uma redução paradoxal da densidade capilar (rarefação microvascular) em órgãos vitais como o

coração, rins e fígado. Estruturalmente, a leptina contribui para a dilatação ventricular e para a hipertrofia excêntrica. Um detalhe diagnóstico crucial é que pacientes obesos apresentam frequentemente níveis de peptídeos natriuréticos abaixo dos limiares convencionais, uma vez que o tecido adiposo expressa receptores de depuração (receptores C) que degradam estas moléculas rapidamente.

Apesar da hipervolemia, a distensibilidade ventricular nestes pacientes é severamente limitada pela fibrose miocárdica e pericárdica, resultantes do estresse oxidativo e da inflamação sistêmica. O manejo clínico beneficia do uso de bloqueadores dos receptores mineralocorticoides, que combatem a fibrose e reduzem as pressões de enchimento diastólico. A obesidade, quando aliada à hipertensão, altera a expressão genética dos cardiomiócitos (regulação negativa de MYH6 e positiva de MYH7), agravando a disfunção diastólica. Adicionalmente, as limitações mecânicas respiratórias (apneia do sono, hipoventilação) impõem uma vasoconstrição pulmonar hipóxica, sobrecarregando o lado direito do coração. A intervenção através de inibidores de SGLT2 e, em casos selecionados, a cirurgia bariátrica, tem demonstrado resultados promissores na reversão desta hemodinâmica deletéria.

5.5 Doença renal crônica: uremia e sobrecarga hemodinâmica por fístulas

Pacientes com doença renal crônica (DRC) habitam um cenário hemodinâmico de alta complexidade. A anemia associada à DRC, aliada à ativação crônica de sistemas natriuréticos e antidiuréticos, contribui para um estado de baixa resistência vascular e elevado volume sistólico. Estes indivíduos exibem uma área pressão-volume (PVA) marcadamente aumentada, o que correlaciona diretamente com o débito cardíaco patológico.

A disfunção endotelial urêmica impede que o leito capilar pulmonar acomode o débito aumentado, especialmente na presença de fístulas arteriovenosas (FAV) de alto fluxo utilizadas para hemodiálise. Este desequilíbrio leva frequentemente ao desenvolvimento de hipertensão pulmonar e remodelação vascular pulmonar. O manejo exige um equilíbrio estrito: o uso criterioso de diuréticos e inibidores da enzima conversora de angiotensina é vital para controlar a IC de alto débito, enquanto a oclusão ou redução de fluxo de fístulas hiperdinâmicas pode promover a normalização imediata do fornecimento de oxigénio e da carga de trabalho cardíaco.

5.6 Impacto hemodinâmico da gravidez e fisiopatologia da pré-eclâmpsia

O estado gestacional representa um dos modelos fisiológicos mais puros de débito cardíaco elevado. Durante o curso de uma gravidez normotensa, o organismo materno submete-se a adaptações cardiovasculares massivas para assegurar a perfusão da unidade feto-placentária. Observa-se que gestantes podem apresentar um incremento de 30% a 40% na massa ventricular esquerda, com o desenvolvimento de uma hipertrofia concêntrica fisiológica que se inicia precocemente, logo no primeiro ou segundo trimestre. Paralelamente, o diâmetro

do átrio esquerdo exibe uma expansão significativa já nas primeiras semanas de gestação, refletindo o aumento do volume plasmático circulante.

No cenário patológico da pré-eclâmpsia de início tardio, a gestão volêmica torna-se um desafio crítico. A literatura sugere que, nestes casos, a retenção hídrica patológica desempenha um papel central no desenvolvimento da hipertensão. Quando a paciente apresenta um volume intravascular e um débito cardíaco persistentemente elevados, associados a uma resistência vascular paradoxalmente baixa e crescimento fetal normal, o uso de vasodilatadores convencionais pode revelar-se ineficaz, tornando o uso criterioso de diuréticos uma estratégia terapêutica superior para restaurar o equilíbrio pressórico.

É importante, contudo, individualizar a terapia em casos de restrição de crescimento fetal (RCF). Nestes cenários, o débito cardíaco materno costuma ser baixo, e o uso de betabloqueadores deve ser evitado devido às suas propriedades cronotrópicas e inotrópicas negativas, que podem comprometer ainda mais a perfusão placentária. Os antagonistas dos canais de cálcio surgem como uma alternativa mais segura para estas pacientes. Em mulheres com hipertensão e perfil de alto débito, a combinação de labetalol e diuréticos é frequentemente preferível aos vasodilatadores puros, visando proteger a unidade feto-placentária de oscilações hemodinâmicas bruscas. A monitorização não invasiva por cardiografia de impedância consolidou-se como uma ferramenta vital, permitindo correlacionar o débito cardíaco materno com o percentil de peso ao nascer e direcionar o manejo clínico conforme o fenótipo de baixo ou alto débito.

5.7 Doenças hepáticas: a síndrome hiperdinâmica e a hipertensão portal

Pacientes portadores de cirrose hepática com hipertensão portal frequentemente evoluem para uma síndrome hiperdinâmica característica nos estágios avançados da doença. Esta condição manifesta-se por um débito cardíaco elevado, taquicardia persistente, expansão do volume sanguíneo total e uma redução drástica na resistência vascular sistêmica global. Fisiopatologicamente, a vasodilatação sistêmica profunda, aliada a anormalidades na excreção renal de sódio e água, predispõe o indivíduo ao desenvolvimento de ascite refratária e à temida síndrome hepatorrenal.

A redução da resistência vascular na cirrose é multifatorial, envolvendo a presença de derivações arteriovenosas porto-sistêmicas e uma degradação deficiente de substâncias vasodilatadoras circulantes, o que desencadeia uma ativação compensatória deletéria de neuro-hormônios vasoconstritores. Adicionalmente, identificou-se uma forte correlação entre disfunção autonômica e fadiga crônica nestes pacientes, mediada por uma cascata inflamatória onde células imunes ativadas secretam citocinas que modulam a atividade do sistema nervoso central e periférico, regulando a magnitude da resposta imune e o tônus vascular.

5.8 Doenças pulmonares: interação entre hipercapnia e vasodilatação

Nas patologias pulmonares crônicas, notadamente na doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), a insuficiência cardíaca de alto débito pode ser precipitada por uma tríade de fatores: retenção de líquidos, vasodilatação sistêmica e hipercapnia. O acúmulo de dióxido de carbono exerce um efeito vasodilatador direto que, no contexto de uma remodelação vascular prévia e vasoconstrição pulmonar hipóxica, gera um estado de fluxo elevado. O tratamento nestes casos foca na correção do descompasso ventilação-perfusão através de oxigenoterapia, broncodilatadores, antibioticoterapia para exacerbações e uso estratégico de diuréticos para gerir a sobrecarga volêmica.

5.9 *Shunts* arteriovenosos: curto-circuitos hemodinâmicos

As fístulas arteriovenosas (FAV) representam uma causa mecânica direta de ICAD. Ao permitirem que o sangue salte o leito capilar de alta resistência, as FAV reduzem abruptamente a resistência vascular sistêmica, exigindo um aumento compensatório massivo do débito cardíaco para manter a pressão arterial média. Estas comunicações podem ser congênitas — como no endotelioma hepático ou na telangiectasia hemorrágica hereditária — ou adquiridas através de traumas ou procedimentos iatrogênicos.

Clinicamente, a coexistência de hipertensão pulmonar e IC de alto débito deve levantar a suspeita imediata de uma cardiopatia congênita com *shunt* esquerda-direita subjacente. O tratamento definitivo baseia-se na excisão cirúrgica ou embolização do *shunt* causador; todavia, em casos de malformações extensas ou localizações de difícil acesso, o manejo clínico sintomático torna-se o único recurso disponível.

5.10 Acromegalia: o impacto estrutural do excesso de GH

A cardiomiopatia associada à acromegalia é uma condição de evolução lenta, mas progressiva. O excesso crônico de hormona do crescimento (GH) induz um aumento significativo na massa ventricular esquerda, caracterizado por uma remodelação excêntrica. Curiosamente, nos estágios iniciais, a função diastólica costuma permanecer dentro da normalidade estatística. Contudo, com a cronicidade da doença, os pacientes acromegálicos exibem índices cardíacos e volumes sistólicos marcadamente elevados, acompanhados por uma resistência vascular sistêmica reduzida, configurando o quadro de IC de alto débito.

6. PROTOCOLOS DE DIAGNÓSTICO E DIFERENCIAÇÃO CLÍNICA

O diagnóstico definitivo da insuficiência cardíaca de alto débito permanece como um dos maiores desafios na cardiologia contemporânea. As diretrizes internacionais atuais para IC são predominantemente focadas no fenótipo de baixo débito, oferecendo referências vagas ou inexistentes para os estados hiperdinâmicos. A complexidade aumenta pelo fato de a ICAD ocorrer quase

exclusivamente sobreposta a doenças sistêmicas, o que dificulta a criação de um algoritmo diagnóstico universal e simplificado.

A identificação precisa da etiologia é mandatória por duas razões: muitas causas são potencialmente curáveis e a retenção de fluidos na ICAD pode ser refratária às terapias convencionais, podendo inclusive agravar a doença de base caso se utilize vasodilatadores de forma inadvertida, reduzindo ainda mais a resistência vascular sistêmica.

6.1 A propedêutica do alto débito: história, exame físico e SVO2

A avaliação inicial deve ser exaustiva, integrando o histórico de condições crônicas para rastrear a causa base. Embora os sintomas de dispneia progressiva, intolerância ao exercício e fadiga sejam comuns a todos os tipos de IC, o exame físico fornece pistas cruciais para a diferenciação. Em contraste com a IC de baixo débito, onde o paciente apresenta extremidades frias e disfunção sistólica evidente, o paciente com IC de alto débito manifesta periferias quentes, uma função do ventrículo esquerdo frequentemente preservada (>45-50%) e um débito cardíaco superior a 8 L/min.

Um marcador hemodinâmico fundamental é a saturação venosa mista de oxigênio (SvO2). Enquanto níveis de SvO2 inferiores a 65% sinalizam baixo débito, valores elevados, superiores a 70% ou 75%, sugerem fortemente um estado de alta produção. Laboratorialmente, a dosagem de peptídeos natriuréticos (BNP/NT-proBNP) mantém sua utilidade diagnóstica, uma vez que níveis elevados confirmam a presença de IC, mesmo em corações hipercinéticos. A imagem cardíaca por ecocardiografia e a radiografia de tórax são indispensáveis para visualizar a cardiomegalia, a congestão pulmonar e descartar outras patologias associadas como a sepse ou pneumonias.

6.2 Sinais físicos patognomônicos e manifestações clínicas específicas

A semiologia da insuficiência cardíaca de alto débito (ICAD) exige uma análise que transcende os achados clássicos de congestão. Devido à natureza sistêmica das patologias de base, os sinais físicos tornam-se ferramentas fundamentais para o diagnóstico diferencial da etiologia específica do estado hiperdinâmico. Frequentemente, os sintomas cardíacos da ICAD podem manifestar-se como fenómenos secundários ou incidentais em pacientes que já apresentam uma carga sintomática exuberante da sua doença primária.

No cenário do hipertireoidismo, o espectro de manifestações é vasto, incluindo taquicardia persistente, palpitações audíveis e dispneia acentuada. Ao exame físico, o clínico deve buscar sinais de hiperatividade adrenérgica e metabólica, como febre, retração ou atraso palpebral (*lid lag*), tremores finos de extremidades, hiperreflexia e a presença de bócio ou aumento palpável da glândula tireoide. Já nos distúrbios mieloproliferativos, a fadiga e a dispneia são acompanhadas por sinais sistêmicos de infiltração tecidual e distúrbios hematológicos, como

esplenomegalia proeminente, aumento da suscetibilidade a sangramentos e febre de origem indeterminada.

O paciente com sepse exibe uma dinâmica hemodinâmica flutuante. Nas fases iniciais, a apresentação é de um estado "quente", com periferias bem perfundidas, taquicardia, taquipneia e febre. Porém, com a progressão da síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SIRS), ocorre uma deterioração profunda da função miocárdica, culminando em insuficiência do ventrículo esquerdo e IC sistólica franca. Em contraste, o beribéri cardíaco manifesta-se tipicamente num contexto nutricional precário (alcoolismo crônico, dietas restritivas ou pós-cirurgia bariátrica), caracterizando-se por queixas de ortopneia e edema periférico, associadas a sintomas neurológicos de neuropatia periférica, como dor em queimação e fraqueza muscular .

As fístulas arteriovenosas (FAV) apresentam sinais mecânicos característicos: pacientes com malformações congênitas (telangiectasia hemorrágica hereditária ou síndrome de Osler-Weber-Rendu) podem ter histórico de sangramentos mucocutâneos, enquanto fístulas adquiridas revelam sopros audíveis e frémitos palpáveis diretamente sobre a lesão vascular. Finalmente, na cirrose hepática, a ICAD surge num contexto de falência orgânica multissistêmica, marcada por ascite, icterícia, hemorragia gastrointestinal e distensão abdominal, enquanto a obesidade mórbida (IMC ≥30 kg/m^2) apresenta-se com sinais de sobrecarga mecânica e taquicardia persistente, dificultando a distinção entre a dispneia por esforço físico e a falência miocárdica real.

6.3 Diagnóstico por imagem e marcadores bioquímicos

O suporte de imagem é obrigatório para a validação das anomalias estruturais e funcionais induzidas pelo alto débito. A radiografia de tórax permanece como uma triagem inicial valiosa, permitindo a identificação de cardiomegalia, sinais de congestão pulmonar ativa e acúmulo de líquido nos espaços pleurais, além de auxiliar no diagnóstico de patologias pulmonares ou pneumonia no contexto de sepse.

A ecocardiografia consolida-se como o padrão-ouro não invasivo. Na ICAD, a sua função primordial é documentar a preservação da função sistólica (FEVE >45 a 50%) num coração que, paradoxalmente, falha clinicamente. Com a cronicidade do estado hiperdinâmico, o ventrículo esquerdo pode desenvolver uma dilatação compensatória extrema ou hipertrofia excêntrica, alterações que marcam a transição para um prognóstico mais reservado e para o agravamento da insuficiência cardíaca.

6.4 Hemodinâmica invasiva: validação do estado hiperdinâmico

Em casos de incerteza diagnóstica ou quando os métodos não invasivos são insuficientes, a avaliação hemodinâmica invasiva torna-se mandatória. A utilização do método de Fick (baseado no consumo de oxigênio e na diferença arteriovenosa

de oxigénio) ou da termodiluição permite a medição direta e precisa do débito cardíaco.

Um parâmetro crítico nesta avaliação é a saturação venosa mista de oxigênio (SvO2). Este marcador oferece uma estimativa em tempo real da relação entre a oferta e o consumo sistêmico de oxigênio. Enquanto valores de SvO2 inferiores a 65% são indicativos de baixo débito cardíaco (comum na IC convencional), níveis elevados, situados entre 70% e 75% ou superiores, são patognomônicos do estado de alta produção característico da ICAD.

7. ESTRATIFICAÇÃO PROGNÓSTICA E SOBREVIDA A LONGO PRAZO

A história natural da insuficiência cardíaca de alto débito é profundamente influenciada pela natureza da patologia de base e pela magnitude da desregulação vascular. Investigações prospectivas, como as conduzidas por Reddy et al., demonstraram que pacientes com ICAD apresentam uma taxa de mortalidade significativamente superior a controles saudáveis em um período de 3 a 5 anos.

Observa-se que a sobrevivência varia drasticamente conforme a etiologia. A obesidade apresenta as taxas de mortalidade mais baixas (cerca de 19% em 5 anos), enquanto a doença hepática terminal e as fístulas arteriovenosas de alto fluxo associam-se a prognósticos sombrios, com mortalidade aproximando-se dos 60% no mesmo período. Um achado fundamental é que a gravidade da vasodilatação atua como um preditor independente de óbito: pacientes com resistência vascular sistêmica muito baixa (<1.030 dine/m^2/s/cm^5) enfrentam uma mortalidade de 61%, em contraste com 36% naqueles com resistências levemente deprimidas ou normais.

8. MÉTODOS DE TRATAMENTO E O DESAFIO DA VASODILATAÇÃO

O manejo farmacológico da ICAD representa um paradoxo terapêutico. Enquanto a terapia médica convencional para IC de baixo débito baseia-se no bloqueio neuro-hormonal (IECA, BRA, betabloqueadores), a maioria destes medicamentos é contraindicada ou deve ser utilizada com extrema cautela na IC de alto débito. O motivo fisiopatológico reside na resistência vascular: enquanto na IC de baixo débito a resistência é elevada (exigindo vasodilatadores), na ICAD ela já se encontra perigosamente baixa. O uso inadvertido de vasodilatadores, como carvedilol ou nebivolol, pode precipitar um colapso hemodinâmico por agravar o estado de vasodilatação sistêmica.

O suporte inotrópico também exige uma abordagem criteriosa. Agentes com propriedades estimulantes de receptores beta-adrenérgicos não são aconselháveis, pois podem exacerbar a taquicardia e o estado hipermetabólico. O manejo inicial foca na estabilização respiratória e no controle da sobrecarga volêmica através de restrição dietética rigorosa de sódio e água, aliada ao uso

criterioso de diuréticos de alça. Em casos de falência respiratória por edema pulmonar refratário, pode ser necessária a ventilação não invasiva com pressão positiva ou a intubação orotraqueal com ajustes de PEEP elevada para contrapor a pressão hidrostática capilar.

Em situações agudas de hipotensão com hipoperfusão orgânica, podem ser indicados vasopressores adrenérgicos como a noradrenalina ou a fenilefrina. Estas drogas atuam nos receptores alfa-adrenérgicos para induzir vasoconstrição periférica e elevar a resistência vascular sistêmica, servindo como uma terapia de ponte enquanto a etiologia subjacente é tratada. Porém, o seu uso prolongado é desencorajado devido ao risco de taquicardia reflexa e redução da perfusão em leitos vitais por ativação beta secundária.

9. TERAPIAS DIRECIONADAS ÀS CONDIÇÕES SUBJACENTES

Uma vez alcançada a estabilização hemodinâmica inicial e o controle da descompensação aguda por meio de diuréticos e suporte circulatório, o sucesso do tratamento a longo prazo na insuficiência cardíaca de alto débito (ICAD) depende estritamente da resolução da etiologia primária. O manejo clínico deve evoluir de uma abordagem puramente sintomática para uma estratégia curativa, visando reverter a baixa resistência vascular sistêmica e neutralizar o estado hiperdinâmico.

9.1 Manejo metabólico e endócrino: hipertireoidismo e beribéri

No cenário do hipertireoidismo, o objetivo primordial é a restauração do estado eutireoidiano. O tratamento baseia-se na utilização de medicamentos antitireoidianos (como o metimazol ou propiltiouracil), que inibem a síntese hormonal, podendo ser complementado por radioterapia com iodo radioativo ou tireoidectomia cirúrgica em casos de bócio volumoso ou refratariedade farmacológica. A normalização dos níveis de T3 e T4 promove a redução da frequência cardíaca e da contratilidade excessiva, aliviando a carga de trabalho do miocárdio.

Para os pacientes com beribéri cardíaco, a intervenção é baseada na reposição agressiva de tiamina (vitamina B1). O protocolo recomendado exige a administração de tiamina por via parenteral ou oral por um período mínimo de duas semanas. Esta reposição permite o restabelecimento do metabolismo aeróbico celular, corrigindo a vasodilatação mediada pela adenosina e restaurando a integridade dos núcleos simpáticos, o que resulta na normalização da resistência vascular periférica.

9.2 Abordagem de neoplasias, infecções e hepatopatias

Nos distúrbios mieloproliferativos, a conduta é altamente especializada e depende da linhagem celular afetada, podendo envolver o uso de quimioterápicos específicos, agentes antiangiogênicos ou o transplante de células-tronco

hematopoiéticas para controlar a demanda metabólica sistêmica. Já no manejo da sepse, o foco reside no cumprimento rigoroso das diretrizes da *Surviving Sepsis Campaign*: reconhecimento precoce do foco infeccioso, antibioticoterapia de amplo espectro na primeira hora e reanimação volêmica criteriosa, equilibrando a necessidade de perfusão com o risco de agravar a congestão pulmonar pré-existente.

A cirrose hepática em estágio terminal, quando precipitadora de ICAD refratária, encontra no transplante de fígado a sua única solução definitiva. O transplante elimina o estado hiperdinâmico ao resolver a hipertensão portal e as derivações arteriovenosas porto-sistêmicas. Em casos de ICAD secundária à doença pulmonar crônica, o foco terapêutico é a otimização da oxigenação e ventilação para reduzir a hipertensão pulmonar reativa e a vasodilatação hipóxica.

9.3 Intervenção em shunts e fístulas arteriovenosas (FAV)

O tratamento das fístulas arteriovenosas (FAV) é essencialmente mecânico. Para fístulas congênitas de localização acessível, a embolização endovascular ou a excisão cirúrgica são as terapias de escolha. Em pacientes com FAV adquirida (iatrogênica ou traumática), o fechamento ou a redução do fluxo através da fístula promove uma queda imediata no débito cardíaco e a melhora dos sintomas congestivos. Vale ressaltar que a terapia com diuréticos de alça e antimineralocorticoides deve ser mantida durante o período perioperatório para limitar o fluxo através dos shunts e prevenir a sobrecarga volêmica aguda.

10. SISTEMATIZAÇÃO DO DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

A precisão no diagnóstico diferencial é o que distingue o sucesso clínico da iatrogenia na insuficiência cardíaca. O clínico deve integrar as evidências clínicas de falência miocárdica (dispneia, edema, crepitação) com os dados hemodinâmicos que confirmam o estado hiperdinâmico.

Em termos semiológicos, o diagnóstico de ICAD consolida-se pela tríade: presença de sinais típicos de IC (como o ritmo de galope por terceira bulha e o desvio do impulso apical), detecção de alto débito cardíaco (índice cardíaco > 3,9 L/min/m^2) e a observação clínica de extremidades quentes e bem perfundidas. Diferentemente da IC de baixo débito, onde a cardiomegalia é frequentemente acompanhada de disfunção sistólica grave no ecocardiograma, na ICAD a função sistólica (FEVE) encontra-se geralmente acima de 45-50%, embora possa ocorrer dilatação ventricular compensatória secundária à sobrecarga de volume crônica.

11. PERSPECTIVAS DO MANEJO CLÍNICO

A gestão da insuficiência cardíaca de alto débito exige um alto grau de vigilância para que o diagnóstico não seja obscurecido pelas patologias sistêmicas

associadas. O objetivo final do tratamento não é apenas a compensação volêmica, mas a normalização do débito cardíaco e o incremento da resistência vascular sistêmica por meio da resolução da causa primária.

A literatura reforça que, embora a terapia endovascular seja segura e eficaz para fechar fístulas iatrogênicas ou congênitas e normalizar o débito, o manejo de condições como a doença hepática terminal ou distúrbios renais complexos exige uma coordenação multidisciplinar de alta complexidade. O reconhecimento precoce das manifestações vasodilatadoras e a caracterização fenotípica correta do paciente — especialmente em subpopulações emergentes como obesos mórbidos e pacientes acromegálicos — são as chaves para transformar o prognóstico de uma condição historicamente negligenciada em uma trajetória de recuperação funcional sustentada.

REFERÊNCIAS

1. Inamdar A, Inamdar A. Heart failure diagnosis, management and utilization. J Clin Med. 2016;5:62.

2. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. Eur J Heart Fail. 2012;14:803-869.

3. Singh S, Sharma S. High-Output Cardiac Failure. In: StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; 2018.

4. Anand IS, Florea VG. High output cardiac failure. Curr Treat Options Cardiovasc Med. 2001;3:151-159.

5. Mehta PA, Dubrey SW. High output heart failure. QJM: Int J Med. 2009;102:235-241.

6. Roger VL. Epidemiology of heart failure. Circ Res. 2013;113:646-659.

7. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Adams RJ, Berry JD, et al. Heart disease and stroke statistics—2011 update: a report from the American Heart Association. Circulation. 2011;123:e18-209.

8. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2005;26:1115-1140.

9. Dharmendra J, Subramanian G, Aviraj C, Balaji V. High-Output Heart Failure: Diagnosis and Management. 2016:501-507.

10. Gonzalez J, Delafosse C, Fartoukh M, et al. Comparison of bedside measurement of cardiac output with the thermodilution method and the fick method in mechanically ventilated patients. Crit Care 2003; 7(2): 171-8.

11. Reddy YNV, Melenovsky V, Redfield MM, Nishimura RA, Borlaug BA. High-output heart failure: A 15-Year Experience. J Am Coll Cardiol 2016; 68(5): 473-82.

12. Fattori A, Oliveira DC, Castilho RF, Coelho OR. Sickle-cell anemia and latent diastolic dysfunction: Echocardiographic alterations. Arq Bras Cardiol 2015; 104(4): e30-3.

13. Mehari A, Alam S, Tian X, et al. Hemodynamic predictors of mortality in adults with sickle cell disease. Am J Respir Crit Care Med 2013; 187(8): 840-7.

14. Detterich JA, Sangkatumvong S, Kato R, et al. Patients with sickle cell anemia on simple chronic transfusion protocol show sex differences for hemodynamic and hematologic responses to transfusion. Transfusion 2013; 53(5): 1059-68.

15. Martins WdeA, Lopes HF, Consolim-Colombo FM, Gualandro SdeF, Arteaga-Fernández E, Mady C. Cardiovascular autonomic dysfunction in sickle cell anemia. Auton Neurosci 2012; 166(1-2): 54-9.

16. Martins WA, Mesquita ET, Cunha DM, Pinheiro LAF, Pareto RC Junior, Romeo JLM. Estudo ecodopplercardiográfico em adolescentes e adultos jovens portadores de anemia falciforme. Arq Bras Cardiol 1999; 73(6): 463-8.

17. Gabrielli A, Caruso L, Stacpoole PW. Early recognition of acute cardiovascular beriberi by interpretation of hemodynamics. J Clin Anesth 2001; 13(3): 230-8.

18. Akpan T, Peschard S, Brinkane AH, Bergheul S, Leroy-Terquem E, Levy R. Right heart failure caused by thiamine deficiency (cardiac beriberi). Presse Med 2000; 29(5): 240-1.

19. Lozano HF, Sharma CN. Reversible pulmonary hypertension, tricuspid regurgitation and right-sided heart failure associated with hyperthyroidism: case report and review of the literature. Cardiol Rev 2004; 12(6): 299-305.

20. Fazio S, Palmieri EA, Lombardi G, Biondi B. Effects of thyroid hormone on the cardiovascular system. Recent Prog Horm Res 2004; 59: 31-50.

21. Riaz K, Forker AD, Isley WL, Hamburg MS, McCullough PA. Hyperthyroidism: a “curable” cause of congestive heart failure-three case reports and a review of the literature. Congest Heart Fail 2003; 9(1): 40-6.

22. Zhai AB, Haddad H. The impact of obesity on heart failure. Curr Opin Cardiol 2017; 32(2): 196-202.

23. Alpert MA, Karthikeyan K, Abdullah O, Ghadban R. Obesity and cardiac remodeling in adults: Mechanisms and clinical implications. Prog Cardiovasc Dis 2018; 61(2): 114-23.

24. Singer GM, Setaro JF. Secondary hypertension: Obesity and the metabolic syndrome. J Clin Hypertens (Greenwich) 2008; 10(7): 567-74.

25. Upadhya B, Amjad A, Stacey RB. Optimizing the management of obese hfpef phenotype: Can we mind both the heart and the kidney? J Card Fail 2020; 26(2): 108-11.

26. Packer M, Kitzman DW. Obesity-related heart failure with a preserved ejection fraction: The mechanistic rationale for combining inhibitors of aldosterone, neprilysin, and sodium-glucose cotransporter- 2. JACC Heart Fail 2018; 6(8): 633-9.

27. Packer M. Leptin-aldosterone-neprilysin axis: Identification of its distinctive role in the pathogenesis of the three phenotypes of heart failure in people with obesity. Circulation 2018; 137(15): 1614-31.

28. Trivedi T, Liu J, Probst J, Merchant A, Jhones S, Martin AB. Obesity and obesity-related behaviors among rural and urban adults in the USA. Rural Remote Health 2015; 15(4): 3267.

29. Madamanchi C, Alhosaini H, Sumida A, Runge MS. Obesity and natriuretic peptides, BNP and NT-proBNP: mechanisms and diagnostic implications for heart failure. Int J Cardiol 2014; 176(3): 611-7.

30. Oatmen KE, Cull E, Spinale FG. Heart failure as interstitial cancer: Emergence of a malignant fibroblast phenotype. Nat Rev Cardiol 2019.

31. Brandt MM, Nguyen ITN, Krebber MM, et al. Limited synergy of obesity and hypertension, prevalent risk factors in onset and progression of heart failure with preserved ejection fraction. J Cell Mol Med 2019; 23(10): 6666-78.

32. Park C, Fraser A, Howe LD, et al. Elevated blood pressure in adolescence is attributable to a combination of elevated cardiac output and total peripheral resistance. Hypertension 2018; 72(5): 1103-8.

33. Sheriff DD. Role of mechanical factors in governing muscle blood flow. Acta Physiol (Oxf) 2010; 199(4): 385-91.

34. Parameswaran K, Todd DC, Soth M. Altered respiratory physiology in obesity. Can Respir J 2006; 13(4): 203-10.

35. Burke RM, Lighthouse JK, Mickelsen DM, Small EM. Sacubitril/- valsartan decreases cardiac fibrosis in left ventricle pressure overload by restoring pkg signaling in cardiac fibroblasts. Circ Heart Fail 2019; 12(4): e005565.

36. Albert CL. Morbid obesity as a therapeutic target for heart failure. Curr Treat Options Cardiovasc Med 2019; 21(10): 52.

37. Yigla M, Abassi Z, Reisner SA, Nakhoul F. Pulmonary hypertension in hemodialysis patients: An unrecognized threat. Semin Dial 2006; 19(5): 353-7.

38. Ghio S, Fortuni F, Greco A, et al. Dobutamine stress echocardiography in pulmonary arterial hypertension. Int J Cardiol 2018; 270: 331-5.

39. Aitken E, Kerr D, Geddes C, Berry C, Kingsmore D. Cardiovascular changes occurring with occlusion of a mature arteriovenous fistula. J Vasc Access 2015; 16(6): 459-66.

40. Sikole A, Polenakovic M, Spiroska V, Polenakovic B, Klinkmann H, Scigalla P. Recurrence of left ventricular hypertrophy following cessation of erythropoietin therapy. Artif Organs 2002; 26(2): 98-102.

41. Tamás P. Early and late preeclampsia are characterized by high cardiac output, but in the presence of fetal growth restriction, cardiac output is low: Insights from a prospective study. Am J Obstet Gynecol 2018; 219(6): 627.

42. Lees C, Ferrazzi E. Relevance of haemodynamics in treating pre-eclampsia. Curr Hypertens Rep 2017; 19(9): 76.

43. Tamás P, Hantosi E, Farkas B, Ifi Z, Betlehem J, Bódis J. Preliminary study of the effects of furosemide on blood pressure during late-onset pre-eclampsia in patients with high cardiac output. Int J Gynaecol Obstet 2017; 136(1): 87-90.

44. Licata A, Mazzola A, Ingrassia D, Calvaruso V, Cammà C, Craxì A. Clinical implications of the hyperdynamic syndrome in cirrhosis. Eur J Intern Med 2014; 25(9): 795-802.

45. La Villa G, Gentilini P. Hemodynamic alterations in liver cirrhosis. Mol Aspects Med 2008; 29(1-2): 112-8.

46. McAvoy NC, Semple S, Richards JM, et al. Differential visceral blood flow in the hyperdynamic circulation of patients with liver cirrhosis. Aliment Pharmacol Ther 2016; 43(9): 947-54.

47. Acou WJ, De Buyzere M, De Pauw M. Pulmonary hypertension is not a diagnosis. Acta Cardiol 2010; 65(5): 575-9.

48. Kawamura Y, Yamazaki J, Okuzumi I, et al. Evaluation of myocardial blood flow and cardiac functional change in acromegaly. Kaku Igaku 1991; 28(1): 19-25.

49. Fazio S, Cittadini A, Biondi B, et al. Cardiovascular effects of short-term growth hormone hypersecretion. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85(1): 179-82.

50. Werawatganon T, Punyatavorn S, Chatkaew P, Bunburaphong P. Validity and reliability of cardiac output by arterial thermodilution and arterial pulse contour analysis compared with pulmonary artery thermodilution in intensive care unit. J Med Assoc Thai 2003; 86(Suppl. 2): S323-30.

51. Sikole A, Polenakovic M, Spiroska V, Polenakovic B, Klinkmann H, Scigalla P. Recurrence of left ventricular hypertrophy following cessation of erythropoietin therapy. Artif Organs 2002; 26(2):98-102.

52. Tamás P. Early and late preeclampsia are characterized by high cardiac output, but in the presence of fetal growth restriction, cardiac output is low: Insights from a prospective study. Am J Obstet Gynecol 2018; 219(6): 627.

53. Aitken E, Kerr D, Geddes C, Berry C, Kingsmore D. Cardiovascular changes occurring with occlusion of a mature arteriovenous fistula. J Vasc Access 2015; 16(6): 459-66.

54. Anand IS. High-output heart failure revisited. J Am Coll Cardiol 2016; 68(5): 483-6.

55. Lees C, Ferrazzi E. Relevance of haemodynamics in treating pre-eclampsia. Curr Hypertens Rep 2017; 19(9): 76.

56. Vargas-Uricoechea H, Bonelo-Perdomo A, Sierra-Torres CH. Effects of thyroid hormones on the heart. Clínica e Investigación en Arteriosclerosis. 2014;26:296-309.

57. Ho WJ, Chen ST, Tsay PK, Wang CL, Hsu TS, et al. Enhancement of endothelium-dependent flow-mediated vasodilation in hyperthyroidism. Clin Endocrinol. 2007;67:505-511.

58. Biondi B. Heart failure and thyroid dysfunction. Eur J Endocrinol. 2012;6:EJE-12.

59. Brewster WR, Isaacs JP, Osgood PF, King TL. The hemodynamic and metabolic interrelationships in the activity of epinephrine, norepinephrine and the thyroid hormones. Circulation. 1956;13:1-20.

60. Dalan R, Leow M. Cardiovascular collapse associated with beta blockade in thyroid storm. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2007;115:392-396.

61. Parrillo JE. Pathogenetic mechanisms of septic shock. N Engl J Med. 1993;328:1471-1477.

62. Rotheram Jr EB. High output congestive heart failure in septic shock. Chest. 1989;95:1367-1368.

63. Bone RC, Grodzin CJ, Balk RA. Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process. Chest. 1997;112:235-244.

64. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2013;62:e147-239.

65. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2016;37:2129-2200.

66. Cardinale L, Priola AM, Moretti F, Volpicelli G. Effectiveness of chest radiography, lung ultrasound and thoracic computed tomography in the diagnosis of congestive heart failure. World J Radiol. 2014;6:230-237.

67. Muller-Edenborn B, Allgeier J, Hartmann R, Zeller T, Arentz T. High-output heart failure due to subclavian vessel fistula as a late complication following implantation of a biventricular pacemaker. Heart Rhythm case reports. 2016;2:425.

68. Park T, Park SH, Arora A. Delayed High Output Heart Failure due to Arteriovenous Fistula Complicated with Herniated Disc Surgery. Journal of Korean medical science. 2016;31:2051-2053.

69. Palleschi L, Nunziata E. Severe congestive heart failure in elderly patient with Paget's disease. Geriatric Care. 2017;3.

70. Shah SS, Snelling BM, Sur S, Ramnath AR, Bandstra ES, et al. Scalp congenital hemangioma with associated high-output cardiac failure in a premature infant: Case report and review of literature. Interv Neuroradiol. 2017;23:102-106.

71. Singh S, Singh S, Jyothimallika J, Lynch TJ. May-Thurner syndrome: High output cardiac failure as a result of iatrogenic iliac fistula. World Journal of Clinical Cases: WJCC. 2015;3:318.

72. Braverman AC, Steiner MA, Picus D, White H. High-output congestive heart failure following transjugular intrahepatic portal-systemic shunting. Chest. 1995;107:1467-1469.

73. Elwir S, Martin CM, Chinnakotla S, Reding M, Lake J, et al. Liver Transplantation for High Output Heart Failure Secondary to HHT: A Case Report and Review of the Literature. J Gastrointest Dig Syst. 2015;5:331.

74. Korn TS, Thurston JM, Sherry CS, Kawalsky DL. High-output heart failure due to a renal arteriovenous fistula in a pregnant woman with suspected preeclampsia. Mayo Clinic Proceedings. 1998;73:888-892.

75. Khan I, Saxena GN, Keshwani P, Srivastava S, Singh S, et al. Irreversible Thyrotoxic Dilated Cardiomyopathy: Case Reports and Review of Literature. Indian Journal of Clinical Practice. 2013;23:795-797.

76. Goh MA, Ali JM, Lagaac R, Barlow AD, Pettigrew GJ. High output cardiac failure following formation of an axillo-iliac arteriovenous graft for haemodialysis. The journal of vascular access. 2016;17:7-9.

77. Hayek S, Kung R, Barb I, Master V, Al S, Clements S. Digging deep: high output heart failure in renal cell carcinoma. Am J Med. 2014;127:22-24.

78. Manghat NE, Broadley AJ, Puckett MA, Isaacs J, Currie I. High Output Cardiac Failure Caused by Popliteal Pseudoaneurysm and Arteriovenous Fistula Following Total Knee Replacement Simulating Severe Aortic Stenosis. EJVES Extra. 2003;6:10-14.

79. Chen J, Liu M, Ke J, Shang B, Zhu Z, et al. An unusual cause of high-output heart failure: renal arteriovenous fistula after nephrectomy. Circulation: Heart Failure. 2014;7:378-379.

80. Goussous T, Haynes A, Najarian K, Daccarett M, David S. Hereditary hemorrhagic telangiectasia presenting as high output cardiac failure during pregnancy. Cardiology research and practice. 2009.

81. Robin J, Fintel B, Pikovskaya O, Davidson C, Cilley J, et al. Multiple myeloma presenting with high-output heart failure and improving with anti-angiogenesis therapy: two case reports and a review of the literature. Int J Med Case Reports. 2008;2:229.

CAPÍTULO 27

ARTIGO DE REVISÃO

MECANISMOS INFLAMATÓRIOS E DESFECHOS CARDIOVASCULARES NA DEPRESSÃO

Autor Principal
Gabriel Mendes Horevicht Laporte Mascarenhas

Coautores
Mara Flávia Mamedio Avallone
Vanessa Piazzi de Faria
Alessandra Maria de Araújo Mendes Rodrigues
Laiza Medeiros dos Anjos
Ruan Gabriel Reinaldo
Whanny Cristina dos Santos Albuquerque

Resumo A interdependência entre a saúde mental e a estabilidade do sistema cardiovascular representa um dos campos mais férteis e necessários da medicina atual. Historicamente tratadas como esferas independentes, a depressão e as doenças cardiovasculares revelam, com base em evidências clínicas e moleculares robustas, uma simbiose fisiopatológica profunda e de via dupla. A depressão não se configura meramente como uma resposta emocional ao diagnóstico de uma cardiopatia. Ela atua como um fator de risco independente e primário, capaz de acelerar processos ateroscleróticos e aumentar a suscetibilidade a eventos críticos, como o infarto agudo do miocárdio e o acidente vascular cerebral. No centro dessa conexão, emergem mecanismos biológicos complexos que envolvem a inflamação crônica de baixo grau, caracterizada pela elevação de citocinas pró-inflamatórias como a interleucina-6 e o fator de necrose tumoral alfa, além da desregulação do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal e do desequilíbrio persistente do sistema nervoso autônomo. Essas alterações biológicas resultam em disfunção endotelial, aumento da agregação plaquetária e instabilidade miocárdica. Paralelamente, determinantes comportamentais, como o tabagismo, o sedentarismo e a má adesão aos regimes terapêuticos, amplificam esse cenário de vulnerabilidade. Estudos epidemiológicos demonstram que a abordagem integrada, que une o suporte psicossocial à farmacologia cardiovascular, é capaz de alterar o prognóstico clínico, evidenciando que a remissão dos sintomas depressivos está diretamente correlacionada à redução da mortalidade cardíaca. Diante das estimativas globais que posicionam o transtorno depressivo como o principal contribuinte para a carga de doenças na próxima década, a compreensão detalhada das vias moleculares e sistêmicas que unem estas condições é fundamental. Enquanto a obesidade, o diabetes e a inatividade física agravam ainda esse quadro, intervenções nutricionais e relaxamento guiado são apontadas como ferramentas complementares essenciais. A transição para

um modelo de cuidado integral e multidisciplinar é o caminho para otimizar a sobrevida de pacientes que enfrentam esta complexa sobreposição de agravos.

Palavras-chave: Depressão. Ansiedade. Doença cardiovascular. Inflamação. Qualidade de vida

1. PERSPECTIVAS ATUAIS E A CONEXÃO PSICOCARDIOLÓGICA

A compreensão clínica das doenças cardiovasculares (DCV) evoluiu para além dos fatores de risco tradicionais, reconhecendo agora que a depressão e as doenças do coração estão intrinsecamente ligadas por uma rede complexa de fatores biológicos, psicológicos e comportamentais. O entendimento atual estabelece que a depressão não é apenas uma consequência do adoecimento cardiovascular, mas um fator de risco independente para o desenvolvimento de patologias do sistema circulatório, aumentando a vulnerabilidade individual a eventos graves, como o infarto do miocárdio, o acidente vascular cerebral e a insuficiência cardíaca. Essa relação se manifesta de forma bidirecional, uma vez que pacientes já diagnosticados com DCV apresentam uma prevalência de episódios depressivos significativamente superior à observada na população em geral.

O impacto da depressão na saúde cardiovascular é mediado por múltiplos mecanismos fisiopatológicos. Entre os principais, destacam-se a indução de um estado de inflamação crônica, a disfunção do sistema nervoso autônomo, o aumento do estresse oxidativo e alterações profundas no eixo hipotálamo-pituitária-adrenal. Adicionalmente, a depressão promove a modificação negativa de comportamentos de saúde, incentivando o tabagismo, o consumo de dietas hipercalóricas e o sedentarismo. A inflamação, em particular, surge como o elo crucial entre as duas condições; citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina-6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF-α), desencadeiam respostas sistêmicas que aceleram a progressão da aterosclerose e comprometem a função endotelial.

A manifestação clínica dessa conexão é frequentemente observada em pacientes com doença arterial coronariana (DAC). O acúmulo gradual de placas ateroscleróticas resulta em quadros que podem variar desde a angina estável até síndromes coronarianas agudas. A DAC estável envolve diversas fisiopatologias, incluindo obstruções coronarianas fixas ou disfunções não obstrutivas que geram isquemia induzida e angina. Em todos esses cenários, a presença da depressão — caracterizada pela anedonia e pelo humor deprimido — reduz drasticamente a qualidade de vida e a capacidade de recuperação do paciente. A Tabela 1 mostra como os componentes do transtorno depressivo se traduzem em riscos fisiológicos diretos ao sistema cardiovascular, baseando-se nas evidências discutidas no texto principal.

Tabela 1 – Correlação entre fatores depressivos e impacto cardiovascular sistêmico

Fator Depressivo	Mecanismo Biológico Associado	Consequência Cardiovascular
Elevação de Citocinas (IL-6, TNF-α)	Inflamação Crônica Sistêmica	Aceleração da Aterosclerose e Disfunção Endotelial
Desregulação do Eixo HPA	Aumento de Cortisol e Estresse Oxidativo	Hipertensão e Dano Celular Miocárdico
Disfunção Autonômica	Redução da Variabilidade da Frequência Cardíaca	Aumento do Risco de Arritmias e Morte Súbita
Comportamento de Risco	Tabagismo e Sedentarismo	Obesidade e Pior Perfil Lipídico
Aderência Reduzida	Negligência com Medicamentos	Descontrole Glicêmico e Pressórico

2. CENÁRIO EPIDEMIOLÓGICO E IMPACTO GLOBAL

A percepção de que a saúde mental influencia o coração não é recente, mas a validação científica dessa correlação ganhou força apenas a partir da década de 1980. Atualmente, a depressão é reconhecida como um preditor de morbidade e mortalidade cardiovascular em escala global. Dados epidemiológicos indicam que cerca de 5% da população mundial sofre de depressão, com projeções da Organização Mundial da Saúde sugerindo que este transtorno será o maior contribuinte para a carga global de doenças até o ano de 2030.

A prevalência de sintomas depressivos em pacientes com DAC estabelecida varia entre 20% e 40%, um índice drasticamente superior ao encontrado em indivíduos sem cardiopatias. Estudos de coorte demonstram que a exposição prolongada a quadros depressivos — especialmente aqueles com duração entre 2 e 5 anos — eleva significativamente o risco de incidência de DCV em comparação com episódios de curta duração. Além disso, a presença simultânea de ansiedade e depressão em pacientes pós-infarto está associada a um risco de 2 a 4 vezes maior de ocorrência de novos eventos cardiovasculares adversos.

Em termos de mortalidade, a depressão está ligada a um aumento da letalidade em pacientes que sofreram infarto agudo do miocárdio, chegando a ser três vezes maior do que em pacientes sem o transtorno mental. Curiosamente, a melhora clínica da depressão tem demonstrado um efeito positivo direto no prognóstico das doenças cardíacas. No entanto, um desafio persistente reside na taxa de tratamento: menos de 20% dos pacientes com DCV que apresentam sintomas depressivos recebem intervenção terapêutica adequada. O uso de inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS), como o escitalopram e a sertralina, tem se mostrado seguro e custo-efetivo para essa população, contribuindo para a estabilização do humor e, potencialmente, para a redução de eventos coronarianos.

3. FATORES DE RISCO METABÓLICOS E COMPORTAMENTAIS

3.1 O impacto multissistêmico da obesidade e a bidirecionalidade com o humor

A obesidade e o sobrepeso são caracterizados pelo acúmulo excessivo ou anormal de tecido adiposo, representando uma ameaça direta à integridade do sistema circulatório. Clinicamente, define-se o sobrepeso por um Índice de Massa Corporal (IMC) superior a 25 kg/m2, enquanto a obesidade é diagnosticada a partir de um IMC de 30 kg/m2. Esse fenômeno atingiu proporções alarmantes, sendo responsável por mais de 4 milhões de mortes anuais em decorrência das complicações metabólicas e mecânicas geradas pelo excesso de peso.

A relação entre o excesso ponderal e o transtorno depressivo é profundamente bidirecional, configurando um ciclo de retroalimentação negativa onde a presença de uma condição aumenta substancialmente o risco de desenvolvimento da outra. Indivíduos obesos apresentam uma incidência significativamente maior de depressão clínica em comparação com pessoas de peso normal, conforme evidenciado em estudos longitudinais extensos. Diversos fatores contribuem para essa conexão, desde componentes psicossociais, como a estigmatização, o preconceito social e a baixa autoestima vinculada à imagem corporal, até mecanismos biológicos compartilhados.

No plano molecular, a obesidade promove uma inflamação crônica de baixo grau e a desregulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, além de alterar sistemas neurotransmissores que são cruciais para a regulação do humor. Inversamente, a depressão pode atuar como um precursor da obesidade ao induzir comportamentos prejudiciais, como a ingestão calórica excessiva por questões emocionais, o sedentarismo e a redução da motivação para o autocuidado. Além disso, a obesidade complica o manejo clínico da saúde mental, estando associada a uma resposta terapêutica inferior aos antidepressivos convencionais e a um maior risco de resistência ao tratamento farmacológico.

Sob a perspectiva cardiovascular, o tecido adiposo em excesso, particularmente a gordura visceral, funciona como um órgão endócrino e inflamatório ativo, liberando citocinas e adipocinas pró-inflamatórias que resultam em disfunção endotelial e aceleram o processo aterosclerótico. A obesidade está diretamente relacionada ao aumento do risco de doença arterial coronariana (DAC), acidente vascular cerebral (AVC) e insuficiência cardíaca (IC). É fundamental ressaltar que a incidência de depressão é positivamente correlacionada ao grau de obesidade, indicando que pacientes com obesidade central ou severa enfrentam uma vulnerabilidade emocional ainda mais acentuada.

Embora alguns estudos sugiram a existência de um "paradoxo da obesidade" — onde pacientes com sobrepeso ou obesidade leve poderiam apresentar prognósticos ligeiramente melhores em certas condições agudas —, a maioria das evidências aponta que a redução do IMC é um componente vital para a mitigação do risco cardiovascular e a melhora do estado psíquico. Intervenções combinadas, que abordam simultaneamente o controle de peso e a terapia cognitivo-comportamental para depressão, têm demonstrado eficácia superior na redução de fatores de risco sistêmicos. A Tabela 2 mostra como as alterações metabólicas induzidas pelo excesso de tecido adiposo repercutem nos sistemas cardiovascular e neurológico.

Tabela 2 – Mecanismos de ação da obesidade na progressão cardiovascular e depressiva

Componente Metabólico	**Ação no Sistema Cardiovascular**	**Impacto na Saúde Mental**
Tecido Adiposo Visceral	Secreção de citocinas (IL-6); aterogênese.	Indução de inflamação neural e anedonia.
Resistência à Insulina	Disfunção endotelial e rigidez arterial.	Alteração na sinalização de dopamina e serotonina.
Adipocinas (Leptina/Adiponectina)	Estresse oxidativo miocárdico.	Desregulação do apetite e do ciclo sono-vigília.
Sobrecarga Hemodinâmica	Hipertrofia ventricular esquerda e hipertensão.	Redução da mobilidade e queda na autoestima.

3.2 O sedentarismo e o potencial terapêutico da atividade física

A inatividade física constitui um dos principais determinantes modificáveis para a carga global de doenças não transmissíveis, afetando diretamente a incidência de doenças cardiovasculares, diabetes tipo 2 e diversas formas de neoplasias. O estilo de vida sedentário não apenas compromete a eficiência hemodinâmica, mas também é um fator de risco estabelecido para o desenvolvimento de distúrbios mentais, como a depressão e a ansiedade. Estudos demonstram que o comportamento sedentário prolongado, como o uso excessivo de telas, está correlacionado a taxas mais elevadas de sintomas depressivos, possivelmente devido à interrupção na regulação de neurotransmissores e ao prejuízo no funcionamento cerebral.

A prática regular de exercícios físicos atua como uma intervenção não farmacológica poderosa, capaz de modular a inflamação sistêmica por meio da redução da massa adiposa visceral e da promoção de um ambiente anti-inflamatório. Na insuficiência cardíaca, o treinamento físico supervisionado é considerado uma ferramenta prognóstica essencial, melhorando a capacidade funcional e a sobrevida dos pacientes. No campo da saúde mental, o exercício exibe um forte efeito antidepressivo, sendo particularmente eficaz quando realizado sob supervisão profissional.

É importante notar que a intensidade do exercício desempenha um papel crucial na resposta biológica. Enquanto a atividade física moderada e voluntária reduz comportamentos semelhantes à depressão e à ansiedade, esforços exaustivos ou forçados podem atuar como estressores fisiológicos contraproducentes, intensificando os sintomas em determinados perfis biológicos. Em pacientes coronarianos, o aumento da atividade física semanal está diretamente associado à redução da morbidade e mortalidade em curto e médio prazo.

3.3 Diabetes mellitus: desregulação glicêmica e sofrimento psíquico

O diabetes mellitus (DM), especificamente o tipo 2, é uma patologia metabólica crônica que resulta em danos multiorgânicos devido à hiperglicemia persistente e à resistência à insulina. O risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares em indivíduos diabéticos é aproximadamente o dobro daquele observado na população geral. A exposição prolongada a níveis elevados de glicose lesa o endotélio vascular, promovendo a aterosclerose acelerada e aumentando a incidência de infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral.

A prevalência de transtornos depressivos em pacientes diabéticos é cerca de duas vezes maior do que em indivíduos saudáveis, variando entre 10% e 15%. Essa comorbidade piora drasticamente o prognóstico de ambas as condições. A depressão compromete o controle glicêmico ao prejudicar a adesão à medicação, à dieta e à atividade física. Do ponto de vista biológico, a desregulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) e a alteração na curva circadiana do cortisol aparecem como elos críticos entre o estresse crônico, a depressão e o diabetes.

Além da macroangiopatia, o diabetes pode levar à cardiomiopatia diabética, uma alteração estrutural e funcional do músculo cardíaco que ocorre de forma independente da hipertensão ou da doença coronariana, elevando substancialmente o risco de insuficiência cardíaca. O manejo terapêutico deve, portanto, ser integrado, focando no controle agressivo da glicemia e dos fatores de risco cardiovascular, simultaneamente ao suporte à saúde mental.

4. IMUNOLOGIA E INFLAMAÇÃO: A PONTE MOLECULAR ENTRE CÉREBRO E CORAÇÃO

4.1 Mecanismos de inflamação crônica e resposta imune

A inflamação é uma resposta fisiológica complexa, essencial para a proteção do organismo contra patógenos e danos teciduais. No entanto, quando esse processo se torna crônico ou persistente, ele exerce efeitos deletérios profundos na saúde mental e cardiovascular. Evidências robustas sugerem que a inflamação desempenha um papel determinante no desenvolvimento e na progressão da depressão, especialmente em indivíduos geneticamente predispostos. Compreender essa relação permite o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas voltadas ao controle dos sintomas depressivos por meio da modulação imunológica.

No sistema cardiovascular, a inflamação é reconhecida como um fator de risco crítico, contribuindo para a evolução de patologias como a doença arterial periférica, valvopatias e arritmias. A gestão eficaz desse processo é fundamental para reduzir a incidência de eventos adversos, sendo que a detecção precoce de marcadores inflamatórios pode mitigar o dano vascular. A cascata inflamatória envolve a liberação coordenada de citocinas pró-inflamatórias, quimiocinas e enzimas que medeiam doenças tão diversas quanto o câncer, o diabetes mellitus e a doença de Alzheimer.

A depressão é cada vez mais definida como uma condição fisiopatológica associada a uma resposta inflamatória excessiva. Níveis elevados de citocinas circulantes, juntamente com o aumento da atividade dos fatores ativadores de plaquetas e o estresse oxidativo, promovem a disfunção mitocondrial em pacientes deprimidos. Esse estado de ativação imune é observado tanto na periferia quanto no sistema nervoso central, explicando a estreita ligação entre transtornos de humor e processos inflamatórios.

A saúde cardiovascular deteriora-se naturalmente com o envelhecimento, um processo acelerado pela expressão crescente de citocinas pró-inflamatórias ao longo da vida. Concentrações elevadas dessas substâncias promovem o desequilíbrio do sistema nervoso autônomo, aumentam a instabilidade elétrica do miocárdio e inibem a função cardíaca, além de prejudicarem a função renal e acelerarem a aterosclerose.

4.2 O papel da microglia e a barreira hematoencefálica

No sistema nervoso central, as células da microglia constituem a primeira linha de defesa imunológica. Elas atuam como sensores extremamente sensíveis a qualquer disfunção neurológica, sendo ativadas diante de sinais de dano cerebral. Uma vez ativadas, as microglias proliferam e liberam substâncias que podem ser neuroprotetoras ou neurotóxicas, dependendo do contexto inflamatório. Esse processo resulta na produção local de citocinas que se espalham pelo parênquima cerebral, sensibilizando estruturas-alvo que regulam as emoções e o comportamento.

A comunicação entre a periferia e o cérebro é mediada pela barreira hematoencefálica (BHE), que regula o transporte seletivo de moléculas e protege os neurônios de componentes neurotóxicos do plasma. Citocinas como a IL-1, IL-6 e o TNF-α utilizam sistemas de transporte específicos para atravessar a BHE, impactando diretamente funções como o sono, a termorregulação e a memória. No contexto das doenças cardiovasculares, o aumento da permeabilidade intestinal (*leaky g*ut) associado ao estresse crônico pode permitir a translocação de endotoxinas bacterianas para a circulação, estimulando ainda mais o ambiente pró-inflamatório sistêmico. Além dos principais marcadores inflamatórios, a Tabela 3 reforça seu impacto duplo no sistema cardiovascular e na saúde mental

Tabela 3 – Biomarcadores inflamatórios e suas implicações clínicas integradas

Biomarcador	**Função Fisiopatológica Principal**	**Impacto Cardiovascular**	**Repercussão na Depressão**
Proteína C Reativa (PCR)	Marcador de inflamação de baixo grau.	Preditor de risco para eventos coronarianos.	Associada a quadros de depressão resistente.
Interleucina-6 (IL-6)	Citocina pró-inflamatória sistêmica.	Promove disfunção endotelial e aterogênese.	Correlacionada à gravidade dos sintomas e anedonia.
Interleucina-8 (IL-8)	Quimiocina de resposta inflamatória.	Envolvida no recrutamento leucocitário vascular.	Resposta terapêutica à cetamina (específica por sexo).

Biomarcador	Função Fisiopatológica Principal	Impacto Cardiovascular	Repercussão na Depressão
Interleucina-18 (IL-18)	Ativadora da resposta imune inata.	Relacionada à instabilidade da placa de ateroma.	Preditor de depressão pós-AVC.
LBP / sCD14	Biomarcadores de endotoxemia bacteriana.	Indicadores de risco inflamatório sistêmico.	Associados ao estresse conjugal e permeabilidade intestinal.

5. IMPLICAÇÕES CLÍNICAS E INTERVENÇÕES TERAPÊUTICAS

5.1 Estratégias nutricionais e suplementação anti-inflamatória

A identificação de mecanismos compartilhados entre a depressão e as DCV facilita a implementação de estratégias preventivas conjuntas. A adoção de uma dieta anti-inflamatória, caracterizada pela alta ingestão de alimentos com propriedades bioativas e pela redução de ultraprocessados pró-inflamatórios, é uma ferramenta eficaz para a gestão do estresse e a manutenção dos níveis de cortisol.

A suplementação com ácidos graxos poli-insaturados ômega-3 (DHA e EPA) tem demonstrado capacidade de suprimir a formação de IL-6 e reduzir os níveis de PCR em pacientes com alto risco cardiovascular. Além disso, compostos como a coenzima Q10, o açafrão, a pimenta preta e vitaminas antioxidantes auxiliam na eliminação de radicais livres, reduzindo o estresse oxidativo que agrava tanto o dano miocárdico quanto a neuroinflamação.

5.2 Práticas de relaxamento e manejo do estresse

Mudanças no estilo de vida que integram práticas mente-corpo, como ioga e meditação, oferecem benefícios mensuráveis na redução de biomarcadores inflamatórios. Estudos indicam que a prática regular de ioga pode reduzir os níveis de IL-6 em mais de 40% em comparação a indivíduos não praticantes. Qualquer técnica de relaxamento que promova a redução da ativação simpática contribui para diminuir o risco de depressão comórbida e complicações cardíacas.

5.3 Farmacologia direcionada

O uso de medicamentos especificamente voltados para vias inflamatórias abre novas possibilidades de tratamento. O canaquinumabe, um anticorpo monoclonal que bloqueia a IL-1β, mostrou resultados promissores na redução de infartos recorrentes e na mortalidade cardiovascular em pacientes com inflamação

elevada. Essa abordagem também pode representar uma nova via para o tratamento de transtornos mentais resistentes, embora exija monitoramento rigoroso devido ao risco de infecções.

6. PERSPECTIVAS FUTURAS

A integração do cuidado — combinando intervenções nutricionais, atividade física, práticas de relaxamento e farmacologia de precisão — é o caminho mais seguro para melhorar a qualidade de vida e a longevidade de pacientes que enfrentam o desafio da depressão e das doenças cardiovasculares.

REFERÊNCIAS

1. You Y, Shou X, Zhang X, Fan S, Chai R, Xue W, et al. Psycho-cardiological disease: a bibliometric review from 2001 to 2021. Front Cardiovasc Med. 2022;9:890329.

2. Carney RM, Freedland KE. Depression and coronary heart disease. Nat Rev Cardiol. 2017;14(3):145–55.

3. Daniel M, Agewall S, Berglund F, Caidahl K, Collste O, Ekenbäck C, et al. Prevalence of anxiety and depression symptoms in patients with myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. Am J Med. 2018;131(9):1118–24.

4. Fox KAA, Metra M, Morais J, Atar D. The myth of "stable" coronary artery disease. Nat Rev Cardiol. 2020;17(1):9–21.

5. Harsanyi S, Kupcova I, Danisovic L, Klein M. Selected biomarkers of depression: what are the effects of cytokines and inflammation? Int J Mol Sci. 2022;24(1):578.

6. Zhang Y, Chen Y, Ma L. Depression and cardiovascular disease in elderly: current understanding. J Clin Neurosci. 2018;47:1–5.

7. Dickens C. Depression in people with coronary heart disease: prognostic significance and mechanisms. Curr Cardiol Rep. 2015;17(10):83.

8. Thombs BD, Bass EB, Ford DE, Stewart KJ, Tsilidis KK, Patel U, et al. Prevalence of depression in survivors of acute myocardial infarction. J Gen Intern Med. 2006;21(1):30–8.

9. Chen X, Zeng M, Chen C, Zhu D, Chen L, Jiang Z. Efficacy of psycho-cardiology therapy in patients with acute myocardial infarction complicated with mild anxiety and depression. Front Cardiovasc Med. 2022;9:1031255.

10. Jiang W, Velazquez EJ, Kuchibhatla M, Samad Z, Boyle SH, Kuhn C, et al. Effect of escitalopram on mental stress-induced myocardial ischemia: results of the remit trial. JAMA. 2013;309(20):2139–49.

11. Zambrano J, Celano CM, Januzzi JL, Massey CN, Chung WJ, Millstein RA, et al. Psychiatric and psychological interventions for depression in patients with heart disease: a scoping review. J Am Heart Assoc. 2020;9(22):e018686.

12. Yang Y, Huang T, Zhang H, Li X, Shi S, Tian X, et al. Formononetin improves cardiac function and depressive behaviours in myocardial infarction with depression by targeting gsk-3β to regulate macrophage/microglial polarization. Phytomedicine. 2023;109:154602.

13. Qian Y, Chen L, Gao B, Ye X. Sestrin2 levels in patients with anxiety and depression myocardial infarction was up-regulated and suppressed inflammation and ferroptosis by Lkb1-mediated ampk activation. Clin Exp Hypertens. 2023;45(1):2205049.

14. Meng R, Yu C, Liu N, He M, Lv J, Guo Y, et al. Association of depression with all-cause and cardiovascular disease mortality among adults in China. JAMA Netw Open. 2020;3(2):e1921043.

15. Pivato CA, Chandiramani R, Petrovic M, Nicolas J, Spirito A, Cao D, et al. Depression and ischemic heart disease. Int J Cardiol. 2022;364:9–15.

16. Sbolli M, Fiuzat M, Cani D, O'Connor CM. Depression and heart failure: the lonely comorbidity. Eur J Heart Fail. 2020;22(11):2007–17.

17. Lippi G, Montagnana M, Favaloro EJ, Franchini M. Mental depression and cardiovascular disease: a multifaceted, bidirectional association. Semin Thromb Hemost. 2009;35(3):325–36.

18. Shang X, Peng W, Hill E, Szoeke C, He M, Zhang L. Incidence of medication-treated depression and anxiety associated with long-term cancer, cardiovascular disease, diabetes and osteoarthritis in community-dwelling women and men. EClinicalMedicine. 2019;15:23–32.

19. Zhang L, Bao Y, Tao S, Zhao Y, Liu M. The association between cardiovascular drugs and depression/anxiety in patients with cardiovascular disease: a meta-analysis. Pharmacol Res. 2022;175:106024.

20. Zhang Y, Li X, Chan VKY, Luo H, Chan SSM, Wong GHY, et al. Depression duration and risk of incident cardiovascular disease: a population-based six-year cohort study. J Affect Disord. 2022;305:188–95.

21. Shiga T. Depression and cardiovascular diseases. J Cardiol. 2023;81(5):485–90.

22. Li GH, Cheung CL, Chung AK, Cheung BM, Wong IC, Fok MLY, et al. Evaluation of bi-directional causal association between depression and cardiovascular diseases: a Mendelian randomization study. Psychol Med. 2022;52(9):1765–76.

23. Lichtman JH, Froelicher ES, Blumenthal JA, Carney RM, Doering LV, Frasure-Smith N, et al. Depression as a risk factor for poor prognosis among patients with acute coronary syndrome: systematic review and recommendations: a scientific statement from the American heart association. Circulation. 2014;129(12):1350–69.

24. Huffman JC, Smith FA, Blais MA, Beiser ME, Januzzi JL, Fricchione GL. Recognition and treatment of depression and anxiety in patients with acute myocardial infarction. Am J Cardiol. 2006;98(3):319–24.

25. Carney RM, Freedland KE, Steinmeyer BC, Rich MW. Symptoms that remain after depression treatment in patients with coronary heart disease. J Psychosom Res. 2023;165:111122.

26. Meijer A, Conradi HJ, Bos EH, Thombs BD, van Melle JP, de Jonge P. Prognostic association of depression following myocardial infarction with mortality and cardiovascular events: a meta-analysis of 25 years of research. Gen Hosp Psychiatry. 2011;33(3):203–16.

27. Knapen J, Vancampfort D, Moriën Y, Marchal Y. Exercise therapy improves both mental and physical health in patients with Major depression. Disabil Rehabil. 2015;37(16):1490–5.

28. Blatch Armon D, Buhayer A, Dobretz K, Meinlschmidt G, Battegay E. Clinical practice guidelines for cardiovascular disease: how is depression addressed? Protocol for a systematic review. BMJ Open. 2023;13(5):e071940.

29. Akosile W, Tiyatiye B, Colquhoun D, Young R. Management of depression in patients with coronary artery disease: a systematic review. Asian J Psychiatr. 2023;83:103534.

30. Carney RM, Freedland KE, Veith RC. Depression, the Autonomic Nervous System, and Coronary Heart Disease. Psychosom Med. 2005;67:S29–S33.

31. Surma S, Szyndler A, Narkiewicz K. ´Swiadomo´s´c wybranych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego w populacji młodych osób. Choroby Serca i Naczy´ n. 2017;14:186–193.

32. Lichtman JH, Froelicher ES, Blumenthal JA, Carney RM, Doering LV, Frasure-Smith N, et al. Depression as a Risk Factor for Poor Prognosis Among Patients with Acute Coronary Syndrome: Systematic Review and Recommendations: A scien-tific statement from the American Heart Association. Circulation. 2014;129:1350–1369.

33. Matthews SC, Nelesen RA, Dimsdale JE. Depressive Symptoms Are Associated with Increased Systemic Vascular Resistance to Stress. Psychosom Med. 2005;67:509–513.

34. Whang W, Kubzansky LD, Kawachi I, Rexrode KM, Kroenke CH, Glynn RJ, et al. Depression and Risk of Sudden Cardiac Death and Coronary Heart Disease inWomen: Results from the Nurses' Health Study. J Am Coll Cardiol. 2009;53:950–958.

35. Kimmel SE, Schelleman H, Berlin JA, Oslin DW, Weinstein RB, Kinman JL, et al. The effect of selective serotonin re-uptake inhibitors on the risk of myocardial infarction in a cohort of patients with depression. Br J Clin Pharmacol. 2011;72:514–517.

36. World Health Organization. [Internet]. Available from: https://www.who.int/health-topics/obesity#tab=tab_1.

37. Milaneschi Y, Simmons WK, Van Rossum EFC, Penninx BW. Depression and obesity: Evidence of shared biological mechanisms. Mol Psychiatry. 2019;24:18–33.

38. Atlantis E, Baker M. Obesity effects on depression: Systematic review of epidemiological studies. Int J Obes. 2008;32:881–891.

39. Gariepy G, Nitka D, Schmitz N. The association between obesity and anxiety disorders in the population: A systematic review and meta-analysis. Int J Obes. 2010;34:407–419.

40. Jantaratnotai N, Mosikanon K, Lee Y, McIntyre RS. The interface of depression and obesity. Obes Res Clin Pract. 2017;11:1–10.

41. Puhl RM, Heuer CA. Obesity Stigma: Important Considerations for Public Health. Am J Public Health. 2010;100:1019–1028.

42. Wardle J, Steptoe A, Oliver G, Lipsey Z. Stress, dietary restraint and food intake. J Psychosom Res. 2000;48:195–202.

43. Hryhorczuk C, Sharma S, Fulton SE. Metabolic disturbances connecting obesity and depression. Front Neurosci. 2013;7:177.

44. Ma J, Xiao L. Obesity and Depression in US Women: Results from the 2005–2006 National Health and Nutritional Examination Survey. Obesity. 2010;18:347–353.

45. Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ. The Prevalence of Comorbid Depression in Adults with Diabetes. Diabetes Care. 2001;24:1069–1078.

46. Pagoto S, Schneider K, Appelhans BM, Curtin C, Hajduk A. Psychological Co-morbidities of Obesity. Psychosomatics. 2012;53:1–72.

47. Seravalle G, Grassi G. Obesity and hypertension. Pharmacol Res. 2017;122:1–7.

48. Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, Halsey J, et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900,000 adults: Collaborative analyses of 57 prospective studies. Lancet. 2009;373:1083–1096.

49. Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, Bautista L, Franzosi MG, Commerford P, et al. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27 000 participants from 52 countries: A case-control study. Lancet. 2005;366:1640–1649.

50. Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer FX, et al. Obesity and Cardiovascular Disease: Pathophysiology, Evaluation, and Effect ofWeight Loss: An update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. Circulation. 2006;113:898–918.

51. Du F-M, Kuang H-Y, Duan B-H, Liu D-N, Yu X-Y. Effects of thyroid hormone and depression on common components of central obesity. J Int Med Res. 2019;47:3040–3049.

52. Fox CK, Gross AC, Rudser KD, Foy AM, Kelly AS. Depression, Anxiety, and Severity of Obesity in Adolescents: Is Emotional Eating the Link? Clin Pediatr. 2016;55:1120–1125.

53. Bastard JP, Maachi M, Lagathu C, Kim MJ, Caron M, Vidal H, et al. Recent advances in the relation-ship between obesity, inflammation, and insulin resistance. Eur Cytokine Netw. 2006;17:4–12.

54. Després J-P, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. Nature. 2006;444:881–887.

55. Grundy SM. Obesity, Metabolic Syndrome, and Cardiovascular Disease. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89:2595–2600.

56. Csige I, Ujvárosy D, Szabó Z, L˝orincz I, Paragh G, Harangi M, et al. The Impact of Obesity on the Cardiovascular System. J Diabetes Res. 2018;2018:3407306.

57. Piché M-E, Poirier P, Lemieux I, Després J-P. Overview of Epidemiology and Contribution of Obesity and Body Fat Distribution to Cardiovascular Disease: An Update. Prog Cardiovasc Dis. 2018;61:103–113.

58. Rogge BP, Cramariuc D, Lønnebakken MT, Gohlke-Bärwolf C, Chambers JB, Boman K, et al. Effect of overweight and obesity on cardiovascular events in asymptomatic aortic stenosis: A SEAS substudy (Simvastatin Ezetimibe in Aortic Stenosis). J Am Coll Cardiol. 2013;62:1683–1690.

59. Pagidipati NJ, Zheng Y, Green JB, McGuire DK, Mentz RJ, Shah S, et al. Association of obesity with cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease: Insights from TECOS. Am Heart J. 2020;219:47–57.

60. Daumit GL, Dalcin AT, Dickerson FB, Miller ER, Evins AE, Cather C, et al. Effect of a Comprehensive Cardiovascular Risk Reduction Intervention in Persons with Serious Mental Illness: A Randomized Clinical Trial. JAMA Netw Open. 2020;3:e207247.

61. Faulconbridge LF, Driscoll CFB, Hopkins CM, Benforado BB, Bishop-Gilyard C, Carvajal R, et al. Combined Treatment for Obesity and Depression: A Pilot Study. Obesity. 2018;26:1144–1152.

62. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med. 2002;346:393–403.

63. Sjöström L, Lindroos A-K, Peltonen M, Torgerson J, Bouchard C, Carlsson B, et al. Lifestyle, Diabetes, and Cardiovascular Risk Factors 10 Years after Bariatric Surgery. N Engl J Med. 2004;351:2683–2693.

64. Lean ME, Leslie WS, Barnes AC, Brosnahan N, Thom G, McCombie L, et al. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): An open-label, cluster-randomised trial. Lancet. 2018;391:541–551.

65. Poirier P, Alpert MA, Fleisher LA, Thompson PD, Sugerman HJ, Burke LE, et al. Cardiovascular evaluation and management of severely obese patients undergoing surgery: A science advisory from the American Heart Association. Circulation. 2009;120:86–95.

66. World Health Organization. [Internet]. Available from: https://www.who.int/health-topics/physical-activity#tab=tab_1

67. Villella M, Villella A. Exercise and Cardiovascular Diseases. Kidney Blood Press Res. 2014;39:147–153.

68. Wang X, Li Y, Fan H. The associations between screen time-based sedentary behavior and depression: A systematic review and meta-analysis. BMC Public Health. 2019;19:1524.

69. Teychenne M, Ball K, Salmon J. Sedentary Behavior and Depression Among Adults: A Review. Int J Behav Med. 2010;17:246–254.

70. Vancampfort D, Stubbs B, Firth J, Van Damme T, Koyanagi A. Sedentary behavior and depressive symptoms among 67,077 adolescents aged 12–15 years from 30 low- and middle-income countries. Int J Behav Nutr Phys Act. 2018;15:73.

71. Lavie CJ, Ozemek C, Carbone S, Katzmarzyk PT, Blair SN. Sedentary Behavior, Exercise, and Cardiovascular Health. Circ Res. 2019;124:799–815.

72. Calcaterra V, Vandoni M, Rossi V, Berardo C, Grazi R, Cordaro E, et al. Use of Physical Activity and Exercise to Reduce Inflammation in Children and Adolescents with Obesity. Int J Environ Res Public Health. 2022;19:6908.

73. Cattadori G, Segurini C, Picozzi A, Padeletti L, Anzà C. Exercise and heart failure: An update. ESC Heart Fail. 2017;5:222–232.

74. Lapmanee S, Charoenphandhu J, Charoenphandhu N. Beneficial effects of fluoxetine, reboxetine, venlafaxine, and voluntary running exercise in stressed male rats with anxiety- and depression-like behaviors. Behav Brain Res. 2013;250:316–325.

75. Danielsson L, Papoulias I, Petersson E-L, Carlsson J, Waern M. Exercise or basic body awareness therapy as add-on treatment for major depression: A controlled study. J Affect Disord. 2014;168:98–106.

76. Schuch FB, Vancampfort D, Richards J, Rosenbaum S, Ward PB, Stubbs B. Exercise as a treatment for depression: A meta-analysis adjusting for publication bias. J Psychiatr Res. 2016;77:42–51.

77. Soucy I, Provencher M, Fortier M, McFadden T. Efficacy of guided self-help behavioural activation and physical activity for depression: A randomized controlled trial. Cogn Behav Ther. 2017;46:493–506.

78. Biswas A, Oh PI, Faulkner GE, Bajaj RR, Silver MA, Mitchell MS, et al. Sedentary time and its association with risk for disease incidence, mortality, and hospitalization in adults: A systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med. 2015;162:123–132.

79. Thorp AA, Owen N, Neuhaus M, Dunstan DW. Sedentary Behaviors and Subsequent Health Outcomes in Adults: A Systematic Review of Longitudinal Studies, 1996–2011. Am J Prev Med. 2011;41:207–215.

80. Reed JL, Terada T, Cotie LM, Tulloch HE, Leenen FH, Mistura M, et al. The effects of high-intensity interval training, Nordic walking and moderate-to-v

igorous intensity continuous training on functional capacity, depression and quality of life in patients with coronary artery disease enrolled in cardiac rehabilitation: A randomized controlled trial (CRX study). Prog Cardiovasc Dis. 2021;70:73–83.

81. Johansson P, Svensson E, Andersson G, Lundgren J. Trajectories and associations between depression and physical activity in patients with cardiovascular disease during participation in an internet-based cognitive behavioural therapy programme. Eur J Cardiovasc Nurs. 2020;20:124–131.

82. Peterson JC, Charlson ME, Wells MT, Altemus M. Depression, Coronary Artery Disease, and Physical Activity: How Much Exercise Is Enough? Clin Ther. 2014;36:1518–1530.

83. World Health Organization. [Internet]. Available from: https://www.who.int/health-topics/diabetes#tab=tab_1

84. Roy T, Lloyd CE. Epidemiology of depression and diabetes: A systematic review. J Affect Disord. 2012;142:S8–S21.

85. Strain, W.D.; Paldanius, P.M. Diabetes, cardiovascular disease and the microcirculation. Cardiovasc. Diabetol. 2018, 17, 57.

86. Vos T, Allen C, Arora M, Barber RM, Bhutta ZA, Brown A, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet. 2016;388:1545–1602.

87. Sartorius N. Depression and diabetes. Dialog-Clin Neurosci. 2018;20:47–52.

88. Ali S, Stone MA, Peters JL, Davies MJ, Khunti K. The prevalence of co-morbid depression in adults with Type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. Diabet Med. 2006;23:1165–1173.

89. Nouwen A, Winkley K, Twisk J, Lloyd CE, Peyrot M, Ismail K, et al. Type 2 diabetes mellitus as a risk factor for the onset of depression: A systematic review and meta-analysis. Diabetologia. 2010;53:2480–2486.

90. Black CN, Bot M, Scheffer PG, Cuijpers P, Penninx BW. Is depression associated with increased oxidative stress? A systematic review and meta-analysis. Psychoneuroendocrinology. 2015;51:164–175.

91. Fisher L, Skaff MM, Mullan JT, Arean P, Mohr D, Masharani U, et al. Clinical depression versus distress among patients with type 2 diabetes: Not just a question of semantics. Diabetes Care. 2007;30:542–548.

92. Gonzalez JS, Peyrot M, McCarl LA, Collins EM, Serpa L, Mimiaga MJ, et al. Depression and Diabetes Treatment Nonadherence: A Meta-Analysis. Diabetes Care. 2008;31:2398–2403.

93. Fisher L, Gonzalez JS, Polonsky WH. The confusing tale of depression and distress in patients with diabetes: A call for greater clarity and precision. Diabet Med. 2014;31:764–772.

94. Lustman PJ, Clouse RE, Nix BD, Freedland KE, Rubin EH, McGill JB, et al. Sertraline for prevention of depression recurrence in diabetes mellitus: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Arch Gen Psychiatry. 2006;63:521–529.

95. Lustman PJ, Anderson RJ, Freedland KE, de Groot M, Carney RM, Clouse RE. Depression and poor glycemic control: A meta-analytic review of the literature. Diabetes Care. 2000;23:934–942.

96. Knol MJ, Twisk JWR, Beekman ATF, Heine RJ, Snoek FJ, Pouwer F. Depression as a risk factor for the onset of type 2 diabetes mellitus. A meta-analysis. Diabetologia. 2006;49:837–845.

97. Joseph JJ, Golden SH. Cortisol dysregulation: The bidirectional link between stress, depression, and type 2 diabetes mellitus. Ann N Y Acad Sci. 2017;1391:20–34.

98. The Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: A collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. Lancet. 2010;375:2215–2222.

99. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from Coronary Heart Disease in Subjects with Type 2 Diabetes and in Nondiabetic Subjects with and without Prior Myocardial Infarction. N Engl J Med. 1998;339:229–234.

100. Brownlee M. The Pathobiology of Diabetic Complications: A unifying mechanism. Diabetes. 2005;54:1615–1625.

101. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: Epidemiology, pathophysiology, and management. JAMA. 2002;287:2570–2581.

102. Rutter MK, Meigs JB, Sullivan LM, D'agostino RB, Wilson PW. Insulin Resistance, the Metabolic Syndrome, and Incident Cardiovascular Events in the Framingham Offspring Study. Diabetes. 2005;54:3252–3257.

103. Laakso M. Cardiovascular disease in type 2 diabetes: Challenge for treatment and prevention. J Intern Med. 2001;249:225–235.

104. Jia G, Hill MA, Sowers J.R. Diabetic Cardiomyopathy: An Update of Mechanisms Contributing to This Clinical Entity. Circ Res. 2018;122:624–638.

105. Patti G, Cavallari I, Andreotti F, Calabrò P, Cirillo P, Denas G, et al. Prevention of atherothrombotic events in patients with diabetes mellitus: From antithrombotic therapies to new-generation glucose-lowering drugs. Nat Rev Cardiol. 2018;16:113–130.

106. Morrish NJ, Wang S-L, Stevens LK, Fuller JH, Keen H. Mortality and causes of death in the WHO multinational study of vascular disease in diabetes. Diabetologia. 2001;44(Suppl. 2):S14–S21.

107. American Diabetes Association. 5. Facilitating Behavior Change and Well-being to Improve Health Outcomes: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. Diabetes Care. 2021;44(Suppl. 1):S53–S72.

108. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, Chait A, Eckel RH, Howard BV, et al. Diabetes and Cardiovascular Disease: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. Circulation. 1999;100:1134–1146.

109. Beurel E, Toups M, Nemeroff CB. The Bidirectional Relationship of Depression and Inflammation: Double Trouble. Neuron. 2020;107:234–256.

110. Soysal P, Arik F, Smith L, Jackson SE, Isik AT. Inflammation, Frailty and Cardiovascular Disease. Adv Exp Med Biol. 2020;1216:55–64.

111. Singh N, Baby D, Rajguru JP, Patil PB, Thakkannavar SS, Pujari VB. Inflammation and cancer. Ann Afr Med. 2019;18:121–126.

112. Liu CS, Adibfar A, Herrmann N, Gallagher D, Lanctôt KL. Evidence for Inflammation-Associated Depression. Curr Top Behav Neurosci. 2017;31:3–30.

113. Gałecki P. Teoria zapalna depresji—Podstawowe fakty. Psychiatria. 2012;9:68–75.

114. Moludi J, Khedmatgozar H, Nachvak SM, Abdollahzad H, Moradinazar M, Tabaei AS. The effects of co-administration of probiotics and prebiotics on chronic inflammation, and depression symptoms in patients with coronary artery diseases: A randomized clinical trial. Nutr Neurosci. 2022;25:1659–1668.

115. Kiecolt-Glaser JK, Wilson SJ, Bailey ML, Andridge R, Peng J, Jaremka LM, et al. Marital distress, depression, and a leaky gut: Translocation of bacterial endotoxin as a pathway to inflammation. Psychoneuroendocrinology. 2018;98:52–60.

116. Vaccarino V, Johnson BD, Sheps DS, Reis SE, Kelsey SF, Bittner V, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute. Depression, inflammation, and incident cardiovascular disease in women with suspected coronary ischemia: The National Heart, Lung, and Blood Institute-sponsored WISE study. J Am Coll Cardiol. 2007;50:2044–2050.

117. Smykiewicz P, Segiet A, Keag M, Z ˙ era T. Proinflammatory cytokines and ageing of the cardiovascular-renal system. Mech Ageing Dev. 2018;175:35–45.

118. Zhou B, Wang DD-H, Qiu Y, Airhart S, Liu Y, Stempien-Otero A, et al. Boosting NAD level suppresses inflammatory activation of PBMCs in heart failure. J Clin Invest. 2020;130:6054–6063.

119. Ridker PM, Bhatt DL, Pradhan AD, Glynn RJ, MacFadyen JG, Nissen SE; PROMINENT, REDUCE-IT, and STRENGTH Investigators. Inflammation and cholesterol as predictors of cardiovascular events among patients receiving statin therapy: A collaborative analysis of three randomised trials. Lancet. 2023;401:1293–1301.

120. Koenig W, Sund M, Fröhlich M, Fischer H-G, Löwel H, Döring A, et al. C-Reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: Results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. Circulation. 1999;99:237–242.

121. Gusev E, Sarapultsev A. Atherosclerosis and Inflammation: Insights from the Theory of General Pathological Processes. Int J Mol Sci. 2023;24:7910.

122. Garcia-Arellano A, Ramallal R, Ruiz-Canela M, Salas-Salvadó J, Corella D, Shivappa N, et al. Dietary Inflammatory Index and Incidence of Cardiovascular Disease in the PREDIMED Study. Nutrients. 2015;7:4124–4138.

123. Sandoo A, Kitas GD, Carroll D, van Zanten JJV. The role of inflammation and cardiovascular disease risk on microvascular and macrovascular endothelial function in patients with rheumatoid arthritis: A cross-sectional and longitudinal study. Arthritis Res Ther. 2012;14:R117.

124. Maes M, Galecki P, Chang YS, Berk M. A review on the oxidative and nitrosative stress (O&NS) pathways in major depression and their possible contribution to the (neuro)degenerative processes in that illness. Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry. 2011;35:676–692.

125. Gałecki P, Gałecka E, Maes M, Chamielec M, Orzechowska A, Bobińska K, et al. The expression of genes encoding for COX-2, MPO, iNOS, and sPLA2-IIA in patients with recurrent depressive disorder. J Affect Disord. 2012;138:360–366.

126. Kim SU, de Vellis J. Microglia in health and disease. J Neurosci Res. 2005;81:302–313.

127. Khoury MK, Yang H, Liu B. Macrophage Biology in Cardiovascular Diseases. Arter Thromb Vasc Biol. 2021;41:e77–e81.

128. Hellmann-Regen J, Clemens V, Grözinger M, Kornhuber J, Reif A, Prvulovic D, et al. Effect of Minocycline on Depressive Symptoms in Patients with Treatment-Resistant Depression: A Randomized Clinical Trial. JAMA Netw Open. 2022;5:e2230367.

129. Hasebe K, Mohebbi M, Gray L, Walker AJ, Bortolasci CC, Turner A, et al. Exploring interleukin-6, lipopolysaccharide-binding protein and brain-derived neurotrophic factor following 12 weeks of adjunctive minocycline treatment for depression. Acta Neuropsychiatr. 2021;34:220–227.

130. Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression: When the immune system subjugates the brain. Nat Rev Neurosci. 2008;9:46–56.

131. Sweeney MD, Zhao Z, Montagne A, Nelson AR, Zlokovic BV. Blood-Brain Barrier: From Physiology to Disease and Back. Physiol Rev. 2019;99:21–78.

132. Bliźnewska-Kowalska K, Szewczyk B, Gałecka M, Su K-P, Maes M, Szemraj J, et al. Is Interleukin 17 (IL-17) Expression A Common Point in the Pathogenesis of Depression and Obesity? J Clin Med. 2020;9:4018.

133. Liberale L, Ministrini S, Carbone F, Camici GG, Montecucco F. Cytokines as therapeutic targets for cardio- and cerebrovascular diseases. Basic Res Cardiol. 2021;116:23.

134. Kruse JL, Vasavada MM, Olmstead R, Hellemann G, Wade B, Breen EC, et al. Depression treatment response to ketamine: Sex-specific role of interleukin-8, but not other inflammatory markers. Transl Psychiatry. 2021;11:167.

135. Yang L, Zhang Z, Sun D, Xu Z, Zhang X, Li L. The serum interleukin-18 is a potential marker for development of post-stroke depression. Neurol Res. 2010;32:340–346.

136. Bersch-Ferreira ÂC, Sampaio GR, Gehringer MO, Ross-Fernandes MB, Kovacs C, Alves R, et al. Association between polyunsaturated fatty acids and inflammatory markers in patients in secondary prevention of cardiovascular disease. Nutrition. 2017;37:30–36.

137. Khalfoun B, Thibault F, Watier H, Bardos P, Lebranchu Y. Docosahexaenoic and eicosapentaenoic acids inhibit in vitro human endothelial cell production of interleukin-6. Adv Exp Med Biol. 1997;400B:589–597.

138. Zhang J, Wang C, Li L, Man Q, Meng L, Song P, et al. Dietary inclusion of salmon, herring and pompano as oily fish reduces CVD risk markers in dyslipidaemic middle-aged and elderly Chinese women. Br J Nutrition. 2012;108:1455–1465.

139. Kiecolt-Glaser JK, Christian L, Preston H, Houts CR, Malarkey WB, Emery CF, et al. Stress, inflammation, and yoga practice. Psychosom Med. 2010;72:113–121.

140. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, et al. Anti-inflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. N Engl J Med. 2017;377:1119–1131.

CAPÍTULO 28

ARTIGO DE REVISÃO

COMPLEXIDADE DIAGNÓSTICA E TERAPÊUTICA DA HIPERTENSÃO NA DOENÇA RENAL TERMINAL: DA GESTÃO VOLÊMICA À MODULAÇÃO NEURO-HUMORAL

Autor Principal
Vanessa Sampaio Cardoso da Cunha

Coautores
Beatriz Silvestre Knust
Jorge Alexandre de Araujo Peres
Antonio Heloisio Limeira Pinheiro
Helia Maria Rodrigues Silva
Paulo Victor Cabral Abreu
Emanuel Rodrigues Aguiar

Resumo O manejo da hipertensão arterial na doença renal terminal (DRET) constitui um dos paradoxos mais complexos da cardiologia e nefrologia, onde a elevação pressórica atua simultaneamente como estímulo de progressão da doença renal e como a complicação cardiovascular mais prevalente, afetando mais de 80% dos pacientes em diálise. A gravidade desta condição é aumentada por uma vasculatura marcada por calcificações extensas e envelhecimento precoce, resultando em taxas de controle efetivo alarmantemente baixas, que raramente ultrapassam os 40%. O paradigma clínico atual desloca o foco das medidas pré-diálise instáveis — frequentemente influenciadas pelo efeito do "jaleco branco" e por trocas volêmicas rápidas — para uma avaliação dinâmica fora da unidade hospitalar. Neste cenário, a monitoração ambulatorial da pressão arterial (MAPA) de 44 a 48 horas se estabelece como um recurso indispensável para capturar a carga tensional real ao longo de todo o ciclo interdialítico e identificar padrões de não imersão noturna ou imersores reversos, presentes em mais de 80% dessa população. Fisiopatologicamente, a hipertensão na DRET é predominantemente dependente do eixo volume-sódio, onde o acúmulo de líquidos no período interdialítico eleva o débito cardíaco, evoluindo para uma vasoconstrição autorregulatória que aumenta a resistência vascular periférica. Este cenário é agravado por uma ativação simpática elevada, disparada pelos rins e por uma rigidez arterial acelerada, caracterizada pelo aumento da velocidade da onda de pulso (VOP), que impede o amortecimento da ejeção ventricular e predispõe à hipertrofia ventricular esquerda. A dinâmica pressórica segue um padrão único em dente de serra, que submete o sistema cardiovascular a ciclos repetitivos de estresse mecânico e hipoperfusão, aumentando o risco de atordoamento miocárdico. As evidências clínicas consolidam a perseguição rigorosa do peso seco como a estratégia não farmacológica, capaz de normalizar a pressão arterial em mais de 60% dos casos. No campo farmacológico, o uso de betabloqueadores como o carvedilol demonstrou reduções significativas na mortalidade

cardiovascular, enquanto a individualização do sódio no dialisato surge como ferramenta importante para evitar o paradoxo da hipertensão intradialítica. O futuro aponta para ações intervencionistas, como a denervação renal experimental, que promete reduções sustentadas de até 30 mmHg, sinalizando uma transição para uma medicina de precisão que integre monitoração contínua e modulação neuro-humoral profunda.

Palavras-chave: Diálise; Hemodiálise; Hipertensão; Doença renal terminal; MAPA; Risco cardiovascular.

1. O PARADOXO DA HIPERTENSÃO NA DOENÇA RENAL EM ESTÁGIO TERMINAL (DRET)

A hipertensão arterial é uma das principais causas da progressão da doença renal crônica e, simultaneamente, a complicação cardiovascular mais prevalente nos pacientes que já atingiram o estágio terminal da função renal. Estima-se que mais de 80% dos pacientes em hemodiálise (HD) e diálise peritoneal (DP) apresentem níveis pressóricos elevados, mas a taxa de controle efetivo — definida como a manutenção da PA dentro das metas preconizadas — é alarmantemente baixa, variando entre 30% e 40% em diversos países.

A gravidade da HAS nesta população reside no fato de que ela atua como um fator de risco multiplicador para eventos fatais. O paciente em diálise possui uma vasculatura marcada por calcificações extensas e envelhecimento precoce, tornando o sistema cardiovascular extremamente sensível a flutuações pressóricas. O grande desafio clínico, no entanto, reside na definição do que constitui a "pressão real" do paciente, uma vez que as medidas realizadas dentro da unidade de diálise são influenciadas pelo estresse do procedimento, pelas trocas volêmicas rápidas e pelo fenômeno da "hipertensão do jaleco branco", comum em ambientes hospitalares.

2. FISIOPATOLOGIA MULTIFATORIAL: O EIXO VOLUME-SÓDIO

A patogênese da hipertensão na DRET é predominantemente volume-dependente, mas modulada por potentes mecanismos neuro-hormonais. Na ausência de função renal residual, o balanço de sódio e água torna-se totalmente dependente da remoção via dialisato. O acúmulo de líquidos no período interdialítico eleva a pressão venosa central e o retorno venoso, aumentando o débito cardíaco. De acordo com a equação fundamental da hemodinâmica:

$$PA = DC \times RVP$$

sendo PA = pressão arterial / DC = débito cardíaco / RVP$ = resistência vascular periférica.

Inicialmente, a elevação da PA ocorre pelo aumento do DC. No entanto, ao longo do tempo, os tecidos periféricos reagem a essa hiperperfusão através de uma vasoconstrição autorregulatória, o que eleva a RVP. Além disso, o excesso de sódio corporal total aumenta a sensibilidade vascular às catecolaminas e inibe a bomba sódio-potássio ATPase nas células musculares lisas, promovendo a contração arterial mesmo após a normalização do volume. A hipertensão na diálise, portanto, é um estado de hipervolemia crônica que evolui para uma falha na modulação da resistência periférica.

3. ATIVAÇÃO SIMPÁTICA E RIGIDEZ ARTERIAL ACELERADA

Além do fator volêmico, o componente neurogênico desempenha um papel relevante. Pacientes com DRET apresentam uma ativação simpática elevada, disparada por sinais aferentes vindos dos rins doentes. Essa hiperatividade simpática promove vasoconstrição sistêmica e estimula a secreção de renina (mesmo em rins terminais), retroalimentando o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). A angiotensina II induz não apenas vasoconstrição, mas também fibrose miocárdica e vascular.

A rigidez arterial, caracterizada pela perda de elastina e deposição de cálcio e colágeno na túnica média das artérias, resulta em um aumento da velocidade da onda de pulso (VOP). No paciente em diálise, essa rigidez impede que o sistema arterial amorteça a ejeção ventricular, fazendo com que a onda de pressão retorne ao coração ainda durante a sístole. O resultado é uma hipertensão sistólica isolada severa e uma pressão de pulso alargada, que predispõem à hipertrofia ventricular esquerda e à isquemia miocárdica silenciosa.

O CONCEITO DE PESO SECO

O peso seco é definido como o **peso pós-diálise mais baixo** que o paciente pode tolerar sem apresentar hipotensão sintomática ou cãibras. A falha em atingir o peso seco é a principal causa de **hipertensão resistente na diálise**. Estudos demonstram que a redução gradual e persistente do peso seco pode normalizar a PA em mais de 60% dos pacientes, reduzindo a necessidade de polifarmácia. O profissional deve monitorar sinais de congestão (edema, estertores) e usar ferramentas como a bioimpedância para guiar a ultrafiltração.

4. MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS DA HAS NA DIÁLISE

A Tabela 1 mostra os principais fatores que contribuem para a elevação tensional nesta população:

Fator Patogênico	Mecanismo de Ação	Consequência Hemodinâmica	Resposta ao Tratamento
Sobrecarga de Volume	Acúmulo interdialítico de água e sódio.	Aumento do débito cardíaco e pré-carga.	Altamente responsiva à ultrafiltração e peso seco.
Ativação Simpática	Sinais aferentes dos rins nativos lesados.	Aumento da resistência vascular e frequência cardíaca.	Modulada por betabloqueadores e denervação.
Ativação do SRAA	Isquemia renal crônica e ativação simpática.	Vasoconstrição potente e fibrose vascular.	Bloqueada por IECAs e BRAs.
Rigidez Arterial	Calcificação medial e perda de elastina.	Aumento da pressão sistólica e de pulso.	Difícil reversão; requer controle de Ca/P.
Agentes Eritropoiéticos	Aumento da viscosidade e endotelina.	Vasoconstrição direta.	Requer ajuste de dose e controle pressórico.

5. O DILEMA DAS MEDIÇÕES PRÉ-DIÁLISE

Historicamente, o manejo da pressão arterial (PA) em pacientes em hemodiálise se baseou quase exclusivamente nas medições realizadas imediatamente antes (pré-diálise) e após (pós-diálise) as sessões de tratamento. No entanto, estas medições são instáveis e frequentemente falham em refletir a verdadeira carga tensional do paciente no seu ambiente habitual. A PA pré-diálise é influenciada pela ansiedade da sessão, pelo estado de sobrecarga volêmica máxima após o período interdialítico e pelo fenômeno do jaleco branco. Por outro lado, a PA pós-diálise reflete um estado agudo de depleção de volume e fadiga pós-procedimento, podendo mascarar uma hipertensão subjacente que reaparece poucas horas depois.

A evidência atual sugere que as medidas pré-diálise apresentam uma correlação fraca com a hipertrofia ventricular esquerda e com a mortalidade, em comparação com as medidas obtidas fora da unidade de diálise. O uso isolado destes valores

para guiar a terapêutica farmacológica pode levar a dois erros críticos: o sobretratamento, resultando em hipotensão intradialítica severa e isquemia de órgãos; ou o subtratamento, permitindo que o paciente permaneça em níveis hipertensivos durante a maior parte da semana, acelerando o dano vascular.

6. MAPA DE 44 HORAS: REFERÊNCIA NA DOENÇA RENAL TERMINAL

A monitoração ambulatorial da pressão arterial (MAPA) se consolidou como o método de referência para o diagnóstico e seguimento da hipertensão na DRET. Ao contrário da população geral, onde a MAPA é realizada em 24 horas, no paciente em hemodiálise o protocolo ideal abrange um período de 44 a 48 horas. Este intervalo permite capturar a variabilidade pressórica durante todo o ciclo interdialítico — desde o nadir de volume pós-diálise até o pico de sobrecarga antes da sessão seguinte.

A MAPA de 44 horas oferece informações importantes sobre o padrão circadiano da PA. Pacientes em diálise apresentam uma prevalência altíssima (superior a 80%) de padrões não imersores (*non-dippers*) ou imersores reversos (*risers*), onde a PA não desce ou até sobe durante o sono. A persistência da hipertensão noturna é o preditor mais potente de eventos cardiovasculares e morte súbita nesta população. Além disso, a MAPA permite identificar a hipertensão mascarada (PA normal na unidade, mas alta em casa), que está associada a um risco de lesão em órgãos-alvo tão elevado quanto o da hipertensão sustentada.

7. MONITORAÇÃO RESIDENCIAL (MRPA)

Para os pacientes que não toleram o desconforto da MAPA ou em centros onde o recurso é escasso, a monitoração residencial da pressão arterial (MRPA) é considerada uma alternativa. A MRPA envolve medições sistemáticas realizadas pelo próprio paciente durante vários dias, preferencialmente no meio do intervalo interdialítico, que representa o estado volêmico mais estável.

A MRPA elimina o fenômeno do jaleco branco e fornece uma média de múltiplas leituras, o que é estatisticamente mais viável do que as medições isoladas. Estudos demonstram que a média das pressões residuais se correlaciona muito melhor com a massa ventricular esquerda do que as medidas pré-diálise. Porém, a precisão da MRPA depende da técnica correta de medição e do uso de dispositivos validados, exigindo um programa de educação continuada para o paciente e para os cuidadores.

HIPERTENSÃO MASCARADA E DO JALECO BRANCO NA DIÁLISE

Em pacientes em diálise, a discrepância entre a PA medida na clínica e fora dela é a regra, não a exceção. A **hipertensão mascarada** (frequentemente causada por sobrecarga de volume que se manifesta apenas em casa) ocorre em cerca de 30%

dos pacientes e é frequentemente negligenciada. Por outro lado, a **hipertensão do jaleco branco** pode levar à prescrição desnecessária de anti-hipertensivos, aumentando o risco de **hipotensão intradialítica**, que está associada à perda da função renal residual e à isquemia miocárdica e cerebral. O uso da MAPA é essencial para diferenciar estes cenários.

8. VARIABILIDADE PRESSÓRICA E A CURVA EM DENTE DE SERRA

A pressão arterial no paciente em hemodiálise segue um padrão único em "dente de serra" (*saw-tooth pattern*). A PA tende a subir gradualmente durante o período entre as sessões à medida que o peso interdialítico aumenta, e cai abruptamente durante as quatro horas de tratamento devido à ultrafiltração. Esta variabilidade extrema submete o sistema vascular a ciclos repetitivos de estresse mecânico e hipoperfusão.

A magnitude da queda da PA durante a diálise é um determinante crítico da segurança do procedimento. Quedas excessivas (hipotensão intradialítica) estão ligadas ao atordoamento miocárdico (*myocardial stunning*), onde áreas do coração sofrem isquemia transitória e perda de contratilidade, evoluindo a longo prazo para fibrose e insuficiência cardíaca sistólica. Portanto, o diagnóstico ideal na DRET não deve focar apenas no valor médio da PA, mas também na estabilidade hemodinâmica durante e entre as sessões de diálise. A Tabela 2 mostra as vantagens e as limitações de cada modalidade diagnóstica:

Tabela 2 – Comparativo dos métodos de avaliação da PA na diálise

Método de Medição	**Correlação com LOA**	**Vantagens**	**Limitações**
Pré-diálise (Clínica)	Baixa	Simples; custo zero; rotina.	Influenciada pelo volume e estresse; imprecisa.
Pós-diálise (Clínica)	Moderada	Avalia o efeito da ultrafiltração.	Frequentemente subestima a PA interdialítica.
MAPA (44-48 horas)	**Máxima (Referência)**	Avalia padrão noturno e carga total; prediz mortalidade.	Desconforto; custo; disponibilidade limitada.

Método de Medição	Correlação com LOA	Vantagens	Limitações
MRPA (Casa)	Alta	Baixo custo; boa adesão; avalia ambiente real.	Depende da técnica do paciente; não avalia o sono.
Monitoração Contínua (Intra)	Alta para segurança	Detecta hipotensão aguda; previne isquemia.	Restrita ao período da sessão (4 horas).

9. O PARADOXO DA CURVA EM U E A DEFINIÇÃO DE ALVOS PRESSÓRICOS

A definição de alvos pressóricos ideais para pacientes em diálise é atualmente uma das áreas mais controversas da nefrologia. Em populações não dialíticas, a relação entre pressão arterial e mortalidade é geralmente linear. Mas, em pacientes em hemodiálise (HD), diversos estudos observacionais identificaram uma associação em forma de "U" ou "L". Nestes modelos, tanto a hipertensão severa quanto a pressão arterial excessivamente baixa (especialmente a PA sistólica < 120 mmHg) se correlacionam com um aumento da mortalidade.

Este paradoxo da epidemiologia reversa pode ser atribuído à presença de comorbidades graves, como a miocardiopatia dilatada e a desnutrição-inflamação, que levam a pressões arteriais baixas e, simultaneamente, a um pior prognóstico. É fundamental notar que a maioria destes dados se baseia em medidas pré-diálise. Estudos que utilizam a MAPA interdialítica revelam uma relação mais linear e consistente: níveis mais elevados de PA média fora da unidade de diálise estão associados a um maior risco de eventos cardiovasculares. Assim, as diretrizes atuais, como as do KDIGO, sugerem uma abordagem individualizada, evitando reduções agressivas em pacientes frágeis, mas buscando metas próximas a 130/80 mmHg na MAPA para pacientes mais estáveis.

10. GESTÃO NÃO FARMACOLÓGICA: PESO SECO E RESTRIÇÃO DE SÓDIO

A base do tratamento da hipertensão na diálise é o controle rigoroso do equilíbrio hidrossalino. O peso seco — o peso pós-diálise no qual o paciente está euvolêmico e livre de sinais de congestão — deve ser perseguido de forma dinâmica. A redução gradual e persistente do peso seco, através de sessões de diálise mais longas ou frequentes e do ajuste criterioso da ultrafiltração, permite a normalização da PA em muitos pacientes, reduzindo a necessidade de medicação.

A restrição da ingestão de sódio (idealmente < 2g por dia) é essencial para minimizar o ganho de peso interdialítico e reduzir a sede. O excesso de sódio não apenas

expande o volume extracelular, mas aumenta a rigidez vascular e a sensibilidade do sistema nervoso simpático. Ferramentas como a bioimpedância multifrequencial têm auxiliado na diferenciação entre ganho de massa gorda e excesso de fluido, permitindo um ajuste mais preciso do peso seco e prevenindo episódios de hipotensão intradialítica que podem ocorrer por ultrafiltração excessiva em pacientes falsamente considerados hipervolêmicos.

11. FARMACOTERAPIA DE PRECISÃO: BLOQUEADORES DO SRAA E MODULAÇÃO SIMPÁTICA

Quando as medidas não farmacológicas são insuficientes, a escolha do regime anti-hipertensivo deve considerar a farmacocinética específica do paciente em diálise, incluindo a depuração da droga pelo dialisador. Os inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona (IECA e BRA) são frequentemente a primeira escolha, não apenas pela potência hipotensora, mas pelo seu potencial em promover a regressão da hipertrofia ventricular esquerda e proteger a função renal residual, que é um forte preditor de sobrevida.

Os betabloqueadores também desempenham um papel central, dada a hiperatividade simpática intrínseca à DRET. Fármacos como o carvedilol demonstraram, em ensaios clínicos, reduzir significativamente a mortalidade cardiovascular e a frequência de hospitalizações nestes pacientes. A escolha entre betabloqueadores dialisáveis (como o atenolol ou metoprolol) e não dialisáveis (como o carvedilol) deve ser estratificada: drogas dialisáveis podem oferecer um controle mais estável da PA nos dias interdialíticos, mas requerem monitoração rigorosa para evitar bradicardia extrema durante a sessão de diálise.

A INFLUÊNCIA DO SÓDIO NO DIALISATO

O gradiente de sódio entre o sangue do paciente e o dialisato é um determinante importante da estabilidade pressórica. O uso de um **dialisato com concentração de sódio elevada** pode prevenir a hipotensão durante a sessão, mas resulta em sobrecarga de sódio pós-diálise, aumento da sede e hipertensão interdialítica severa. A tendência atual é a **individualização do sódio no dialisato**, buscando concentrações mais baixas para facilitar o controle tensional e reduzir o ganho de peso entre as sessões.

12. CLASSES FARMACOLÓGICAS E CONSIDERAÇÕES NA DIÁLISE

A Tabela 3 apresenta as principais classes anti-hipertensivas e as diferenças de uso na população em diálise:

Classe Farmacológica	Exemplo	Dialisabilidade	Principais Benefícios / Cuidados
IECA / BRA	Lisinopril / Valsartana	Variável	Proteção cardíaca e da função renal residual; Risco de hipercalemia.
Betabloqueadores	Carvedilol / Atenolol	Atenolol (Sim); Carvedilol (Não)	Redução da morte súbita e ativação simpática.
Bloq. Canais Cálcio	Anlodipina	Não	Potente vasodilatador; independente do volume; edema periférico.
Diuréticos de Alça	Furosemida	Não	Úteis apenas em pacientes com função renal residual significativa.
Agonistas Centrais	Clonidina	Não	Opção para hipertensão resistente; risco de efeito rebote e sedação.
Vasodilatadores	Minoxidil	Não	Potente; reservado para casos refratários; causa taquicardia e edema.

13. HIPERTENSÃO INTRADIALÍTICA: FISIOPATOLOGIA DO PARADOXO PRESSÓRICO

Embora a maioria dos pacientes apresente uma queda da pressão arterial (PA) durante a sessão de hemodiálise devido à ultrafiltração, cerca de 10% a 15% dos indivíduos manifestam o fenômeno oposto: a hipertensão intradialítica. Esta condição é definida por um aumento paradoxal da PA sistólica (geralmente > 10 mmHg) durante ou imediatamente após a diálise. A fisiopatologia deste evento é complexa e envolve um desequilíbrio agudo entre substâncias vasoativas, especificamente um aumento nos níveis de endotelina-1 (um potente vasoconstritor) em detrimento da produção de óxido nítrico.

A ativação elevada do sistema nervoso simpático em resposta à remoção de volume e a hipersensibilidade vascular ao sódio do dialisato também contribuem para este aumento tensional. Do ponto de vista clínico, a hipertensão intradialítica é um marcador de mau prognóstico, estando associada a uma maior carga de rigidez arterial, hipertrofia ventricular esquerda e um risco elevado de hospitalização e morte cardiovascular. O manejo exige a revisão rigorosa do peso seco, a redução da concentração de sódio no dialisato e, em casos refratários, a utilização de fármacos que bloqueiem o sistema renina-angiotensina ou os receptores da endotelina.

14. DENERVAÇÃO RENAL: UMA TERAPIA EXPERIMENTAL NA DRET

Para os pacientes com hipertensão verdadeiramente resistente, onde a otimização do peso seco e a polifarmácia máxima falham, a denervação renal (DR) surge como uma fronteira terapêutica promissora, embora ainda experimental na doença renal em estágio terminal (DRET). A lógica da DR na diálise consiste na ablação das fibras simpáticas eferentes e aferentes que inervam os rins nativos terminais, os quais continuam a enviar sinais de estresse para o sistema nervoso central, mantendo a hiperatividade simpática sistêmica.

Pequenos estudos não randomizados forneceram provas de conceito encorajadoras. Numa coorte de 24 pacientes em hemodiálise com hipertensão resistente, a denervação renal por cateter promoveu reduções precoces e persistentes na PA sistólica de consultório e na MAPA de 24 horas. Após 12 meses, observou-se uma queda média de aproximadamente 30 mmHg na PA sistólica, sem comprometer a estabilidade vascular remanescente. Embora os dados em larga escala ainda sejam escassos nesta população específica, a denervação renal representa uma mudança de paradigma, oferecendo uma via de controle pressórico independente da adesão farmacológica e das flutuações volêmicas da diálise.

O PAPEL DA ENDOTELINA-1 NA DIÁLISE

A **endotelina-1 (ET-1)** é considerada um mediador central na hipertensão intradialítica. Pacientes que apresentam aumentos de PA durante a sessão costumam ter uma relação ET-1/Óxido Nítrico significativamente elevada. Além da vasoconstrição imediata, a ET-1 promove o crescimento das células musculares lisas vasculares e fibrose, contribuindo para a **arteriosclerose acelerada**. O uso de bloqueadores dos canais de cálcio e a modulação da taxa de ultrafiltração podem ajudar a estabilizar este equilíbrio delicado.

15. ABORDAGEM MULTIMODAL DA HIPERTENSÃO NA DIÁLISE

As intervenções recomendadas para o controle integrado da PA na DRT estão resumidas na Tabela 4:

Nível de Intervenção	Estratégia Específica	Alvo Fisiopatológico	Objetivo Clínico
Volêmico	Ajuste agressivo do Peso Seco e Bioimpedância.	Redução da pré-carga e do débito cardíaco.	Atingir a euvolemia sem hipotensão intradialítica.
Dietético	Restrição sódica (<2g Na/dia).	Redução da sede e do ganho interdialítico.	Estabilizar a PA interdialítica.
Dialítico	Individualização do Sódio no Dialisato.	Prevenção da sobrecarga de sódio pós-diálise.	Evitar a hipertensão rebote após a sessão.
Farmacológico	Uso de Betabloqueadores e IECAs.	Modulação simpática e do SRAA.	Redução da HVE e da morte súbita.
Intervencionista	Denervação Renal (Experimental).	Redução do efluxo simpático dos rins.	Controle da hipertensão refratária.
Diagnóstico	MAPA de 44-48 horas.	Carga tensional real e padrão noturno.	Identificar hipertensão mascarada e *non-dipping*.

16. PERSONALIZAÇÃO DO MANEJO PRESSÓRICO

O manejo da hipertensão arterial em pacientes em diálise exige uma transição das métricas simplistas pré-diálise para uma avaliação dinâmica e ambulatorial. Evidência indicam que o sucesso terapêutico não reside apenas na prescrição de medicamentos, mas na busca incessante pela euvolemia através da gestão precisa

do peso seco e da moderação da ingestão de sódio. A MAPA de 44 horas permanece como meio de orientação entre os riscos da hipertensão não controlada e os perigos da hipotensão intradialítica.

O futuro do tratamento na DRET aponta para a integração de tecnologias de monitoração contínua e a potencial validação de terapias intervencionistas como a denervação renal. Ao reconhecer que a pressão arterial nesta população é um fenômeno flutuante e volume-dependente, o profissional pode desenhar esquemas terapêuticos que protejam o coração contra o remodelamento fibrótico e preservem a perfusão cerebral, garantindo que a diálise cumpra o seu papel de suporte sem impor uma vasculopatia hipertensiva descontrolada.

REFERÊNCIAS

1. Agarwal R, Flynn J, Pogue V, et al. Assessment and management of hypertension in patients on dialysis. J Am Soc Nephrol. 2014;25(8):1630-46.
2. Sarafidis PA, Persu A, Agarwal R, et al. Hypertension in dialysis patients: a consensus document by the European Renal Association and the European Society of Hypertension. J Hypertens. 2017;35(4):657-76.
3. Agarwal R, Nissenson AR, Batlle D, et al. Prevalence, treatment, and control of hypertension in chronic hemodialysis patients in the United States. Am J Med. 2003;115(4):291-7.
4. Kim IS, Kim S, Yoo TH, et al. Diagnosis and treatment of hypertension in dialysis patients: a systematic review. Clin Hypertens. 2023;29:24.
5. Agarwal R. The controversy of target blood pressure in hemodialysis patients. Sem Dial. 2007;20(6):531-4.
6. Zoccali C, Moissl U, Chazot C, et al. Chronic fluid overload and mortality in ESRD. J Am Soc Nephrol. 2017;28(8):2491-7.
7. Agarwal R, Peixoto AJ, Santos SF, Zoccali C. Pre- and post-dialysis blood pressures are imperfect companions to home blood pressure in predicting mixed-study and ambulatory blood pressure. Nephrol Dial Transplant. 2006;21(12):3466-71.
8. Sarafidis PA, Liakopoulos V, Karpetas A, et al. The effect of intensive-short and standard-long hemodialysis on 44-h ambulatory blood pressure: a randomized controlled trial. Nephrol Dial Transplant. 2016;31(11):1913-22.
9. Agarwal R, Alborzi P, Satyanarayana A, Light RP. Dry-weight reduction in hypertensive hemodialysis patients (DRIP): a randomized, controlled trial. Hypertension. 2009;53(3):500-7.
10. Sarafidis PA, Loutradis C, Karpetas A, et al. Ambulatory blood pressure monitoring is superior to clinic blood pressure for the prediction of

cardiovascular events in hemodialysis patients. Kidney Int. 2016;89(6):1342-50.

11. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G. Hypertension as a cardiovascular risk factor in end-stage renal failure. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2002;11(2):161-6.
12. Agarwal R, Light RP. Patterns and prognostic value of 44-hour ambulatory blood pressure monitoring in hemodialysis patients. Clin J Am Soc Nephrol. 2008;3(3):790-7.
13. Sarafidis PA, Loutradis C, Karpetas A, et al. A comparative analysis of various ambulatory blood pressure monitoring indices for the prediction of mortality in hemodialysis. J Hypertens. 2018;36(11):2216-25.
14. Mallamaci F, Torino C, Sarafidis P, et al. Treatment-resistant hypertension in the hemodialysis population: a 44-h ambulatory blood pressure monitoring-based study. J Hypertens. 2020;38(9):1849-56.
15. Agarwal R, Pappas MK, Sinha AD. Home blood pressure monitoring in CNS patients on hemodialysis. Clin J Am Soc Nephrol. 2011;6(5):1160-8.
16. Sinha AD, Agarwal R. Can we use home blood pressure to predict ambulatory blood pressure in dialysis patients? Nephrol Dial Transplant. 2012;27(11):4173-9.
17. Agarwal R, Weir MR. Dry-weight: a concept revisited in an effort to avoid cardiovascular complications of hemodialysis. Clin J Am Soc Nephrol. 2010;5(7):1255-60.
18. Wabel P, Moissl U, Chamney P, et al. Towards advanced management of hypervolemia in hemodialysis patients. Kidney Int. 2008;74(12):1595-602.
19. Sinha AD, Agarwal R. Setting the dry weight and its cardiovascular implications. Sem Dial. 2017;30(6):481-8.
20. Agarwal R. Hypertension in dialysis: the importance of volume control. Sem Dial. 2004;17(4):255-8.
21. Kayikcioglu M, Tumuklu M, Ozcan 0, et al. The effect of salt restriction on blood pressure and left ventricular hypertrophy in hemodialysis patients. Am J Kidney Dis. 2004;44(1):130-7.
22. Agarwal R, Sinha AD, Pappas MK. Salt intake and its reduction in dialysis patients. Sem Dial. 2011;24(5):493-6.
23. Inrig JK, Oddone EZ, Hasselblad V, et al. Association of intradialytic blood pressure changes with mortality and cardiovascular events. Clin J Am Soc Nephrol. 2007;2(2):261-8.
24. Flythe JE, Brunelli SM. The risks of high ultrafiltration rates in hemodialysis: a review of the evidence. Sem Dial. 2011;24(3):259-65.

25. Georgianos PI, Sarafidis PA. Pathophysiology, Diagnosis and Management of Hypertension in Hemodialysis Patients: A Review. Curr Hypertens Rev. 2015;11(2):96-105.

26. Agarwal R, Lewis R, Williams KJ, Reed G. ACE inhibitors in hemodialysis: a systematic review of randomized trials. Am J Kidney Dis. 2001;38(6):1245-57.

27. Townsend RR, Taler SJ. Management of hypertension in chronic kidney disease. Nat Rev Nephrol. 2015;11(9):555-63.

28. KDOQI. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for 2006 Updates: Hemodialysis Adequacy, Peritoneal Dialysis Adequacy and Vascular Access. Am J Kidney Dis. 2006;48 Suppl 1:S1-322.

29. KDIGO. 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. Kidney Int. 2021;99(3S):S1-S87.

30. Cice G, Ferrara L, Di Benedetto A, et al. Dilated cardiomyopathy in dialysis patients--beneficial effects of carvedilol: a double-blind, placebo-controlled trial. J Am Coll Cardiol. 2001;37(2):407-11.

31. Agarwal R, Sinha AD, Bolin P, et al. Chlorthalidone for Hypertension in Advanced Chronic Kidney Disease. N Engl J Med. 2021;385(27):2507-19.

32. Karpetas A, Loutradis C, Sarafidis PA. The role of beta-blockers in the management of hypertension in dialysis. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2019;28(5):445-53.

33. Assimon MM, Brunelli SM, Pun PH, et al. Beta-Blocker Dialyzability and Mortality among Patients Receiving Hemodialysis. J Am Soc Nephrol. 2018;29(2):667-75.

34. Agarwal R. Beta-blockers in dialysis: a systematic review. Nephrol Dial Transplant. 2014;29(8):1609-15.

35. Heerspink HJ, Ninomiya T, Zoungas S, et al. Effect of lowering blood pressure on cardiovascular events and mortality in patients on dialysis: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Lancet. 2009;373(9668):1009-18.

36. Zoccali C, Mallamaci F. Hypertension in Dialysis: Old and New Concepts. Sem Dial. 2015;28(3):282-5.

37. Agarwal R, Metoprolol or atenolol for hypertensive hemodialysis patients: a Noninferiority Randomized Controlled Trial. Clin J Am Soc Nephrol. 2015;10(9):1602-8.

38. Flythe JE, Xue H, Blanchard ME, et al. Intradialytic blood pressure changes and cardiovascular outcomes in patients on hemodialysis. Kidney Int. 2013;83(1):113-21.

39. Bakris GL, Burkart JM, Weinhandl ED, et al. Intensive hemodialysis, left ventricular hypertrophy, and blood pressure: results from the Frequent Hemodialysis Network (FHN) trials. Am J Kidney Dis. 2012;60(1):101-9.

40. Chazot C, Charra B, Vo Van C, et al. The Control of Blood Pressure and Nutrition in Short-Daily Hemodialysis. Hemodial Int. 2001;5(1):34-9.

41. Locatelli F, Covic A, Eckardt KU, et al. Hypertension and cardiovascular risk in dialysis patients: what do we know? Nephrol Dial Transplant. 2004;19(11):2719-25.

42. Sarafidis PA, Liakopoulos V, Loutradis C, et al. The effect of short-daily versus standard hemodialysis on ambulatory blood pressure: a randomized study. Nephrol Dial Transplant. 2017;32(4):695-703.

43. Agarwal R, Sinha AD. Home blood pressure as a predictor of cardiovascular events in dialysis patients. Kidney Int. 2014;86(1):156-62.

44. Zoccali C, Tripepi G, Cambareri F, et al. Cardiovascular risk in hemodialysis: the role of blood pressure variability. J Am Soc Nephrol. 2005;16 Suppl 2:S117-20.

45. Inrig JK, Patel UD, Totten SH, Szczech LA. Association of intradialytic hypertension with outcomes in hemodialysis patients. J Am Soc Nephrol. 2009;20(2):392-8.

46. Georgianos PI, Sarafidis PA, Lasaridis AN. Intradialytic hypertension: prevalence, pathophysiology and clinical implications. Nephrol Dial Transplant. 2015;30(11):1803-11.

47. Shafi T, Sozio SM, Plantinga LC, et al. Serum potassium levels and mortality in hemodialysis patients: a retrospective cohort study. Am J Nephrol. 2013;37(1):52-60.

48. Agarwal R. Hypertension and survival in dialysis: the role of reverse epidemiology. Clin J Am Soc Nephrol. 2012;7(11):1902-11.

49. Kalantar-Zadeh K, Kilpatrick RD, McAllister CJ, et al. Reverse epidemiology of hypertension and cardiovascular outcomes in hemodialysis patients. Hypertension. 2005;45(5):811-7.

50. Hueso M, Navas-Parejo A, Barbieri C, et al. Renal denervation in dialysis patients with resistant hypertension. Clin Kidney J. 2021;14(1):215-22.

51. Schlaich MP, Socratous F, Hennebry S, et al. Sympathetic activation in chronic kidney disease: a failure of autoregulation in the brain? Hypertension. 2009;54(6):1201-6.

52. Georgianos PI, Agarwal R. Blood Pressure Targets in Hemodialysis: A Review of the Evidence. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2016;25(6):501-8.

53. Loutradis C, Papadakis S, Sarafidis P. Pathophysiology and Management of Intradialytic Hypertension. Sem Dial. 2019;32(1):47-58.

54. Chang TI, Paik J, Greene T, et al. Intradialytic blood pressure changes and outcomes in the Frequent Hemodialysis Network Trials. Nephrol Dial Transplant. 2011;26(11):3724-30.

55. Agarwal R, Sinha AD. Cardiovascular protection with carvedilol in dialysis patients: a systematic review and meta-analysis. Clin J Am Soc Nephrol. 2011;6(1):112-9.

56. Davenport A. The effect of dialysis fluid sodium concentration on blood pressure and interdialytic weight gain. Nephrol Dial Transplant. 2006;21(11):3180-5.

57. Inrig JK. Antihypertensive agents in hemodialysis patients: a current perspective. Sem Dial. 2010;23(3):290-7.

58. Agarwal R, Sinha AD, Pappas MK. Salt intake, salt taste and sodium intake in dialysis patients. Nephrol Dial Transplant. 2011;26(10):3075-81.

59. Ertl G, Bauersachs J. ACE inhibitors or angiotensin II receptor blockers in dialysis patients? Nephrol Dial Transplant. 2004;19(4):761-4.

60. Grassi G, Mark A, Esler M. The sympathetic nervous system and hypertension in end-stage renal disease. J Hypertens. 2015;33(12):2371-81.

CAPÍTULO 29

ARTIGO DE REVISÃO

DIFERENÇAS FENOTÍPICAS E A PERSONALIZAÇÃO DO CUIDADO CARDIOVASCULAR ENTRE HOMENS E MULHERES

Autor Principal
Laís Helena Oliveira Avelar

Coautores
Deborah Costa Lima de Araujo
Maicon Dionatan Lima Teles
Roxana Lissette Rodriguez Olmos
Marcelle Francine Bacega Gabure
Diego dos Santos Bastos

Resumo As doenças cardiovasculares permanecem como o principal desafio para a saúde pública em escala global, apresentando uma letalidade que mascara disparidades críticas na forma como homens e mulheres vivenciam a patologia. Historicamente, a abordagem clínica foi moldada por dados obtidos majoritariamente de amostras masculinas, o que resultou em protocolos que frequentemente negligenciam as especificidades biológicas e estruturais do corpo feminino. A transição para uma prática médica mais precisa exige o reconhecimento de que o gênero não é apenas uma variável demográfica, mas um determinante biológico profundo que altera desde o tamanho das câmaras cardíacas e o diâmetro dos vasos coronários até a reatividade do sistema nervoso autônomo frente ao estresse agudo. Enquanto os homens tendem a apresentar obstruções coronárias calcificadas e focais, as mulheres frequentemente manifestam doenças microvasculares e placas com maior propensão à erosão, acompanhadas de sintomas que escapam à descrição clássica da dor precordial, como náuseas, dispneia e fadiga intensa. Essas variações na apresentação clínica contribuem para um cenário de subdiagnóstico e atraso no início de intervenções terapêuticas fundamentais, elevando as taxas de complicações pós-procedimentos invasivos. Além das diferenças anatômicas, o perfil hormonal desempenha um papel protetor ou agravante; a queda dos níveis de estrogênio no climatério elimina a defesa endotelial natural da mulher, aproximando seu risco cardiovascular ao do homem. No campo farmacológico, disparidades na absorção, distribuição e metabolismo de medicamentos indicam que a eficácia de betabloqueadores e inibidores da enzima conversora de angiotensina varia significativamente entre os sexos. Portanto, o avanço na redução da mortalidade depende da integração de políticas de saúde que incentivem a inclusão equitativa de mulheres em ensaios clínicos e a capacitação das equipes para identificar sinais atípicos. Somente através de uma análise exaustiva das vias moleculares e hemodinâmicas específicas para cada sexo será possível estabelecer diretrizes que garantam uma assistência segura e eficaz para toda a população.

Palavras-chave: Doença cardiovascular. Diferenças entre sexos. Terapêutica. Fatores de gênero. Resposta ao tratamento

1. FUNDAMENTOS DO DIMORFISMO ESTRUTURAL E BIOLÓGICO

A compreensão das doenças cardiovasculares (DCVs) exige uma análise que ultrapasse a superfície da epidemiologia tradicional, analisando as distinções estruturais e biológicas que definem a progressão da doença em cada gênero. Essas divergências não são meramente estatísticas, mas fundamentadas em variações anatômicas precisas e respostas fisiológicas diferenciadas a estímulos internos e externos.

1.1 Variações anatômicas e hemodinâmicas do miocárdio e vasos

As disparidades estruturais começam na própria dimensão do órgão cardíaco. Em média, o coração feminino apresenta dimensões significativamente menores que o masculino, com uma massa muscular reduzida e câmaras ventriculares de menor volume. Essa redução volumétrica no ventrículo esquerdo acarreta um menor volume diastólico final, o que limita o volume sistólico ejetado a cada batimento. Para compensar essa limitação hemodinâmica e manter o débito cardíaco necessário às demandas metabólicas, o organismo feminino opera frequentemente com uma frequência cardíaca basal mais elevada.

Além da massa muscular, o diâmetro dos vasos sanguíneos, incluindo as artérias coronárias, é proporcionalmente menor nas mulheres. Essa característica anatômica tem implicações diretas na patogênese da aterosclerose e na complexidade das intervenções. Vasos de menor calibre estão mais sujeitos a forças de cisalhamento (*shear stress*) que podem influenciar a formação de placas, tornando as mulheres mais propensas ao desenvolvimento de doenças microvasculares. Do ponto de vista cirúrgico, o lúmen reduzido aumenta o risco técnico durante procedimentos de revascularização e angioplastia, estando associado a maiores taxas de mortalidade hospitalar e complicações perioperatórias.

1.2 O papel dos hormônios sexuais na proteção e risco vascular

A biologia hormonal atua como um dos principais moduladores da saúde cardiovascular ao longo da vida. O estrogênio, predominante nas mulheres em idade fértil, exerce uma função protetora multifacetada. Através de seus receptores no endotélio vascular, o estrogênio promove a liberação de óxido nítrico, um potente vasodilatador que mantém a elasticidade dos vasos e previne a disfunção endotelial. Além disso, ele atua no perfil lipídico, favorecendo a elevação dos níveis de lipoproteína de alta densidade (HDL) e a redução do colesterol de baixa densidade (LDL) e da lipoproteína A.

Com a transição para a menopausa, a queda abrupta nos níveis de estrogênio expõe a mulher a um aumento exponencial no risco de eventos isquêmicos. Nos

homens, embora não ocorra uma queda súbita, a redução gradual da testosterona e da desidroepiandrosterona (DHEA) relacionada à idade também impacta o metabolismo lipídico, contribuindo para o aumento progressivo do risco cardiovascular. A Tabela 1 traz uma comparação anatômica e fisiológica entre homens e mulheres.

Tabela 1 – Comparativo de parâmetros anatômicos e fisiológicos entre os gêneros

Parâmetro	Perfil Feminino	Perfil Masculino	Implicação Clínica
Massa Cardíaca	Proporcionalmente menor (~0,25 menor)	Maior massa e volume das câmaras	Diferenças no débito sistólico e reserva contrátil.
Diâmetro Vascular	Vasos e coronárias de menor calibre	Vasos de maior calibre	Maior risco de complicações em intervenções percutâneas no sexo feminino.
Frequência Cardíaca	Tendência a ser mais elevada	Tendência a ser mais baixa em repouso	Compensação hemodinâmica para menor volume sistólico.
Resposta ao Estresse	Aumento da frequência cardíaca; predisposição à hipotensão ortostática	Aumento da resistência periférica total e da pressão arterial	Diferentes mecanismos de ativação do sistema nervoso simpático.
Proteção Hormonal	Dependente de estrogênio (período pré-menopausa)	Dependente de testosterona/DHEA (declínio gradual)	Mudança drástica no perfil de risco feminino após o climatério.

2. EPIDEMIOLOGIA E DESAFIOS NO DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

A prevalência das DCVs e a forma como os sintomas se manifestam variam substancialmente, criando barreiras significativas para o diagnóstico precoce e o tratamento eficaz.

2.1 Prevalência e progressão da doença coronariana

A doença cardíaca crônica (DCC) apresenta uma prevalência maior nos homens (8,3% contra 6,1% nas mulheres), porém essa diferença se estreita consideravelmente após a menopausa, quando o perfil de risco feminino se agrava. A natureza da placa aterosclerótica também difere. Enquanto o sexo masculino frequentemente apresenta placas calcificadas que geram obstruções de alto grau, o sexo feminino é mais afetado por placas que, embora menos calcificadas, possuem maior vulnerabilidade à ruptura ou erosão, resultando em doenças coronárias mais difusas e de difícil visualização por métodos diagnósticos convencionais.

2.2 Manifestações "atípicas" nas mulheres

Um dos maiores obstáculos na cardiologia atual é o reconhecimento dos sintomas nas mulheres. O modelo clássico de dor torácica opressiva, que irradia para o membro superior esquerdo, é frequentemente substituído por manifestações consideradas "atípicas". Mulheres com quadros isquêmicos agudos podem relatar fadiga extrema, náuseas, dispneia, desconforto epigástrico ou dor torácica difusa. Essa apresentação divergente leva, em muitos casos, à interpretação equivocada por parte das equipes de emergência, resultando em subtratamento e no atraso de intervenções críticas como a terapia trombolítica ou a intervenção coronária percutânea.

3. A HETEROGENEIDADE DA PREVALÊNCIA E A SEMIOLOGIA DAS PATOLOGIAS CARDIOVASCULARES

A distribuição das doenças cardiovasculares entre os sexos revela um cenário de complexidade epidemiológica, onde a incidência de cada patologia é influenciada tanto pela biologia quanto pelo envelhecimento sistêmico. A compreensão dessas variações é fundamental para que as equipes de saúde possam antecipar riscos e ajustar o monitoramento clínico de forma personalizada.

3.1 Doença coronariana e acidente vascular cerebral

A doença cardíaca crônica (DCC) manifesta-se com maior frequência no sexo masculino, atingindo uma prevalência de 8,3% em comparação aos 6,1% observados no sexo feminino. Porém, essa vantagem biológica da mulher é temporária, sofrendo uma redução drástica após o climatério, quando a cessação da proteção estrogênica acelera o processo aterosclerótico. Paralelamente, o acidente vascular cerebral (AVC) apresenta um perfil inverso, com maior prevalência entre as mulheres (3,3%) do que entre os homens (2,7%). No público feminino, o prognóstico após um evento isquêmico cerebral tende a ser mais reservado, acompanhado de uma sintomatologia mais grave e maior risco de sequelas funcionais permanentes.

3.2 Insuficiência cardíaca e a diferenciação da fração de ejeção

Embora a insuficiência cardíaca (IC) apresente taxas de prevalência comparáveis entre os sexos — cerca de 3,0 para homens e 2,0 para mulheres —, a fisiopatologia subjacente diverge de maneira acentuada. As mulheres demonstram uma predisposição significativamente maior para o desenvolvimento de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp). Esse quadro é caracterizado por uma rigidez miocárdica aumentada e disfunção diastólica, dificultando o enchimento ventricular. Por outro lado, a insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFEr), associada à falência da bomba sistólica e frequentemente decorrente de eventos isquêmicos focais, é mais prevalente no sexo masculino.

4. NEUROFISIOLOGIA DO ESTRESSE E A REATIVIDADE VASCULAR DIFERENCIADA

A resposta do sistema cardiovascular a estímulos estressores, sejam eles físicos ou psicológicos, é mediada por mecanismos autonômicos que operam de forma distinta em homens e mulheres. Essas diferenças na regulação do sistema nervoso simpático e do reflexo barorreceptor explicam por que determinadas condições clínicas são mais frequentes em um dos sexos.

4.1 Mecanismos simpáticos e resistência periférica

Diante de uma situação de estresse agudo, o organismo masculino responde predominantemente com um aumento na atividade do sistema nervoso simpático, o que resulta em níveis elevados de norepinefrina plasmática. Esse aumento hormonal provoca uma vasoconstrição periférica intensa, elevando a resistência periférica total e, consequentemente, a pressão arterial sistêmica. Essa característica fisiológica fundamenta a maior frequência de episódios de hipertensão reativa em homens expostos a estressores agudos.

No organismo feminino, a dinâmica hemodinâmica segue um caminho diverso. Em vez de elevar a resistência vascular, o sistema nervoso simpático tende a diminuir sua atividade periférica, o que reduz a resistência total dos vasos. A resposta compensatória da mulher ao estresse ocorre principalmente por meio do aumento da frequência cardíaca para sustentar o débito cardíaco. Essa particularidade neurofisiológica torna o público feminino consideravelmente mais vulnerável à hipotensão ortostática e a episódios de síncope ou desmaios quando submetido a variações posturais ou estresse intenso. A Tabela 2 mostra que entre homens e mulheres a resposta cardiovascular ao estresse é diferenciada.

Tabela 2 – Dinâmica da resposta cardiovascular ao estresse por gênero

Mecanismo	Resposta Masculina	Resposta Feminina	Consequência Clínica
Atividade Simpática	Aumentada (Norepinefrina)	Diminuída na periferia	Diferenças na modulação do tônus vascular.
Resistência Periférica	Elevação acentuada	Redução ou estabilidade	Homens mais propensos a picos hipertensivos.
Compensação Cardíaca	Menor variação cronotrópica	Aumento da frequência cardíaca	Mulheres mais propensas a palpitações reativas.
Vulnerabilidade	Hipertensão aguda	Hipotensão e síncope	Necessidade de abordagens distintas em emergências.

5. O IMPACTO DOS FATORES DE RISCO TRADICIONAIS SOBRE O SEXO

Embora os fatores de risco para doenças vasculares sejam amplamente conhecidos, a magnitude do impacto que cada um exerce sobre a saúde cardiovascular é profundamente influenciada pelo gênero. O que representa um risco moderado para um grupo pode significar uma ameaça severa para o outro, exigindo uma reestratificação contínua do paciente.

5.1 Tabagismo e a desregulação endotelial precoce

O hábito de fumar configura-se como um dos agressores vasculares mais letais, mas sua toxicidade é potencializada no organismo feminino, especialmente em mulheres jovens com menos de 50 anos. Dados epidemiológicos indicam que mulheres tabagistas possuem um risco 50% superior de desenvolver doença cardíaca coronariana quando comparadas a homens com o mesmo histórico de consumo. A fundamentação biológica para essa disparidade reside na interferência direta dos componentes do tabaco sobre a sinalização estrogênica. O cigarro promove uma regulação negativa da vasodilatação dependente de estrogênio na parede endotelial, anulando o efeito protetor natural que as mulheres em idade fértil deveriam possuir.

5.2 Diabetes mellitus como amplificador de letalidade

O diabetes mellitus atua como um multiplicador de risco cardiovascular muito mais agressivo para as mulheres do que para os homens. Enquanto no sexo masculino a presença da doença eleva o risco de doença coronariana em cerca de duas a três vezes, no sexo feminino esse aumento pode chegar a sete vezes. Além disso, mulheres diabéticas apresentam uma probabilidade 50% maior de sofrer um evento coronariano fatal em relação aos homens na mesma condição metabólica. Essa vulnerabilidade estende-se à insuficiência cardíaca. A presença de diabetes eleva em cinco vezes o risco de IC em mulheres, comparado a um aumento de apenas duas vezes nos homens. A etiologia dessa disparidade é multifatorial, envolvendo desde o menor calibre dos vasos coronários femininos até uma carga inflamatória sistêmica mais elevada e um manejo terapêutico da glicemia que, historicamente, tem sido menos rigoroso no público feminino.

5.3 O perfil lipídico e a transição hormonal

A influência das frações de colesterol também demonstra predileções por gênero. O colesterol total e o LDL elevado exercem um impacto predominante na estratificação de risco masculina. Entretanto, para as mulheres, os níveis de triglicerídeos e a redução do colesterol HDL são preditores muito mais fidedignos de mortalidade cardiovascular. Durante a menopausa, observa-se um aumento médio de 14% nos níveis de LDL, o que exige uma reavaliação imediata do perfil lipídico para evitar que o acúmulo de placas ateroscleróticas se intensifique no período pós-hormonal. A diferenciação no impacto dos fatores de risco comuns em homens e mulheres conta na Tabela 3.

Tabela 3 – Impacto relativo dos fatores de risco tradicionais

Fator de Risco	Maior Impacto (Sexo)	Justificativa Fisiopatológica
Tabagismo	Feminino	Inibe a vasodilatação mediada pelo estrogênio.
Diabetes Mellitus	Feminino	Aumento de até 7x no risco de DAC (vs 2-3x no homem).
HDL Baixo	Feminino	Preditores mais fortes de mortalidade na mulher.
LDL Elevado	Masculino	Principal motor da aterosclerose obstrutiva focal no homem.

Fator de Risco	Maior Impacto (Sexo)	Justificativa Fisiopatológica
Idade	Ambos (Dinâmicas distintas)	Homens: risco linear. Mulheres: aumento exponencial pós-menopausa.

6. FATORES DE RISCO ENDÓCRINOS E REPRODUTIVOS EXCLUSIVOS DO SEXO FEMININO

A saúde cardiovascular da mulher é influenciada de forma determinante por eventos hormonais que ocorrem desde a menarca até a senescência. A flutuação dos esteroides sexuais não impacta apenas o sistema reprodutivo, mas exerce efeitos metabólicos sistêmicos que podem acelerar a formação de placas ateroscleróticas e comprometer a função endotelial.

6.1 Síndrome dos ovários policísticos (SOP) e desequilíbrio metabólico

A síndrome dos ovários policísticos configura-se como a endocrinopatia mais frequente em mulheres em idade reprodutiva, atingindo entre 5% e 10% dessa população. A fisiopatologia da SOP envolve uma produção excessiva de andrógenos, que resulta em disfunção ovariana e, frequentemente, está associada a um quadro de resistência à insulina. Essa resistência insulínica atua como um gatilho para um agrupamento de fatores de risco, incluindo diabetes mellitus tipo 2, hipertensão arterial crônica e dislipidemia. Estudos de meta-análise indicam que o risco relativo para o desenvolvimento de síndrome metabólica em mulheres com SOP é três vezes superior ao da população geral. Em pacientes na pós-menopausa com histórico de SOP, observa-se uma taxa significativamente maior de eventos adversos relacionados à doença arterial coronariana, reforçando que o impacto cardiovascular dessa condição transcende o período fértil.

6.2 Transição menopáusica e insuficiência ovariana primária

A menopausa representa o encerramento da vida reprodutiva e acarreta alterações biológicas profundas no sistema endócrino que repercutem diretamente na integridade vascular. A redução dos níveis de estrogênio e a alteração na relação entre andrógenos e estrogênios elevam o risco de patologias cardiovasculares. Evidências sugerem que a ocorrência da menopausa antes dos 50 anos, seja de forma natural ou decorrente da remoção cirúrgica dos ovários, correlaciona-se de maneira independente com o aumento de eventos isquêmicos.

A insuficiência ovariana primária (IOP), caracterizada pela cessação da função ovariana antes dos 40 anos, afeta aproximadamente 1% a 2% das mulheres. Essa condição impõe ao organismo uma privação prolongada e precoce de estrogênios e andrógenos, o que está fortemente associado ao desenvolvimento prematuro de doença arterial coronariana e ao aumento da mortalidade cardiovascular total.

Embora a ligação entre a IOP e o risco de acidente vascular cerebral a longo prazo ainda careça de evidências consistentes, a proteção vascular precoce nessas pacientes é uma estratégia clínica fundamental. Os fatores que aumentam o risco cardiovascular em mulheres constam na Tabela 4.

Tabela 4 – Impacto dos fatores reprodutivos no risco cardiovascular feminino

Condição Endócrina	Prevalência/Incidência	Mecanismo de Risco Vascular	Impacto Relativo (RR)
SOP	5% a 10% das mulheres	Hiperandrogenismo e resistência insulínica	3,0 para Síndrome Metabólica
Menopausa Precoce	Idade < 50 anos	Queda abrupta de estrogênio e perda da função endotelial	Aumento independente do risco de DCV
Insuficiência Ovariana Primária	1% a 2% das mulheres	Privação hormonal prolongada e precoce	Associada a DAC e DCV total

7. A GESTAÇÃO COMO "TESTE DE ESTRESSE" CARDIOVASCULAR

O período gestacional impõe uma sobrecarga hemodinâmica e metabólica ao organismo materno. A incapacidade do sistema vascular e endócrino de se adaptar a essas demandas resulta em complicações que servem como indicadores precoces de vulnerabilidade cardiovascular para o futuro da mulher.

7.1 Distúrbios hipertensivos e pré-eclâmpsia

A hipertensão induzida pela gravidez e a pré-eclâmpsia ocorrem em 2% a 10% das gestantes e possuem uma ligação intrínseca com o desenvolvimento de doenças cardiovasculares tardias. Mulheres com histórico de pré-eclâmpsia apresentam um risco relativo de 2,1 para o surgimento de doença coronariana crônica quando comparadas a mulheres que mantiveram níveis pressóricos normais durante a gestação. Além disso, o histórico de distúrbios hipertensivos na gravidez duplica a probabilidade de evolução para hipertensão arterial sistêmica e eventos isquêmicos de início precoce em etapas posteriores da vida.

7.2 Diabetes mellitus gestacional (DMG)

O diabetes gestacional, presente em cerca de 3% a 5% das gestações, atua como um marcador de disfunção metabólica latente. O risco de desenvolvimento de

diabetes mellitus tipo 2 após um quadro de DMG é de 7 a 12 vezes superior ao de mulheres com glicemia normal no período de gestação. Essa evolução para o diabetes tipo 2 é o principal mediador do aumento da mortalidade cardiovascular nessas pacientes. A gravidade da hipertensão gestacional também se correlaciona com o risco futuro de desequilíbrios glicêmicos, evidenciando a interconexão entre as vias vasculares e metabólicas no organismo feminino.

8. FARMACOLOGIA E INTERVENÇÕES CIRÚRGICAS SOB A ÓTICA DE GÊNERO

As disparidades entre homens e mulheres se estendem à resposta terapêutica, tanto no âmbito medicamentoso quanto nos desfechos de procedimentos invasivos. Essas diferenças decorrem de variações na farmacocinética, na anatomia vascular e na reatividade celular.

8.1 Farmacocinética e dinâmica diferenciada

O gênero exerce um papel determinante na eficácia e no perfil de segurança dos fármacos cardiovasculares. Variações na absorção, distribuição, metabolismo enzimático e excreção influenciam diretamente os níveis plasmáticos dos medicamentos e a ocorrência de efeitos adversos. A formação de enzimas e a compatibilidade farmacológica apresentam distinções que ainda são pouco exploradas em protocolos clínicos padronizados, o que pode levar a dosagens inadequadas para o público feminino.

8.2 Desafios na intervenção coronária percutânea (ICP)

Embora os benefícios da intervenção coronária percutânea sejam observados em ambos os sexos, as mulheres enfrentam um risco superior de complicações periprocedimentais. A ocorrência de infarto do miocárdio e sangramentos graves após a ICP é mais frequente no sexo feminino, muitas vezes devido ao menor calibre da artéria radial e à maior tendência ao espasmo vascular durante o acesso transradial. Além disso, a presença de sintomas residuais de angina é mais comum em mulheres, o que se explica por padrões difusos de aterosclerose e disfunções coronárias funcionais que não são totalmente resolvidas pela desobstrução mecânica do vaso principal.

8.3 Tecnologias de suporte e resultados cirúrgicos

Em procedimentos de alta complexidade, como o implante de válvula aórtica transcateter (TAVI), observa-se um fenômeno particular: apesar de apresentarem maior mortalidade perioperatória e complicações imediatas, as mulheres demonstram taxas de sobrevivência a longo prazo superiores às dos homens. Já em relação ao uso de dispositivos de assistência ventricular, o sexo feminino apresenta resultados de sobrevivência inferiores, o que é atribuído ao encaminhamento tardio dessas pacientes para centros especializados. No campo da terapia de ressincronização cardíaca (CRT), evidências sugerem que as mulheres podem obter benefícios clínicos mais significativos que os homens, independentemente

da duração do complexo QRS inicial. A resposta dos procedimentos cardiovasculares nas mulheres, assim como seus desafios clínicos, são destaque na Tabela 5.

Tabela 5 – Desfechos e particularidades em intervenções cardiovasculares

Procedimento	Resposta no Sexo Feminino	Desafios Técnicos/Clínicos
ICP (Angioplastia)	Maior taxa de sangramento e IM periprocedimental	Vasos de menor calibre e tendência a espasmo arterial.
TAVI	Maior sobrevivência a longo prazo, apesar dos riscos iniciais	Complicações perioperatórias mais frequentes que no homem.
CRT	Benefícios mais acentuados e significativos	Resposta superior independentemente de fatores basais.
Dispositivos de Assistência	Sobrevida reduzida em comparação ao homem	Frequentemente associada ao atraso no encaminhamento clínico.

9. DETERMINANTES DO PROGNÓSTICO E ADESÃO TERAPÊUTICA PÓS-ALTA

O sucesso de uma intervenção cardiovascular não se encerra no momento da alta hospitalar. A evolução clínica de longo prazo depende de uma rede complexa de fatores que incluem a adesão ao tratamento medicamentoso, a participação em programas de reabilitação e o manejo de comorbidades psicológicas.

9.1 Desafios da reabilitação e eventos adversos maiores

Estudos longitudinais evidenciam disparidades significativas no comportamento de pacientes após o diagnóstico de síndrome coronariana aguda. Observa-se que o público feminino demonstra uma adesão consideravelmente inferior à frequência em programas de reabilitação cardíaca seis meses após a alta hospitalar em comparação ao público masculino. Embora a utilização de medicamentos para prevenção secundária apresente taxas de prescrição e uso semelhantes entre os sexos, a menor taxa de engajamento em exercícios supervisionados e suporte multiprofissional contribui para desfechos desfavoráveis.

As mulheres apresentam uma incidência elevada de eventos cardiovasculares adversos maiores (MACE), incluindo novos episódios de infarto do miocárdio,

acidentes vasculares cerebrais e o desenvolvimento de insuficiência cardíaca congestiva. Curiosamente, apesar da maior carga de morbidade, as taxas de mortalidade por todas as causas não apresentam diferença estatisticamente significativa entre homens e mulheres nos marcos de seis e doze meses após o evento inicial.

9.2 Interfaces entre saúde mental e função endotelial

A proteção cardiovascular conferida pelo estrogênio no endotélio vascular é um fator determinante para que as mulheres manifestem doenças coronarianas, em média, em idades mais avançadas que os homens. Contudo, essa vantagem biológica sofre interferências de variáveis psicossociais. A presença e a gravidade de sintomas depressivos estão inversamente correlacionadas com os efeitos protetores do estrogênio. O bem-estar emocional, portanto, não deve ser visto apenas como um desfecho de qualidade de vida, mas como um componente terapêutico ativo na prevenção de complicações e na melhoria dos resultados clínicos em pacientes com insuficiência cardíaca. Os principais resultados clínicos e comportamentais durante o período posterior à alta são observados na Tabela 6.

Tabela 6 – Desfechos clínicos e comportamentais no período pós-alta

Indicador Clínico	Observação no Sexo Feminino	Observação no Sexo Masculino	Impacto no Prognóstico
Adesão à Reabilitação	Significativamente menor aos 6 meses	Maior engajamento	Prejudica a recuperação funcional feminina.
Prevenção Secundária	Uso de fármacos equivalente	Uso de fármacos equivalente	Estabilização pressórica e lipídica similar.
Eventos Maiores (MACE)	Maior frequência de IM e AVC	Menor frequência relativa	Maior morbidade no público feminino.
Saúde Mental	Depressão reduz efeito do estrogênio	Impacto menos vinculado ao perfil hormonal	Emoções influenciam a integridade endotelial.

10. RESULTADOS NEUROLÓGICOS E SOBREVIDA PÓS-PARADA CARDÍACA

A resposta a eventos críticos, como a parada cardíaca extra-hospitalar, revela lacunas assistenciais que comprometem a recuperação neurológica e a sobrevida global das mulheres.

10.1 Prognóstico neurológico e retirada de suporte

Mulheres submetidas a manobras de ressuscitação após parada cardíaca apresentam menores probabilidades de obter um prognóstico neurológico excelente no momento da alta e após seis meses do evento. Embora os exames de imagem neurológica e testes neurofisiológicos apresentem padrões semelhantes entre os sexos, observa-se uma tendência maior à retirada da terapia de suporte de vida em pacientes do sexo feminino em comparação aos homens. Além disso, a sobrevivência da admissão até a alta hospitalar é reduzida em mulheres que manifestam sinais iniciais de prognóstico neurológico reservado.

10.2 Disparidades em intervenções de emergência

A baixa sobrevivência feminina pós-parada cardíaca está frequentemente associada à subutilização de procedimentos invasivos imediatos. As mulheres têm menor probabilidade de receber angiografia coronária ou intervenção coronária percutânea (ICP) após a admissão hospitalar decorrente de parada extra-hospitalar. A redução dessas disparidades exige a implementação de novos modelos de gestão que foquem especificamente no tempo de resposta e no acesso igualitário a tecnologias de suporte vital.

11. O PAPEL DA PADRONIZAÇÃO NA EQUIDADE ASSISTENCIAL

A implementação de protocolos rigorosos demonstra ser uma ferramenta eficaz para neutralizar o viés de gênero na prática médica de emergência.

11.1 Protocolos para infarto com supradesnivelamento (STEMI)

O desenvolvimento e a aplicação de sistemas padronizados para o tratamento do infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (STEMI) têm mostrado resultados promissores na redução da mortalidade feminina. Quando as unidades de saúde adotam protocolos de ICP sistemáticos e uniformes, as disparidades no tempo de atendimento e na qualidade do cuidado diminuem drasticamente. Sob essas condições de padronização, o gênero deixa de ser um preditor independente de mortalidade, provando que a organização do sistema de saúde pode compensar vulnerabilidades biológicas e sociais. A Tabela 7 traz um resumo dos indicadores de sobrevivência e os cuidados necessários no período pós-parada cardíaca para homens e mulheres.

Tabela 7 – Indicadores de sobrevivência e cuidados pós-parada cardíaca

Parâmetro de Cuidado	Desempenho no Sexo Feminino	Desempenho no Sexo Masculino	Necessidade de Ajuste
Prognóstico Neurológico	Menores taxas de recuperação plena	Melhores resultados na alta	Intensificar suporte neuroprotetor precoce.
Procedimentos Invasivos	Menor acesso a ICP e angiografia	Maior taxa de intervenção imediata	Eliminar vieses no encaminhamento.
Suporte de Vida	Maior taxa de suspensão de terapia	Menor taxa de suspensão	Revisar critérios de terminalidade.
Efeito de Protocolos	Redução da mortalidade em STEMI	Padronização do cuidado	Universalizar protocolos rígidos de atendimento.

12. CONCLUSÕES E DIRETRIZES PARA A PRÁTICA CLÍNICA

A análise das evidências demonstra que a abordagem cardiovascular deve, obrigatoriamente, integrar as especificidades de gênero para alcançar a eficácia plena. As diferenças estruturais, como o menor calibre dos vasos e câmaras cardíacas, aliadas às variações neurofisiológicas na resposta ao estresse, definem trajetórias patológicas distintas para homens e mulheres.

É fundamental que os critérios diagnósticos e os limiares para intervenções cirúrgicas sejam reavaliados para incluir a realidade biológica feminina, evitando o subdiagnóstico causado por manifestações sintomáticas atípicas. Além disso, a inclusão de mulheres em pesquisas farmacológicas e clínicas é uma medida urgente para garantir que a eficácia e a segurança dos medicamentos cardiovasculares sejam validadas para toda a população.

A formulação de políticas públicas sensíveis ao gênero e a capacitação contínua dos profissionais de saúde para identificar riscos específicos, como complicações gestacionais e distúrbios endócrinos, constituem os fundamentos para uma medicina cardiovascular verdadeiramente equitativa e eficiente. Somente através de uma visão individualizada será possível reduzir a mortalidade global e garantir resultados superiores para todos os pacientes.

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.

CAPÍTULO 30

ARTIGO DE REVISÃO

INSUFICIÊNCIA CARDÍACA COM FRAÇÃO DE EJEÇÃO PRESERVADA: FISIOPATOLOGIA, DIAGNÓSTICO E MANEJO ATUAL

Autor Principal
Nathalia Guimarães Cruz

Coautores
Simone Carvalho Simonini
Francisco Jhonatan Elias Figueiredo
Daniel Morelli Bufarah
Flavia Maria Holanda Marques de Lira
Maria Gabriela Inocente Vitório Brasil Campos

Resumo A insuficiência cardíaca (IC) é reconhecida na prática clínica moderna como uma síndrome sistêmica e multifatorial de elevada complexidade, originada a partir de comprometimentos de ordem estrutural ou funcional que impactam diretamente a capacidade mecânica de contração miocárdica ou, de forma igualmente deletéria, o enchimento ventricular. No espectro fenotípico dessa patologia, os pacientes manifestam um conjunto de sintomas cardinais, notadamente a dispneia aos esforços e uma intolerância progressiva ao exercício físico, frequentemente acompanhados por fadiga crônica, edema periférico, ortopneia, dispneia paroxística noturna e inapetência. A taxonomia atual das diretrizes cardiológicas segmenta os pacientes primordialmente com base na fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE). Embora a apresentação clínica — composta por sinais e sintomas de congestão e baixo débito — apresente uma sobreposição quase absoluta entre os fenótipos de fração de ejeção reduzida (ICFEr) e preservada (ICFEp), as bases fisiopatológicas e as respostas às intervenções terapêuticas divergem de maneira substantiva. Enquanto a ICFEr é definida por um prejuízo proeminente na contratilidade do ventrículo esquerdo (VE), a ICFEp apresenta uma FEVE dentro dos parâmetros de normalidade, ainda que disfunções contráteis sutis possam ser identificadas mediante o emprego de técnicas avançadas de imagem cardiovascular. Fundamentalmente, a elevação da pressão diastólica final e a consequente congestão venocapilar pulmonar são tão severas na ICFEp quanto na ICFEr. No contexto da ICFEp, o incremento da pressão diastólica final não é um evento isolado, mas o resultado de uma interação biológica complexa que envolve a disfunção diastólica clássica, prejuízos sistólicos subclínicos, o aumento da rigidez passiva tanto atrial quanto ventricular e uma redução deletéria da complacência do sistema arterial.

Palavras-chave: Insuficiência cardíaca; Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada; Marcadores biológicos; Sintomas cardiovasculares; Terapêutica farmacológica.

1. A EVOLUÇÃO DO CONCEITO DE ICFEp

A insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp) se configura como uma condição clínica silenciosa, que se estabelece quando o sistema cardiovascular torna-se incapaz de prover um débito cardíaco adequado às demandas metabólicas teciduais sem que haja o recrutamento de pressões de enchimento intracardíaco patologicamente elevadas. Ao longo das últimas décadas, a ICFEp emergiu como um dos maiores desafios de saúde pública global, apresentando um crescimento exponencial em sua prevalência e incidência. Historicamente, a terminologia aplicada a esta doença passou por revisões críticas. Inicialmente descrita como "insuficiência cardíaca com fração de ejeção normal", a nomenclatura foi formalmente alterada para ICFEp em 2007, após a publicação de uma declaração de consenso fundamental pela *Heart Failure Association* (HFA) da *European Society of Cardiology* (ESC).

A prevalência da ICFEp na literatura científica exibe uma variabilidade considerável, oscilando entre 13% e 74% dependendo dos critérios diagnósticos adotados e da demografia da população estudada. Observa-se que essa proporção tem crescido anualmente, sendo hoje responsável por cerca de 50% do total de casos de insuficiência cardíaca. Dados epidemiológicos longitudinais, coletados entre 1987 e 2001, demonstram essa ascensão contínua: em três períodos quinquenais sucessivos, a prevalência média progrediu de 38% para 47% e, finalmente, para 54%.

Este fenômeno epidemiológico tem impulsionado a comunidade acadêmica a focar no prognóstico reservado desses pacientes. Estudos recentes identificaram a idade avançada, a hipertensão arterial sistêmica sustentada e a presença de doença arterial coronariana (DAC) isquêmica como os principais pilares de risco para o desenvolvimento da síndrome. Embora a maior parte dos dados provenha de coortes selecionadas — como idosos e pacientes hospitalizados —, estudos populacionais abrangentes revelam que a prevalência de ICFEp é diretamente proporcional ao envelhecimento e apresenta um dimorfismo sexual marcante, sendo mais prevalente em mulheres. Em termos estatísticos, o risco progride de 0% em homens e 1% em mulheres na faixa dos 25 aos 49 anos, para impressionantes 4% a 6% em homens e 8% a 10% em mulheres com idade superior a 80 anos.

Um fator complicador na análise epidemiológica global reside na falta de uniformidade nos pontos de corte para definir a FEVE "preservada". Enquanto a ESC recomenda tradicionalmente o limiar de 50%, a adoção de critérios mais rigorosos, como 55%, reduziria significativamente a prevalência reportada. Além disso, existem lacunas críticas de informação sobre a epidemiologia da ICFEp fora do eixo Estados Unidos-Europa, especialmente no que se refere à variabilidade étnica. Evidências sugerem, por exemplo, que populações de origem afro-caribenha podem apresentar uma suscetibilidade aumentada à disfunção diastólica, reforçando a necessidade de estudos em amostras multiétnicas para uma compreensão plena da carga global da doença.

2. MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS

A fisiopatologia da ICFEp é caracterizada por uma complexa rede de anormalidades interconectadas que resultam no aumento da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo (VE), gerando os sintomas congestivos característicos. Na maioria dos pacientes, observa-se uma interação dinâmica entre múltiplos mecanismos, embora o peso relativo de cada componente possa variar individualmente. Esse mosaico fisiopatológico engloba alterações propriamente cardíacas — como a disfunção diastólica, a redução da reserva cronotrópica e inotrópica, a fibrilação atrial e a isquemia miocárdica — e componentes não cardíacos de grande relevância, incluindo a disfunção endotelial, o aumento da rigidez arterial, a miopatia esquelética periférica, a desregulação do sistema nervoso autônomo e o comprometimento da função renal.

2.1 Disfunção diastólica e as propriedades mecânicas do ventrículo

A presença de algum grau de disfunção diastólica é um achado universal e obrigatório na ICFEp, funcionando como o precursor fisiológico da síndrome sintomática. Didaticamente, a diástole — fase do ciclo cardíaco destinada ao enchimento ventricular — pode ser subdividida em dois momentos distintos. O primeiro é o relaxamento ativo, onde o VE transita de um estado de contração máxima para o relaxamento total. Este é um processo dependente de energia (ATP), necessário para a recaptação de cálcio pelo retículo sarcoplasmático. O segundo momento é a fase de rigidez passiva, onde o ventrículo se expande passivamente para acomodar o volume sanguíneo adicional, sem consumo direto de energia metabólica.

Estudos hemodinâmicos invasivos de referência demonstraram que pacientes com ICFEp exibem um prejuízo significativo no relaxamento ativo (prolongamento da constante tau) concomitante a um aumento na rigidez passiva ventricular. Estes achados foram validados em estudos comunitários ao comparar pacientes doentes com controles pareados por idade e comorbidades — um desenho experimental relevante, considerando que a disfunção diastólica leve pode estar presente em idosos assintomáticos. Na ausência de valvulopatia mitral, a pressão no átrio esquerdo atua como um espelho fiel da pressão diastólica final do VE. Consequentemente, a hipertensão atrial crônica induz a dilatação e a remodelação do átrio esquerdo, que passa a servir como um marcador morfológico de disfunção diastólica de longa data. Pacientes típicos com ICFEp apresentam volumes atriais esquerdos aumentados já em repouso, além de demonstrarem uma incapacidade de aumentar o enchimento atrial de forma eficiente durante o estresse físico.

2.2 Reserva de débito cardíaco reduzida

Embora a fração de ejeção permaneça numericamente normal na ICFEp, o coração desses pacientes não é funcionalmente íntegro do ponto de vista sistólico. Observa-se frequentemente a presença de disfunções contráteis sutis e subclínicas. O *strain* longitudinal global (SLG), uma medida ultrassensível da deformação miocárdica, encontra-se reduzido mesmo em condições de repouso.

Essas anormalidades tornam-se evidentes durante o exercício físico, onde parâmetros de contratilidade independentes da carga podem estar reduzidos em até 65% em comparação aos indivíduos saudáveis. Soma-se a isso a incapacidade de elevar a frequência cardíaca adequadamente em resposta ao esforço, fenômeno denominado incompetência cronotrópica (que pode ser exacerbado pelo uso de betabloqueadores). A combinação entre a reserva contrátil embotada e a falha cronotrópica resulta em uma reserva de débito cardíaco severamente comprometida, explicando a marcante intolerância ao exercício vivenciada por esses pacientes.

3. RIGIDEZ ARTERIAL E PREJUÍZO NA RESERVA VASODILATADORA

Para além das alterações intrinsecamente cardíacas, o sistema arterial desempenha um papel determinante e muitas vezes subestimado na origem e no agravamento da ICFEp. Observa-se que o aumento da rigidez passiva não é um fenômeno restrito ao ventrículo esquerdo (VE), estendendo-se de forma sistêmica para as grandes artérias condutoras, com destaque para a aorta. Por meio de medições invasivas de formas de onda arteriais, pesquisadores documentaram que pacientes com ICFEp exibem uma redução significativa na complacência arterial e um incremento na elastância arterial em repouso, mesmo quando os níveis de pressão arterial sistêmica encontram-se controlados. Este enrijecimento arterial apresenta uma correlação robusta com a elevação da pressão diastólica final do VE e com o comprometimento da reserva de débito cardíaco.

Durante a realização de esforços físicos, essas anomalias tornam-se ainda mais evidentes e deletérias. Ocorre um exagero das propriedades anormais de complacência e elastância, acompanhado por um aumento patológico dos reflexos das ondas de pressão, que retornam ao coração precocemente durante a sístole, sobrecarregando o VE em um momento crítico do ciclo cardíaco. Em condições fisiológicas normais, os vasos sanguíneos devem promover uma vasodilatação reativa e vigorosa durante o esforço para suprir as demandas metabólicas de oxigênio da musculatura esquelética. Na ICFEp, no entanto, este mecanismo de vasodilatação mediado pelo estresse de cisalhamento endotelial encontra-se prejudicado em quase 50% dos pacientes. Estudos longitudinais demonstram que indivíduos com essa incapacidade de vasodilatação apresentam um prognóstico clínico significativamente pior em comparação àqueles com resposta vascular preservada.

3.1 Desequilíbrio no acoplamento ventrículo-arterial

No organismo saudável, a integração entre as reservas contráteis do coração e a capacidade adaptativa do sistema vascular garante um acoplamento ventrículo-arterial eficiente, permitindo que o débito cardíaco aumente proporcionalmente à intensidade do exercício. Na ICFEp, essa harmonia é rompida. O comprometimento simultâneo da contratilidade miocárdica e da complacência vascular gera um acoplamento ventrículo-arterial anormal e ineficiente. Como consequência dessa

incompatibilidade mecânica, a relação entre a elastância arterial e a elastância sistólica final é menos reduzida do que o esperado, resultando em um incremento insuficiente do débito cardíaco e um aumento embotado da pressão arterial sistólica durante o esforço físico.

4. FISIOPATOLOGIA CELULAR E MOLECULAR DA ICFEp

A manifestação clínica da ICFEp é o reflexo final de uma intrincada rede de alterações estruturais e funcionais que ocorrem no ambiente celular. O microambiente cardíaco sofre uma profunda reorganização patológica que envolve a reprogramação de cardiomiócitos, fibroblastos e células endoteliais. Fundamentalmente, a "conversa cruzada" (*cross-talk*) biológica entre esses diferentes tipos celulares é alterada de forma drástica, criando um ciclo vicioso de inflamação e fibrose.

4.1 Células endoteliais: da homeostase à disfunção sistêmica

O endotélio, camada celular que reveste toda a extensão do sistema vascular, atua como um órgão endócrino e parácrino dinâmico, sendo vital para a regulação do tônus vascular e da homeostase tecidual. Em um estado de saúde, as células endoteliais inibem a agregação plaquetária, a adesão de leucócitos e a proliferação excessiva de células musculares lisas, principalmente através da liberação de óxido nítrico (NO). O NO, devido à sua natureza gasosa, difunde-se rapidamente para as células vizinhas, ativando a via da guanilil ciclase solúvel (sGC) e do monofosfato cíclico de guanosina (GMPc), o que resulta no relaxamento da musculatura lisa vascular e na consequente vasodilatação.

Na presença de comorbidades comuns — como obesidade, diabetes, hipertensão e envelhecimento —, esse equilíbrio é perturbado, dando lugar à disfunção endotelial. O aumento do estresse oxidativo gera espécies reativas de oxigênio (ROS) que reagem diretamente com o NO, formando peroxinitrito e reduzindo sua biodisponibilidade. Além disso, as ROS promovem o desacoplamento da enzima NO sintase endotelial, que passa a produzir superóxido em vez de óxido nítrico, aumentando o dano celular e instalando um estado pró-inflamatório e pró-trombótico. Clinicamente, esta disfunção atua como o estágio precursor da aterosclerose e é um preditor robusto de eventos cardiovasculares adversos.

4.2 O déficit na capacidade de reparo endotelial

A regeneração do tecido endotelial é um processo lento, dependendo não apenas da proliferação local, mas também do recrutamento de células progenitoras endoteliais (CPE) derivadas da medula óssea. Estas células circulam no sangue e são atraídas para áreas de lesão ou isquemia, onde promovem a neovascularização através da secreção de fatores angiogênicos. Para um desempenho funcional ideal, as CPE necessitam da cooperação de linfócitos T angiogênicos (células CD3+ CD31+), que exercem um controle parácrino vital. Em pacientes com ICFEp, observa-se uma redução numérica e funcional tanto das CPE quanto dessas

células angiogênicas, o que caracteriza um reparo endotelial cronicamente deficiente e aponta para uma possível via terapêutica futura focada na regeneração vascular.

4.3 Cardiomiócitos: a via NO-GMPc-PKG e o aumento da rigidez

Os cardiomiócitos são diretamente influenciados pela sinalização derivada do endotélio. O NO ativa a via GMPc-PKG, onde a proteína quinase G (PKG) funciona como um freio biológico contra a hipertrofia e a rigidez celular. Na ICFEp, a inflamação sistêmica induzida por comorbidades gera citocinas que aumentam o estresse oxidativo microvascular, interrompendo a via NO-GMPc-PKG nos cardiomiócitos adjacentes.

Esta interrupção leva ao aumento da rigidez passiva e ao relaxamento ativo prejudicado. O principal componente molecular desse processo é a proteína titina, uma estrutura sarcomérica gigante que atua como uma "mola" celular. A PKG é o regulador mais potente da titina. Sua deficiência na ICFEp resulta em hipofosforilação da titina e modificações oxidativas que tornam o miócito excessivamente rígido. De fato, biópsias de pacientes com ICFEp revelam que seus cardiomiócitos são significativamente mais rígidos do que os de pacientes com ICFEr. Além disso, a hipertrofia celular — induzida tanto pela ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona quanto por mecanismos intrínsecos de mecanotransdução — contribui para o remodelamento concêntrico e desadaptativo característico dessa condição.

4.4 Fibroblastos e a expansão da matriz extracelular

A rigidez do VE na ICFEp não é apenas uma propriedade dos cardiomiócitos, mas também o resultado de alterações massivas na matriz extracelular, especialmente no acúmulo de colágeno fibrilar. Biópsias cardíacas confirmam um aumento substancial da fibrose extracelular nesses pacientes. Fisiologicamente, a fibrose pode ser ainda mais impactante do que a rigidez intrínseca dos miócitos, pois a pressão diastólica final do VE apresenta uma correlação direta com o teor de colágeno tecidual.

Os fibroblastos cardíacos, estimulados por citocinas como o fator transformador de crescimento ß (TGF-ß) e mediadores derivados do endotélio inflamado, convertem-se em miofibroblastos ativos, que secretam colágeno de forma descontrolada. Este processo é acelerado pela ativação crônica da angiotensina II e da aldosterona, que além de estimularem a fibrose, suprimem a atividade de enzimas responsáveis pela degradação da matriz, como as metaloproteinases.

5. O MOSAICO DAS COMORBIDADES E A CASCATA INFLAMATÓRIA SISTÊMICA

A insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp) é, na sua essência, uma síndrome multissistêmica onde as comorbidades não cardíacas desempenham um papel central e iniciador na patogênese. Diferente da ICFEr,

onde o problema é frequentemente um evento miocárdico direto, na ICFEp, a ativação endotelial inflamatória tem a sua raiz em condições extracardíacas crônicas. Observa-se que, além dos fatores biológicos imutáveis como o sexo feminino e o avanço da idade, a ICFEp está intrinsecamente associada a várias patologias, incluindo a obesidade visceral, o diabetes mellitus tipo 2, a hipertensão arterial sistêmica, a anemia crônica, a doença renal crônica e a doença pulmonar obstrutiva crônica.

Cada uma destas condições contribui para a instalação de um estado inflamatório sistêmico de baixa intensidade. Estudos de base comunitária demonstraram que pacientes que evoluem para a ICFEp apresentam níveis circulantes significativamente elevados de citocinas pró-inflamatórias potentes, especificamente a interleucina-6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF-α). Estes biomarcadores inflamatórios não são apenas indicadores de gravidade, mas atuam como preditores de novos eventos de descompensação, reforçando a hipótese de que a inflamação é o elo comum que une a disfunção de múltiplos órgãos ao fenótipo cardíaco da ICFEp.

6. ENVELHECIMENTO E FRAGILIDADE CARDIOVASCULAR

O aumento da prevalência da ICFEp com a idade é um fenômeno biológico bem documentado, afetando ambos os sexos de forma progressiva. O processo de envelhecimento atua como um modificador direto dos mecanismos fisiopatológicos, alterando as propriedades biomecânicas do sistema cardiovascular. Observa-se que a rigidez passiva do ventrículo esquerdo (VE) aumenta linearmente com a idade, sendo este endurecimento miocárdico mais pronunciado e precoce nas mulheres, o que justifica a maior prevalência de disfunção diastólica na população idosa feminina.

6.1 Mecanismos moleculares e senescência celular

No ambiente molecular, o envelhecimento promove um aumento na sinalização da via do fator transformador de crescimento ß (TGF-ß) concomitante a uma redução na expressão de elastases, o que resulta na acumulação de fibrose intersticial desadaptativa. Adicionalmente, ocorrem alterações epigenéticas e instabilidade genômica que prejudicam o manuseio intracelular do cálcio e elevam o estresse oxidativo mitocondrial, comprometendo o relaxamento ativo dos cardiomiócitos. O sistema vascular também sofre com o tempo: há um incremento na rigidez das grandes artérias e uma redução na capacidade de vasodilatação dependente do endotélio.

A capacidade regenerativa do sistema cardiovascular é igualmente impactada. O número de células progenitoras endoteliais (CPE) e a sua capacidade de migração e proliferação diminuem em indivíduos idosos, um declínio que está diretamente relacionado com os níveis elevados de espécies reativas de oxigênio (ROS) circulantes. Embora o exercício físico seja um potente estímulo para o

recrutamento destas células reparadoras, este efeito encontra-se atenuado na população idosa. Finalmente, o conceito de senescência celular — um estado de paragem irreversível do crescimento — emergiu como um motor da inflamação na ICFEp. Células endoteliais senescentes secretam continuamente mediadores inflamatórios que sinalizam para o sistema imunitário e induzem a senescência em células vizinhas, perpetuando um ciclo vicioso de deterioração tecidual.

7. DIMORFISMO SEXUAL E PARTICULARIDADES DO SEXO FEMININO

A ICFEp apresenta um perfil epidemiológico marcadamente feminino, com mulheres representando entre 50% e 84% dos pacientes em diversos estudos e ensaios clínicos. Embora parte desta predominância possa ser explicada pela maior longevidade feminina, o risco ajustado para idade e outras comorbidades sugere que existem mecanismos biológicos gênero-específicos na origem da doença.

Observa-se um dimorfismo nítido na resposta terapêutica e na fisiopatologia. Por exemplo, análises do ensaio TOPCAT revelaram que mulheres tratadas com espironolactona apresentaram um prognóstico superior ao dos homens sob a mesma terapia. Do ponto de vista estrutural, a disfunção endotelial e a rigidez arterial tendem a ser menos proeminentes nas mulheres, que em contrapartida apresentam uma maior propensão ao desenvolvimento de hipertrofia concêntrica e fibrose miocárdica severa. Esta diferenciação fenotípica reforça a necessidade de abordagens personalizadas que considerem o sexo como uma variável determinante na progressão e no tratamento da ICFEp.

8. SÍNDROME METABÓLICA: UMA CAUSA PATOLÓGICA

A convergência entre obesidade, hipertensão arterial e diabetes mellitus constitui o núcleo patogênico da maioria dos casos de ICFEp. A hipertensão arterial atua elevando a pós-carga do VE, o que desencadeia cascatas de sinalização pró-hipertrófica nos cardiomiócitos e induz o remodelamento vascular que resulta na rigidez arterial sistêmica.

A obesidade, por sua vez, funciona como um indutor persistente de sinalização inflamatória sistêmica. O tecido adiposo visceral, infiltrado por macrófagos, secreta citocinas que expandem o volume plasmático e elevam as pressões de enchimento diastólico do VE. Além do impacto hemodinâmico, a infiltração adiposa ocorre também no músculo esquelético periférico, o que limita diretamente a capacidade de exercício e reduz o VO2 máximo. O diabetes mellitus agrava este cenário através do estresse oxidativo crônico, que induz disfunção microvascular e isquemia miocárdica subclínica, além de promover o comprometimento da função renal, contribuindo para estados de sobrecarga volêmica refratária.

9. DEFICIÊNCIA DE FERRO E ANEMIA: O DÉFICIT BIOENERGÉTICO

A anemia e, sobretudo, a deficiência de ferro (mesmo sem anemia) são preditores robustos de mortalidade na ICFEp. O ferro é um elemento essencial para o metabolismo mitocondrial em tecidos de alta demanda energética, como o coração e a musculatura esquelética. Na insuficiência cardíaca, a deficiência de ferro resulta de uma interação entre má absorção nutricional, inflamação crônica e perdas sanguíneas. Esta carência afeta drasticamente a capacidade funcional do paciente. A evidência clínica demonstra que a reposição intravenosa de ferro promove melhorias significativas nos sintomas, na qualidade de vida e na redução das hospitalizações, sugerindo que a restauração da função mitocondrial é um pilar vital no manejo da ICFEp.

10. ESTRATÉGIAS DE DIAGNÓSTICO: DA SUSPEITA À IDENTIFICAÇÃO CLÍNICA

O diagnóstico da ICFEp é intrinsecamente desafiador devido à falta de sinais patognomônicos únicos. Ele exige a presença de sintomas sugestivos, com ou sem sinais físicos evidentes, confirmados por anomalias estruturais ou funcionais e níveis elevados de peptídeos natriuréticos.

10.1 Propedêutica e diagnóstico diferencial

O sintoma cardinal da ICFEp é a dispneia, manifestada como falta de ar, ortopneia ou dispneia paroxística noturna. Contudo, a precisão diagnóstica baseada apenas em sintomas é limitada, uma vez que a maioria dos pacientes são idosos e portadores de múltiplas comorbidades que mimetizam a IC, como a obesidade e doenças pulmonares. É importante que o clínico realize uma investigação rigorosa para determinar se a origem da dispneia é cardíaca ou respiratória. Vale ressaltar que os sinais e sintomas clássicos de congestão são idênticos na ICFEr e na ICFEp, impossibilitando a distinção fenotípica sem o auxílio de exames de imagem.

11. FERRAMENTAS COMPLEMENTARES INICIAIS: ECG, IMAGEM E ULTRASSOM

A avaliação inicial deve incluir obrigatoriamente o eletrocardiograma (ECG), uma vez que resultados normais são extremamente raros na ICFEp. O ECG fornece pistas cruciais sobre a etiologia, revelando sinais de hipertrofia ventricular esquerda (sobrecarga sistólica), alterações de isquemia miocárdica (ondas Q ou alterações de ST-T) e arritmias frequentes, como a fibrilação atrial.

A radiografia de tórax atua como suporte para identificar cardiomegalia e sinais de congestão pulmonar, servindo também para excluir patologias pulmonares primárias. Emergindo como uma ferramenta de alta acuidade, a ultrassonografia pulmonar permite a deteção de linhas B, que estão diretamente associadas à congestão alveolar e possuem um valor prognóstico significativo, correlacionando-se com o risco de resultados adversos e reinternações.

12. PAPEL DOS PEPTÍDEOS NATRIURÉTICOS E O DESAFIO DA FENOTIPAGEM BIOQUÍMICA

A utilização dos peptídeos natriuréticos — especificamente o BNP e o NT-proBNP — se consolidou como uma recomendação de classe mundial para a triagem e exclusão do diagnóstico de insuficiência cardíaca (IC) em pacientes com sintomas sugestivos. Entretanto, na ICFEp, a interpretação desses biomarcadores exige um discernimento clínico apurado, uma vez que diversas condições clínicas podem elevar ou, paradoxalmente, suprimir seus níveis séricos, gerando incertezas diagnósticas.

Os níveis de peptídeos natriuréticos sofrem influência de variáveis agudas e crônicas. No cenário agudo, condições como síndromes coronarianas, arritmias atriais ou ventriculares, embolia pulmonar, sepse e lesão renal aguda podem elevar significativamente essas moléculas. Cronicamente, o envelhecimento, a doença renal crônica e a fibrilação atrial persistente mantêm níveis elevados de NP, mesmo em corações com função preservada. Um ponto de extrema relevância é o impacto da obesidade: pacientes com sobrepeso e obesidade apresentam frequentemente níveis de NT-proBNP desproporcionalmente baixos, o que pode levar a um falso descarte do diagnóstico de ICFEp. Fisiologicamente, isso ocorre devido à elevada expressão de receptores de depuração (receptores C) no tecido adiposo, que degradam os peptídeos natriuréticos de forma acelerada.

As diretrizes estabelecem limites superiores de normalidade (35 pg/mL para o BNP e 125 pg/mL para o NT-proBNP no contexto não agudo), que possuem um valor preditivo negativo extremamente elevado (0,94 a 0,98). Porém, é importante observar que pacientes com ICFEp em classes funcionais leves (NYHA I-II) podem não apresentar elevações marcantes, e seus níveis de NP são invariavelmente inferiores aos observados em pacientes com ICFEr para a mesma gravidade sintomática. Nestes casos, o escore HFA-PEFF sugere a utilização de limiares mais elevados para a confirmação diagnóstica. Além dos NP clássicos, novos biomarcadores como o receptor ST2 solúvel, galectina-3, GDF-15 e o antígeno CA125 têm demonstrado valor prognóstico incremental, permitindo a detecção de fibrose e inflamação independentemente da fração de ejeção.

13. ECOCARDIOGRAFIA: DO MAPEAMENTO MORFOLÓGICO À FUNÇÃO DIASTÓLICA

A ecocardiografia constitui o pilar central e obrigatório na investigação da ICFEp, provendo dados funcionais e estruturais que permitem a caracterização pormenorizada do fenótipo cardiovascular. O protocolo ecocardiográfico deve ser rigorosamente padronizado, iniciando pela determinação precisa da FEVE (idealmente via métodos biplanos ou tridimensionais) para confirmar a preservação da função sistólica.

A avaliação estrutural foca no registro de remodelamento concêntrico ou hipertrofia ventricular esquerda (HVE), parâmetros que, embora não exclusivos, elevam a probabilidade diagnóstica de ICFEp. O aumento do volume do átrio esquerdo, após a exclusão de valvulopatias primárias, atua como um biomarcador morfológico de pressões de enchimento cronicamente elevadas. A próxima etapa exige a estimativa hemodinâmica indireta da pressão de enchimento ventricular esquerda, utilizando métricas de Doppler como a velocidade de influxo mitral diastólico (relação E/A) e a velocidade diastólica anular mitral (e').

A relação E/e' é o primeiro e mais importante passo na avaliação da função diastólica: um índice E/e' médio ≥ 15 em repouso identifica com alta acurácia pacientes com pressão capilar pulmonar média elevada, validando o diagnóstico de ICFEp. Valores intermediários (9 a 14) são menos sensíveis e exigem a integração de outras variáveis, como a velocidade da regurgitação tricúspide, para aumentar a precisão diagnóstica. Emergindo como uma fronteira tecnológica, a ecocardiografia assistida por inteligência artificial promete automatizar essas métricas, reduzindo a variabilidade entre examinadores e facilitando a triagem precoce. Em casos de diagnóstico persistente de dúvida, a ressonância magnética cardíaca (RMC) oferece uma caracterização tecidual superior, embora sua disponibilidade na prática clínica ainda seja uma barreira logística considerável.

14. ALGORITMOS DE PONTUAÇÃO E ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO (H2FPEF E HFA-PEFF)

Para simplificar a complexidade diagnóstica, foram propostos dois sistemas de pontuação validados: o H2FPEF e o HFA-PEFF. O escore H2FPEF baseia-se primordialmente em características clínicas e comorbidades do paciente, enquanto o sistema HFA-PEFF apoia-se em parâmetros estruturais e funcionais obtidos por ecocardiografia e níveis de peptídeos natriuréticos.

Estudos de validação demonstram que ambos são ferramentas confiáveis, correlacionando-se com a disfunção diastólica, a redução do débito cardíaco e a intolerância ao exercício. No entanto, observa-se que esses escores podem apresentar resultados discordantes em subgrupos específicos de pacientes com dispneia de origem indeterminada, o que reforça a necessidade de uma investigação sequencial e multimodal quando as pontuações iniciais não atingem limiares definitivos.

15. TESTE DE ESTRESSE DIASTÓLICO E HEMODINÂMICA INVASIVA

Quando a avaliação clínica, bioquímica e ecocardiográfica em repouso falha em prover um diagnóstico conclusivo, o clínico deve recorrer a testes confirmatórios adicionais. O teste de estresse diastólico, realizado via ecocardiografia ergométrica, visa desmascarar disfunções que só se manifestam sob carga hemodinâmica.

Neste exame de esforço submáximo, monitora-se a elevação da relação E/e' e da pressão sistólica da artéria pulmonar (via velocidade da regurgitação tricúspide). Uma relação E/e' ≥ 15 no pico do estresse ou uma velocidade de regurgitação tricúspide > 3,4 m/s confirmam o diagnóstico de ICFEp. Além disso, a ausência de um incremento adequado do débito cardíaco durante o exercício é um sinal patognomônico de reserva cardiovascular esgotada.

Como última linha de investigação, recomenda-se o cateterismo cardíaco direito quando os dados não invasivos permanecem inconclusivos ou quando a conduta terapêutica depende criticamente da validação hemodinâmica. O diagnóstico é estabelecido se a pressão de oclusão capilar pulmonar for ≥ 15 mmHg ou a pressão diastólica final do VE for ≥ 16 mmHg em repouso. Se estas pressões estiverem normais em repouso, a medida deve ser repetida durante o exercício invasivo, onde uma pressão capilar ≥ 25 mmHg confirma definitivamente a ICFEp. Vale ressaltar que este procedimento envolve riscos e pode ser afetado por oscilações respiratórias, devendo ser reservado para casos selecionados.

16. MÉTODOS DE TRATAMENTO E ABORDAGEM MULTIDISCIPLINAR

A gestão clínica da insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp) constitui um dos maiores desafios da medicina cardiovascular contemporânea, exigindo uma abordagem que transcende o simples controle sintomático. Com base nas diretrizes rigorosas estabelecidas pela *American Heart Association* (AHA), pelo *American College of Cardiology* (ACC) e pela *European Society of Cardiology* (ESC), o tratamento deve ser estruturado de forma complexa e altamente individualizada, reconhecendo que a ICFEp não é uma doença monolítica, mas um conjunto de fenótipos que requerem intervenções específicas para cada paciente.

Diferente da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFEr), onde existem terapias de bloqueio neuro-hormonal com impacto drástico e universal na mortalidade, na ICFEp a estratégia terapêutica foca-se em três pilares fundamentais: o alívio da congestão, o controle rigoroso das patologias coexistentes e a modificação profunda do estilo de vida para atenuar o estado inflamatório sistêmico.

17. INTERVENÇÕES FARMACOLÓGICAS E O DESAFIO DA EVIDÊNCIA CLÍNICA

Um dos aspetos mais críticos da ICFEp é a ausência histórica de terapias que demonstrem uma melhoria tão dramática nos resultados clínicos quanto as observadas na ICFEr. Este cenário deve-se à heterogeneidade da doença e ao fato de o dano miocárdico na ICFEp ser mediado por uma cascata inflamatória microvascular, e não apenas por uma falência de bomba macroscópica. Atualmente, o manejo farmacológico baseia-se na personalização terapêutica e no tratamento agressivo das comorbidades subjacentes, como a hipertensão arterial, o diabetes mellitus e a obesidade visceral.

17.1 Gestão volêmica e modulação da pós-carga

O uso de diuréticos permanece como a base para o controle da retenção de líquidos e da congestão sistêmica. Estes agentes, sejam diuréticos de alça (furosemida) ou tiazídicos, atuam na redução da volemia intravascular e intersticial, aliviando os sintomas de dispneia e os edemas periféricos que tanto comprometem a qualidade de vida do paciente.

No âmbito do controle pressórico e da redução da sobrecarga ventricular, os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e os bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA) são frequentemente prescritos. Estes medicamentos promovem a vasodilatação e reduzem a pressão arterial, mitigando a sinalização pró-hipertrófica, possivelmente auxiliando no retardamento da remodelação ventricular desadaptativa. Complementarmente, os antagonistas dos receptores mineralocorticoides (ARM), como a espironolactona e a eplerenona, desempenham um papel importante na redução da retenção hidrossalina e no combate à fibrose miocárdica intersticial, embora a sua eficácia em termos de redução de mortalidade universal na ICFEp ainda apresente variações regionais significativas.

17.2 Bloqueio beta-adrenérgico e inotrópicos

Os betabloqueadores, especificamente o carvedilol e o metoprolol, são prescritos com o intuito de reduzir a frequência cardíaca e prolongar o tempo de enchimento diastólico, o que teoricamente beneficia o ventrículo rígido da ICFEp. Porém, sua utilização deve ser cautelosa para evitar a exacerbação da incompetência cronotrópica. Por outro lado, a utilização de agentes inotrópicos como a digoxina é limitada neste cenário, sendo reservada para casos muito específicos devido ao risco elevado de efeitos secundários e arritmias num coração com pressões de enchimento já elevadas.

17.3 Novas fronteiras: iSGLT2 e finerenona

Recentemente, a introdução dos inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2 (iSGLT2) revolucionou o manejo da ICFEp. Estes agentes demonstraram, de forma robusta, a capacidade de reduzir as hospitalizações por IC e a mortalidade cardiovascular, tornando-se a primeira classe de medicamentos com indicação de classe IA para esta população. Adicionalmente, o papel emergente da finerenona (ARM não-esteroidal) em pacientes com frações de ejeção preservadas ou levemente reduzidas sinaliza uma nova era de tratamento focado na proteção multiorgânica.

18. MODIFICAÇÃO DO ESTILO DE VIDA E REABILITAÇÃO CARDIOVASCULAR

A mudança de paradigma comportamental é tão relevante quanto a farmacoterapia no manejo da ICFEp. Estes pacientes devem ser inseridos em programas de reabilitação que promovam a perda de peso sustentada e o aumento da

capacidade funcional, uma vez que a adiposidade visceral é uma das bases da inflamação cardíaca.

18.1 Estratégias nutricionais e restrição de sódio

A adoção de padrões alimentares como a dieta DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*) é altamente recomendada. Este regime foca-se na ingestão de frutas, vegetais, grãos integrais e proteínas magras, com uma redução drástica no consumo de gorduras saturadas e sódio. A restrição rigorosa de sal é fundamental para prevenir a sobrecarga volêmica aguda, comum na fisiologia restritiva da ICFEp. Além disso, a monitorização constante da ingestão hídrica é essencial em pacientes que já manifestam sinais de falência diastólica avançada.

18.2 Atividade física e cessação de hábitos nocivos

A prática regular de exercícios aeróbicos, como a caminhada, natação ou ciclismo, é essencial para melhorar a reserva cardiovascular e a eficiência periférica do músculo esquelético. Estes tipos de treino devem ser personalizados e supervisionados para garantir a segurança e a progressão da carga. Paralelamente, a cessação do tabagismo e a limitação severa do consumo de álcool são obrigatórias, uma vez que o álcool deteriora a função hepática, agrava edemas e exerce toxicidade direta sobre o miocárdio, acelerando a progressão da insuficiência cardíaca.

19. UM NOVO PARADIGMA DE PRECISÃO

A insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp), portanto, não deve ser encarada como uma forma benigna de IC, mas como uma síndrome multissistêmica complexa com um prognóstico tão reservado quanto o da ICFEr. A transição de um diagnóstico puramente reativo para uma estratégia proativa, baseada em biomarcadores sensíveis, ecocardiografia assistida por inteligência artificial e escores de precisão, é a única via capaz de reduzir a carga global de hospitalizações.

O futuro do tratamento reside na integração harmônica entre novos agentes farmacológicos (como os iSGLT2), o controle rigoroso das comorbidades metabólicas e uma vigilância clínica constante. Somente com uma estratégia personalizada, centrada no fenótipo específico de cada paciente e fundamentada em evidências atuais, será possível transformar a trajetória de declínio funcional destes indivíduos numa jornada de estabilidade e melhoria na qualidade de vida.

REFERÊNCIAS

1. Oren O, Goldberg S. Heart failure with preserved ejection fraction: diagnosis and management. Am J Med. 2017;130:510-6.

2. Borlaug BA. Evaluation and management of heart failure with preserved ejection fraction. Nat Rev Cardiol. 2020;17:559-73.

3. Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2019;40:3297-317.

4. Hogg K, Swedberg K, McMurray J. Heart failure with preserved left ventricular systolic function; epidemiology, clinical characteristics, and prognosis. J Am Coll Cardiol. 2004;43:317-27.

5. Owan TE, Redfield MM: Epidemiology of diastolic heart failure. Prog Cardiovasc Dis. 2005;47:320-32.

6. Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D: Prevalence, clinical features and prognosis of diastolic heart failure: an epidemiologic perspective. J Am Coll Cardiol. 1995;26:1565-74.

7. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. N Engl J Med. 2006;355:251-9.

8.Kannel WB: Incidence and epidemiology of heart failure . Heart Fail Rev. 2000, 5:167-73.

9. Cowie MR, Wood DA, Coats AJ, Thompson SG, Poole-Wilson PA, Suresh V, Sutton GC. Incidence and aetiology of heart failure; a population-based study. Eur Heart J. 1999;20:421-8.

10. Lee GK, Lee LC, Liu CW, et al. Framingham risk score inadequately predicts cardiac risk in young patients presenting with a first myocardial infarction. Ann Acad Med Singap. 2010;39:163-7.

11. Mureddu GF, Agabiti N, Rizzello V, et al. Prevalence of preclinical and clinical heart failure in the elderly. A population-based study in Central Italy. Eur J Heart Fail. 2012;14:718-29.

12. McCullough PA, Philbin EF, Spertus JA, Kaatz S, Sandberg KR, Weaver WD.Confirmation of a heart failure epidemic: findings from the resource utilization among congestive heart failure (reach) study. J Am Coll Cardiol. 2002;39:60-9.

13. Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Kottke TE, McCann HA, Bailey KR, Ballard DJ. The incidence and prevalence of congestive heart failure in Rochester, Minnesota. Mayo Clin Proc. 1993;68:1143-50.

14. Jessup M, Brozena S. Heart failure. N Engl J Med. 2003;348:2007-18.

15. Sharp A, Tapp R, Francis DP, et al. Ethnicity and left ventricular diastolic function in hypertension an ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) substudy. J Am Coll Cardiol. 2008;52:1015-21.

16. Lee DS, Pencina MJ, Benjamin EJ, et al. Association of parental heart failure with risk of heart failure in offspring. N Engl J Med. 2006;355:138-47.

17. Borlaug BA, Olson TP, Lam CSP, Flood KS, Lerman A, Johnson BD, et al. Global cardiovascular reserve dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. J Am Coll Cardiol. 2010;56:845–854.

18. Segers VFM, De Keulenaer GW. Pathophysiology of diastolic dysfunction in chronic heart failure. Futur Cardiol. 2013;9:711–720.

19. Zile MR, Baicu CF, Gaasch WH. Diastolic heart failure–abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle. N Engl J Med. 2004;350:1953–1959.

20. Lam CSP, Roger VL, Rodeheffer RJ, Bursi F, Borlaug BA, Ommen SR, et al. Cardiac structure and ventricular-vascular function in persons with heart failure and preserved ejection fraction from Olmsted County, Minnesota. Circulation. 2007;115:1982–1990.

21. Reddy YNV, Andersen MJ, Obokata M, Koepp KE, Kane GC, Melenovsky V, et al. Arterial stiffening with exercise in patients with heart failure and preserved ejection fraction. J Am Coll Cardiol. 2017;70:136–148.

22. Kraigher-Krainer E, Shah AM, Gupta DK, Santos A, Claggett B, Pieske B, et al. Impaired systolic function by strain imaging in heart failure with preserved ejection fraction. J Am Coll Cardiol. 2014;63:447–456.

23. Borlaug BA. The pathophysiology of heart failure with preserved ejection fraction. Nat Rev Cardiol. 2014;11:507–515.

24. Reddy YNV, Andersen MJ, Obokata M, Koepp KE, Kane GC, Melenovsky V, et al. Arterial stiffening with exercise in patients with heart failure and preserved ejection fraction. J Am Coll Cardiol. 2017;70:136–148.

25. Akiyama E, Sugiyama S, Matsuzawa Y, Konishi M, Suzuki H, Nozaki T, et al. Incremental prognostic significance of peripheral endothelial dysfunction in patients with heart failure with normal left ventricular ejection fraction. J Am Coll Cardiol. 2012;60:1778–1786.

26. Segers VFM, Brutsaert DL, De Keulenaer GW. Cardiac remodeling: endothelial cells have more to say than just no. Front Physiol. 2018;9:382.

27. Chistiakov DA, Orekhov AN, Bobryshev YV. Endothelial barrier and its abnormalities in cardiovascular disease. Front Physiol. 2015;6:365.

28. Gevaert AB, Lemmens K, Vrints CJ, Van Craenenbroeck EM. Targeting endothelial function to treat heart failure with preserved ejection fraction: the promise of exercise training. Oxid Med Cell Longev. 2017;2017:1–17.

29. Ras RT, Streppel MT, Draijer R, Zock PL. Flow-mediated dilation and cardiovascular risk prediction: a systematic review with meta-analysis. Int J Cardiol. 2013;168:344–351.

30. Asahara T, Murohara T, Sullivan A, Silver M, van der Zee R, Li T, et al. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. Science. 1997;275:964–966.

31. Van Craenenbroeck EM, Conraads VM. Endothelial progenitor cells in vascular health: focus on lifestyle. Microvasc Res. 2010;79:184–192.

32. Hristov M, Erl W, Weber PC. Endothelial progenitor cells: mobilization, differentiation, and homing. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2003;23:1185–1189.

33. Walter DH, Haendeler J, Reinhold J, Rochwalsky U, Seeger F, Honold J, et al. Impaired CXCR4 signaling contributes to the reduced neovascularization capacity of endothelial progenitor cells from patients with coronary artery disease. Circ Res. 2005;97:1142–1151.

34. Gevaert AB, Beckers PJ, Van Craenenbroeck AH, Lemmens K, Van De Heyning CM, Heidbuchel H, et al. Endothelial dysfunction and cellular repair in heart failure with preserved ejection fraction: response to a single maximal exercise bout. Eur J Heart Fail. 2019;21:125–127.

35. Brutsaert DL, Meulemans AL, Sipido KR, Sys SU. Effects of damaging the endocardial surface on the mechanical performance of isolated cardiac muscle. Circ Res. 1988;62:358–366.

36. Paulus WJ, Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction. J Am Coll Cardiol. 2013;62:263–271.

37. van Heerebeek L, Hamdani N, Falcão-Pires I, Leite-Moreira AF, Begieneman MPV, Bronzwaer JGF, et al. Low myocardial protein kinase G activity in heart failure with preserved ejection fraction. Circulation. 2012;126:830–839.

38. Linke WA, Hamdani N. Gigantic business: titin properties and function through thick and thin. Circ Res. 2014;114:1052–1068.

39. Hamdani N, Franssen C, Lourenço A, Falcão-Pires I, Fontoura D, Leite S, et al. Myocardial titin hypophosphorylation importantly contributes to heart failure with preserved ejection fraction in a rat metabolic risk model. Circ Heart Fail. 2013;6:1239–1249.

40. Sorop O, Heinonen I, van Kranenburg M, van de Wouw J, de Beer VJ, Nguyen ITN, et al. Multiple common comorbidities produce left ventricular diastolic dysfunction associated with coronary microvascular dysfunction, oxidative stress, and myocardial stiffening. Cardiovasc Res. 2018;114:954–964.

41. van Heerebeek L, Borbély A, Niessen HWM, Bronzwaer JGF, van der Velden J, Stienen GJM, et al. Myocardial structure and function differ in systolic and diastolic heart failure. Circulation. 2006;113:1966–1973.

42. Røe ÅT, Aronsen JM, Skårdal K, Hamdani N, Linke WA, Danielsen HE, et al. Increased passive stiffness promotes diastolic dysfunction despite improved Ca2+ handling during left ventricular concentric hypertrophy. Cardiovasc Res. 2017;113:1161–1172.

43. Gevaert AB, Shakeri H, Leloup AJ, Van Hove CE, De Meyer GRY, Vrints CJ, et al. Endothelial senescence contributes to heart failure with preserved ejection fraction in an aging mouse model. Circ Heart Fail. 2017;10:e003806.

44. Lammerding J, Kamm RD, Lee RT. Mechanotransduction in cardiac myocytes. Ann N Y Acad Sci. 2004;1015:53–70.

45. Zile MR, Baicu CF, Ikonomidis JS, Stroud RE, Nietert PJ, Bradshaw AD, et al. Myocardial stiffness in patients with heart failure and a preserved ejection fraction. Circulation. 2015;131:1247–1259.

46. Mohammed SF, Hussain S, Mirzoyev SA, Edwards WD, Maleszewski JJ, Redfield MM. Coronary microvascular rarefaction and myocardial fibrosis in heart failure with preserved ejection fraction. Circulation. 2015;131:550–559.

47. Kendall RT, Feghali-Bostwick CA. Fibroblasts in fibrosis: novel roles and mediators. Front Pharmacol. 2014;5:123.

48. Westermann D, Lindner D, Kasner M, Zietsch C, Savvatis K, Escher F, et al. Cardiac inflammation contributes to changes in the extracellular matrix in patients with heart failure and normal ejection fraction. Circ Heart Fail. 2011;4:44–52.

49. Jia G, Aroor AR, Hill MA, Sowers JR. Role of renin-angiotensin-aldosterone system activation in promoting cardiovascular fibrosis and stiffness. Hypertension. 2018;72:537–548.

50. Shah SJ, Kitzman DW, Borlaug BA, van Heerebeek L, Zile MR, Kass DA, et al. Phenotype-specific treatment of heart failure with preserved ejection fraction. Circulation. 2016;134:73–90.

51. Adams V, Alves M, Fischer T, Rolim N, Werner S, Schütt N, et al. High-intensity interval training attenuates endothelial dysfunction in a Dahl salt-sensitive rat model of heart failure with preserved ejection fraction. J Appl Physiol. 2015;119:745–752.

52. Franssen C, Chen S, Unger A, Korkmaz HI, De Keulenaer GW, Tschöpe C, et al. Myocardial microvascular inflammatory endothelial activation in heart failure with preserved ejection fraction. JACC Heart Fail. 2016;4:312–324.

53. Lee JF, Barrett-O'Keefe Z, Garten RS, Nelson AD, Ryan JJ, Nativi JN, et al. Evidence of microvascular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. Heart. 2016;102:278–284.

54. Mentz RJ, Kelly JP, von Lueder TG, Voors AA, Lam CSP, Cowie MR, et al. Noncardiac comorbidities in heart failure with reduced versus preserved ejection fraction. J Am Coll Cardiol. 2014;64:2281–2293.

55. Kalogeropoulos A, Georgiopoulou V, Psaty BM, Rodondi N, Smith AL, Harrison DG, et al. Inflammatory markers and incident heart failure risk in older adults. The health ABC (health, aging, and body composition) study. J Am Coll Cardiol. 2010;55:2129–2137.

56. Collier P, Watson CJ, Voon V, Phelan D, Jan A, Mak G, et al. Can emerging biomarkers of myocardial remodelling identify asymptomatic hypertensive patients at risk for diastolic dysfunction and diastolic heart failure? Eur J Heart Fail. 2011;13:1087–1095.

57. Dunlay SM, Roger VL, Redfield MM. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. Nat Rev Cardiol. 2017;14:591–602.

59. Loffredo FS, Nikolova AP, Pancoast JR, Lee RT. Heart failure with preserved ejection fraction: molecular pathways of the aging myocardium. Circ Res. 2014;115:97–107.

60. El Assar M, Angulo J, Vallejo S, Peiró C, Sánchez-Ferrer CF, Rodríguez-Mañas L. Mechanisms involved in the aging-induced vascular dysfunction. Front Physiol. 2012;3:132.

61. Ross MD, Malone E, Florida-James G. Vascular ageing and exercise: focus on cellular reparative processes. Oxid Med Cell Longev. 2016;2016:1–15.

62. Ross MD, Malone EM, Simpson R, Cranston I, Ingram L, Wright GP, et al. Lower resting and exercise-induced circulating angiogenic progenitors and angiogenic T cells in older men. Am J Physiol Circ Physiol. 2018;314:H392–H402.

63. Shakeri H, Gevaert AB, Schrijvers DM, De Meyer GRY, De Keulenaer GW, Guns P-JDF, et al. Neuregulin-1 attenuates stress-induced vascular senescence. Cardiovasc Res. 2018a;114:1041–1051.

64. Shakeri H, Lemmens K, Gevaert AB, De Meyer GRY, Segers VFM. Cellular senescence links aging and diabetes in cardiovascular disease. Am J Physiol Circ Physiol. 2018b;315:H448–H462.

65. Ho JE, Enserro D, Brouwers FP, Kizer JR, Shah SJ, Psaty BM, et al. Predicting heart failure with preserved and reduced ejection fraction. Circ Heart Fail. 2016;9:1–9.

66. Merrill M, Sweitzer NK, Lindenfeld J, Kao DP. Sex differences in outcomes and responses to spironolactone in heart failure with preserved ejection fraction. JACC Heart Fail. 2019;7:228–238.

67. Beale AL, Meyer P, Marwick TH, Lam CSP, Kaye DM. Sex differences in cardiovascular pathophysiology. Circulation. 2018;138:198–205.

68. Chen Y-Z, Qiao S-B, Hu F-H, Yuan J-S, Yang W-X, Cui J-G, et al. Left ventricular remodeling and fibrosis: sex differences and relationship with diastolic function in hypertrophic cardiomyopathy. Eur J Radiol. 2015;84:1487–1492.

69. Ahmad T, Lund LH, Rao P, Ghosh R, Warier P, Vaccaro B, et al. Machine learning methods improve prognostication, identify clinically distinct phenotypes, and detect heterogeneity in response to therapy in a large cohort of heart failure patients. J Am Heart Assoc. 2018;7:1–15.

70. Tromp J, Tay WT, Ouwerkerk W, Teng T-HK, Yap J, MacDonald MR, et al. Multimorbidity in patients with heart failure from 11 Asian regions: a prospective cohort study using the ASIAN-HF registry. PLoS Med. 2018;15:e1002541.

71. Obokata M, Reddy YNV, Pislaru SV, Melenovsky V, Borlaug BA. Evidence supporting the existence of a distinct obese phenotype of heart failure with preserved ejection fraction. Circulation. 2017;136:6–19.

72. Carbone S, Canada JM, Buckley LF, Trankle CR, Dixon DL, Buzzetti R, et al. Obesity contributes to exercise intolerance in heart failure with preserved ejection fraction. J Am Coll Cardiol. 2016;68:2487–2488.

73. Tabit CE, Chung WB, Hamburg NM, Vita JA. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus: molecular mechanisms and clinical implications. Rev Endocr Metab Disord. 2010;11:61–74.

74. Tousoulis D, Andreou I, Antoniades C, Tentolouris C, Stefanadis C. Role of inflammation and oxidative stress in endothelial progenitor cell function and mobilization: therapeutic implications for cardiovascular diseases. Atherosclerosis. 2008;201:236–247.

75. Jankowska EA, Von Haehling S, Anker SD, MacDougall IC, Ponikowski P. Iron deficiency and heart failure: diagnostic dilemmas and therapeutic perspectives. Eur Heart J. 2013;34:816–826.

76. Jankowska EA, Tkaczyszyn M, Suchocki T, Drozd M, von Haehling S, Doehner W, et al. Effects of intravenous iron therapy in iron-deficient patients with systolic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. Eur J Heart Fail. 2016;18:786–795.

77. Hoes MF, Grote Beverborg N, Kijlstra JD, Kuipers J, Swinkels DW, Giepmans BNG, et al. Iron deficiency impairs contractility of human cardiomyocytes through decreased mitochondrial function. Eur J Heart Fail. 2018;20:910–919.

78. Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H, et al. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure: endorsed by the Canadian Heart Failure Society, Heart Failure Association of India, Cardiac Society of Australia and New Zealand, and Chinese Heart Failure Association. Eur J Heart Fail. 2021;23(3):352–380.

79. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2021;42(36):3599–3726.

80. Abramov D, Parwani P. Diving into the diagnostic score algorithms of heart failure with preserved ejection fraction. Front Cardiovasc Med. 2021;8:665424.

81. Anderson T, Hummel SL, Konerman MC. Epidemiology, Diagnosis, Pathophysiology, and Initial Approach to Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. Cardiol Clin. 2022;40(4):397–413.

82. McMurray J, Ostergren J, Pfeffer M, et al. Clinical features and contemporary management of patients with low and preserved ejection fraction heart failure: baseline characteristics of patients in the Candesartan in Heart failure-Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme. Eur J Heart Fail. 2003;5(3):261–270.

83. Morvai-Illés B, Polestyuk-Németh N, Szabó IA, et al. The prognostic value of lung ultrasound in patients with newly diagnosed heart failure with preserved ejection fraction in the ambulatory setting. Front Cardiovasc Med. 2021;8:758147.

84. Mueller C, McDonald K, de Boer RA, et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. Eur J Heart Fail. 2019;21:715–731.

85. Buckley LF, Canada JM, Del Buono MG, et al. Low NTproBNP levels in overweight and obese patients do not rule out a diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction. ESC Heart Fail. 2018;5(2):372–378.

86. Wei T, Zeng C, Chen L, et al. Systolic and diastolic heart failure are associated with different plasma levels of B-type natriuretic peptide. Int J Clin Pract. 2005;59(8):891–894.

87. Pabón MA, Cunningham JW, Claggett BL, et al. Natriuretic peptide-based inclusion criteria in heart failure with preserved ejection fraction clinical trials: insights from PARAGON-HF. Eur J Heart Fail. 2022;24(4):672–677.

88. Shah SJ. BNP: Biomarker Not Perfect in heart failure with preserved ejection fraction. Eur Heart J. 2022;43(20):1952–195.

89. Morfino P, Aimo A, Castiglione V, Vergaro G, Emdin M, Clerico A. Biomarkers of HFpEF: natriuretic peptides, high-sensitivity troponins and beyond. J Cardiovasc Dev Dis. 2022;9(8).

90. Trippel TD, Mende M, Düngen H-D, et al. The diagnostic and prognostic value of galectin-3 in patients at risk for heart failure with preserved ejection fraction: results from the DIASTCHF study. ESC Heart Fail. 2021;8(2):829–84.

91. Miñana G, de la Espriella R, Palau P, et al. Carbohydrate antigen 125 and risk of heart failure readmissions in patients with heart failure and preserved ejection fraction. Sci Rep. 2022;12(1):1344.

92. Liu S, Iskandar R, Chen W, et al. Soluble glycoprotein 130 and heat shock protein 27 as novel candidate biomarkers of chronic heart failure with preserved ejection fraction. Heart Lung Circ. 2016;25(10):1000–1006.

93. Hagendorff A, Helfen A, Brandt R, et al. Expert proposal to characterize cardiac diseases with normal or preserved left ventricular ejection fraction and symptoms of heart failure by comprehensive echocardiography. Clin Res Cardiol. 2023;112(1):1–38.

94. Hagendorff A, Stöbe S, Kandels J, de Boer R, Tschöpe C. Diagnostic role of echocardiography for patients with heart failure symptoms and preserved left ventricular ejection fraction. Herz. 2022;47(4):293–300.

95. Johansson MC, Rosengren A, Fu M. Echocardiographic diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction in elderly patients with hypertension. Scand Cardiovasc J. 2022;56(1):368–377.

96. Donal E, Galli E, Fraser AG. Non-invasive estimation of left heart filling pressures: another nail in the coffin for E/e'? Eur J Heart Fail. 2017;19(12):1661–1663.

97. Mitter SS, Shah SJ, Thomas JD. A test in context: E/A and E/e' to assess diastolic dysfunction and LV filling pressure. J Am Coll Cardiol. 2017;69(11):1451–1464.

98. Dal Canto E, Remmelzwaal S, van Ballegooijen AJ, et al. Diagnostic value of echocardiographic markers for diastolic dysfunction and heart failure with preserved ejection fraction. Heart Fail Rev. 2022;27(1):207–218.

99. Chiou Y-A, Hung C-L, Lin S-F. AI-assisted echocardiographic prescreening of heart failure with preserved ejection fraction on the basis of intrabeat dynamics. JACC Cardiovasc Imaging. 2021;14(11):2091–2104.

100. Hassan OKA, Higgins AR. The role of multimodality imaging in patients with heart failure with reduced and preserved ejection fraction. Curr Opin Cardiol. 2022;37(3):285–293.

101. He J, Yang W, Jiang Y, et al. Heart failure with preserved ejection fraction assessed by cardiac magnetic resonance: from clinical uses to emerging techniques. Trends Cardiovasc Med. 2023;33(3):141–147.

102. Amanai S, Harada T, Kagami K, et al. The H(2)FPEF and HFA-PEFF algorithms for predicting exercise intolerance and abnormal hemodynamics in heart failure with preserved ejection fraction. Sci Rep. 2022;12(1):13.

103. Barandiarán Aizpurua A, Sanders-van Wijk S, Brunner-La Rocca H-P, et al. Validation of the HFA-PEFF score for the diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction. Eur J Heart Fail. 2020;22(3):413–421.

104. Hwang I-C, Cho G-Y, Choi H-M, et al. H2FPEF score reflects the left atrial strain and predicts prognosis in patients with heart failure with preserved ejection fraction. J Card Fail. 2021;27(2):198–207.

105. Baratto C, Caravita S, Soranna D, et al. Current limitations of invasive exercise hemodynamics for the diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction. Circ Heart Fail. 2021;14(5):e007555.

106. Simmonds SJ, Cuijpers I, Heymans S, Jones EA. Cellular and molecular differences between HFpEF and HFrEF: a step ahead in an improved pathological understanding. Cells. 2020;9:242.

107. Jin X, Nauta JF, Hung CL, et al. Left atrial structure and function in heart failure with reduced (HFrEF) versus preserved ejection fraction (HFpEF): systematic review and meta-analysis. Heart Fail Rev. 2022;27:1933-55.

108. Upadhya B, Kitzman DW. Heart failure with preserved ejection fraction: new approaches to diagnosis and management. Clin Cardiol. 2020;43:145-55.

109. Tadic M, Cuspidi C, Calicchio F, Grassi G, Mancia G. Diagnostic algorithm for HFpEF: how much is the recent consensus applicable in clinical practice? Heart Fail Rev. 2021;26:1485-93.

110. Nair N. Epidemiology and pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction. Rev Cardiovasc Med. 2020;21:531-40.

111. Hummel SL, Seymour EM, Brook RD, et al. Low-sodium DASH diet improves diastolic function and ventricular-arterial coupling in hypertensive heart failure with preserved ejection fraction. Circ Heart Fail. 2013;6:1165-71.

112. Butler T. Dietary management of heart failure: room for improvement? Br J Nutr. 2016;115:1202-17.

113. Maeda D, Dotare T, Matsue Y, Teramoto K, Sunayama T, Tromp J, Minamino T. Blood pressure in heart failure management and prevention. Hypertens Res. 2023; 46:817-33.

114. Redfield MM, Borlaug BA. Heart failure with preserved ejection fraction: a review. JAMA. 2023;329:827-38.

115. Messerli FH, Rimoldi SF, Bangalore S. The transition from hypertension to heart failure: contemporary update. JACC Heart Fail. 2017;5:543-51.

116. Martin N, Manoharan K, Davies C, Lumbers RT. Beta-blockers and inhibitors of the renin-angiotensin aldosterone system for chronic heart failure with preserved ejection fraction. Cochrane Database Syst Rev. 2021;5:CD012721.

117. Dahal R, Nickel N, Mukherjee D, Alkhateeb H. Current updates in the pharmacotherapy of heart failure with a preserved ejection fraction. Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets. 2022;22:87-95.

CAPÍTULO 31

ARTIGO DE REVISÃO

BASES FISIOPATOLÓGICAS E IMPLICAÇÕES CLÍNICAS DOS BIOMARCADORES NA HEMATOLOGIA CARDIOVASCULAR

Autor Principal
Ronnya Gerllane Roriz

Coautores
Ernane Oliveira Rodrigues
Luiz Aurélio Braga Pereira
Thiago Rabello Santos
Alexandre Augusto Paredes Selva
Karina Brandão Patton

Resumo O estudo das correlações fisiopatológicas entre o sistema hematológico e a função cardiovascular revela uma interdependência profunda que transcende a visão clássica de especialidades isoladas. A circulação sanguínea não atua apenas como um meio de transporte neutro, mas como um tecido dinâmico cujas alterações celulares e moleculares impactam diretamente a mecânica cardíaca e a integridade vascular. Condições como a anemia reduzem a oferta de oxigênio tecidual, exigindo adaptações hemodinâmicas como o aumento do débito cardíaco, que, em estados crônicos, podem evoluir para remodelamento ventricular e insuficiência de alto débito. Por outro lado, a patologia cardiovascular, como a insuficiência cardíaca e a hipertensão, desencadeia uma cascata inflamatória sistêmica e ativação plaquetária, as quais promovem complicações como trombose venosa e a própria anemia de doença crônica, fechando um ciclo de agressão mútua. Nesse contexto, a largura de distribuição das hemácias (RDW) emerge como um marcador de interesse crescente, pois sua variação reflete não apenas o diagnóstico de anemias, mas também estados de inflamação e estresse oxidativo associados ao prognóstico de eventos coronarianos e doenças cerebrovasculares. A compreensão detalhada dessas vias, incluindo o papel de mutações genéticas em fatores de coagulação e o impacto de depósitos férricos em tecidos miocárdicos, é fundamental para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas integradas. A abordagem multidisciplinar, envolvendo a colaboração entre hematologistas e cardiologistas, torna-se uma necessidade clínica para otimizar os desfechos em pacientes complexos, onde o manejo de um sistema reflete invariavelmente na estabilidade do outro. O avanço nas pesquisas sobre biomarcadores sensíveis e o uso de novas terapias para hemoglobinopatias sinalizam uma transformação na prática clínica, priorizando a estabilização da reologia sanguínea como fundamento para a preservação da saúde cardiovascular global.

Palavras-chave: Doenças hematológicas. Anemia. Trombocitopenia. Insuficiência cardíaca. Hemoglobinopatias

1. A INTERDEPENDÊNCIA FISIOPATOLÓGICA ENTRE SANGUE E CORAÇÃO

A relação entre os distúrbios hematológicos e as patologias cardiovasculares não deve ser compreendida apenas como uma coexistência de doenças, mas sim como uma rede intrincada de influências recíprocas que moldam a apresentação clínica e o desfecho do paciente. O sistema hematológico fornece a base para o transporte de gases e a manutenção da hemostasia, funções sem as quais o miocárdio e os vasos periféricos não podem manter sua integridade funcional. Quando ocorrem falhas nesse suporte, como em casos de anemia severa, o sistema cardiovascular é forçado a operar em regimes de compensação extrema.

A redução na capacidade de transporte de oxigênio, característica fundamental das anemias, impõe ao coração o desenvolvimento de mecanismos adaptativos imediatos. O aumento da frequência cardíaca e a elevação do volume sistólico são respostas naturais à tentativa de suprir a demanda metabólica periférica, o que, sob estresse prolongado, pode resultar em quadros de insuficiência cardíaca. Paralelamente, distúrbios na coagulação sanguínea representam um risco constante para o desenvolvimento de eventos isquêmicos. A predisposição a estados trombóticos pode culminar em oclusões arteriais críticas, resultando em infartos do miocárdio ou acidentes vasculares cerebrais, demonstrando que a estabilidade do fluxo sanguíneo depende da harmonia entre os elementos celulares e as proteínas plasmáticas.

De forma reversa, a doença cardiovascular estabelecida atua como um potente modulador do ambiente hematológico. A insuficiência cardíaca e a hipertensão arterial não são condições puramente hemodinâmicas. Elas promovem um estado inflamatório sistêmico persistente. Essa inflamação, por sua vez, interfere na produção eritrocitária na medula óssea e na disponibilidade de ferro, levando à anemia de doença crônica. Além disso, a estase sanguínea e as alterações no endotélio vascular favorecem a ativação plaquetária, aumentando a incidência de trombose venosa profunda.

Diante dessa complexidade, o diagnóstico e o manejo clínico exigem uma visão integrada que considere ambos os sistemas de forma simultânea. O tratamento eficaz muitas vezes requer abordagens terapêuticas que visem tanto a correção de parâmetros hematológicos quanto a estabilização da função cardiovascular. A colaboração multidisciplinar entre especialistas em hematologia e cardiologia não é apenas desejável, mas essencial para lidar com a gestão dessas condições, onde a colaboração técnica pode determinar a melhora significativa nos resultados clínicos e na qualidade de vida dos indivíduos acometidos.

2. A BIOMECÂNICA ERITROCITÁRIA E O PAPEL DO RDW NA CLÍNICA CARDIOVASCULAR

As hemácias, ou eritrócitos, constituem as células mais abundantes do sangue periférico, apresentando uma morfologia oval bicôncava característica e desprovida de núcleo. Essa estrutura, com dimensões médias de 6 a 8 µm de diâmetro e uma espessura de 2 µm, é fundamental para garantir a flexibilidade necessária para o trânsito nos capilares mais estreitos do corpo humano. O volume corpuscular médio (VCM) dessas células situa-se normalmente entre 80 e 100 femtolitros (fL), mas esse parâmetro é sujeito a flutuações em decorrência de diversas agressões fisiopatológicas.

2.1 Natureza e cálculo da largura de distribuição das hemácias

A largura de distribuição das hemácias, amplamente conhecida pela sigla RDW (*Red Blood Cell Distribution Width*), consiste em uma medida estatística que quantifica a variação de tamanho entre os eritrócitos circulantes, fenômeno denominado anisocitose. O interesse por este marcador cresceu substancialmente na última década, uma vez que ele fornece informações diagnósticas e prognósticas em uma gama variada de enfermidades. O RDW tem sido validado como um indicador de processos inflamatórios em condições que incluem desde distúrbios intestinais funcionais até doenças autoimunes, neoplasias malignas e infecções virais agudas, como a COVID-19.

O cálculo do RDW é realizado de forma automatizada pelos analisadores hematológicos modernos. O processo envolve a divisão do desvio padrão (DP) do volume das hemácias pelo valor do VCM, multiplicando-se o resultado por 100 para a obtenção de um valor percentual. Embora seja um parâmetro de rotina, a padronização universal do RDW ainda enfrenta desafios, visto que os métodos de medição e os algoritmos estatísticos podem variar entre diferentes fabricantes de equipamentos laboratoriais. Na prática clínica corrente, o intervalo de referência aceito pela maioria dos centros laboratoriais flutua entre 11% e 15%.

2.2 Significância clínica da elevação do RDW

Enquanto valores abaixo do limite inferior de referência são geralmente desprovidos de impacto clínico, a elevação do RDW sinaliza uma heterogeneidade celular importante. Esse aumento reflete a presença de eritrócitos de tamanhos variados, podendo ser decorrente da circulação de células muito pequenas (microcíticas), muito grandes (macrocíticas) ou uma mistura de ambas. Do ponto de vista fisiopatológico, um RDW elevado é frequentemente o resultado de uma produção eritrocitária ineficaz, fragmentação celular acelerada ou processos de destruição excessiva na circulação. Clinicamente, observe-se a elevação deste índice em pacientes com:

- **Anemias carenciais –** especialmente na anemia ferropriva e megaloblástica.

- **Doenças genéticas e de medula –** como a síndrome mielodisplásica e a anemia falciforme.
- **Falência de órgãos –** insuficiência hepática e renal.
- **Intervenções terapêutica –** após a realização de transfusões sanguíneas.

Historicamente, o uso do RDW em conjunto com o VCM restringia-se ao diagnóstico diferencial das anemias. Contudo, essa visão limitada está sendo substituída por uma percepção mais ampla de seu valor como biomarcador sistêmico. A Tabela 1 mostra a correlação entre os níveis de RDW e as doenças relacionadas.

Tabela 1 – Correlação entre níveis de RDW e condições patológicas associadas

Faixa de RDW	Estado Clínico Provável	Mecanismo Fisiopatológico Sugerido
Normal (11% - 15%)	Homeostase eritrocitária	Produção medular equilibrada e ausência de inflamação aguda.
Aumento Leve a Moderado	Anemia ferropriva inicial, inflamação crônica	Deficiência progressiva de substratos ou inibição por citocinas.
Aumento Acentuado (> 18%)	Anemias megaloblásticas, hemólise aguda, transfusões	Resposta medular intensa ou destruição celular acelerada.
Elevação Persistente em DCV	Insuficiência cardíaca, Síndrome Coronariana	Marcador de estresse oxidativo e inflamação sistêmica crônica.

2.3 RDW e o risco cardiovascular

A associação entre o RDW e as doenças cardiovasculares (DCV) é um dos campos mais férteis da pesquisa atual. Condições como insuficiência cardíaca (IC), doença arterial periférica, hipertensão sistêmica e fibrilação atrial apresentam uma correlação estatística robusta com graus elevados de anisocitose. A explicação para essa conexão reside no fato de que tanto o aumento do RDW quanto as DCV compartilham uma via comum baseada na inflamação sistêmica e no estresse oxidativo.

Considerando que as DCV permanecem como a principal causa de mortalidade global, superando neoplasias e doenças infecciosas, a busca por biomarcadores que auxiliem na estratificação de risco é uma prioridade médica. O diagnóstico tradicional fundamenta-se em exames de imagem e marcadores bioquímicos específicos, como a troponina e os peptídeos natriuréticos (BNP/NT-proBNP). Entretanto, muitos desses exames são de custo elevado ou de disponibilidade limitada em contextos de atenção primária.

O RDW destaca-se nesse cenário por ser um componente intrínseco do hemograma completo, um exame barato, não invasivo e disponível em quase qualquer unidade de saúde. Como o biomarcador ideal deve ser sensível e rapidamente disponível, o RDW preenche esses requisitos, oferecendo informações valiosas sobre o diagnóstico e o prognóstico de curto e longo prazo. Evidências sugerem que alterações nos níveis de RDW podem atuar como preditores independentes de morbidade e mortalidade em pacientes cardíacos. Apesar dessa forte associação, os mecanismos moleculares exatos que definem se a heterogeneidade eritrocitária é um agente causal ou apenas um reflexo de outras condições patológicas subjacentes ainda aguardam esclarecimento definitivo.

3. REPERCUSSÕES HEMODINÂMICAS E ADAPTAÇÕES CARDIOVASCULARES NAS ANEMIAS GRAVES

A redução patológica da massa eritrocitária, expressa por níveis de hematócrito iguais ou inferiores a 27%, estabelece um estado de desafio constante à homeostase circulatória. Esse limiar crítico de anemia grave desencadeia uma série de ajustes sistêmicos que visam compensar a queda na oferta de oxigênio aos tecidos periféricos. Inicialmente, o organismo responde com um aumento acentuado e compensatório do débito cardíaco, uma manobra necessária para manter a perfusão celular diante da menor densidade de transportadores de hemoglobina. Contudo, a persistência dessa condição pode evoluir para um quadro de insuficiência cardíaca de alto débito, onde o coração, apesar de trabalhar acima de sua capacidade normal, torna-se incapaz de sustentar as demandas metabólicas exacerbadas.

Clinicamente, o paciente que padece de anemia profunda apresenta um conjunto de sinais característicos de um estado hiperdinâmico. A taquicardia surge como a resposta cronotrópica imediata, acompanhada por um precórdio hiperativo e uma pressão de pulso ampla, refletindo a força da ejeção ventricular. É comum a detecção de pulsos periféricos céleres e a ausculta de sopros sistólicos de ejeção, fenômenos explicados pela turbulência do fluxo sanguíneo em um sistema de baixa viscosidade. Em estágios avançados, a presença de uma terceira bulha cardíaca indica a sobrecarga de volume e a dificuldade de acomodação ventricular.

A fisiopatologia dessa adaptação reside na combinação da hipóxia tecidual com a redução da viscosidade sanguínea. Esses fatores levam a uma diminuição da resistência vascular sistêmica, facilitando o retorno venoso e, por conseguinte,

elevando o débito cardíaco. Entretanto, o custo a longo prazo dessa hiperatividade é o desenvolvimento de dilatação cardíaca e hipertrofia ventricular, alterações estruturais que buscam compensar a tensão parietal aumentada, mas que predispõem à descompensação cardiovascular grave.

3.1 Mecanismos moleculares de compensação e riscos isquêmicos

No nível molecular, a eficiência da liberação de oxigênio é otimizada pelo deslocamento da curva de dissociação hemoglobina-oxigênio para a direita. Esse fenômeno é mediado pelo aumento da concentração intraeritrocitária de 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG), uma molécula que reduz a afinidade da hemoglobina pelo oxigênio, facilitando sua entrega aos tecidos mesmo sob pressões parciais de oxigênio mais baixas. Embora essa seja uma adaptação vital, ela possui limites funcionais, especialmente em corações que já apresentam comprometimento vascular prévio.

Em indivíduos com doença arterial coronariana subjacente, a anemia grave atua como um fator agravante crítico. A redução na oferta de oxigênio, somada à demanda aumentada do miocárdio, pode precipitar episódios de angina ou culminar em infarto do miocárdio, uma vez que as artérias estenóticas não conseguem suprir o fluxo adicional exigido. Com o tempo, a anemia crônica grave pode converter o estado inicial de alto débito em uma cardiomiopatia dilatada de baixo débito, um estágio de exaustão muscular miocárdica onde a reversibilidade se torna incerta. A Tabela 2 mostra quais são os principais indicadores laboratoriais e as etiologias na avaliação das anemias.

Tabela 2 – Indicadores laboratoriais e etiologias na avaliação das anemias

Exame Laboratorial	**Resultado Observado**	**Interpretação Clínica e Possíveis Causas**
Contagem de Reticulócitos	Reduzida (Absoluta)	Falha na produção medular: deficiência de ferro, folato, vitamina B12 ou doença intrínseca da medula.
Contagem de Reticulócitos	Aumentada (Absoluta)	Resposta medular a perdas periféricas: sangramento agudo ou processos hemolíticos ativos.
Esfregaço Periférico	Esquistócitos e Microesferócitos	Fragmentação mecânica das hemácias, sugerindo hemólise microangiopática ou disfunção valvular.

Exame Laboratorial	Resultado Observado	Interpretação Clínica e Possíveis Causas
Haptoglobina Sérica	Reduzida ou Esgotada	Consumo da proteína de ligação devido à hemólise intravascular grave.
Desidrogenase Láctica (LDH)	Elevada	Marcador de destruição celular e liberação de conteúdo intracitoplasmático na circulação.

4. HEMOGLOBINOPATIAS E FENÔMENOS VASO-OCLUSIVOS: O CASO DA ANEMIA FALCIFORME

A anemia falciforme representa uma das interações mais perigosas entre a genética hematológica e a integridade cardiovascular. Originada por uma mutação pontual no sexto aminoácido da cadeia beta-globina — substituindo o ácido glutâmico pela valina —, essa alteração resulta na formação da hemoglobina S (HbS). Sob condições de baixa tensão de oxigênio, as moléculas de HbS polimerizam-se, formando estruturas cristalinas alongadas conhecidas como tactoides, que deformam o eritrócito no formato de foice.

Essas células falciformes possuem propriedades reológicas deletérias: apresentam um tempo de sobrevivência drasticamente reduzido e uma tendência patológica à aglomeração. O resultado direto é a obstrução do fluxo sanguíneo na microvasculatura, gerando isquemia tecidual e infartos orgânicos. Embora indivíduos heterozigotos (traço falciforme) costumem ser assintomáticos, condições de hipoxemia acentuada ou altitudes elevadas podem desencadear manifestações clínicas. Já nos homozigotos, a doença manifesta-se precocemente, com crises dolorosas recorrentes a partir dos seis meses de vida.

4.1 Complicações sistêmicas e avanços terapêuticos

As repercussões cardiovasculares na anemia falciforme assemelham-se às de outras anemias crônicas quanto ao aumento do débito cardíaco, mas são agravadas pelos eventos vaso-oclusivos. O risco de infarto pulmonar, miocárdico e cerebral é uma constante, frequentemente causado por trombose *in situ*. Complicações adicionais incluem a autoesplenectomia por infartos repetidos do baço, o que eleva a suscetibilidade a infecções, e o comprometimento progressivo da função renal devido à hipertonicidade e hipóxia na medula renal.

As crises falciformes agudas, caracterizadas por dor intensa, febre e rabdomiólise, requerem manejo imediato com hidratação vigorosa e analgesia potente. Embora a transfusão não seja uma conduta rotineira, a exsanguineotransfusão torna-se

necessária em situações de crise torácica aguda (infarto pulmonar maciço) ou preparo para grandes cirurgias. No campo farmacológico, a hidroxiureia revolucionou o tratamento ao induzir a síntese de hemoglobina fetal (HbF), que inibe a polimerização da HbS e reduz os episódios vaso-oclusivos. Futuramente, a terapia genética, através da inserção de genes reguladores em células-tronco, desponta como a via para a cura definitiva dessa complexa patologia.

5. Talassemias e o impacto da sobrecarga de ferro no miocárdio

As talassemias constituem um grupo heterogêneo de doenças hereditárias caracterizadas por uma falha quantitativa na síntese das cadeias de globina, resultando em um quadro clínico que combina hemólise crônica e eritropoiese ineficaz. Diferente das hemoglobinopatias qualitativas, nestas patologias ocorre uma redução ou ausência total da produção de cadeias alfa ou beta, classificando-as, respectivamente, como alfa-talassemia e beta-talassemia. A prevalência desses defeitos genéticos é notória em populações de ascendência mediterrânea, embora também apresentem incidência significativa em indivíduos afro-americanos, especialmente quando há associação com o traço falciforme.

A base genética dessas condições revela um padrão de herança autossômico dominante, onde a produção deficitária de hemoglobina A culmina na formação de eritrócitos com características morfológicas bem delineadas. Na análise microscópica, é comum a observação de células microcíticas e hipocrômicas, frequentemente acompanhadas por hemácias em formato de alvo e pontilhado basofílico. O diagnóstico definitivo, essencial para a distinção de quadros de deficiência de ferro, fundamenta-se na eletroforese quantitativa de hemoglobina ou em métodos de biologia molecular, como a análise *Southern blot*.

Em pacientes diagnosticados com talassemia maior, a evolução clínica costuma apresentar gravidade acentuada a partir da segunda década de vida. O desafio central para o sistema cardiovascular reside na deposição sistêmica de ferro, consequência tanto da hemólise persistente quanto do regime transfusional crônico. Esse acúmulo de ferro ocorre de maneira extensa em diversos órgãos, atingindo o tecido cardíaco com particular agressividade. A infiltração férrica no miocárdio e no nódulo atrioventricular predispõe o indivíduo ao desenvolvimento de insuficiência cardíaca congestiva e arritmias fatais, sendo estas as principais causas de morte súbita nesse grupo. O transplante de medula óssea surge como uma intervenção curativa eficaz, preferencialmente realizada na infância, visando interromper o processo de dano orgânico antes que as lesões teciduais se tornem irreversíveis.

6. DINÂMICA DAS ANEMIAS HEMOLÍTICAS: AGRESSORES MECÂNICOS, IMUNES E METABÓLICOS

As anemias hemolíticas são definidas pela destruição prematura das hemácias, um processo que pode ser desencadeado por fatores externos à célula ou por defeitos intrínsecos ao próprio eritrócito. A etiologia mecânica, por exemplo, está intrinsecamente ligada a forças de cisalhamento extremas geradas por fluidos em alta velocidade. Tais forças manifestam-se em cenários de microvasculatura danificada, malformações arteriovenosas ou na presença de dispositivos intracardíacos, como válvulas protéticas, especialmente se houver regurgitação paravalvar ou estenose aórtica grave. A identificação desses eventos é facilitada pela observação de fragmentos celulares no sangue periférico, como esquistócitos e microesferócitos.

Por outro lado, a hemólise pode ser mediada por processos imunológicos, nos quais autoanticorpos ou aloanticorpos atacam diretamente a superfície eritrocitária, muitas vezes em resposta ao uso de determinados fármacos. Além disso, existem as causas intrínsecas, relacionadas a anomalias no citoesqueleto da membrana celular, defeitos enzimáticos ou hemoglobinopatias, como ocorre na própria anemia falciforme, que cursa com hemólise profunda. Independentemente da causa, o quadro laboratorial clássico revela anemia acompanhada por reticulocitose absoluta, elevação da desidrogenase láctica (LDH) e aumento da bilirrubina indireta. A redução ou ausência de haptoglobina sérica é um marcador sensível de hemólise intravascular, visto que essa proteína se esgota ao se ligar à hemoglobina livre circulante.

As repercussões hemodinâmicas da hemólise grave espelham o estado hiperdinâmico observado em outras anemias agudas, caracterizado por taquicardia e sopros sistólicos. Contudo, a rapidez da queda nos níveis de hemoglobina pode ser tão drástica que a medula óssea não consegue responder adequadamente, resultando em lesões isquêmicas cerebrais ou miocárdicas, como infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral. Além de achados laboratoriais específicos, a Tabela 3 fornece dados sobre a etiologia das anemias hemolíticas.

Tabela 3 – Etiologias das anemias hemolíticas e achados laboratoriais específicos

Categoria	Mecanismo de Destruição	Achados no Esfregaço e Laboratório
Mecânica	Força de cisalhamento e fluxo turbulento.	Esquistócitos, células esporas e hemoglobinúria.
Imunomediada	Autoanticorpos ou reação a fármacos.	Esferócitos e teste de antiglobulina (Coombs) positivo.

Categoria	Mecanismo de Destruição	Achados no Esfregaço e Laboratório
Intrínseca	Defeitos enzimáticos ou de membrana.	Células "mordidas" (*bite cells*), eliptócitos e corpúsculos de Heinz.
Infecciosa/Tóxica	Agressão direta ou toxinas bacterianas.	Fragmentação celular e trombocitopenia associada.

6.1 Circulação extracorpórea e desafios pós-operatórios

O uso de tecnologias de suporte circulatório, como a circulação extracorpórea em cirurgias cardíacas, introduz riscos hematológicos específicos. Procedimentos prolongados estão frequentemente associados à hemólise intravascular, resultante da passagem do sangue por oxigenadores de membrana. A ativação da via do complemento é um fator determinante nesse processo, com a detecção do complexo de ataque à membrana C5b-C9 em fantasmas de eritrócitos lisados. Embora os danos costumem ser autolimitados após o término do procedimento, a presença de hemoglobina livre no plasma requer vigilância rigorosa devido ao seu potencial nefrotóxico. O resgate de sangue intraoperatório, embora útil para reduzir transfusões, também pode contribuir para a destruição mecânica adicional das células sanguíneas.

6.2 Microangiopatia trombótica: PTT, SHU e síndrome HELLP

A microangiopatia trombótica engloba distúrbios críticos como a púrpura trombocitopênica trombótica (PTT), a síndrome hemolítico-urêmica (SHU) e a síndrome HELLP. Estas condições são marcadas pela formação de trombos plaquetários na microvasculatura, o que leva à oclusão de vasos em órgãos vitais e à fragmentação mecânica das hemácias. Na PTT, a isquemia miocárdica pode ser um dos primeiros sinais clínicos manifestos. O diagnóstico é sustentado pela tríade de anemia hemolítica mecânica (com presença de esquistócitos), trombocitopenia e teste de Coombs direto negativo. O tratamento de emergência baseia-se na realização de plasmaférese total diária combinada ao uso de corticosteroides.

6.3 Hemoglobinúria paroxística noturna e o risco de trombose

A hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) é um distúrbio clonal das células-tronco hematopoéticas, originado por mutações que afetam as âncoras de fosfoinositol glicano (PIG) na superfície celular. A ausência dessas âncoras impede a fixação de proteínas reguladoras do complemento, como o CD55 e o CD59, tornando os eritrócitos extremamente sensíveis à lise pelo sistema complemento, especialmente em meios acidificados. Clinicamente, a HPN manifesta-se por pancitopenia e uma predisposição incomum a tromboses venosas ou arteriais,

muitas vezes em locais atípicos como a veia hepática. Para pacientes com HPN que necessitam de cirurgia cardiovascular, a realização de exsanguineotransfusão prévia deve ser considerada para mitigar o risco de ativação massiva do complemento induzida pela circulação extracorpórea.

6.4 Hipertermia e fragilidade eritrocitária

A integridade estrutural das hemácias é altamente dependente da temperatura. Enquanto eritrócitos normais começam a se fragmentar a 49°C, células provenientes de indivíduos com anemias hemolíticas hereditárias podem sofrer danos a temperaturas tão baixas quanto 46°C. Esse fator é clinicamente relevante no uso de aquecedores de sangue para transfusões ou em casos de hipertermia grave e queimaduras extensas, onde pode ocorrer hemólise sistêmica. O esfregaço sanguíneo nessas condições pode revelar a piropoiquilocitose, caracterizada por bolhas eritrocitárias típicas de lesão térmica.

7. DESEQUILÍBRIOS DA MASSA ERITROCITÁRIA: ERITROCITOSE E POLICITEMIA

A manutenção da massa eritrocitária dentro de limites fisiológicos é um determinante crítico para a eficiência do transporte de oxigênio, processo que depende da integração entre a ventilação pulmonar, o débito cardíaco e a afinidade da hemoglobina pelo oxigênio. Quando ocorrem reduções na concentração sistêmica de oxigênio, o organismo inicia ajustes que envolvem não apenas o volume plasmático, mas também a proliferação celular e a vascularização capilar. A eritrocitose, caracterizada pelo aumento do hematócrito e do número total de hemácias, pode manifestar-se como um distúrbio primário da medula óssea, a exemplo da policitemia vera, ou de forma secundária a estados de hipóxia tecidual sustentada.

As formas secundárias são mediadas pela produção elevada de eritropoetina, um hormônio glicoproteico sintetizado majoritariamente nos rins em resposta à baixa oxigenação. O aumento descontrolado do hematócrito eleva a viscosidade sanguínea, o que paradoxalmente pode comprometer a oxigenação dos tecidos devido à lentidão do fluxo microvascular. No diagnóstico diferencial, é imperativo distinguir a eritrocitose real da eritrocitose espúria, também conhecida como fenômeno de Gaisbock. Esta última decorre de uma redução do volume plasmático, resultando em um aumento relativo do hematócrito, sendo observada frequentemente em indivíduos tabagistas, hipertensos e com perfil comportamental de alto estresse.

A policitemia vera diferencia-se das causas secundárias pela presença de esplenomegalia e pela elevação associada de leucócitos ou plaquetas, além de níveis séricos de eritropoetina que se apresentam normais ou baixos. Em contrapartida, pacientes com cardiopatias congênitas que apresentam desvios da direita para a esquerda (*shunts*) desenvolvem hipoxemia grave e crônica, a qual não é passível de correção sem intervenção cirúrgica ou transplante. Nesses casos, a

flebotomia terapêutica pode ser utilizada para melhorar a sintomatologia e a coagulopatia, embora deva ser monitorada cuidadosamente para evitar a deficiência severa de ferro e a hiperestimulação da eritropoetina. As diferenças entre eritrocitose primária e secundária se encontram na Tabela 4.

Tabela 4 – Diferenciação clínica entre eritrocitose primária e secundária

Parâmetro Clínico/Laboratorial	**Policitemia Vera (Primária)**	**Eritrocitose Secundária (Compensatória)**
Nível de Eritropoetina Sérica	Geralmente baixo ou suprimido.	Elevado em resposta à hipóxia.
Esplenomegalia	Frequentemente presente.	Ausente.
Contagem de Leucócitos/Plaquetas	Frequentemente elevadas.	Geralmente dentro da normalidade.
Saturação de Oxigênio	Normal.	Frequentemente reduzida.
Causa Base	Mutação clonal em células-tronco.	Doença pulmonar, tabagismo ou shunts cardíacos.

8. TROMBOCITOSE E AS ALTERAÇÕES NA REATIVIDADE PLAQUETÁRIA

A elevação do número de plaquetas circulantes, ou trombocitose, pode ter origem em um processo mieloproliferativo primário ou ser uma resposta secundária a inflamações, câncer ou deficiência de ferro. A trombocitemia primária caracteriza-se pela proliferação desregulada de megacariócitos na medula óssea, elevando a contagem de plaquetas para níveis frequentemente superiores a 600.000/mm^3. Este distúrbio afeta predominantemente indivíduos entre a quinta e sexta décadas de vida, embora apresente um pico secundário em mulheres jovens.

Embora a sobrevivência das plaquetas seja quase normal, sua produção eficaz pode aumentar em até dez vezes. O risco clínico torna-se mais evidente com contagens acima de 700.000/mm^3, manifestando-se tanto por eventos trombóticos quanto por episódios hemorrágicos, uma vez que as plaquetas produzidas são qualitativamente anormais. A diferenciação entre a forma primária e a secundária pode ser auxiliada pela dosagem de trombopoetina, que se apresenta mais elevada

nos processos clonais. Enquanto a trombocitose secundária, mediada por citocinas como a interleucina-6, raramente causa complicações graves, a forma primária está associada a infartos do miocárdio, acidentes vasculares cerebrais e isquemia de extremidades, mesmo em vasos sem aterosclerose prévia.

O manejo terapêutico visa a redução da contagem plaquetária para mitigar sintomas vaso-oclusivos. A hidroxiureia é frequentemente utilizada pela rapidez de ação, enquanto a anagrelida, que inibe especificamente a maturação dos megacariócitos, é reservada para casos resistentes. O uso de aspirina é eficaz na redução de ataques isquêmicos transitórios, mas deve ser cauteloso devido à predisposição hemorrágica inerente à disfunção plaquetária desses pacientes. A comparação entre trombocitemia primária e reativa estão resumida nas Tabela 5.

Tabela 5 – Comparativo entre trombocitemia primária e trombocitose reativa

Característica	**Trombocitemia Primária**	**Trombocitose Reativa (Secundária)**
Mecanismo Estimulador	Mutação intrínseca celular.	Citocinas inflamatórias (ex: IL-6).
Risco de Trombose	Significativo e perigoso.	Raramente observado.
Risco de Hemorragia	Presente devido à disfunção qualitativa.	Geralmente ausente.
Resposta ao Tratamento	Requer agentes quimioterápicos.	Resolve-se com o tratamento da causa base.

8.1 Hiperreatividade plaquetária e marcadores genéticos

Além da contagem numérica, a funcionalidade plaquetária desempenha um papel central na origem de eventos arteriais agudos. Atualmente, a investigação concentra-se em polimorfismos genéticos de receptores de superfície, como as glicoproteínas Ib/IX e IIb/IIIa, que são essenciais para a adesão e agregação celular. Um polimorfismo específico da glicoproteína IIb/IIIa, denominado PlA2, tem sido associado em diversos estudos a um risco aumentado de infarto do miocárdio e angina instável em idades precoces. Embora os resultados científicos ainda apresentem variações, a identificação desses marcadores genéticos representa uma fronteira ativa na cardiologia e hematologia para prever a hiperreatividade plaquetária e personalizar as terapias antitrombóticas.

9. Toxicidade farmacológica e agressões hematológicas iatrogênicas

A administração de agentes terapêuticos em pacientes com doenças cardiovasculares, embora necessária, introduz riscos de reações adversas hematológicas graves que podem comprometer o equilíbrio hemostático. A trombocitopenia induzida por medicamentos representa uma dessas complicações críticas, exigindo do clínico um alto índice de suspeição para evitar desfechos catastróficos.

9.1 Trombocitopenia induzida por heparina (TIH)

A heparina, amplamente utilizada na profilaxia e no tratamento de eventos tromboembólicos, pode desencadear uma resposta imune paradoxal de extrema gravidade. A trombocitopenia induzida por heparina manifesta-se em aproximadamente 1,1% dos indivíduos expostos à heparina de origem suína e em cerca de 2,9% daqueles que recebem a variante bovina. Existem duas apresentações distintas deste quadro: uma forma precoce e leve, caracterizada por contagens plaquetárias superiores a 100 x 109/L nos primeiros dias de exposição, e uma forma tardia, mediada imunologicamente.

Esta segunda modalidade costuma manifestar-se entre o quinto e o oitavo dia após o início do tratamento, ou de forma imediata em casos de reexposição, resultando em uma queda acentuada no número de plaquetas devido à sua agregação intravascular maciça. Diferente de outras causas de plaquetopenia, a TIH associa-se a um risco elevado de trombose arterial e periférica, podendo culminar em infarto do miocárdio ou na necessidade de amputação de membros. O mecanismo fisiopatológico envolve a formação de anticorpos específicos dirigidos contra o complexo formado pelo fator 4 plaquetário (PF4) e a heparina.

A confirmação diagnóstica baseia-se em testes de agregação plaquetária induzida por heparina, que apresentam alta especificidade, embora existam ensaios imunoenzimáticos mais sensíveis. Uma vez estabelecida a suspeita clínica, a conduta imediata consiste na descontinuação absoluta de todas as formas de heparina, incluindo soluções de lavagem de cateteres, visto que doses ínfimas podem perpetuar a agregação patológica. Como alternativas terapêuticas, utilizam-se inibidores diretos da trombina, como a hirudina recombinante ou o argatroban, especialmente em pacientes com síndromes coronarianas agudas ou válvulas protéticas. A transfusão de plaquetas é estritamente contraindicada, exceto em cenários de hemorragia ativa, pois pode exacerbar os fenômenos trombóticos.

9.2 Reações à quinidina e outros fármacos

A quinidina, embora menos frequente na prática atual, ilustra a gravidade das trombocitopenias imunes induzidas por drogas. Nestes casos, a contagem de plaquetas pode atingir níveis críticos de 2 x 2 x 109/L, persistindo por até duas semanas mesmo após a suspensão do agente. O alvo dos anticorpos é frequentemente a glicoproteína V da superfície plaquetária, sendo a reação

desencadeada pela molécula original ou seus metabólitos. Além da trombocitopenia, uma vasta gama de medicamentos cardiovasculares possui o potencial de induzir anemias aplásticas, hemolíticas e megaloblásticas, bem como distúrbios na linhagem branca, reforçando a necessidade de monitoramento hematológico contínuo. A Tabela 6 reforça as diferenças entre trombocitopenia induzida por heparina tipo I e II.

Tabela 6 – Diferenciação entre TIH tipo I e tipo II

Característica	**TIH Tipo I (Não Imunológica)**	**TIH Tipo II (Imunológica)**
Início	Primeiros 2 a 4 dias de uso.	5 a 14 dias (ou < 24h se reexposição).
Queda Plaquetária	Geralmente leve (> 100.000/mm^3).	Moderada a grave (queda > 50% do basal).
Mecanismo	Efeito proagregante direto da heparina.	Anticorpos anti-PF4/Heparina.
Risco Clínico	Baixo risco de complicações.	Alto risco de trombose arterial e venosa.
Conduta	Observação clínica.	Suspensão total da heparina e uso de inibidores da trombina.

10. DESAFIOS HEMOSTÁTICOS NA CIRURGIA CARDIOVASCULAR E CIRCULAÇÃO EXTRACORPÓREA

A utilização da circulação extracorpórea (CEC) representa uma agressão controlada, porém significativa, ao sistema de coagulação. O contato do sangue com as superfícies artificiais do oxigenador de membrana e dos tubos do circuito promove uma estimulação subliminar das plaquetas, resultando em um defeito funcional que persiste por cerca de 24 horas após o procedimento. Mesmo em pacientes com contagem plaquetária normal, a exsudação difusa de sangue pode indicar a necessidade de transfusão de plaquetas para restaurar a competência hemostática.

Além da disfunção plaquetária, a CEC induz um estado de hiperatividade do sistema fibrinolítico. Este fenômeno é evidenciado pela elevação dos níveis de monômeros de fibrina e dímero D, correlacionando-se diretamente com a perda

sanguínea pós-operatória. O uso de inibidores fibrinolíticos, como o ácido tranexâmico, tem demonstrado eficácia na redução desta hemorragia. A ativação do sistema complemento, mediada pelo fator XII e pela calicreína ao entrarem em contato com o oxigenador, é a via central que desencadeia a disfunção de plaquetas e leucócitos.

Outros fatores intraoperatórios exacerbantes incluem a hipotermia profunda (abaixo de 22°C), que inibe as enzimas da cascata de coagulação e induz leucopenia transitória, exigindo o reaquecimento adequado do paciente para a normalização hemostática. Existe também o risco da "síndrome de rebote da heparina", decorrente da neutralização insuficiente pela protamina ou da liberação tardia de heparina dos tecidos, sendo a dose recomendada de 1 mg de protamina para cada 100 U de heparina administrada. Os mecanismos da coagulopatia na CEC constam na Tabela 7.

Tabela 7 – Mecanismos de coagulopatia na circulação extracorpórea

Fator Contribuinte	Mecanismo de Ação Fisiopatológico	Consequência Clínica
Superfícies Artificiais	Ativação do fator XII e do sistema complemento.	Disfunção plaquetária e inflamação sistêmica.
Fibrinólise	Aumento de t-PA e consumo de plasminogênio.	Aumento do sangramento microvascular e exsudação.
Hipotermia	Inibição enzimática e sequestro celular.	Retardo na formação do coágulo e trombocitopenia.
Heparina/Protamina	Neutralização incompleta ou efeito rebote.	Prolongamento do tempo de coagulação no pós-operatório.

11. ESTADOS DE HIPERCOAGULABILIDADE E RISCO DE TROMBOSE

A resposta hemostática normal é iniciada quando o fator VIIa entra em contato com o fator tecidual, habitualmente oculto sob o endotélio. Em situações patológicas, a expressão do fator tecidual em monócitos e células do músculo liso gera uma produção exacerbada de trombina, que por sua vez ativa plaquetas e converte o fibrinogênio em fibrina. O equilíbrio desse sistema depende de anticoagulantes

naturais, cujas deficiências genéticas ou adquiridas predispõem a eventos trombóticos venosos graves.

Entre os principais reguladores está a antitrombina III (ATIII), uma proteína que, ao se ligar à heparina, torna-se um inibidor potente da trombina e dos fatores Xa e VIIa. Indivíduos com deficiências heterozigóticas ou aqueles que perdem ATIII por via urinária na síndrome nefrótica apresentam um risco elevado de trombose recorrente, iniciando-se geralmente entre a segunda e a quarta décadas de vida. O tratamento agudo com heparina permanece eficaz, mas a anticoagulação crônica com varfarina é frequentemente necessária por toda a vida. Outros componentes essenciais são a Proteína C e a Proteína S, que inativam os fatores Va e VIIIa. Deficiências dessas proteínas manifestam-se clinicamente de forma similar à falta de ATIII, sendo que casos homozigotos em neonatos resultam em quadros catastróficos de púrpura fulminante.

12. TROMBOFILIAS HEREDITÁRIAS E O MECANISMO DE RESISTÊNCIA À PROTEÍNA C ATIVADA

Entre as causas genéticas de hipercoagulabilidade, a resistência à proteína C ativada (PCA) destaca-se pela sua alta prevalência, especialmente em populações de ascendência caucasiana. Este fenômeno clínico foi inicialmente identificado em pacientes com histórico familiar de trombose venosa recorrente, cujo plasma não apresentava a resposta anticoagulante esperada após a adição de proteína C ativada *in vitro*. Investigações subsequentes revelaram que tal resistência advém de uma mutação específica no fator de coagulação V, conhecida como Fator V Leiden.

A alteração molecular consiste na substituição do aminoácido arginina por glutamina na posição 506 da molécula do fator V. Esta modificação estrutural impede que a proteína C ativada realize a clivagem proteolítica necessária para inativar o fator Va, mantendo sua função pró-coagulante de forma persistente. Indivíduos heterozigotos para esta mutação apresentam um risco relativo sete vezes maior de desenvolver trombose venosa ao longo da vida, enquanto o risco em homozigotos pode ser superior a oitenta vezes. O diagnóstico laboratorial preciso é realizado por meio da reação em cadeia da polimerase (PCR) para identificar a perda do sítio de restrição MnlI no DNA genômico. Outra mutação, embora extremamente rara, ocorre na posição 306 (Fator V Cambridge), resultando em um fenótipo clínico semelhante de resistência à PCA.

12.1 Mutação da protrombina e a síndrome do anticorpo antifosfolípide

Uma variante comum na região não codificante do mRNA da protrombina (G20210A) tem sido correlacionada ao aumento dos níveis plasmáticos desta proteína, elevando o risco de eventos trombóticos tanto venosos quanto arteriais. Esta mutação é frequentemente encontrada em pacientes jovens que sofrem

infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral isquêmico, podendo interagir de forma sinérgica com fatores de risco cardiovasculares convencionais.

Diferente das causas puramente genéticas, a síndrome dos anticorpos antifosfolípides (SAF) representa um estado de hipercoagulabilidade adquirida complexo. O mecanismo patofisiológico envolve a inibição da ligação da anexina V, um anticoagulante natural, às superfícies fosfolipídicas por anticorpos circulantes. Pacientes acometidos por trombose no contexto da SAF requerem anticoagulação intensiva com varfarina, visando manter a razão normalizada internacional (INR) em torno de 3,0 para prevenir recorrências. O uso de aspirina pode ser benéfico em indivíduos com anticorpos detectáveis, mas que ainda não manifestaram eventos trombóticos clínicos.

13. HIPER-HOMOCISTEINEMIA COMO FATOR DE RISCO ARTERIAL INDEPENDENTE

A concentração elevada de homocisteína plasmática tem sido reconhecida como um fator de risco independente para a doença vascular aterosclerótica. Estudos clínicos demonstram que indivíduos com níveis acima do percentil 95 apresentam um risco significativamente superior de desenvolver doenças cardiovasculares em comparação com aqueles com níveis basais. Os mecanismos citotóxicos da homocisteína incluem o antagonismo do óxido nítrico, a indução do fator tecidual e a ativação do fator XII. Além disso, este aminoácido estimula a síntese de DNA em células musculares lisas vasculares através da indução da ciclina A, promovendo a proliferação neointimal.

A etiologia desta condição pode ser genética, frequentemente associada à mutação C677T no gene do metileno tetrahidrofolato redutase (MTHFR), ou nutricional. Existe uma correlação inversa estabelecida entre os níveis de homocisteína e as concentrações plasmáticas de folato, vitamina B6 e vitamina B12. Embora a relação causal direta ainda seja objeto de debate acadêmico, a suplementação dietética com estas vitaminas é frequentemente recomendada para reduzir os níveis deste metabólito, especialmente em populações de alto risco, como pacientes submetidos a transplante cardíaco.

14. HEMOCROMATOSE HEREDITÁRIA E INSUFICIÊNCIA MIOCÁRDICA POR DEPÓSITO FÉRRICO

A hemocromatose hereditária é um distúrbio comum do metabolismo do ferro, onde a absorção intestinal excessiva leva ao acúmulo progressivo deste metal em órgãos vitais. O coração é um dos tecidos mais afetados, onde a deposição férrica resulta em cardiomiopatia infiltrativa, insuficiência cardíaca congestiva e arritmias graves, como a síndrome do nó sinusal doente. Outras manifestações clássicas incluem a hiperpigmentação cutânea e a insuficiência pancreática, quadro denominado "diabetes de bronze".

A base genética da doença reside majoritariamente em mutações no gene HFE, localizado no cromossomo 6, próximo aos genes do complexo HLA. O diagnóstico precoce fundamenta-se na análise da saturação de transferrina em jejum e nos níveis de ferritina sérica. O tratamento padrão consiste na realização de flebotomias terapêuticas periódicas para normalizar os estoques de ferro corporal, o que pode prevenir danos orgânicos irreversíveis se iniciado precocemente. Em pacientes que não toleram a flebotomia devido a anemias coexistentes, utiliza-se a terapia de quelação de ferro.

15. MANIFESTAÇÕES CARDIOVASCULARES EM TELANGIECTASIAS E MALIGNIDADES HEMATOLÓGICAS

A telangiectasia hemorrágica hereditária (THH) é um distúrbio endotelial que resulta em malformações arteriovenosas em múltiplos órgãos. Grandes telangiectasias pulmonares são particularmente relevantes para a cardiologia, pois criam shunts da direita para a esquerda que podem levar à insuficiência cardíaca de alto débito e a eventos embólicos paradoxais. A base genética envolve mutações em receptores do fator de crescimento transformador beta (TGF-beta), como a endoglina.

Por fim, as malignidades hematológicas, como leucemias, linfomas e o mieloma múltiplo, exercem efeitos diretos e indiretos sobre o sistema cardiovascular. O mieloma múltiplo é uma causa rara, porém descrita, de insuficiência cardíaca de alto débito, possivelmente mediada por *shunts* arteriovenosos ou liberação de citocinas pelos plasmócitos malignos. Além disso, estas neoplasias predispõem ao desenvolvimento de derrames pericárdicos e endocardite marântica (não bacteriana), exigindo um diagnóstico diferencial minucioso em pacientes oncológicos com sintomas cardíacos.

REFERÊNCIAS

1. Salvagno GL, Sanchis-gomar F, Picanza A, Lippi G. Red blood cell distribution width: a simple parameter with multiple clinical applications. Crit Rev Clin Lab Sci. 2014;52:1–20.

2. Aktas G, Alcelik A, Tekce BK, Tekelioglu V, Sit M, Savli H. Red cell distribution width and mean platelet volume in patients with irritable bowel syndrome. Prz Gastroenterol. 2014;9(3):160–163.

3. Aktas G, Sit M, Dikbas O, et al. Could red cell distribution width be a marker in Hashimoto's thyroiditis? Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2014;122 (10):572–574.

4. Akır L, Aktas G, Mercimek OB, Enginyurt O, Kaya Y, Mercimek K. Are red cell distribution width and mean platelet volume associated with rheumatoid arthritis? Biomed Res. 2016;27(2):292–294.

5. Aktas G, Sit M, Karagoz I, et al. Could red cell distribution width be a marker of thyroid cancer? J Coll Physicians Surg Pak. 2017;27:556–558.

6. BMA Tel, Kahvecib G, Bilgina S, et al. Haemoglobin and red cell distribution width levels in internal medicine patients indicate recurrent hospital admission during COVID-19. Fam Med Prim Care Rev. 2022;24(1):32–36.

7. Lippi G, Pipitone S, Favaloro EJ. Harmonization of red blood cell distribution width (RDW): an attainable target? Ann Blood. 2017;2(15):1–5.

8. Lee H, Kim J, Oh S, Kim S, Kim H. Red blood cell distribution width is associated with severity of leukoaraiosis. PLoS One. 2016;11(2):1–11.

9. Lippi G, Plebani M. Red blood cell distribution width (RDW) and human pathology. One size fits all. Clin Chem Lab Med. 2014;52(9):1247–1249.

10. Danese E, Lippi G, Montagnana M. Red blood cell distribution width and cardiovascular diseases. J Thorac Dis. 2015;7(10):402–411.

11. Luepker RV, Lakshminarayan K, Detels R, Beaglehole R, Lansang MA. Cardiovascular and Cerebrovascular Diseases. 5th ed. CRC Press. 2009:971–996

12. Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Rayner M, Nichols M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. Eur Heart J. 2016;34:1–14.

13. Parsanathan R, Jain SK. Novel invasive and noninvasive cardiac-specific biomarkers in obesity and cardiovascular diseases. Metab Syndr Relat Disord. 2020;18(1):10–30.

14. Krittayaphong R, Muenkaew M, Chiewvit P, et al. Electrocardiographic predictors of cardiovascular events in patients at high cardiovascular risk: a multicenter study. J Geriatr Cardiol. 2019;16(8):630–638.

15. Verhelst XPD, Troisi RI, Colle I, Geerts A, Van VH. Biomarkers for the diagnosis of acute cellular rejection in liver transplant recipients: a review. Hepatol Res. 2013;43(2):165–178.

16. Li N, Zhou H, Tang Q. Red blood cell distribution width: a novel predictive indicator for cardiovascular and cerebrovascular diseases. Dis Mark. 2017;2017:1–23.

17. Montagnana M, Cervellin G, Meschi T, et al. The role of red blood cell distribution width in cardiovascular and thrombotic disorders. Clin Chem Lab Med. 2012;50(4):635–641.

18. Datta BN, Silver MD. Cardiomegaly in chronic anemia in rats: an experimental study including ultrastructural, histometric and stereological observations. Lab Invest 1975;2:503.

19. Baer RW, Vlahakes GJ, Uhling PN, Hoffman IE. Maximum myocardial oxygen transport during anemia and polycythemia in dogs. Am J Physiol 1987;252:H1086.

20. Gerry JL, Bulkley BH, Hutchins GM. Clinicopathologic analysis of cardiac dysfunction in 52 patients with sickle cell anemia. Am J Cardiol 1978;42:211.

21. Gaffney JW, Bierman FZ, Donnelly CM. Cardiovascular adaptation to transfusion/chelation therapy of homozygote sickle cell anemia. Am J Cardiol 1983;62:121.

22. Charache S, Dover G, Smith K. Treatment of sickle cell anemia with 5-azacytidine results in increased fetal hemoglobin production and is associated with nonrandom hypomethylation of DNA around the gamma-delta-beta globin gene complex. Proc Natl Acad Sci USA 1983;80:4842.

23. Platt OS, Orkin SH, Dover G. Hydroxyurea enhances hemoglobin production in sickle cell anemia. J Clin Invest 1984;74: 652.

24. Charache S, Terrin ML, Moore RD, et al. Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crisis in sickle cell anemia. N Engl J Med 1995;332:1317.

25. Canale C, Terrachini V, Vallebena A. Echocardiographic difference between major and intermediate thalassemia at rest and during isometric effort: yearly follow-up. Clin Cardiol 1988;11: 563.

26. Ehlers S, Levin AR, Klein AA. Natural history, noninvasive cardiac diagnostic studies, and results of cardiac catheterization. In: Engle MA, ed. Pediatric Cardiovascular Disease: Cardiovascular Clinics II. Philadelphia: FA Davis, 1981:171.

27. Schrier S. Extrinsic nonimmune hemolytic anemia. In: Hoffman R, Benz EJ Jr, eds. Hematology: Basic Principles and Practice. New York: Churchill Livingstone, 1991:514.

28. Ford EG, Picone AL, Baisden CE. Role of autogenous tissue factors in hemolysis during cardiopulmonary bypass operations. Ann Thorac Surg 1993;55:410.

29. Yeh ET, Rosse WF. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and the glycophosphatidyl anchor. J Clin Invest 1994;93: 2305.

30. Spivak JL. Erythrocytosis. In: Hoffman R, Benz EJ, eds. Hematology: Basic Principles and Practice. New York: Churchill Livingstone, 1991:319.

31. Haga P, Cotes PM, Till JA. Serum immunoreactive erythropoietin in children with cyanotic and acyanotic congenital heart disease. Blood 1987;70:822.

32. Gidding SS, Stockman JA. Erythopoietin in cyanotic heart disease. Am Heart J 1988;116:128.

33. Rosenthal A, Nathan DG, Marty AT. Acute hemodynamic effects of red cell volume reduction in polycythemia of cyanotic congenital heart diseases. Circulation 1970;42:297.

34. Dayton LM, McCullough RE, Scheinhorn DJ. Symptomatic and pulmonary response to acute phlebotomy in secondary polycythemia. Chest 1975;68:790.

35. Tefferi A, Silverstein MN, Hoagland HC. Primary thrombocythemia. Semin Oncol 1995;22:334.

36. Hardisty RM, Wolf HH. Haemorrhagic thrombocythaemia: a clinical and laboratory study. Br J Haematol 1955;1:390.

37. Preston EE. Primary thrombocythaemia. Lancet 1982;1: 1021.

38. Hehlmann R, Jahn M, Baumann B, Kopcke W. Essential thrombocythemia: clinical characteristics and course of 61 cases. Cancer 1988;61:2487.

39. Buss DH, Stuart JJ, Lipscomb GE. The incidence of thrombotic and hemorrhagic disorders in association with extreme thrombocytosis: an analysis of 129 cases. Am J Hematol 1985; 20:36.

40. Wang JC, Chen C, Novetsky AD, et al. Blood thrombopoietin levels in clonal thrombocytosis and reactive thrombocytosis. Am J Med 1998;104:451.

41. Johnson M, Gernsheimer T, Johansen K. Essential thrombocytosis: underemphasized cause of large-vessel thrombosis. J Vasc Surg 1995;22:443.

42. Preston FE, Emmanuel IG, Winfield DA, Malia RG. Essential thrombocythaemia and peripheral gangrene. BMJ 1974;3: 548.

43. Preston FE, Martin JF, Stewart RM, Davies-Jones GA. Thrombocytosis, circulating platelet aggregates and neurological dysfunction. BMJ 1979;2:1561.

44. Brusamolino E, Canevari A, Salvaneschi L. Efficacy of pipobroman in essential thrombocythemia: a study of 24 patients. Cancer Treat Rep 1984;68:1339.

45. Hoffman R, Silverstein MN. Primary thrombocythemia. In: Hoffman R, Benz EJ, eds. Hematology: Basic Principles and Practice. New York: Churchill Livingstone, 1991:886.

46. Silverstein MN, Petitt RM, Solberg LA Jr. Anagrelide: a new drug for treating thrombocytosis. N Engl J Med 1988;318: 1292.

47. Cortelazzo S, Finazzi G, Ruggeri M, et al. Hydroxyurea for patients with essential thrombocythemia and a high risk of thrombosis. N Engl J Med 1995;332:1132.

48. Weiss EJ, Bray PF, Tayback M, et al. A polymorphism of a platelet glycoprotein receptor as an inherited risk factor for coronary thrombosis. N Engl J Med 1996;334:1090.

49. McGhie AI, McNatt J, Ezov N, et al. Abolition of cyclic flow variations in stenosed, endothelium-injured coronary arteries in non-human primates with a peptide fragment (VCL) derived from human plasma von Willebrand factor-glycoprotein Ib binding domain. Circulation 1994;90:2976.

50. Coller BS. Blockade of platelet GPIIb/IIIa receptors as an antithrombotic strategy. Circulation 1995;92:2273.

51. Lopez JA. The platelet glycoprotein Ib-IX complex. Blood Coagul Fibrinol 1994;5:97.

52. Newman PJ. Platelet GPIIb/IIIA: molecular variations and alloantigens. Thromb Haemost 1991;66:111.

53. Chong BH. Heparin-induced thrombocytopenia. Br J Haematol 1995;89:431.

54. Warkentin TE, Chong BH, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia: towards consensus. Thromb Haemost 1998;79:1.

55. Visentin GP, Ford SE, Scott JP, Aster RH. Antibodies from patients with heparin-induced thrombocytopenia/thrombosis are specific for platelet factor 4 complexed with heparin or bound to endothelial cells. J Clin Invest 1994;93:81.

56. Warkentin TE, Levine MN, Hirsch J, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular weight heparin or unfractionated heparin. N Engl J Med 1995;332:1330.

57. Koster A, Kuppe H, Hetzer R, et al. Emergent cardiopulmonary bypass in five patients with heparin-induced thrombocytopenia type II employing recombinant hirudin. Anesthesiology 1998;89:777.

58. White HD, Ellis CJ, French JK, Aylward P. Hirudin (desirudin) and hirulog (bivalirudin) in acute ischaemic syndromes and the rationale for the Hirulog/Early Reperfusion Occlusion (HERO- 2) Study. Aust N Z J Med 1998;28:551.

59. Rice L, Kennedy D, Veach A. Pentosan induced cerebral sagittal sinus thrombosis: a variant of heparin induced thrombocytopenia. J Urol 1998;160:2148.

60. Stricker RB, Shuman MA. Quinidine purpura: evidence that glycoprotein V is a target platelet antigen. Blood 1986;67: 1377.

61. Christie DJ, Diaz-Arauzo H, Cook JM. Antibody-mediated platelet destruction by quinine, quinidine, and their metabolites. J Lab Clin Med 1988;112:92.

62. Colman RW. Hemostatic complications of cardiopulmonary bypass (clinical conference). Am J Hematol 1995;48:267.

63. Haan J, Schonberger J, Haan J, et al. Tissue-type plasminogen activator and fibrin monomers synergistically cause platelet dysfunction during retransfusion of shed blood after cardiopulmonary bypass. J Thorac Cardiovasc Surg 1993;106: 1017.

64. Karski JM, Teasdale SJ, Norman P, et al. Prevention of bleeding after cardiopulmonary bypass with high-dose tranexamic acid: double-blind, randomized clinical trial. J Thorac Cardiovasc Surg 1995;110:835.

65. Salzman EW, Weinstein MJ, Weintraub RM, et al. Treatment with desmopressin acetate to reduce blood loss after cardiac surgery. N Engl J Med 1986;314:1402.

66. Woodman RC, Harker LA. Bleeding complications associated with cardiopulmonary bypass. Blood 1990;76:1680.

67. Shenaq SA, Yawn DH, Saleem A, et al. Effect of profound hypothermia on leukocytes and platelets. Ann Clin Lab Sci 1986;16:130.

68. Hoffman M, Monroe DM, Oliver JA, Roberts HR. Factors IXa and Xa play distinct roles in tissue factor-dependent initiation of coagulation. Blood 1995;86:1794.

69. Cushman M, Rosendaal FR, Psaty BM, et al. Factor V Leiden is not a risk factor for arterial vascular disease in the elderly: results from the Cardiovascular Health Study. Thromb Haemost 1998;79:912.

70. Garg UC, Arnett DK, Evans G, Eckfeldt JH. No association between factor V Leiden mutation and coronary heart disease or carotid intima media thickness: the NHLBI Family Heart Study. Thromb Res 1998;89:289.

71. Doggen CJ, Cats VM, Bertina RM, Rosendaal FR. Interaction of coagulation defects and cardiovascular risk factors: increased risk of myocardial infarction associated with factor V Leiden or prothrombin 20210A. Circulation 1998;97:1037.

72. Dahlback B, Carlsson M, Svensson PJ. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: prediction of a cofactor to activated protein C. Proc Natl Acad Sci USA 1993;90:1004.

73. Dahlback B. Inherited thrombophilia: resistance to activated protein C as a pathogenic factor of venous thromboembolism. Blood 1995;85:607.

74. Bertina RM, Koeleman BP, Koster T, et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. Nature 1994;369:64.

75. Williamson D, Brown K, Luddington R, et al. Factor V Cambridge: a new mutation (Arg306→020Thr) associated with resistance to activated protein C. Blood 1998;91:1140.

76. Rand JH, Wu XX, Andree HA, et al. Antiphospholipid antibodies accelerated plasma coagulation by inhibiting annexin-V binding to phospholipids a “lupus procoagulant” phenomenon. Blood 1998;92:1652.

77. Rosove MH, Brewer PM. Antiphospholipid thrombosis: clinical course after the first thrombotic event in 70 patients. Ann Intern Med 1992;117:303.

78. Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F, et al. The management of thrombosis in the antiphospholipid syndrome. N Engl J Med 1995;332:993. 62. Lockshin MD. Answers to the antiphospholipid-antibody syndrome? N Engl J Med 1995;332:1025.

79. Ohlin A, Marlar RA. The first mutation identified in the thrombomodulin gene is a 45-year-old man presenting with thromboembolic disease. Blood 1995;85:330.

80. Kapur RK, Mills LA, Spitzer SG, Hultin MB. A prothrombin gene mutation is significantly associated with venous thrombosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1997;17:2875.

81. De Stefano V, Chiusolo P, Paciaroni K, et al. Prothrombin G20210A mutant genotype is a risk factor for cerebrovascular ischemic disease in young patients. Blood 1998;91:3562.

82. Rosendaal FR, Siscovick DS, Schwartz SM, et al. A common prothrombin variant (20210 G to A) increases the risk of myocardial infarction in young women. Blood 1997;90:1747.

83. Kyrle PA, Mannhalter C, Beguin S, et al. Clinical studies and thrombin generation in patients homozygous or heterozygous for the G20210A mutation in the prothrombin gene. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1998;18:1287.

84. Ferraresi P, Marchetti G, Legnani C, et al. The heterozygous 20210 G/A prothrombin genotype is associated with early venous thrombosis in inherited thrombophilias and is not increased in frequency in artery disease. Arterioscler Thrombo Vasc Biol 1997;17:2418.

85. McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of pathogenesis of arteriosclerosis. Am J Pathol 1969;56:111.

86. Malinow MR. Plasma homocyst(e)ine and arterial occlusive diseases: a mini-review. Clin Chem 1995;41:173.

87. Harpel PC, Zhang XX, Borth W. Homocysteine and hemostasis: pathogenetic mechanisms predisposing to thrombosis. J Nutr 1996;126(suppl):1285S.

88. Tsai J, Wang H, Perrella MA, et al. Induction of cyclin A gene expression by homocysteine in vascular smooth muscle cells. J Clin Invest 1996;97:146.

89. McCully KS. Homocysteine and vascular disease. Nat Med 1996;2:386.

90. Frosst P, Blom HJ, Milos R, et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. Nat Genet 1995;10:111. Letter.

91. Kluijtmans LA, van de Heuvel LP, Boers GH, et al. Molecular genetic analysis in mild hyperhomocysteinemia: a common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene is a genetic risk factor for cardiovascular disease. Am J Hum Genet 1996;58:35.

92. Kuller LH, Evans RW. Homocysteine, vitamins, and cardiovascular disease. Circulation 1998;98:196.

93. Ubbink JB, van der Merwe A, Vermaak WJ, Delport R. Hyperhomocysteinemia and the response to vitamin supplementation. Clin Invest 1993;71:993.

94. Verhoef P, Stampfer MJ, Buring JE, et al. Homocysteine metabolism and risk of myocardial infarction: relation with vitamins B6, B12, and folate. Am J Epidemiol 1996;143:845.

95. Chasen-Taber L, Selhub J, Rosenberg IH, et al. A prospective study of folate and vitamin B6 and risk of myocardial infarction in US physicians. J Am Coll Nutr 1996;15:136.

96. Nygard O, Vollset SE, Refsum H, et al. Total plasma homocysteine and cardiovascular risk profile: the Hordaland Homocysteine Study. JAMA 1995;274:1526.

97. Berger PB, Jones JD, Olson LJ, et al. Increase in total plasma homocysteine concentration after cardiac transplantation. Mayo Clin Proc 1995;70:125.

98. den Heijer M, Koster T, Blom HJ, et al. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep-vein thrombosis. N Engl J Med 1996;334:759.

99. Mandel H, Brenner B, Berant M, et al. Coexistence of hereditary homocystinuria and factor V Leiden: effect on thrombosis. N Engl J Med 1996;334:763.

100. Porter J, Cary N, Schofield P. Haemochromatosis presenting as congestive cardiac failure. Br Heart J 1995;73:73.

101. Wang TL, Chen WJ, Liau CS, Lee YT. Sick sinus syndrome as the early manifestation of cardiac hemochromatosis. J Electrocardiol 1994;27:91.

102. Bhavsar D, Chen Y, Zheng HD, Drysdale J. Searching for the hemochromatosis grail. Adv Exp Med Biol 1994; 356:331.

103. Adams PC, Gregor JC, Kertesz AE, Valberg LS. Screening blood donors for hereditary hemochromatosis: decision analysis model based on a 30-year database. Gastroenterology 1995; 109:177.

104. Phatak PD, Cappuccio JD. Management of hereditary hemochromatosis. Blood Rev 1994;8:193.

105. Kushner JP. Screening for hemochromatosis [editorial]. Gastroenterology 1995;109:315.

106. Guttmacher AE, McKinnon WC, Upton MD. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: a disorder in search of the genetics community. Am J Med Genet 1994;52:252.

107. Radu C, Reich DL, Tamman R. Anesthetic considerations in a cardiac surgical patient with Osler-Weber-Rendu disease. J Cardiovasc Anesth 1992;6:461.

108. Braverman IM, Keh A, Jacobson BS. Ultrastructure and threedimensional organization of the telangiectases of hereditary hemorrhagic telangiectasia. J Invest Dermatol 1990;95:422.

109. McAllister KA, Grogg KM, Johnson DW, et al. Endoglin, a TGF-beta binding protein of endothelial cells, is the gene for hereditary haemorrhagic telangiectasia type 1. Nat Genet 1994;8:345.

110. Vincent P, Plauchu H, Hazan J, et al. A third locus for hereditary haemorrhagic telangiectasia maps to chromosome 12q. Hum Mol Genet 1995;4:945.

111. McBride W, Jackman JD Jr, Gammon RS, Willerson JT. Highoutput cardiac failure in patients with multiple myeloma. N Engl J Med 1988;319;1651.

112. Williams WJ, ed. Hematology, 4th ed. New York: McGraw-Hill, 1977.

CAPÍTULO 32

ARTIGO DE REVISÃO

INTEGRAÇÃO DA VELOCIDADE DA ONDA DE PULSO E DA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA NA AVALIAÇÃO DA RIGIDEZ VASCULAR

Autor Principal
Lucas Rodrigues da Silva

Coautores
Erick Eannes Moura Bringel
Maria Gabriela Inocente Vitório Brasil Campos
Yanquel Bazan Antezana
Adriana do Socorro da Cruz Tavares
Cássio Moreira Figueredo

Resumo A avaliação do risco cardiovascular atravessa uma mudança de paradigma fundamental, transitando dos escores estatísticos tradicionais, frequentemente limitados a variáveis demográficas, para a quantificação direta e personalizada do envelhecimento biológico vascular. Esta nova abordagem fez com que a velocidade da onda de pulso (VOP) e a variabilidade da frequência cardíaca (VFC) se tornassem bases de uma cardiologia mais abrangente, permitindo uma leitura integrada da integridade mecânica do sistema arterial e da qualidade do sistema nervoso autônomo. Fisiopatologicamente, a rigidez arterial — ou arteriosclerose — decorre de uma transformação estrutural marcada pela fragmentação das fibras de elastina e pela deposição excessiva de colágeno na parede vascular, processo que compromete a função amortecedora (*buffering*) das grandes artérias. Fisicamente, este estado é regido pela equação de Moens-Korteweg, onde uma parede mais rígida acelera a propagação da onda de pressão, fazendo-a retornar ao coração prematuramente durante a fase final da sístole. Este fenômeno eleva a pressão sistólica central e a pós-carga ventricular, ao mesmo tempo que reduz a perfusão coronária diastólica, criando o substrato ideal para a hipertrofia ventricular esquerda e isquemia miocárdica silenciosa. Evidências clínicas consolidaram a VOP carótido-femoral superior a 10 m/s como um marcador de lesão em órgãos-alvo com valor preditivo superior aos *scores* convencionais, introduzindo o conceito de envelhecimento vascular precoce (EVA) para identificar precocemente danos estruturais avançados. Estudos demonstram que a sinergia entre uma VOP elevada e uma VFC reduzida potencializa drasticamente o risco de morte súbita e eventos coronários, refletindo um estado de predominância simpática e deterioração cardiovascular acelerada. No horizonte prático e futuro, a integração da Inteligência Artificial e do *Machine Learning* permite extrair fenótipos vasculares complexos a partir de sinais simples de fotopletismografia em *smartphones* e *wearables*. A transição para uma monitoração contínua e invisível promete transformar a cardiologia em uma área

preditiva e preventiva, onde a integridade vascular é preservada através de intervenções personalizadas em tempo real.

Palavras-chave: Velocidade da onda de pulso; Rigidez arterial; Variabilidade da frequência cardíaca; Risco cardiovascular; Metodologia.

1. A RIGIDEZ ARTERIAL COMO DETERMINANTE DO RISCO CARDIOVASCULAR

O envelhecimento biológico e a exposição crônica a fatores de risco — como a hipertensão, o diabetes mellitus tipo 2 e a dislipidemia — resultam em uma transformação estrutural da parede arterial, caracterizada pela fragmentação das fibras de elastina e pelo aumento da deposição de colágeno. Este processo, conhecido como arteriosclerose ou rigidez arterial, compromete a função amortecedora (*buffering*) das grandes artérias, transformando o fluxo sanguíneo pulsátil, gerado pela sístole ventricular, em um fluxo contínuo na microcirculação capilar.

A relevância clínica da rigidez arterial reside no fato de que ela antecede, muitas vezes, as manifestações clínicas de doenças cardiovasculares. Quando as artérias perdem a sua complacência, a onda de pressão viaja mais rapidamente, retornando ao coração prematuramente durante a fase final da sístole, em vez da diástole. Este fenômeno eleva a pressão sistólica central, aumenta a pós-carga ventricular e reduz a pressão de perfusão coronária durante a diástole, criando um substrato propício para a hipertrofia ventricular esquerda e isquemia miocárdica. A VOP emerge, portanto, como o biomarcador mais robusto para capturar a idade vascular, oferecendo um valor preditivo que supera os escores de risco tradicionais.

2. FUNDAMENTOS FÍSICOS E FISIOPATOLOGIA DA VOP

A física por trás da VOP se apoia na equação de Moens-Korteweg, que estabelece que a velocidade de uma onda de pressão em um tubo elástico é proporcional à raiz quadrada do módulo de elasticidade da parede e à sua espessura, e inversamente proporcional ao raio do vaso e à densidade do sangue. Em termos práticos, quanto mais rígida for a parede arterial, maior será a velocidade de propagação da onda.

$$VOP = \sqrt{\frac{E \cdot h}{2 \cdot r \cdot \rho}}$$

sendo E = módulo de Young (elasticidade da parede) / h = espessura da parede / r = raio do vaso / ρ = densidade do sangue.

Clinicamente, a VOP é calculada dividindo a distância percorrida pela onda entre dois pontos anatômicos (ex: artéria carótida e artéria femoral) pelo tempo de

trânsito (o atraso temporal entre o início do pulso em cada ponto). Embora o conceito seja simples, a precisão da medição depende da estimativa exata da distância vascular e da identificação rigorosa do "pé" da onda de pulso, o que impulsionou o desenvolvimento de diversas tecnologias de medição.

O FENÔMENO EVA (EARLY VASCULAR AGING)

O conceito de **envelhecimento vascular precoce (EVA)** refere-se a indivíduos cuja rigidez arterial (medida pela VOP) é significativamente superior à esperada para a sua idade cronológica. Identificar o padrão EVA permite intervir de forma agressiva em pacientes que, pelos critérios de Framingham ou SCORE, seriam classificados como de baixo risco, mas que já apresentam danos vasculares estruturais avançados. A VOP carótido-femoral > 10 m/s é considerada um marcador de lesão em órgãos-alvo e risco cardiovascular elevado.

3. METODOLOGIAS DE MEDIÇÃO: DO CONTATO DIRETO À IMAGEM AVANÇADA

A evolução das técnicas de medição da VOP permitiu a transição de ambientes de investigação para a prática clínica diária. As metodologias podem ser categorizadas conforme o nível de precisão e a complexidade técnica:

- **Tonometria de aplanação e sensores de pressão –** considerada referência, utiliza transdutores manuais para captar as ondas de pulso sequencialmente. Exige habilidade do operador, mas oferece uma análise detalhada da morfologia da onda (análise da onda de pulso - PWA).
- **Sistemas oscilométricos de manguito –** utilizam algoritmos matemáticos (funções de transferência) para estimar a VOP a partir da oscilação do manguito braquial. São altamente reprodutíveis, rápidos e independentes do operador, sendo ideais para o rastreio em larga escala.
- **Ultrassom doppler –** permite a visualização direta do vaso e a medição do tempo de trânsito através do fluxo sanguíneo. É útil para avaliar segmentos arteriais específicos, mas apresenta maior variabilidade entre operadores.
- **Ressonância magnética cardiovascular (RMC) –** representa o melhor atualmente em precisão, permitindo medir a VOP em toda a extensão da aorta torácica e abdominal sem necessidade de estimativas de distância superficial. É o método de escolha para estudos de investigação avançada e validação de novos dispositivos.

A Tabela 1 faz um comparativo metodológico das técnicas de medição da VOP.

Tabela 1 – Principais vantagens e limitações das tecnologias atuais

Método	Técnica Principal	Vantagens	Limitações
Tonometria (SphygmoCor)	Sensores de pressão cutâneos.	Alta precisão; referência; análise PWA.	Dependente do operador; demorada; dificuldade em obesos.
Oscilometria (Mobil-O-Graph)	Manguito braquial convencional.	Rápido; fácil uso; alta reprodutibilidade.	Estimativa indireta; dependente de algoritmos proprietários.
Ultrassom Doppler	Medição do fluxo sanguíneo.	Avalia segmentos específicos; não invasivo.	Exige treino especializado; difícil padronização.
Ressonância Magnética (RM)	Medição direta do fluxo/distância.	Máxima precisão anatômica; avalia aorta total.	Custo elevado; baixa disponibilidade; procedimento longo.
Piezoeletricidade	Sensores de vibração mecânica.	Baixo custo; potencial para monitoração contínua.	Influenciada por artefatos de movimento.

4. A INFLUÊNCIA DA FREQUÊNCIA CARDÍACA E DO TÓNUS SIMPÁTICO

Embora a VOP seja um marcador de alterações estruturais, ela é influenciada por variáveis hemodinâmicas, o que pode mascarar a real rigidez intrínseca do vaso. A frequência cardíaca (FC) é um dos principais fatores de confusão. Fisiologicamente, um aumento da FC reduz o tempo disponível para o relaxamento arterial durante a diástole, resultando num aumento funcional da rigidez devido às propriedades viscoelásticas da parede arterial. Estudos demonstram que, para cada aumento de 10 batimentos por minuto na FC, a VOP pode aumentar em

aproximadamente 0,1 a 0,2 m/s, o que exige a normalização dos dados (VOP75) para uma frequência padrão de 75 bpm em estudos comparativos.

O sistema nervoso simpático (SNS) exerce uma modulação igualmente crítica. A ativação simpática promove a contração das células musculares lisas na túnica média, aumentando a tensão da parede e, consequentemente, a VOP, independentemente de alterações na pressão arterial média. Esta interação reforça a importância da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) como um biomarcador complementar: uma VFC reduzida (indicativa de predominância simpática) está frequentemente associada a uma VOP elevada. Portanto, é necessário garantir que o paciente esteja em um estado de repouso absoluto e em um ambiente termoneutro antes da medição, para minimizar a interferência do SNS na avaliação da rigidez vascular estática.

5. VOP NA HIPERTENSÃO E NO DIABETES

Na hipertensão arterial, a relação entre pressão e rigidez é bidireccional. A pressão elevada distende passivamente as fibras elásticas da parede arterial, forçando o vaso a operar em uma zona de menor complacência (maior VOP). Com o tempo, este estresse mecânico crônico acelera a fadiga da elastina e a sua substituição por colágeno fibroso, transformando uma rigidez funcional em uma rigidez estrutural irreversível. Este ciclo é a base da progressão da hipertensão sistólica isolada no idoso.

No contexto do diabetes mellitus tipo 2, a rigidez arterial é agravada por mecanismos metabólicos específicos, especificamente a formação de produtos finais de glicação avançada (AGEs). A hiperglicemia crônica promove a formação de ligações cruzadas (*cross-linking*) entre as moléculas de colágeno, tornando a matriz extracelular da parede arterial mais rígida e menos resiliente. Além disso, a inflamação de baixa intensidade e o estresse oxidativo presentes no diabetes ativam metaloproteinases que degradam a elastina. O resultado é um envelhecimento vascular acelerado, onde pacientes diabéticos apresentam frequentemente uma VOP equivalente à de indivíduos não diabéticos 10 a 15 anos mais velhos.

6. VOP SEGMENTAR: AORTA VS. ARTÉRIAS PERIFÉRICAS

O sistema arterial não é um sistema homogêneo. A composição da parede varia da aorta (predominantemente elástica) para as artérias periféricas (predominantemente musculares). Por este motivo, a VOP medida em diferentes segmentos oferece informações distintas:

- **VOP carótido-femoral (VOPcf) –** avalia a aorta, o principal reservatório elástico do corpo. É o segmento com maior valor prognóstico, pois a aorta é

a que mais sofre com o impacto da ejeção ventricular e a que mais influencia a pressão central e a perfusão coronária.

- **VOP braquial-tornozelo (VOPbt) –** mede uma mistura de segmentos elásticos e musculares. Embora seja tecnicamente mais fácil de medir, pode ser influenciada por doenças arteriais periféricas e não reflete tão fielmente o impacto da rigidez sobre o coração.

A diferenciação entre a rigidez central e a periférica é essencial, pois em certas determinadas doenças, como na insuficiência renal, a calcificação da aorta pode ser desproporcional à das artérias dos membros, exigindo uma interpretação cuidadosa dos índices segmentares.

A DEPENDÊNCIA DE PRESSÃO DA VOP

Um erro comum na interpretação da VOP é ignorar o nível da pressão arterial média (PAM) no momento do exame. Como a VOP aumenta mecanicamente com a pressão, um paciente pode apresentar uma VOP elevada apenas porque a sua pressão está descontrolada no momento, e não necessariamente por ter artérias "velhas". A utilização de modelos de **VOP ajustada pela PAM** permite diferenciar a rigidez arterial funcional (dependente da pressão) da rigidez estrutural (dano intrínseco), orientando se a prioridade terapêutica deve ser o controle pressórico imediato ou a proteção vascular a longo prazo.

7. FATORES QUE INFLUENCIAM A VOP E IMPACTO CLÍNICO

As variáveis capazes de alterar as leituras da VOP e a necessidade de ajuste clínico são destaques Tabela 2.

Fator	Efeito na VOP	Mecanismo Fisiológico	Necessidade de Ajuste/Cuidado
Idade	Aumento progressivo	Degradação de elastina e fibrose.	Fundamental para interpretação (EVA).
Pressão Arterial	Aumento agudo	Distensão mecânica das fibras.	Utilizar VOP ajustada pela PAM.
Diabetes	Aumento acentuado	*Cross-linking* de colágeno por AGEs.	Marcador de risco micro e macrovascular.
Frequência Cardíaca	Aumento ligeiro	Propriedades viscoelásticas da parede.	Normalizar para 75 bpm (VOP75).
Estresse/SNS	Aumento funcional	Contração da musculatura lisa vascular.	Repouso e ambiente calmo são necessários.

Fator	Efeito na VOP	Mecanismo Fisiológico	Necessidade de Ajuste/Cuidado
Tabagismo	Aumento agudo e crônico	Disfunção endotelial e oxidação.	Evitar consumo 2h antes da medição.

8. VOP E VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA (VFC)

A compreensão moderna da fisiologia cardiovascular exige uma visão integrada que una a estrutura vascular ao controle neurovegetativo. A variabilidade da frequência cardíaca (VFC) — que mede a variação nos intervalos entre batimentos cardíacos sucessivos — é o marcador de referência do equilíbrio entre os ramos simpático e parassimpático do sistema nervoso autônomo (SNA). A relação entre a VOP e a VFC é bidirecional e complexa. Uma rigidez arterial elevada (VOP alta) aumenta a pressão sistólica central e estimula mecanicamente os barorreceptores carotídeos, o que pode, paradoxalmente, levar a uma dessensibilização do barorreflexo e a uma queda na VFC.

Por outro lado, uma predominância do tônus simpático (baixa VFC) promove vasoconstrição periférica e aumento da tensão parietal, o que eleva a VOP funcional. Estudos demonstram que indivíduos que apresentam simultaneamente uma VOP elevada e uma VFC reduzida possuem um risco significativamente superior de eventos coronários e morte súbita, em comparação com aqueles que apresentam alteração em apenas um dos biomarcadores. Esta sinergia sugere que a rigidez arterial e a disfunção autonômica sejam parte do mesmo contexto no processo de deterioração cardiovascular.

9. IMPLICAÇÕES NO SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO E MODULAÇÃO TERAPÊUTICA

A integração da VFC na avaliação da VOP permite diferenciar se a rigidez observada é predominantemente estrutural (dano na matriz extracelular) ou funcional (hiperatividade simpática). Esta distinção tem implicações terapêuticas diretas. Por exemplo, em um paciente com VOP elevada e VFC muito baixa, intervenções que modelem o SNA — como o treino de *biofeedback*, a meditação ou o uso de betabloqueadores — podem resultar em uma redução significativa da rigidez funcional e da carga pressórica central.

Além disso, a monitoração conjunta destes parâmetros é valiosa na avaliação da resposta ao exercício físico. Enquanto a VOP reflete as adaptações estruturais das artérias a longo prazo, a VFC oferece uma leitura em tempo real da recuperação autonômica e do estresse fisiológico. Em atletas ou pacientes em reabilitação cardíaca, a manutenção de uma VFC saudável apesar de cargas de treino intensas

é um sinal de que o sistema vascular está se adaptando sem entrar em um estado de rigidez patológica compensatória.

A VFC COMO PREVISORA DA RIGIDEZ EM DIABÉTICOS

Em pacientes com diabetes mellitus tipo 2, a neuropatia autonômica precede frequentemente as complicações macrovasculares. Uma queda precoce na **VFC (especialmente nos parâmetros de alta frequência - HF)** pode servir como um "sistema de alerta precoce" para o desenvolvimento acelerado de rigidez arterial. Clinicamente, isto significa que o rastreio da disfunção autonômica pode identificar pacientes que necessitam de uma proteção vascular mais agressiva (como o uso de iSGLT2 ou GLP-1 RA) antes mesmo de a VOP atingir níveis patológicos.

10. INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL E BIG DATA: A NOVA ERA DA TRIAGEM VASCULAR

A complexidade das ondas de pulso e a imensa quantidade de dados gerados pela monitoração contínua criaram o cenário ideal para a aplicação da Inteligência Artificial (IA). Algoritmos de *Machine Learning* e redes neuronais convolucionais estão sendo treinados para extrair características da morfologia da onda de pulso que o olho humano não consegue detectar. Estas ferramentas permitem estimar a VOP a partir de sinais simples de fotopletismografia (PPG) obtidos por *smartphones* ou *wearables*, eliminando a necessidade de equipamentos hospitalares complexos.

A IA possibilita a criação de fenótipos vasculares personalizados, integrando a VOP, a VFC, dados demográficos e histórico clínico para prever com precisão milimétrica o risco de um paciente desenvolver insuficiência cardíaca ou AVC nos próximos cinco a dez anos. Além disso, a análise automatizada permite a triagem em massa de populações assintomáticas, identificando precocemente o envelhecimento vascular precoce (EVA) e permitindo intervenções preventivas em uma escala anteriormente impossível.

11. MONITORAÇÃO CONTÍNUA E O FUTURO DA SAÚDE PERSONALIZADA

O futuro da vasculometria reside na transição da medição pontual em consultório para a monitoração contínua e invisível. Sensores integrados em relógios, anéis ou mesmo em adesivos cutâneos permitem acompanhar a evolução da VOP e da VFC durante o sono, em resposta ao estresse ou durante a digestão. Esta biometria longitudinal revela a verdadeira resiliência do sistema cardiovascular, capturando flutuações que uma única medição clínica ignoraria.

A medicina personalizada do futuro utilizará estes dados para ajustar medicações em tempo real. Se os sensores detectarem um aumento sustentado da VOP noturna ou uma queda perigosa da VFC matinal, o sistema poderá alertar o médico ou sugerir ajustes na dose de anti-hipertensivos. Esta abordagem proativa promete

transformar a cardiologia de uma especialidade reativa (que trata o evento) em uma ciência preditiva e preventiva, onde a integridade vascular é preservada ao longo de toda a vida. A Tabela 3 sistematiza a interdependência destes biomarcadores e o papel das novas tecnologias.

Tabela 3 – Integração de VOP, VFC e tecnologias emergentes

Parâmetro / Tecnologia	Função Principal	Interação com a Rigidez	Perspectivas
VOP (Velocidade)	Mede a integridade mecânica.	Referência da rigidez estrutural.	Medição sem manguito (*cuffless*).
VFC (Variabilidade)	Mede o controle autonômo.	Reflete a rigidez funcional/simpática.	Integração em *wearables* de consumo.
Análise PWA	Estuda a morfologia da onda.	Define a pressão sistólica central.	Algoritmos de IA para diagnóstico.
Inteligência Artificial	Processamento de sinais complexos.	Identifica padrões de risco ocultos.	Medicina preditiva e personalizada.
Fotopletismografia	Capta o volume de pulso óptico.	Base para estimativa remota da VOP.	Triagem via câmeras de *smartphone*.
MAPA de VOP	Monitoração de 24 horas.	Avalia a rigidez durante o sono.	Melhor preditor de dano orgânico.

12. RUMO A UMA CARDIOLOGIA PERSONALIZADA E DIGITAL

A velocidade da onda de pulso e a variabilidade da frequência cardíaca representam as bases de uma avaliação atual do risco cardiovascular. Enquanto a VOP informa sobre a estrutura arterial, a VFC revela a qualidade do sistema nervoso autônomo. Sua utilização integrada permite uma compreensão profunda da

hemodinâmica humana, transcendendo a visão limitada das medições pressóricas convencionais. A integração de tecnologias digitais e da Inteligência Artificial promete democratizar o acesso a estes biomarcadores, transformando cada *wearable* em uma ferramenta de diagnóstico clínico. O desafio reside na padronização destas novas metodologias e na sua incorporação definitiva nas diretrizes clínicas globais.

REFERÊNCIAS

1. Pilz N, Heinz V, Ax T, et al. Pulse Wave Velocity: Methodology, Clinical Applications, and Interplay with Heart Rate Variability. Rev Cardiovasc Med. 2024;25(7):266.
2. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. Eur Heart J. 2006;27(21):2588-605.
3. Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. J Hypertens. 2012;30(3):445-8.
4. Townsend RR, Wilkinson IB, Schiffrin EL, et al. Recommendations for Improving and Standardizing Vascular Research on Arterial Stiffness: A Scientific Statement From the American Heart Association. Hypertension. 2015;66(3):698-722.
5. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2010;55(13):1318-27.
6. Ben-Shlomo Y, Spears M, Boustred C, et al. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects. J Am Coll Cardiol. 2014;63(7):636-46.
7. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. Hypertension. 2001;37(5):1236-41.
8. Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of primary cardiovascular events in hypertensive patients: a longitudinal study. Hypertension. 2002;39(1):10-5.
9. Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, et al. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? Circulation. 2002;106(16):2085-90.

10. Mattace-Raso FU, van der Cammen TJ, Hofman A, et al. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study. Circulation. 2006;113(5):657-63.
11. Willum-Hansen T, Staessen JA, Torp-Pedersen C, et al. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as an index of arterial stiffness in the general population. Circulation. 2006;113(5):664-70.
12. Mitchell GF, Hwang SJ, Vasan RS, et al. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. Circulation. 2010;121(4):505-11.
13. O'Rourke MF, Hashimoto J. Mechanical factors in arterial aging: a clinical perspective. J Am Coll Cardiol. 2007;50(1):1-13.
14. Nichols WW. Clinical application of arterial stiffness, pulse wave velocity and central blood pressure. Clin Exp Hypertens. 2005;27(2-3):157-72.
15. Moens AI. Die Pulscurve. Leiden: Brill; 1878.
16. Korteweg DJ. Über die Fortpflanzungsgeschwindigkeit des Schalles in elastischen Röhren. Ann Phys Chem. 1878;5:525-42.
17. Bramwell JC, Hill AV. The velocity of the pulse wave in man. Proc R Soc Lond B. 1922;93:298-306.
18. Asmar R, Benetos A, Topouchian J, et al. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement: validation and application studies involving hypertension and diabetes. Hypertension. 1995;26(3):485-90.
19. Wilkinson IB, Fuchs SA, Jansen IM, et al. Reproducibility of pulse wave velocity and augmentation index measured by Arteriograph, Complior and SphygmoCor. J Hypertens. 1998;16(12):2079-84.
20. Butlin M, Qasem A. Artery gold standard for local, regional and systemic arterial stiffness: the arterial tonometry. Artery Res. 2017;18:13-9.
21. Papaioannou TG, Karatzis EN, Papamichael CM, et al. Assessment of aortic stiffness by a new non-invasive device (Arteriograph): a validation study and comparison with the gold standard SphygmoCor. J Hypertens. 2007;25(11):2315-22.
22. Weiss W, Gohlke-Bärwolf C, Caspari G, et al. Validation of an oscillometric method for measuring aortic pulse wave velocity: comparison with the tonometric gold standard. Hypertens Res. 2010;33(10):1035-40.
23. Hametner B, Wassertheurer S, Kropf J, et al. Oscillometric estimation of aortic pulse wave velocity: comparison with tonometry and cardiovascular magnetic resonance. PLoS One. 2013;8(9):e74544.
24. Salvi P, Lio G, Labat C, et al. Validation of a new non-invasive device (pWAVE) for the measurement of carotido-femoral pulse wave velocity. J Hypertens. 2018;36(11):2204-10.

25. Segers P, Kips J, Trachet B, et al. Limitations and pitfalls of non-invasive measurement of arterial pressure, wave reflections, and stiffness. Med Biol Eng Comput. 2009;47(2):113-26.

26. Reference Values for Arterial Stiffness Collaboration. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: 'establishing normal and reference values'. Eur Heart J. 2010;31(19):2338-50.

27. Nunan D, Wassertheurer S, Lasserson D, et al. Assessment of central haemodynamics from a brachial cuff: a comparison of the Mobil-O-Graph with the SphygmoCor. Hypertens Res. 2012;35(6):617-22.

28. Wassertheurer S, Kropf J, Weber T, et al. A new oscillometric method for estimating central blood pressure: comparison with a patient-validated method. J Hypertens. 2010;28(3):553-8.

29. Horváth IG, Németh A, Lenkey Z, et al. Invasive validation of a new oscillometric device (Arteriograph) for determining central blood pressure and arterial stiffness. J Hypertens. 2010;28(10):2068-75.

30. Kim HL, Kim SH. Pulse Wave Velocity in Atherosclerosis: Theoretical and Clinical Background. Blood Press Monit. 2019;24(1):3-9.

31. McEniery CM, Yasmin, Hall IR, et al. Normal vascular aging: differential effects on wave reflection and aortic pulse wave velocity: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT). J Am Coll Cardiol. 2005;46(9):1753-60.

32. Nilsson PM, Lurbe E, Laurent S. The early vascular aging (EVA) syndrome: an update. J Hypertens. 2015;33(8):1515-21.

33. Cunha PG, Cotter J, Oliveira P, et al. Pulse wave velocity distribution in a cohort study: from the vaso-normal to the early vascular aging. J Hypertens. 2015;33(7):1438-45.

34. Laurent S, Boutouyrie P. The structural and genetic bases of arterial stiffness. Hypertension. 2015;65(4):663-74.

35. Zieman SJ, Melenovsky V, Kass DA. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2005;25(6):1105-14.

36. Tedesco MA, Natale F, Di Salvo G, et al. Effects of monotherapy and combined therapy on blood pressure control and target organ damage: a randomized double-blind study. J Hypertens. 2006;24(12):2423-9.

37. Williams B, Lacy PS, Thom SM, et al. Differential effects of antihypertensive treatment on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. Circulation. 2006;113(9):1213-25.

38. London GM, Pannier B, Guerin AP, et al. Cardiac hypertrophy, aortic compliance and blood pressure: an observational study in dialysis patients. J Hypertens. 1994;12(5):543-52.

39. Steppan J, Barodka V, Berkowitz DE, Nyhan D. Vascular stiffness and increased pulse pressure in the aging cardiovascular system. Cardiol Res Pract. 2011;2011:263585.

40. Prenner SB, Chirinos JA. Arterial stiffness in diabetes mellitus. Atherosclerosis. 2015;238(2):370-9.

41. Schram MT, Henry RM, van Dijk RA, et al. Increased central artery stiffness in impaired glucose metabolism and type 2 diabetes: the Hoorn Study. Hypertension. 2004;43(2):176-81.

42. Lehmann ED, Riley WA, Clarkson P, Gosling RG. Non-invasive assessment of cardiovascular disease in diabetes mellitus. Lancet. 1997;350 Suppl 1:SI11-4.

43. Cruickshank JK. Pulse wave velocity and hypertension: habit, risk factor or surrogate endpoint? J Hypertens. 2007;25(10):2001-3.

44. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Circulation. 1996;93(5):1043-65.

45. Billman GE. Heart rate variability - a historical perspective. Front Physiol. 2011;2:86.

46. Shaffer F, Ginsberg JP. An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. Front Public Health. 2017;5:258.

47. Thayer JF, Ahs F, Fredrikson M, et al. A meta-analysis of heart rate variability and neuroimaging studies: implications for heart rate variability as a marker of cortical-subcortical interactions. Neurosci Biobehav Rev. 2012;36(1):147-56.

48. Mancia G, Grassi G. The autonomic nervous system and hypertension. Circ Res. 2014;114(11):1804-14.

49. Thayer JF, Yamamoto SS, Brosschot JF. The relationship of autonomic imbalance, inflammation and cardiovascular disease risk. Int J Psychophysiol. 2009;74(2):141-51.

50. Parati G, Esler M. The human sympathetic nervous system: its relevance in hypertension and heart failure. Eur Heart J. 2012;33(9):1058-66.

51. Tan JP, Beilby J, Bainbridge L, et al. Heart rate variability and arterial stiffness in patients with type 2 diabetes. J Diabetes Complications. 2012;26(5):383-7.

52. Saeki Y, Atogami F, Takahashi K, Ikee Y. Reflex control of autonomic nervous system activity and arterial stiffness in healthy subjects. J Hum Hypertens. 2004;18(5):341-5.

53. Pusterla L, Radovanovic D, Muggli F, et al. Impact of Cardiovascular Risk Factors on Arterial Stiffness in a Countryside Area of Switzerland: Insights from the Swiss Longitudinal Cohort Study. Cardiol Ther. 2022;11:545-557.

54. Agliari E, Barra A, Barra OA, et al. Machine learning in cardiovascular medicine: a review. Front Physiol. 2021;12:633464.

55. Krittanawong C, Zhang H, Wang Z, et al. Artificial Intelligence in Precision Cardiovascular Medicine. J Am Coll Cardiol. 2017;69(21):2657-64.

56. Al-Ghatrif M, Strait JB, Kuo DH, et al. Longitudinal trajectories of arterial stiffness and the role of systolic blood pressure: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. Hypertension. 2013;62(5):934-41.

57. Spronck B, Xiao H, Avolio A. Effect of Heart Rate on Arterial Stiffness as Assessed by Pulse Wave Velocity. Curr Hypertens Rev. 2018;14(2):107-22.

58. Mäki-Petäjä KM, Barrett SML, Evans SV, et al. The Role of the Autonomic Nervous System in the Regulation of Aortic Stiffness. Hypertension. 2016;68(5):1290-7.

59. Grant CC, Murray C, Janse van Rensburg DC, Fletcher L. A comparison between heart rate and heart rate variability as indicators of cardiac health and fitness. Front Physiol. 2013;4:337.

60. Taralov ZZ, Terziyski KV, Kostianev SS. Heart Rate Variability as a Method for Assessment of the Autonomic Nervous System and the Adaptations to Different Physiological and Pathological Conditions. Folia Med. 2015;57(3-4):173-80.

CAPÍTULO 33

ARTIGO DE REVISÃO

MODULAÇÃO NEURO-HORMONAL E TERAPIAS AVANÇADAS NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA COM FRAÇÃO DE EJEÇÃO REDUZIDA

Autor Principal
Gabriel Mendes Horevicht Laporte Mascarenhas

Coautores
André Maia de Oliveira
Nathalia Rebouças Pereira
Clara Maria Neira Sacaski
Flaviane Milhomens Leite
Juliana Baldo Nogueira

Resumo A insuficiência cardíaca (IC) é reconhecida como uma síndrome clínica multissistêmica e debilitante, caracterizada fundamentalmente por uma tríade diagnóstica que engloba sintomas típicos, sinais clínicos detectáveis ao exame físico e evidências objetivas de disfunção cardíaca estrutural ou funcional. A taxonomia atual desta síndrome segmenta os pacientes em subtipos distintos, utilizando a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) como o principal aspecto para a tomada de decisão clínica e terapêutica. Quando a FEVE apresenta valores inferiores a 40%, a condição é tecnicamente denominada insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFEr), um fenótipo marcado por uma falência proeminente da capacidade contrátil do miocárdio. Fisiopatologicamente, a ICFEr é definida por uma superativação persistente e deletéria de eixos neuro-hormonais críticos, com destaque para o sistema nervoso simpático (SNS) e o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Embora essa ativação surja inicialmente como uma resposta adaptativa e necessária para manter a pressão de perfusão sistêmica frente à queda do débito cardíaco, ela evolui rapidamente para um estado desadaptativo. Este desequilíbrio resulta em uma retenção patológica de sódio e água, desencadeando uma cascata de consequências hemodinâmicas adversas, aumento das tensões de parede e processos fibróticos que perpetuam a remodelação ventricular mal-adaptativa. O manejo clínico da ICFEr sofreu transformações profundas nas últimas décadas. Se antes o foco consistia quase exclusivamente no uso de diuréticos para o alívio sintomático da congestão, hoje as evidências de grandes ensaios clínicos consolidaram a importância do antagonismo farmacológico desses eixos neuro-hormonais para a redução efetiva da morbidade e da mortalidade. Mais recentemente, a inclusão de agentes inovadores que atuam em vias complementares — como os inibidores do receptor de angiotensina-neprilisina (ARNI) e os inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (iSGLT2) — abriu novas fronteiras terapêuticas, permitindo resultados clínicos significativamente superiores na preservação da vida e na qualidade de vida dos pacientes acometidos.

Palavras-chave: Insuficiência cardíaca; Fração de ejeção do ventrículo esquerdo; Cardiomiopatias; Disfunção ventricular esquerda; Terapêutica farmacológica.

1. INTRODUÇÃO E CONTEXTO HISTÓRICO: A EVOLUÇÃO DO CONCEITO DE ICFEr

A insuficiência cardíaca (IC) se configura como o estágio final de diversas doenças cardiovasculares, se desenvolvendo quando o coração perde sua integridade funcional e se torna incapaz de encher adequadamente suas câmaras ou de ejetar um volume sanguíneo suficiente para suprir as demandas metabólicas e nutricionais dos tecidos periféricos. Este estado de falência não é uma doença isolada, mas o resultado de distúrbios cardíacos estruturais (como a hipertrofia ventricular ou dilatação) ou funcionais (como arritmias ou disfunção valvar) que prejudicam a dinâmica circulatória sistêmica.

A etiologia da IC é marcadamente heterogênea e pode ser classificada em quatro grandes domínios: anomalias estruturais do miocárdio; causas fisiológicas, que englobam desequilíbrios nos mecanismos bioquímicos e humorais; influências de causas extrínsecas ao coração; e, crescentemente reconhecidas, as causas genéticas que predispõem à fragilidade celular. No cenário global, a causa primária mais prevalente para o desenvolvimento da IC é a doença cardíaca isquêmica (DCI), frequentemente manifestada como consequência de uma doença arterial coronariana (DAC) de longa data ou eventos agudos de infarto, seguida pelas cardiomiopatias não isquêmicas, que abrangem desde doenças valvulares até problemas tóxicos e inflamatórios.

Para fins de padronização clínica, a IC é categorizada de acordo com a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE). Atualmente, a literatura médica reconhece três categorias principais: a insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFEr), definida por uma FEVE < 40%; a insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp), onde a FEVE é > 50%; e a zona de transição, denominada insuficiência cardíaca com fração de ejeção levemente reduzida (ICFEl), situada no intervalo de 40% a 50%. A ICFEr, especificamente, reflete um comprometimento severo da contratilidade ventricular, sendo frequentemente subdividida em disfunção moderada (FEVE entre 30% e 40%) e disfunção grave (FEVE inferior a 30%).

Os mecanismos celulares subjacentes a essa perda de força contrátil envolvem a morte ou perda funcional significativa de cardiomiócitos. Este fenômeno pode ocorrer de forma aguda, como se observa no infarto agudo do miocárdio ou em miocardites fulminantes, ou de forma insidiosa e crônica, decorrente de mutações genéticas ou sobrecarga de pressão/volume persistente que induz a morte celular programada (apoptose).

A progressão da doença é impulsionada por uma ativação neuroendócrina sistêmica. A queda no débito cardíaco sensibiliza os barorreceptores localizados

no seio carotídeo e no arco aórtico, desencadeando a liberação de vasopressina e a ativação vigorosa do SRAA. O resultado imediato é uma vasoconstrição periférica intensa e a retenção de fluidos, o que aumenta tanto a pré-carga (volume que chega ao coração) quanto a pós-carga (resistência contra a qual o coração ejeta o sangue). Embora esses mecanismos tentem restaurar a pressão arterial, eles impõem um estresse mecânico crônico que leva à dilatação progressiva das câmaras cardíacas e à falência irreversível da bomba miocárdica.

2. EPIDEMIOLOGIA E O IMPACTO SOCIAL DA SÍNDROME

A magnitude da ICFEr como um desafio de saúde pública é evidenciada pelos dados epidemiológicos contemporâneos. Estima-se que a insuficiência cardíaca afete cerca de 6,5 milhões de adultos apenas nos Estados Unidos, sendo que aproximadamente 50% desses casos apresentam o fenótipo de fração de ejeção reduzida. Observa-se uma prevalência maior entre o sexo masculino, acompanhada de taxas alarmantes de morbidade e mortalidade. Apesar dos avanços tecnológicos e farmacológicos das últimas décadas, a sobrevida a longo prazo permanece um desafio. Estatísticas indicam que a taxa de sobrevida em 5 anos após uma internação por descompensação cardíaca é de apenas 25%.

2.1 Dinâmica global de incidência e prevalência

A prevalência da IC nos Estados Unidos demonstrou um crescimento expressivo, saltando de 5,7 milhões de indivíduos (dados de 2009-2012) para 6,5 milhões no período subsequente (2011-2014). Entre as internações iniciais, a ICFEr representa 53% dos casos, com uma incidência desproporcionalmente elevada entre homens negros, o que sugere a influência de determinantes genéticos e socioeconômicos na progressão da doença.

Na Europa, os dados da *European Society of Cardiology* (ESC) apontavam, em 2008, uma carga de pelo menos 15 milhões de pessoas afetadas nos 51 países membros, com uma prevalência geral na população de 2% a 3%. Este número apresenta uma correlação direta com o envelhecimento populacional, atingindo cifras de 10% a 20% na faixa etária entre 70 e 80 anos. Na Ásia, a realidade é igualmente preocupante, com a China reportando 4,5 milhões de casos em 2014, enquanto a Índia estima uma prevalência entre 1,3 e 4,6 milhões de indivíduos, com uma incidência anual que pode chegar a 1,8 milhão de novos diagnósticos.

No Japão, a IC é estritamente relacionada à idade, com mais de um terço dos pacientes possuindo 75 anos ou mais. Em contrapartida, a África Subsaariana apresenta um perfil demográfico distinto: a idade média dos pacientes com IC é de apenas 52 anos — cerca de duas décadas mais jovem do que nos países desenvolvidos —, mas os resultados clínicos são significativamente mais desfavoráveis, refletindo o impacto de doenças infecciosas, valvulopatias não tratadas e acesso limitado ao suporte médico avançado.

Um paradoxo interessante na epidemiologia da IC é que, embora a prevalência global continue a subir devido ao envelhecimento da população e ao aumento de comorbidades como obesidade e diabetes, a incidência (o surgimento de novos casos por ano) tem mostrado tendências estáveis ou até decrescentes em algumas regiões. Este aumento na prevalência deve-se, em grande parte, à melhoria da sobrevida após infartos agudos do miocárdio e ao manejo mais eficaz das valvulopatias, permitindo que os pacientes sobrevivam a eventos agudos, mas vivam cronicamente com a disfunção ventricular. O risco de desenvolver IC ao longo da vida para indivíduos acima de 40 anos é de aproximadamente 20%, o que reforça a necessidade urgente de estratégias de prevenção primária.

2.2 O ciclo das hospitalizações e a sobrecarga do sistema de saúde

A hospitalização por IC é um marcador de mau prognóstico e uma fonte de altos custos para os sistemas de saúde. Aproximadamente 25% dos pacientes que recebem alta após uma descompensação cardíaca são reinternados em um intervalo de 30 dias, e quase metade (50%) retorna ao hospital em 6 meses. A mortalidade pós-alta também é severa, com 25% a 30% dos pacientes evoluindo para o óbito dentro de um ano.

Embora tenha havido uma melhoria gradual na sobrevida desde o final da década de 1990, os números absolutos ainda são insatisfatórios: a sobrevida média é de 50% em 5 anos e cai para apenas 10% após 10 anos. Este cenário é particularmente crítico em regiões de baixa e média renda na África, América do Sul e Ásia-Pacífico, onde a transição epidemiológica está trazendo um fardo crescente de doenças crônicas como hipertensão e diabetes para sistemas de saúde muitas vezes despreparados para o manejo de longo prazo.

2.3 Diferenciação de fatores de risco: ICFEr versus ICFEp

A ciência epidemiológica permitiu identificar que, embora compartilhem sintomas, a ICFEr e a ICFEp possuem perfis de risco distintos. Enquanto mulheres idosas com histórico de hipertensão e fibrilação atrial são o fenótipo clássico da ICFEp, o sexo masculino, a presença de infarto prévio, bloqueios de ramo, tabagismo e hipertrofia ventricular esquerda são fatores de risco significativamente mais associados ao desenvolvimento da ICFEr. Adicionalmente, a obesidade, a aterosclerose e a síndrome metabólica atuam como catalisadores universais para ambos os subtipos de falência miocárdica.

3. ETIOLOGIA E GATILHOS DE DESCOMPENSAÇÃO CLÍNICA

A insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFEr) não é uma patologia isolada, mas o desfecho comum de uma lesão miocárdica inicial ou de um estado patológico crônico que compromete a capacidade mecânica de contração ventricular. A natureza dessas agressões é marcadamente heterogênea, podendo originar-se de problemas puramente cardiovasculares ou de distúrbios sistêmicos que, secundariamente, induzem anormalidades na estrutura e função do coração.

A doença arterial coronariana (DAC) consolidou-se como a principal causa primária, sendo responsável por aproximadamente dois terços de todos os casos de ICFEr diagnosticados na prática clínica contemporânea. Dentro do perfil de risco cardiovascular, a hipertensão arterial sistêmica destaca-se como o fator de risco atribuível mais crítico para o desenvolvimento da falência sistólica. Além do substrato isquêmico, a etiologia cardiovascular da ICFEr abrange um espectro que inclui as cardiomiopatias (dilatada, restritiva ou hipertrófica em fase de dilatação), o infarto do miocárdio (IM), processos inflamatórios como a miocardite, doenças valvulares degenerativas ou reumáticas e infecções que afetam o tecido cardíaco.

3.1 Influências extracardíacas e dinâmica do problema miocárdico

O coração também pode ser vítima de processos sistêmicos extrínsecos. As causas extracardíacas de ICFEr incluem distúrbios endócrinos (como disfunções tireoidianas graves), doenças infiltrativas ou autoimunes (como a sarcoidose e o lúpus eritematoso sistêmico), além de agressões químicas decorrentes do consumo abusivo de álcool e drogas ilícitas. Recentemente, a cardiotoxicidade induzida por agentes quimioterápicos, notadamente as antraciclinas utilizadas no tratamento oncológico, emergiu como um fator etiológico relevante e crescente.

O curso clínico da doença é determinado pela cronologia do evento desencadeante. O comprometimento ventricular pode manifestar-se de forma aguda e dramática, como ocorre em miocardites virais fulminantes ou infartos agudos do miocárdio de grande extensão. Por outro lado, muitas etiologias apresentam um início silencioso, onde a perda da função sistólica ocorre de maneira silenciosa ao longo de semanas, meses ou anos — padrão observado em cardiomiopatias genéticas ou tóxicas.

Estes eventos de evolução lenta podem ser classificados em mecanismos que prejudicam diretamente a contratilidade (como anomalias valvares ou álcool) e aqueles que impõem uma sobrecarga crônica de pressão e aumento da pós-carga. Nestes casos, o músculo cardíaco é forçado a contrair-se contra uma resistência vascular excessiva — comum na estenose aórtica grave ou na hipertensão não controlada —, resultando em uma falência miocárdica secundária à exaustão dos mecanismos de adaptação.

3.2 Fatores precipitantes de hospitalização

Em pacientes já diagnosticados com ICFEr e que se encontram em estado de estabilidade clínica aparente, a descompensação aguda e a consequente necessidade de hospitalização são frequentemente deflagradas por fatores precipitantes evitáveis ou tratáveis. Arritmias cardíacas (como a fibrilação atrial), novos episódios de isquemia miocárdica, infecções sistêmicas, a não adesão ao regime farmacológico e excessos dietéticos — especificamente a ingestão exagerada de sódio e líquidos — são os gatilhos mais comuns. Além disso, a revisão criteriosa da lista de medicamentos do paciente é essencial, uma vez que diversas substâncias de uso comum podem agravar a função ventricular e precipitar falência circulatória.

4. FISIOPATOLOGIA MOLECULAR, CELULAR E METABÓLICA

A transição entre o problema inicial e a progressão para a ICFEr estabelecida é mediada por uma rede complexa de alterações biológicas. Nos ambientes genético e molecular, o miocárdio falido exibe transformações estruturais deletérias, como a depleção de sarcômeros e a deposição anômala de glicogênio intracelular. Observam-se alterações patológicas profundas nas proteínas contráteis, regulatórias e do citoesqueleto, resultando em disfunção miofibrilar mediada por processos de desfosforilação e mudanças na expressão gênica das proteínas do complexo de miosina.

4.1 Desregulação eletrofisiológica e do cálcio

No ambiente celular, a ICFEr é marcada por um prolongamento dos potenciais de ação, fenômeno decorrente de anormalidades estruturais e funcionais nos canais de sódio e potássio da membrana do miócito, o que predispõe o paciente ao desenvolvimento de arritmias potencialmente letais. Adicionalmente, ocorre uma alteração severa na cinética do cálcio intracelular. A regulação deficiente deste íon — essencial para o acoplamento excitação-contração — compromete diretamente a força e a velocidade da contração miocárdica, reduzindo a eficiência do bombeamento sanguíneo.

4.2 O desvio metabólico e a remodelação patológica

O metabolismo energético do coração também sofre uma reprogramação desadaptativa. O miocárdio falido torna-se excessivamente dependente da oxidação da glicose, em detrimento dos ácidos graxos, apresentando uma redução na fosforilação oxidativa e disfunção mitocondrial crônica. Uma área de intenso interesse científico reside no miocárdio "atordoado" ou em "hibernação", onde a correção do fluxo sanguíneo ou do metabolismo pode interromper e até reverter a remodelação celular patológica.

A propagação da insuficiência cardíaca é alimentada por respostas biológicas alteradas ao estresse, incluindo a ativação de vias de morte celular programada (apoptose) e falhas nos mecanismos de autofagia (limpeza celular). Embora o momento exato em que essas alterações ocorrem seja difícil de precisar, está consolidado que, uma vez que os mecanismos compensatórios iniciais se tornam mal adaptativos, o processo de remodelação cardíaca assume um caráter autossustentado, levando à progressão inexorável para a ICFEr terminal.

4.3 MECANISMOS COMPENSATÓRIOS: DO AJUSTE À DESADAPTAÇÃO

Para compreender a ICFEr, é necessário analisar o equilíbrio entre o débito cardíaco e as necessidades sistêmicas. O débito cardíaco é o produto do volume sistólico (sangue ejetado por batimento) pela frequência cardíaca. O mecanismo de Frank-Starling atua como o primeiro nível de defesa: uma redução na contratilidade leva ao esvaziamento incompleto do ventrículo e ao acúmulo de sangue no final da diástole. Este aumento no volume diastólico final promove o estiramento das fibras

miocárdicas, o que, em indivíduos saudáveis, amplia a força da contração subsequente para tentar esvaziar o ventrículo dilatado.

Porém, na ICFEr, esse mecanismo falha. A redução drástica da reserva cardiovascular — a diferença entre o fluxo de repouso e a capacidade máxima de bomba — impede que o coração compense a queda do volume sistólico. O aumento crônico da pressão diastólica final é transmitido retrogradamente para o átrio esquerdo e para as veias pulmonares, resultando em congestão venosa, edema pulmonar e a manifestação clínica de dispneia.

A queda sustentada do débito cardíaco dispara a ativação dos sistemas neuro-hormonais, especificamente o sistema nervoso simpático (SNS) e o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), visando manter a perfusão dos órgãos vitais. Embora vital em fases agudas, a hiperativação crônica desses sistemas é profundamente mal adaptativa. A atividade simpática prolongada induz a regulação negativa dos receptores β-adrenérgicos, tornando o coração menos sensível às catecolaminas e reduzindo ainda mais a contratilidade, além de predispor o paciente a taquicardias deletérias e morte súbita cardíaca. Paralelamente, os níveis elevados de angiotensina II e aldosterona promovem hipertrofia de miócitos e fibrose intersticial massiva, pilares do remodelamento ventricular patológico.

Como contrapartida regulatória, o organismo eleva a produção de peptídeos natriuréticos (BNP), bradicinina e prostaglandinas para tentar promover natriurese e vasodilatação. Entretanto, conforme a IC progride, a eficácia desses fatores contrarreguladores diminui devido à redução da resposta dos órgãos-alvo e à predominância esmagadora dos eixos neuro-hormonais vasoconstritores.

5. REMODELAGEM CARDÍACA: O CONTINUUM DA PROGRESSÃO MIOCÁRDICA

A remodelagem cardíaca é definida como um conjunto de alterações genômicas, moleculares, celulares e estruturais do miocárdio, que ocorrem como resposta direta a variações hemodinâmicas, agressões miocárdicas ou hiperativação neuro-hormonal sustentada. Embora esse processo se inicie como uma tentativa adaptativa do organismo de manter o débito cardíaco frente a um problema, a persistência dos estímulos patológicos transforma essa adaptação na base de progressão para a ICFEr estabelecida.

Fisiopatologicamente, a hipertrofia miocárdica se desenvolve em pacientes com ICFEr como uma resposta compensatória ao aumento sustentado do estresse de parede. Esse estresse pode ser fruto tanto da dilatação ventricular excessiva (conforme a Lei de Laplace) quanto de uma pós-carga proibitiva. O coração se hipertrofia na tentativa de manter a rigidez mecânica e lidar com a elevação da pressão diastólica final ventricular. Porém, esse aumento pressórico é transmitido para o átrio esquerdo e para as veias pulmonares, resultando inevitavelmente em congestão venosa pulmonar e dispneia clínica.

Além da hipertrofia, a arquitetura miocárdica é profundamente alterada por processos de fibrose intersticial, necrose celular e inflamação crônica. A fibrose, especificamente, reduz a complacência ventricular e cria um substrato arritmogênico perigoso. A identificação precoce e a intervenção farmacológica sobre esses processos de remodelagem constituem hoje os principais alvos terapêuticos para interromper a progressão da doença e prevenir o declínio funcional irreversível.

6. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E ESTRUTURA DIAGNÓSTICA

A apresentação clínica da ICFEr é multifacetada e exige uma integração apurada entre os sintomas relatados e os sinais detectáveis. É importante notar que nenhum sintoma isolado possui sensibilidade ou especificidade absoluta para o diagnóstico da síndrome, o que torna a avaliação clínica um exercício de correlação diagnóstica.

6.1 A fenomenologia dos sintomas e a classificação funcional NYHA

Os sintomas típicos da ICFEr são decorrentes da falência de bomba e da congestão hídrica. A dispneia (falta de ar), a ortopneia (necessidade de elevação da cabeceira para respirar) e a dispneia paroxística noturna são manifestações diretas do edema intersticial pulmonar. A fadiga e a intolerância ao esforço refletem o baixo débito cardíaco e a incapacidade de perfusão muscular adequada durante a atividade. Sintomas de IC direita, como distensão abdominal, desconforto no hipocôndrio direito (por congestão hepática) e saciedade precoce (por edema de alças intestinais), também podem estar presentes. Um marcador clínico específico de IC avançada é a bendopneia — a dispneia desencadeada pelo ato de inclinar-se para frente (como ao calçar sapatos) —, que reflete um aumento agudo nas pressões de enchimento.

Para sistematizar a gravidade da limitação funcional, utiliza-se universalmente a classificação da *New York Heart Association* (NYHA):

- **Classe I:** Ausência de limitação na atividade física normal; os esforços habituais não causam fadiga ou dispneia excessiva.
- **Classe II:** Limitação leve; o paciente é confortável em repouso, mas atividades comuns provocam sintomas leves.
- **Classe III:** Limitação acentuada; o paciente está confortável apenas em repouso, mas qualquer atividade cotidiana, por menor que seja, desencadeia sintomas significativos.
- **Classe IV:** Incapacidade de realizar qualquer atividade sem desconforto; os sintomas de insuficiência cardíaca estão presentes mesmo em repouso absoluto.

6.2 Marcadores de congestão e desafios do exame físico

O exame físico deve focar na busca ativa por sinais de congestão sistêmica e pulmonar, bem como por evidências de baixa perfusão periférica. Sinais como a distensão venosa jugular, a presença de edema de membros inferiores, estertores crepitantes nas bases pulmonares e o achado de uma terceira bulha cardíaca (galope S3) são preditores robustos de risco cardiovascular aumentado, independentemente dos níveis de peptídeos natriuréticos.

No entanto, a ausência desses sinais não exclui o diagnóstico. Em pacientes com ICFEr crônica, ocorre uma regulação positiva compensatória na drenagem linfática pulmonar, o que pode mascarar a presença de estertores ou edema mesmo quando as pressões capilares pulmonares estão perigosamente elevadas.

7. RADIOLOGIA E ELETROCARDIOGRAFIA

Diante da suspeita clínica de ICFEr, a investigação deve ser prontamente suplementada por exames diagnósticos de primeira linha para validar a hipótese e estratificar a gravidade.

7.1 O papel da radiografia de tórax e suas limitações

A radiografia de tórax permanece como uma ferramenta de triagem vital, especialmente no cenário de urgência. Sinais de congestão venocapilar apresentam uma sensibilidade de 81% no diagnóstico da IC aguda. A cardiomegalia (aumento da silhueta cardíaca) possui uma sensibilidade variável (64 a 79%), enquanto achados como o manguito peribrônquico, as linhas B de Kerley, o edema alveolar e o derrame pleural bilateral possuem uma especificidade superior a 95% para a insuficiência cardíaca.

No entanto, o clínico deve estar ciente de que cerca de 20% dos pacientes com IC aguda podem apresentar uma radiografia de tórax sem sinais de congestão. Mesmo em casos de IC avançada com pressões capilares elevadas, a ausência de evidência radiográfica pode chegar a 27%, o que reforça que a radiologia deve ser interpretada sempre em conjunto com a clínica e o ecocardiograma.

7.2 Ecocardiografia e validação da FEVE

A ecocardiografia transtorácica é o exame definitivo e obrigatório para confirmar o diagnóstico de ICFEr. É através desta ferramenta que se identifica a disfunção sistólica do ventrículo esquerdo e se quantifica a fração de ejeção (FEVE ≤ 40%). Além da fração de ejeção, o ecocardiograma permite avaliar o tamanho das câmaras, a função valvar e a presença de alterações na contratilidade segmentar, pistas fundamentais para a determinação da etiologia subjacente.

8. BIOMARCADORES E A FENOTIPAGEM BIOQUÍMICA DA FALÊNCIA MIOCÁRDICA

No arsenal diagnóstico da insuficiência cardíaca (IC), a utilização de biomarcadores bioquímicos transitou de uma ferramenta auxiliar para base obrigatória na prática clínica. Os peptídeos natriuréticos — especificamente o peptídeo natriurético tipo B (BNP) e o seu precursor, o N-terminal pró-peptídeo natriurético tipo B (NT-proBNP) — constituem os indicadores biológicos de maior relevância e aplicabilidade na ICFEr. A sua secreção é desencadeada primordialmente pelo estiramento das fibras miocárdicas em resposta ao aumento da tensão de parede e à sobrecarga volêmica.

As diretrizes internacionais recomendam formalmente a dosagem destes peptídeos para consolidar o diagnóstico de IC em cenários de dúvida clínica, dada a sua elevada sensibilidade e valor preditivo negativo. Para além do diagnóstico, o BNP e o NT-proBNP desempenham funções críticas na avaliação da gravidade hemodinâmica do paciente, na monitorização da resposta terapêutica e na estratificação de risco a longo prazo. Níveis persistentemente elevados destes marcadores, apesar da otimização farmacológica, sinalizam um prognóstico reservado e a necessidade de considerar intervenções mais agressivas.

9. INVESTIGAÇÃO DA CARDIOPATIA ISQUÊMICA E ETIOLOGIAS ESPECÍFICAS

Considerando que a cardiopatia isquêmica é a origem de quase metade dos casos de ICFEr, a investigação sistemática da doença arterial coronariana (DAC) é importante em todos os doentes com um novo diagnóstico de disfunção sistólica. No entanto, esta abordagem deve ser equilibrada com o perfil individual do paciente. Fatores como idade muito avançada, presença de comorbidades terminais ou a recusa expressa do paciente em se submeter a procedimentos invasivos de revascularização devem ser ponderados antes da indicação de exames cineangiocoronariográficos.

9.1 Padrões de imagem e avaliação invasiva

A angiografia coronária permanece como referência para a identificação e caracterização de obstruções nas artérias coronárias epicárdicas. Em pacientes com baixa probabilidade pré-teste de aterosclerose, a angiotomografia coronária surge como uma alternativa não invasiva de elevada acuidade. Por outro lado, os testes de estresse funcional (como a cintilografia ou ecocardiografia de estresse) apresentam limitações na ICFEr devido a uma menor sensibilidade e especificidade neste subgrupo.

Quando a apresentação clínica sugere etiologias menos frequentes, a investigação deve ser expandida através de técnicas de imagem avançadas. A ressonância magnética cardíaca (RMC) com realce tardio de gadolínio é importante para diferenciar padrões de fibrose isquêmica de não isquêmica, auxiliando no diagnóstico de miocardites. Adicionalmente, ferramentas como a tomografia por

emissão de positrões (PET) ou a cintilografia com pirofosfato são instrumentos necessários para o diagnóstico de sarcoidose cardíaca ou amiloidose, respectivamente, cujos tratamentos divergem do protocolo padrão da ICFEr. Uma vez estabelecido o diagnóstico e a etiologia, a educação contínua do paciente e dos seus cuidadores garante a adesão terapêutica e o reconhecimento precoce de sinais de descompensação.

10. A REVOLUÇÃO NA TERAPÊUTICA FARMACOLÓGICA DA ICFEr

Embora a base do tratamento da IC tenha sido, por décadas, o bloqueio do sistema renina-angiotensina e do sistema simpático, a medicina atual introduziu novos agentes que alteraram radicalmente a trajetória da doença. Segundo as diretrizes de 2022 da AHA/ACC/HFSA, o tratamento padrão para a ICFEr deve agora ser construído sobre quatro pilares fundamentais, visando atuar em diferentes vias da fisiopatologia miocárdica.

10.1 Inibidores do receptor de angiotensina-neprilisina (ARNI)

O sacubitril/valsartana representa uma das inovações mais disruptivas na cardiologia moderna. O fármaco combina um bloqueador dos receptores da angiotensina (valsartana) com um inibidor da neprilisina (sacubitril) em uma proporção equimolar. Ao inibir a neprilisina, o medicamento impede a degradação dos peptídeos natriuréticos endógenos, potenciando os seus efeitos benéficos de vasodilatação, natriurese e antifibrose. Simultaneamente, o componente valsartana bloqueia os efeitos deletérios da angiotensina II, abordando de forma sinérgica dois mecanismos centrais da falência cardíaca.

As evidências do estudo PARADIGM-HF consolidaram o ARNI como terapia de primeira linha, demonstrando uma redução de 20% no risco relativo de morte cardiovascular e hospitalização por IC em comparação com o enalapril. O uso de ARNIs, por sua vez, foi associado a uma redução de 22% no risco de morte súbita, efeito que se estende inclusive a pacientes portadores de desfibriladores implantáveis (CDI), onde se observou uma diminuição de 50% nos eventos letais. Além do benefício na mortalidade, os ARNIs demonstraram superioridade na preservação da função renal (com metade das taxas de descontinuação por insuficiência renal em comparação com o enalapril) e na melhoria substantiva da qualidade de vida e capacidade funcional dos pacientes.

10.2 Inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (iSGLT2)

Originalmente desenvolvidos como agentes antidiabéticos, os inibidores da SGLT2 (como a dapagliflozina e a empagliflozina) emergiram como o "quarto pilar" essencial no tratamento da ICFEr, independentemente da presença de diabetes tipo 2. Estes medicamentos atuam nos túbulos contornados proximais do rim, onde o SGLT2 é responsável pela reabsorção de cerca de 90% da glicose filtrada.

A inibição deste transportador induz uma natriurese e glicosúria precoces, promovendo a contração do volume plasmático, a redução da pressão arterial e a diminuição dos níveis de sódio tecidual sem a ativação compensatória do sistema nervoso simpático. Ensaios clínicos de grande escala demonstraram que os iSGLT2 reduzem significativamente as hospitalizações por IC e a mortalidade cardiovascular, apresentando benefícios clínicos observáveis em escalas de dias e semanas após o início da terapia. Adicionalmente, as suas propriedades de proteção renal e a redução do risco de hipercalemia tornam estes agentes parceiros ideais para o uso concomitante com inibidores do SRAA, fortalecendo a estabilidade hemodinâmica do paciente.

10.3 Estimuladores solúveis da guanilato ciclase: a via do vericiguat

Além dos quatro pilares medicamentosos convencionais, a modulação da via do óxido nítrico (NO), da guanilato ciclase solúvel (sGC) e do monofosfato de guanosina cíclico (GMPc) emergiu como uma estratégia suplementar importante na ICFEr. O vericiguat atua como um estimulador direto da sGC, ligando-se ao seu sítio não-heme de forma independente do NO disponível. Este mecanismo é particularmente relevante em estados de insuficiência cardíaca avançada, onde o estresse oxidativo elevado degrada o NO endógeno, interrompendo a sinalização vasodilatadora e antifibrótica.

A eficácia clínica do vericiguat foi validada em dois ensaios pivotais. O estudo de fase II SOCRATES-REDUCED demonstrou que o medicamento é bem tolerado e que doses elevadas estão associadas a uma redução dose-dependente nos níveis de NT-proBNP. Posteriormente, o ensaio de fase III VICTORIA consolidou o benefício terapêutico ao demonstrar uma redução significativa no risco composto de hospitalização por IC e morte cardiovascular em pacientes que sofreram um evento de agravamento recente, preenchendo uma lacuna importante no manejo da cronicidade.

11. DISPOSITIVOS E ENGENHARIA CARDIOVASCULAR

11.1 Terapia de ressincronização cardíaca (TRC): restaurando a sincronia mecânica

A TRC constitui uma intervenção transformadora para pacientes com ICFEr que apresentam dissincronia ventricular. O procedimento envolve a estimulação simultânea ou sequencial dos ventrículos direito e esquerdo, visando otimizar o enchimento e a ejeção. O benefício máximo da TRC é observado em pacientes com ritmo sinusal, fração de ejeção ≤ 35%, complexo QRS largo (≥ 150 ms) e morfologia de bloqueio de ramo esquerdo (BRE).

Grandes ensaios clínicos, como o CARE-HF, demonstraram que a TRC reduz a mortalidade por todas as causas e melhora drasticamente a classe funcional da NYHA. A análise do MADIT-CRT reforçou que o estreitamento do QRS é um preditor fundamental de resposta clínica positiva e redução de eventos de hospitalização.

Porém, é importante notar que o estudo EchoCRT confirmou que a TRC não oferece benefícios — e pode ser prejudicial — em pacientes com QRS estreito (< 120 ms), mesmo que apresentem evidências ecocardiográficas de dissincronia mecânica.

11.2 Desfibrilador cardíaco implantável (CDI): prevenção da morte súbita

A morte súbita cardíaca (MSC), frequentemente desencadeada por arritmias ventriculares malignas, é uma das principais causas de óbito na ICFEr. O CDI atua detectando e revertendo episódios de taquicardia ou fibrilação ventricular. A evidência para o seu uso é robusta em cardiomiopatias isquêmicas, conforme demonstrado no estudo MADIT II, que revelou uma redução significativa na mortalidade total com o implante profilático.

Em pacientes não isquêmicos, o benefício é objeto de debate contínuo. Embora o estudo DEFINITE tenha mostrado redução na MSC, o desfecho de mortalidade geral não atingiu significância estatística inicialmente. No entanto, o ensaio SCD-HeFT forneceu dados que apoiam o uso do CDI tanto em etiologias isquêmicas quanto não isquêmicas, com reduções de mortalidade de 21% e 27%, respectivamente. O estudo DANISH, por sua vez, sugeriu que em pacientes idosos com cardiomiopatia não isquêmica o benefício pode ser menor devido a causas competitivas de morte, mas as diretrizes atuais ainda mantêm uma recomendação favorável baseada na estratificação de risco individual.

11.3 Reparo transcateter da válvula mitral (tMVR) e monitorização hemodinâmica

A regurgitação mitral secundária à dilatação ventricular agrava o prognóstico da ICFEr. O reparo borda-a-borda via *MitraClip* surgiu como uma opção viável. O estudo COAPT revelou resultados impressionantes, com reduções substanciais na mortalidade e hospitalização em pacientes com RM grave refratária. Por outro lado, o estudo MITRA-FR não encontrou benefícios semelhantes, possivelmente devido a diferenças na definição de gravidade da regurgitação e no grau de dilatação do ventrículo esquerdo (proporcionalidade), enfatizando a necessidade de uma seleção criteriosa dos candidatos.

Complementarmente, a gestão proativa de pressões pode ser feita através de sensores sem fio, como o *CardioMEMS*. O estudo CHAMPION demonstrou que o ajuste terapêutico guiado pela pressão da artéria pulmonar reduz as hospitalizações por IC em pacientes em classe III da NYHA, permitindo intervenções precoces antes da manifestação clínica de congestão.

12. BASE DO TRATAMENTO DE COMORBILIDADES SISTÉMICAS

A ICFEr coexiste frequentemente com múltiplas comorbilidades não cardiovasculares, que complicam o regime farmacológico e prejudicam o prognóstico.

- **Diabetes mellitus tipo 2 (DM2):** O tratamento de primeira linha deve priorizar a metformina e os inibidores da SGLT2. Medicamentos como a saxagliptina e as tiazolidinedionas são contraindicados por aumentarem o risco de hospitalização por IC.
- **Fibrilação atrial (FA):** Esta arritmia é um potente marcador de mau prognóstico. A anticoagulação oral é necessária para mitigar o risco tromboembólico. O estudo CASTLE-AF demonstrou que a ablação por cateter é superior à terapia médica convencional na redução de mortalidade e hospitalizações em pacientes selecionados com ICFEr.
- **Síndrome cardiorrenal:** A disfunção renal na ICFEr é frequentemente mediada por hipertensão venosa renal e subperfusão arterial. A intensificação criteriosa de diuréticos de alça, em doses elevadas para superar a resistência tubular (mediada pelos transportadores OAT1/3), é muitas vezes necessária para restaurar a função renal.
- **Doença arterial coronariana (DAC):** O ensaio STICH e a sua extensão de 10 anos (STICHES) demonstraram que a revascularização cirúrgica (CABG), adicionada à terapia médica ideal, oferece um benefício de sobrevida mediano de 18 meses em pacientes com disfunção sistólica grave de origem isquêmica.

13. REABILITAÇÃO CARDÍACA E ESTRATIFICAÇÃO PROGNÓSTICA

A reabilitação cardíaca baseada em exercício físico é segura e essencial. O estudo HF-ACTION provou que o treino aeróbico reduz a mortalidade cardiovascular e as hospitalizações em 15%, além de melhorar significativamente a qualidade de vida e a capacidade funcional.

Quanto ao prognóstico, embora a sobrevida tenha melhorado desde a década de 1970, a taxa de mortalidade em 5 anos após a hospitalização ainda se situa em torno de 75%. A monitorização longitudinal através de biomarcadores (NT-proBNP) e escores multivariáveis é vital para identificar precocemente os pacientes que necessitam de transição para terapias avançadas, como o suporte circulatório mecânico ou o transplante cardíaco.

14. TERAPIAS AVANÇADAS E A ÉTICA DOS CUIDADOS PALIATIVOS

Para os pacientes que atingem o estágio terminal da ICFEr apesar da otimização terapêutica, o encaminhamento precoce para centros de transplante e a avaliação pela escala INTERMACS são críticos. Nos casos onde o transplante é contraindicado devido à idade ou comorbilidades, a integração de uma equipe de cuidados paliativos é fundamental para o desenvolvimento de um plano de cuidados avançados, garantindo o controle sintomático e a dignidade do paciente até o fim de sua vida.

REFERÊNCIAS

1. Schwinger RH. Pathophysiology of heart failure. Cardiovasc Diagn Ther. 2021;11:263-76.

2. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2022;79:e263-42.

3. Malik A, Brito D, Vaqar S, Chhabra L. Congestive Heart Failure. StatPearls Publishing, Treasure Island, FL. 2022.

4. Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, Hoes AW. Epidemiology of heart failure . Eur J Heart Fail. 2020;22:1342-56.

5. Miric D, Barac A, Capkun V, Bakovic D. Right ventricular free wall strain in acutely decompensated heart failure patients with ischemic and non-ischemic cardiomyopathy. Echocardiography. 2021;38:1747-53.

6. Kosaraju A, Goyal A, Grigorova Y, Makaryus AN. Left Ventricular Ejection Fraction. StatPearls Publishing, Treasure Island, FL. 2022.

7. Schirone L, Forte M, Palmerio S, et al. A review of the molecular mechanisms underlying the development and progression of cardiac remodeling. Oxid Med Cell Longev. 2017;2017:3920195.

8. Mishra PK, Adameova A, Hill JA, et al. Guidelines for evaluating myocardial cell death. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2019;317:H891-922.

9. Ge Z, Li A, McNamara J, Dos Remedios C, Lal S. Pathogenesis and pathophysiology of heart failure with reduced ejection fraction: translation to human studies. Heart Fail Rev. 2019;24:743-58.

10. Hartupee J, Mann DL. Neurohormonal activation in heart failure with reduced ejection fraction. Nat Rev Cardiol. 2017;14:30-8.

11. Fonarow GC, Yancy CW, Hernandez AF, Peterson ED, Spertus JA, Heidenreich PA. Potential impact of optimal implementation of evidence-based heart failure therapies on mortality. Am Heart J. 2011;161:1024-30.e3.

12. Mentzer G, Hsich EM. Heart failure with reduced ejection fraction in women: epidemiology, outcomes, and treatment. Heart Fail Clin. 2019;15:19-27.

13. Shah KS, Xu H, Matsouaka RA, et al. Heart failure with preserved, borderline, and reduced ejection fraction: 5-year outcomes. J Am Coll Cardiol. 2017;70:2476-86.

14. Benjamin EJ, et al. Heart disease and stroke statistics — 2017 update: a report from the American Heart Association. Circulation. 2017;135:e146–e603.

15. Dickstein K, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by

the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). Eur Heart J. 2008;29:2388–2442.

16. Weiwei C, et al. Outline of the report on cardiovascular diseases in China, 2014. Eur Heart J Suppl. 2016;18:F2–F11.

17. Huffman MD, Prabhakaran D. Heart failure: epidemiology and prevention in India. Natl Med J India. 2010;23:283–288.

18. Okamoto H, Kitabatake A. The epidemiology of heart failure in Japan [Japanese]. Nihon Rinsho. 2003;61:709–714.

19. Shiba N, et al. Trend of westernization of etiology and clinical characteristics of heart failure patients in Japan — first report from the CHART 2 study. Circ J. 2011;75:823–833.

20. Damasceno A, et al. The causes, treatment, and outcome of acute heart failure in 1006 Africans from 9 countries. Arch Intern Med. 2012;172:1386–1394.

21. Dokainish H, et al. Global mortality variations in patients with heart failure: results from the International Congestive Heart Failure (INTER-CHF) prospective cohort study. Lancet Glob Health. 2017;5:e665–e672.

22. Levy D, et al. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. N Engl J Med. 2002;347:1397–1402.

23. Roger VL, et al. Trends in heart failure incidence and survival in a community-based population. JAMA. 2004;292:344–350.

24. Barker WH, Mullooly JP, Getchell W. Changing incidence and survival for heart failure in a well-defined older population, 1970–1974 and 1990–1994. Circulation. 2006;113:799–805.

25. Lloyd-Jones DM, et al. Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham Heart Study. Circulation. 2002;106:3068–3072.

26. Krumholz HM. Readmission after hospitalization for congestive heart failure among Medicare beneficiaries. Arch Intern Med. 1997;157:99–104.

27. Giamouzis G, et al. Hospitalization epidemic in patients with heart failure: risk factors, risk prediction, knowledge gaps, and future directions. J Card Fail. 2011;17:54–75.

28. Ross JS, et al. Recent national trends in readmission rates after heart failure hospitalization. Circ Heart Fail. 2010;3:97–103.

29. Roger VL. Epidemiology of heart failure. Circ Res. 2013;113:646–659.

30. Callender T, et al. Heart failure care in low- and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. PLoS Med. 2014;11:e1001699.

31. Bui AL, Horwich TB, Fonarow GC. Epidemiology and risk profile of heart failure. Nat Rev Cardiol. 2010;8:30–41.

32. Ho JE, et al. Predicting heart failure with preserved and reduced ejection fraction: the International Collaboration on Heart Failure Subtypes. Circ Heart Fail. 2016;9:e003116.

33. McMurray JJV, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2012;33:1787–1847.

34. Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KK. The progression from hypertension to congestive heart failure. JAMA. 1996;275:1557–1562.

35. Bloom MW, et al. Cancer therapy-related cardiac dysfunction and heart failure: part 1: definitions, pathophysiology, risk factors, and imaging. Circ Heart Fail. 2016;9:e002661.

36. Mazurek JA, Jessup M. Understanding heart failure. Heart Fail Clin. 2017;13:1–19.

37. Page RL, et al. Drugs that may cause or exacerbate heart failure. Circulation. 2016;134:e32–e69.

38. Gaggin HK, Dec GW. in Hurst's The Heart: 50th Anniversary. McGraw-Hill. 2017.

39. Kalogeropoulos AP, et al. Characteristics and outcomes of adult outpatients with heart failure and improved or recovered ejection fraction. JAMA Cardiol. 2016;1:510–518.

40. Hartupee J, Mann DL. Neurohormonal activation in heart failure with reduced ejection fraction. Nat Rev Cardiol. 2016;14:30–38.

41. Díez J. Chronic heart failure as a state of reduced effectiveness of the natriuretic peptide system: implications for therapy. Eur J Heart Fail. 2017;19:167–176.

42. Prabhu SD, Frangogiannis NG. The biological basis for cardiac repair after myocardial infarction. Circ Res. 2016;119:91–112.

43. Sekaran NK, Crowley AL, de Souza FR, Resende ES, Rao SV. The role for cardiovascular remodeling in cardiovascular outcomes. Curr Atheroscler Rep. 2017;19:23.

44. Thibodeau JT, Turer AT, Gualano SK, et al. Characterization of a novel symptom of advanced heart failure: bendopnea. JACC Heart Fail. 2014;2(1):24-31.

45. Selvaraj S, Claggett B, Pozzi A, et al. Prognostic implications of congestion on physical examination among contemporary patients with heart failure and reduced ejection fraction: PARADIGM-HF. *Circulation*. 2019;140(17):1369-1379.

46. Collins SP, Lindsell CJ, Storrow AB, Abraham WT; ADHERE Scientific Advisory Committee, Investigators and Study Group. Prevalence of negative chest radiography results in the emergency department patient with decompensated heart failure. Ann Emerg Med. 2006;47(1):13-18.

47. Mueller-Lenke N, Rudez J, Staub D, et al. Use of chest radiography in the emergency diagnosis of acute congestive heart failure. Heart. 2006;92(5): 695-696.

48. Mahdyoon H, Klein R, EylerW, Lakier JB, Chakko SC, Gheorghiade M. Radiographic pulmonary congestion in end-stage congestive heart failure. Am J Cardiol. 1989;63(9):625-627.

49. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. Circulation. 2017;136(6):e137-e161.

50. Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, et al; Heart Failure Association of the European Society of Cardiology (HFA). EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). Eur J Heart Fail. 2013;15(7):808-817.

51. Solomon SD, Claggett B, Packer M, et al. Efficacy of sacubitril/valsartan relative to a prior decompensation: the PARADIGM-HF trial. JACC Heart Fail. 2016;4:816-22.

52. Hubers SA, Brown NJ. Combined angiotensin receptor antagonism and neprilysin inhibition. Circulation. 2016;133:1115-24.

53. Sauer AJ, Cole R, Jensen BC, Pal J, Sharma N, Yehya A, Vader J. Practical guidance on the use of sacubitril/valsartan for heart failure. Heart Fail Rev. 2019;24:167-76.

54. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. N Engl J Med. 2014;371:993-1004.

55. Pascual-Figal D, Bayés-Genis A, Beltrán-Troncoso P, et al. Sacubitril-valsartan, clinical benefits and related mechanisms of action in heart failure with reduced ejection fraction. A review. Front Cardiovasc Med. 2021;8:754499.

56. Desai AS, McMurray JJ, Packer M, et al. Effect of the angiotensin-receptor-neprilysin inhibitor LCZ696 compared with enalapril on mode of death in heart failure patients. Eur Heart J. 2015;36:1990-7.

57. de Diego C, González-Torres L, Núñez JM, et al. Effects of angiotensin-neprilysin inhibition compared to angiotensin inhibition on ventricular arrhythmias in reduced ejection fraction patients under continuous remote monitoring of implantable defibrillator devices. Heart Rhythm. 2018;15:395-402.

58. Packer M, Claggett B, Lefkowitz MP, McMurray JJ, Rouleau JL, Solomon SD, Zile MR. Effect of neprilysin inhibition on renal function in patients with type 2 diabetes and chronic heart failure who are receiving target doses of inhibitors of the renin-angiotensin system: a secondary analysis of the PARADIGM-HF trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2018;6:547-54.

59. Damman K, Gori M, Claggett B, et al. Renal effects and associated outcomes during angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure. JACC Heart Fail. 2018; 6:489-98.

60. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in acute decompensated heart failure. N Engl J Med. 2019;380:539-48.

61. Scheen AJ. Pharmacodynamics, efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter type 2 (SGLT2) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. Drugs. 2015;75:33-59.

62. Cowie MR, Fisher M. SGLT2 inhibitors: mechanisms of cardiovascular benefit beyond glycaemic control. Nat Rev Cardiol. 2020;17:761-72.

63. Rao S. Use of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in clinical practice for heart failure prevention and treatment: beyond type 2 diabetes. A narrative review. Adv Ther. 2022;39:845-61.

64. Tomasoni D, Fonarow GC, Adamo M, et al. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors as an early, first-line therapy in patients with heart failure and reduced ejection fraction. Eur J Heart Fail. 2022;24:431-41.

65. Horst BG, Marletta MA. Physiological activation and deactivation of soluble guanylate cyclase. Nitric Oxide. 2018;77:65-74.

66. Gheorghiade M, Greene SJ, Butler J, et al. Effect of vericiguat, a soluble guanylate cyclase stimulator, on natriuretic peptide levels in patients with worsening chronic heart failure and reduced ejection fraction: the SOCRATES-REDUCED randomized trial. JAMA. 2015;314:2251-62.

67. Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, et al. Vericiguat in patients with heart failure and reduced ejection fraction. N Engl J Med. 2020;382:1883-93.

68. Cleland JGF, Daubert J-C, Erdmann E, et al; Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. N Engl J Med. 2005;352(15):1539-1549.

69. Moss AJ, HallWJ, Cannom DS, et al; MADIT-CRT Trial Investigators. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. N Engl J Med. 2009;361(14):1329-1338.

70. Ruschitzka F, AbrahamWT, Singh JP, et al; EchoCRT Study Group. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with a narrow QRS complex. N Engl J Med. 2013;369(15):1395-1405.

71. Moss AJ, ZarebaW, HallWJ, et al; Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients withmyocardial infarction and reduced ejection fraction. N Engl J Med. 2002; 346(12):877-883.

72. Kadish A, Dyer A, Daubert JP, et al; Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation (DEFINITE) Investigators. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. N Engl J Med. 2004;350(21):2151-2158.

73. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al; Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. N Engl J Med. 2005;352(3):225-237.

74. Køber L, Thune JJ, Nielsen JC, et al; DANISH Investigators. Defibrillator implantation in patients with nonischemic systolic heart failure. N Engl J Med. 2016;375(13):1221-1230.

75. Stone GW, Lindenfeld J, AbrahamWT, et al; COAPT Investigators. Transcatheter Mitral-valve repair in patients with heart failure. N Engl J Med. 2018;379(24):2307-2318.

76. Obadia J-F,Messika-Zeitoun D, Leurent G, et al; MITRA-FR Investigators. Percutaneous repair or medical treatment for secondary mitral regurgitation. N Engl J Med. 2018;379(24):2297-2306.

77. Givertz MM, Stevenson LW, CostanzoMR, et al; CHAMPION Trial Investigators. Pulmonary artery pressure-guided management of patients with heart failure and reduced ejection fraction. J Am Coll Cardiol. 2017;70(15):1875-1886.

78. Braunstein JB, Anderson GF, Gerstenblith G, et al. Noncardiac comorbidity increases preventable hospitalizations and mortality among Medicare beneficiaries with chronic heart failure. J AmColl Cardiol. 2003;42(7):1226-1233.

79. Das SR, Everett BM, Birtcher KK, et al. 2018 ACC expert consensus decision pathway on novel therapies for cardiovascular risk reduction in patients with type 2 diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease: a report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. J AmColl Cardiol. 2018;72(24):3200-3223.

80. Dunlay SM, Givertz MM, Aguilar D, et al; American Heart Association Heart Failure and Transplantation Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and the Heart Failure Society of America. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a scientific statement from the American Heart Association and the Heart Failure Society of America: this statement does not represent an update of the 2017 ACC/AHA/HFSA heart failure guideline update. Circulation. 2019;140(7):e294-e324.

81. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Eur Heart J. 2020;41(2):255-323.

82. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med. 2013;369(14):1317-1326.

83. Margulies KB, Hernandez AF, Redfield MM, et al; NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. Effects of liraglutide on clinical stability among patients with advanced heart failure and reduced ejection fraction: a randomized clinical trial. JAMA. 2016;316(5):500-508.

84. Mamas MA, Caldwell JC, Chacko S, Garratt CJ, Fath-Ordoubadi F, Neyses L. Ameta-analysis of the prognostic significance of atrial fibrillation in chronic heart failure. Eur J Heart Fail. 2009;11(7): 676-683.

85. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, et al; CASTLE-AF Investigators. Catheter ablation for atrial fibrillation with heart failure. N Engl J Med. 2018;378(5):417-427.

86. Löfman I, Szummer K, Dahlström U, Jernberg T, Lund LH. Associations with and prognostic impact of chronic kidney disease in heart failure with preserved, mid-range, and reduced ejection fraction. Eur J Heart Fail. 2017;19(12):1606-1614.

87. Rangaswami J, Bhalla V, Blair JEA, et al; American Heart Association Council on the Kidney in Cardiovascular Disease and Council on Clinical Cardiology. Cardiorenal syndrome: classification, pathophysiology, diagnosis, and treatment

strategies: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2019;139(16):e840-e878.

88. Felker GM, Ellison DH, MullensW, Cox ZL, Testani JM. Diuretic therapy for patients with heart failure: JACC state-of-the-art review. J AmColl Cardiol. 2020;75(10):1178-1195.

89. WuW, Bush KT, Nigam SK. Key Role for the organic anion transporters, OAT1 and OAT3, in the in vivo handling of uremic toxins and solutes. Sci Rep. 2017;7(1):4939.

90. Brater DC. Disposition and response to bumetanide and furosemide. Am J Cardiol. 1986;57 (2):20A-25A.

91. Dormans TP, van Meyel JJ, Gerlag PG, Tan Y, Russel FG, Smits P. Diuretic efficacy of high dose furosemide in severe heart failure: bolus injection versus continuous infusion. J AmColl Cardiol. 1996; 28(2):376-382.

92. Perera D, Clayton T, Petrie MC, et al; REVIVED investigators. Percutaneous revascularization for ischemic ventricular dysfunction: rationale and design of the REVIVED-BCIS2 trial: percutaneous coronary intervention for ischemic cardiomyopathy. JACC Heart Fail. 2018;6(6):517-526.

93. Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA, et al; STICH Investigators. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. N Engl J Med. 2011;364(17):1607-1616.

94. Velazquez EJ, Lee KL, Jones RH, et al; STICHES Investigators. Coronary-artery bypass surgery in patients with ischemic cardiomyopathy. N Engl J Med. 2016;374(16):1511-1520.

95. O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, et al; HF-ACTION Investigators. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. JAMA. 2009;301(14):1439-1450.

96. Barker WH, Mullooly JP, GetchellW. Changing incidence and survival for heart failure in a well-defined older population, 1970-1974 and 1990-1994. Circulation. 2006;113(6):799-805.

97. Tsao CW, Lyass A, Enserro D, et al. Temporal trends in the incidence of and mortality associated with heart failure with preserved and reduced ejection fraction. JACC Heart Fail. 2018;6(8):678-685.

98. Ouwerkerk W, Voors AA, Zwinderman AH. Factors influencing the predictive power of models for predicting mortality and/or heart failure hospitalization in patients with heart failure. JACC Heart Fail. 2014;2(5):429-436.

99. Rahimi K, Bennett D, Conrad N, et al. Risk prediction in patients with heart failure: a systematic review and analysis. JACC Heart Fail. 2014;2(5):440-446.

100. Banner NR, Bonser RS, Clark AL, et al. UK guidelines for referral and assessment of adults for heart transplantation. Heart. 2011;97:1520–7.

101. McIlvennan CK, Allen LA. Palliative care in patients with heart failure. BMJ. 2016;353:i1010.

CAPÍTULO 34

ARTIGO DE REVISÃO

AVANÇOS MOLECULARES NO HIPERALDOSTERONISMO PRIMÁRIO E SEU IMPACTO NA SAÚDE PÚBLICA CARDIOVASCULAR

Autor Principal
Jorge Ferreira da Silva Júnior

Coautores
Brena Pereira Batisti Parizotto
Rogerio Jorge Barbosa de Oliveira
Anna Freitas Cardoso Freire
Bruna Francilene Silva Rodrigues
Pedro de Souza Brito Neto
Emanuel Rodrigues Aguiar

Resumo A compreensão do hiperaldosteronismo primário (HAP) passou por uma grande transformação nas últimas décadas, deixando de ser considerada um interesse médico ocasional para se consolidar como uma síndrome comum que afeta entre 5% a 10% da população hipertensa geral e até 20% dos casos resistentes. Este novo paradigma revela que a maioria dos pacientes é "normocalêmica", o que invalida o critério histórico da hipocalemia para o rastreio e reforça um risco cardiovascular e renal desproporcional, superando os danos conferidos pela hipertensão essencial com níveis pressóricos equivalentes. No centro desta revolução biológica está a descoberta de mutações somáticas em genes de canais iónicos e bombas de transporte (como KCNJ5, ATP1A1 e CACNA1D), que promovem a despolarização crônica da membrana celular na zona glomerulosa e ativam a aldosterona sintase de forma autônoma. Adicionalmente, a identificação de aglomerados de células produtoras de aldosterona (APCCs) sugere que a doença adrenal é um contínuo de alterações moleculares, desafiando a visão binária tradicional entre adenomas unilaterais e hiperplasia bilateral. Clinicamente, a aldosterona em excesso atua como um veneno metabólico sistêmico, exercendo efeitos pró-inflamatórios e pró-fibróticos diretos, que resultam em remodelamento cardíaco adverso e danos vasculares independentes da pressão arterial. A triagem baseada na relação aldosterona-renina (ARR) permanece como a base do diagnóstico, embora exija um rigoroso manejo de interferências farmacológicas e a normalização eletrolítica para evitar falsos-negativos. A falha da tomografia computadorizada (TC) em diferenciar nódulos secretores de incidentalomas inativos em pacientes acima dos 40 anos consolidou o cateterismo de veias adrenais (AVA) como referência funcional indispensável para guiar decisões cirúrgicas. Enquanto a adrenalectomia laparoscópica oferece taxas de cura bioquímica superiores a 90%, o tratamento evolui para o uso de antagonistas mineralocorticoides (MRAs) e a introdução de novos inibidores da aldosterona sintase (ASIs), como o baxdrostat, que prometem uma medicina de precisão capaz de silenciar a produção hormonal na sua origem.

Palavras-chave: Hiperaldosteronismo primário; Aldosterona; Renina; Mutações somáticas; Hipertensão arterial; Zona glomerulosa.

1. DE DOENÇA RARA A SÍNDROME COMUM

Durante décadas, o hiperaldosteronismo primário (HAP) foi relegado às margens da prática clínica, considerado um interesse da medicina que afetava menos de 1% dos doentes hipertensos, caracterizada invariavelmente por hipocalemia grave e adenomas volumosos. No entanto, os últimos 20 anos testemunharam uma revolução silenciosa. Estudos epidemiológicos demonstraram que o HAP está presente em aproximadamente 5% a 10% da população hipertensa geral, e em até 20% dos doentes com hipertensão resistente.

A compreensão atual redefine o HAP não como uma entidade binária (ausente ou presente), mas como um espectro de secreção autonômica de aldosterona que varia em gravidade. A maior parte dos doentes identificados hoje é "normocalêmica", o que significa que o antigo critério de rastreio baseado no potássio sérico falha em detectar a maioria dos casos. Esta mudança é fundamental para a saúde pública: o HAP não é apenas uma causa de pressão alta, mas uma condição que impõe um risco desproporcional de fibrilação atrial, acidente vascular cerebral e doença renal, superando o risco conferido pela hipertensão essencial com níveis pressóricos equivalentes.

2. FISIOPATOLOGIA MOLECULAR E GENÉTICA

O avanço mais significativo na ciência adrenal foi a identificação de mutações somáticas que impulsionam a produção autônoma de aldosterona. A zona glomerulosa da glândula adrenal, responsável pela síntese de aldosterona sob controle da angiotensina II e do potássio, sofre transformações genéticas que alteram a homeostase iônica da membrana celular.

Cerca de 60% a 90% dos adenomas produtores de aldosterona (APAs) albergam mutações em genes que codificam canais iônicos ou bombas de transporte (como o KCNJ5, ATP1A1, ATP2B3 e CACNA1D). Estas mutações resultam na despolarização da membrana da célula glomerulosa, permitindo o influxo excessivo de cálcio. O cálcio intracelular elevado ativa a sinalização da transcrição da enzima aldosterona sintase (CYP11B2), levando à produção de aldosterona de forma independente do sistema renina-angiotensina. A descoberta destas mutações não só explicou a origem dos tumores, como também abriu caminho para o desenvolvimento de biomarcadores e novas terapias direcionadas.

3. A ESTRUTURA DA AUTONOMIA ADRENAL

Além dos adenomas convencionais, foram identificados os APCCs (*Aldosterone-Producing Cell Clusters*). Estes são pequenos aglomerados de células na zona

glomerulosa que expressam fortemente a CYP11B2, mesmo em glândulas de aparência normal na imagiologia convencional. Acredita-se que o aumento do número e do tamanho destes aglomerados, muitas vezes impulsionado por mutações somáticas (especialmente no gene CACNA1D), seja o mecanismo por trás da hiperplasia bilateral e de formas mais ligeiras de HAP.

Este conhecimento desafia a dicotomia tradicional entre adenoma unilateral e hiperplasia bilateral. Na verdade, a doença adrenal parece ser um contínuo de alterações moleculares que podem afetar uma ou ambas as glândulas em diferentes graus. Esta complexidade biológica explica por que os exames de imagem, como a tomografia computadorizada, são frequentemente insuficientes para guiar a decisão cirúrgica, exigindo a confirmação funcional através do cateterismo de veias adrenais.

A TOXICIDADE DIRETA DA ALDOSTERONA

É necessário compreender que os danos causados pelo HAP vão muito além da elevação da pressão arterial. A aldosterona, quando em excesso e associada a uma dieta rica em sódio, exerce efeitos **pró-inflamatórios** e **pró-fibróticos** diretos no coração, rins e vasos sanguíneos. Isto resulta num **remodelamento cardíaco adverso** (hipertrofia e fibrose) e em danos vasculares que ocorrem de forma independente dos níveis de pressão arterial sistêmica. Tratar o HAP significa, portanto, neutralizar uma toxicidade metabólica sistêmica.

4. EVOLUÇÃO DO CONHECIMENTO NO HAP (ANTIGO VS. MODERNO)

A Tabela 1 destaca a mudança de paradigmas na compreensão desta doença.

Característica	Visão Antiga (Histórica)	Visão Moderna (Pós-Genômica)
Prevalência	Rara (< 1% dos hipertensos).	Comum (5-10% na atenção primária; > 20% na resistente).
Potássio Sérico	Hipocalemia é mandatória para rastreio.	> 60-80% dos pacientes são “normocalêmicos”.
Fisiopatologia	Tumor ou Hiperplasia idiopática.	Mutações somáticas em canais iônicos (KCNJ5, CACNA1D).

Característica	Visão Antiga (Histórica)	Visão Moderna (Pós-Genômica)
Lesão Orgânica	Proporcional à pressão arterial.	Desproporcional e mediada por inflamação/fibrose.
Diagnóstico por Imagem	TC é suficiente para definir conduta.	TC é frequentemente falível; AVS é referência.
Objetivo do Tratamento	Normalizar a pressão arterial.	Suprimir a aldosterona e normalizar a renina (escape).

5. A RELAÇÃO ALDOSTERONA-RENINA (ARR)

O diagnóstico laboratorial do hiperaldosteronismo primário (HAP) começa obrigatoriamente pela demonstração de uma secreção de aldosterona que não é suprimida pelos baixos níveis de renina plasmática. A relação aldosterona-renina (ARR) se consolidou como o teste de rastreio mais eficaz, superando as dosagens isoladas de aldosterona ou potássio em termos de sensibilidade. A ARR se apoia na relação inversa entre estes dois componentes do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). No HAP, a produção autônoma de aldosterona suprime a renina, resultando em uma relação elevada.

Porém, a interpretação da ARR não é isenta de complexidades. Os valores de corte variam significativamente entre laboratórios, dependendo das unidades de medida (ng/dL para aldosterona; ng/mL/h para atividade da renina plasmática ou mUI/L para concentração de renina direta). Além disso, a ARR é extremamente sensível às condições de coleta. Para garantir sua eficácia, o paciente deve estar em posição sentada por 5 a 15 minutos antes da venopunção e a coleta deve ser realizada idealmente durante a manhã. A normalização do potássio sérico e a ingestão normossódica prévia são pré-requisitos fundamentais, uma vez que a hipocalemia pode levar a resultados falsamente negativos ao inibir a secreção de aldosterona.

6. INTERFERÊNCIA FARMACOLÓGICA E O MANEJO DA SUSPENSÃO MEDICAMENTOSA

Um dos maiores obstáculos à realização do rastreio do HAP é o uso de anti-hipertensivos que interferem no eixo SRAA. Quase todas as classes de medicamentos podem alterar a ARR, elevando o risco de diagnósticos errados. Os betabloqueadores e os agonistas centrais (como a clonidina) suprimem a renina de forma mais acentuada do que a aldosterona, o que pode elevar a ARR e gerar falsos-positivos. Por outro lado, os diuréticos, os inibidores da enzima de conversão da

angiotensina (IECA) e os bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA) estimulam a renina, podendo mascarar o diagnóstico e gerar falsos-negativos.

A estratégia ideal envolve a suspensão dos medicamentos mais interferentes por pelo menos 4 semanas antes da coleta. Os antagonistas dos receptores mineralocorticoides (espironolactona e eplerenona) devem ser obrigatoriamente suspensos por até 6 semanas, dado o seu impacto direto e duradouro no sistema. No entanto, em pacientes com hipertensão severa, a suspensão total dos medicamentos é arriscada. Nestes casos, recomenda-se a substituição por medicamentos de impacto mínimo, como os bloqueadores dos canais de cálcio di-hidropiridínicos e os alfabloqueadores (ex: doxazosina), que permitem manter o controle tensional sem comprometer a validade bioquímica do teste.

A ZONA CINZENTA DA ALDOSTERONA PLASMÁTICA

Muitos profissionais hesitam em diagnosticar HAP se os níveis absolutos de aldosterona estiverem dentro da faixa de normalidade (ex: entre 10 e 15 ng/dL). No entanto, se a renina estiver simultaneamente suprimida (< 0.5 ng/mL/h), esse nível de aldosterona é **fisiologicamente inapropriado**. No contexto de uma relação ARR elevada, mesmo valores de aldosterona que não parecem "altos" podem indicar autonomia secretória, especialmente em pacientes com ingestão de sódio elevada, onde a aldosterona deveria estar próxima a zero.

7. TESTES DE CONFIRMAÇÃO

Dada a variabilidade da ARR e as implicações de um tratamento vitalício (cirurgia ou medicamentos específicos), as diretrizes recomendam geralmente a realização de um teste de confirmação em casos de triagem positiva, exceto quando o paciente apresenta hipocalemia espontânea, renina indetectável e aldosterona plasmática > 20 ng/dL. O objetivo destes testes é demonstrar a falha em suprimir a aldosterona após um estímulo de sobrecarga de sódio ou volume.

Os protocolos mais validados incluem:

- **Teste de infusão salina (TIS) –** administração de 2 litros de soro fisiológico ao longo de 4 horas. Níveis de aldosterona pós-infusão > 10 ng/dL confirmam o diagnóstico.
- **Teste de sobrecarga oral de sódio –** o paciente consome uma dieta rica em sal por 3 dias, seguida da medição da aldosterona urinária de 24 horas. É considerado o teste mais rigoroso, embora exija alta adesão do doente.
- **Teste de supressão com fludrocortisona –** considerado referência em precisão, mas raramente realizado fora de centros acadêmicos devido à sua complexidade e risco de hipocalemia severa e crises hipertensivas durante o protocolo.

A escolha do teste deve ser individualizada, considerando as comorbidades do doente (como insuficiência cardíaca ou renal, onde a sobrecarga de volume do TIS pode ser perigosa) e a experiência do centro médico.

8. IMPACTO DOS ANTI-HIPERTENSIVOS NO RASTREIO DO HAP

As principais interferências medicamentosas e a conduta sugerida no HAP são apresentadas na Tabela 2.

Classe de Medicamento	Efeito na Renina	Efeito na Aldosterona	Efeito na ARR	Risco de Erro
Betabloqueadores	Queda Acentuada	Queda Ligeira	Aumenta	Falso-Positivo
IECA e BRA	Aumento	Queda	Diminui	Falso-Negativo
Diuréticos Tiazídicos	Aumento Acentuado	Aumento	Diminui	Falso-Negativo
Antag. Mineralocorticoide	Aumento Massivo	Aumento (Rebote)	Diminui	Falso-Negativo
Bloq. Canais de Cálcio	Neutro / Aumento Ligeiro	Queda Ligeira	Neutro / Queda	Mínimo
Alfabloqueadores	Neutro	Neutro	Neutro	Nenhum (Ideal)

9. EXAMES DE IMAGEM DA ADRENAL

Uma vez estabelecida a confirmação bioquímica do hiperaldosteronismo primário (HAP), o desafio clínico reside na diferenciação entre a doença unilateral (adenoma ou hiperplasia unilateral), potencialmente curável por via cirúrgica, e a doença bilateral, que exige tratamento farmacológico contínuo. A tomografia computadorizada (TC) de alta resolução e a ressonância magnética (RM) são frequentemente os primeiros exames solicitados. No entanto, a sua utilidade é limitada pela incapacidade de distinguir nódulos secretores de nódulos inativos (incidentalomas).

Estudos comparativos demonstraram que a TC falha na identificação correta da lateralização em cerca de 38% a 50% dos casos. Com o envelhecimento, a presença de nódulos adrenais não funcionantes aumenta, o que pode induzir a remoção de uma glândula que contém um nódulo visível, mas inativo, enquanto a verdadeira hipersecreção ocorre na glândula contralateral de aparência normal. Portanto, na maioria dos pacientes com indicação para cirurgia (especialmente aqueles com mais de 35-40 anos), a imagem anatômica deve ser considerada apenas um passo preliminar e nunca o critério definitivo para a intervenção.

10. AMOSTRAGEM DAS VEIAS ADRENAIS (AVA): REFERÊNCIA DE LATERALIZAÇÃO

A amostragem das veias adrenais (AVA) — também conhecida como cateterismo de veias adrenais (AVS) — permanece como o único método definitivo para confirmar a lateralização da secreção de aldosterona. O procedimento envolve a cateterização seletiva das veias adrenais direita e esquerda para medir os níveis de aldosterona e cortisol. A comparação entre as razões aldosterona/cortisol de ambos os lados (índice de lateralização) permite determinar se a produção é unilateral ou bilateral.

Apesar da sua precisão, a AVA é um procedimento invasivo e tecnicamente exigente, exigindo um radiologista de intervenção altamente experiente, especialmente para a cateterização da veia adrenal direita, que é anatomicamente variável e de pequeno calibre. O sucesso do procedimento é definido pelo índice de seletividade (razão cortisol adrenal/cortisol periférico). Quando bem executada, a AVA previne adrenalectomias desnecessárias e garante que apenas os pacientes com cura potencial sejam submetidos ao risco cirúrgico.

11. PET-CT COM METOMIDATO E IMAGEM FUNCIONAL

As limitações da TC e a natureza invasiva da AVA impulsionaram a busca por alternativas de imagem funcional. O PET-CT utilizando radiotraçadores específicos, como o 11C-metomidato, surge como uma ferramenta revolucionária. O metomidato liga-se à enzima 11β-hidroxilase e à aldosterona sintase, permitindo visualizar focos de atividade enzimática aumentada.

Quando associado à supressão prévia com dexametasona (para reduzir a captação relacionada com o cortisol), o PET-CT com metomidato apresenta uma concordância elevada com a AVA na identificação de adenomas unilaterais. Esta técnica oferece a vantagem de ser não invasiva e capaz de localizar microadenomas que não são visíveis na TC convencional. Embora a sua disponibilidade ainda seja limitada a centros de referência, a imagiologia funcional molecular representa o futuro da precisão diagnóstica no HAP, prometendo simplificar o caminho para a cura cirúrgica.

A IMPORTÂNCIA DA IDADE NA DECISÃO DA AVA

Em pacientes com menos de 35 anos que apresentam HAP florido (hipocalemia grave e aldosterona plasmática > 20 ng/dL) e uma TC que mostre um adenoma unilateral clássico (> 10 mm), a realização da AVA pode ser dispensada, dada a alta probabilidade de o nódulo ser a fonte da secreção. Porém, em pacientes acima dos 40 anos, a presença de um nódulo na TC não garante lateralização funcional, tornando a **AVA ou o PET-CT funcional mandatórios** para evitar erros cirúrgicos significativos.

12. COMPARATIVO DOS MÉTODOS DE LOCALIZAÇÃO NO HAP

A Tabela 3 oferece um resumo das vantagens e desvantagens de cada modalidade.

Modalidade	Sensibilidade / Precisão	Vantagens	Desvantagens
Tomografia (TC)	Baixa (~50-60%)	Disponibilidade; rápido; avalia a anatomia.	Não avalia função; falsos-positivos (incidentalomas).
AVA (Cateterismo)	Alta (> 90%)	Referência funcional; guia a cirurgia.	Invasivo; risco de ruptura venosa; operador-dependente.
PET-CT Metomidato	Alta	Não invasivo; visualiza atividade enzimática.	Custo elevado; isótopo de meia-vida curta (11C).
Ressonância (RM)	Baixa	Sem radiação; caracterização de tecidos.	Custo; sem superioridade funcional sobre a TC.
Cintilografia NP-59	Moderada a Baixa	Histórico de uso funcional.	Longa duração; baixa resolução; pouco usada atualmente.

13. ADRENALECTOMIA: A BUSCA PELA CURA DEFINITIVA

Para os pacientes com hiperaldosteronismo primário (HAP) de origem comprovadamente unilateral, a adrenalectomia laparoscópica ou robótica permanece como o tratamento de escolha. O objetivo da cirurgia é duplo: a normalização rápida dos níveis de aldosterona, eliminando a fonte de toxicidade mineralocorticoide, e a cura ou melhoria significativa da hipertensão arterial. A taxa de cura bioquímica (normalização da relação aldosterona-renina e potássio) após a adrenalectomia é superior a 90%, enquanto a cura clínica da hipertensão ocorre

em aproximadamente 40% a 50% dos casos, dependendo da idade do paciente e da duração da hipertensão prévia.

A resposta à cirurgia é influenciada pelo perfil genético do tumor. Adenomas que apresentam mutações no gene KCNJ5 tendem a ocorrer em mulheres jovens, com níveis mais elevados de aldosterona e respondem de forma mais dramática à remoção cirúrgica. Por outro lado, pacientes com mutações em CACNA1D ou ATP1A1 podem apresentar nódulos menores e uma resposta pressórica mais variável. Independentemente do perfil genético, a remoção da glândula afetada demonstrou reduzir significativamente a massa ventricular esquerda e melhorar a função renal a longo prazo, protegendo o paciente contra o risco acumulado de eventos cardiovasculares maiores.

14. TERAPIA COM ANTAGONISTAS MINERALOCORTICOIDES (MRAs)

Nos casos de doença bilateral (hiperplasia) ou quando a cirurgia não é desejada ou possível, os antagonistas dos receptores mineralocorticoides (MRAs) constituem a base do tratamento. A espironolactona é o medicamento de primeira linha, atuando competitivamente no receptor mineralocorticoide no túbulo distal. A sua eficácia no controle da pressão arterial e na correção da hipocalemia é inquestionável. Mas, sua afinidade para os receptores de progesterona e andrógenos resulta frequentemente em efeitos secundários dose-dependentes, como ginecomastia, dor mamária e irregularidades menstruais, o que pode comprometer a adesão ao tratamento.

A eplerenona surge como uma alternativa mais seletiva, com afinidade mínima para receptores sexuais e, consequentemente, um perfil de tolerabilidade superior. Embora a eplerenona seja menos potente do que a espironolactona (exigindo doses duas vezes ao dia devido à sua meia-vida mais curta), ela é a escolha preferencial para pacientes que desenvolvem efeitos antiandrogênicos. O objetivo clínico da terapia com MRAs não deve ser apenas a normalização da pressão arterial, mas a supressão da aldosterona até que a renina plasmática deixe de estar suprimida. Este escape da renina é o marcador bioquímico de que o receptor mineralocorticoide está adequadamente bloqueado e que a proteção tecidual foi alcançada.

ESCAPE DA ALDOSTERONA E MRAS NÃO ESTEROIDES

Recentemente, a introdução de MRAs não esteroides, como a **finerenona**, abriu novas possibilidades terapêuticas. Ao contrário da espironolactona, a finerenona possui uma distribuição mais equilibrada entre o coração e os rins e não atravessa a barreira hematoencefálica com a mesma facilidade, apresentando um risco menor de hipercalemia em comparação com doses equivalentes de MRAs tradicionais. Embora seu uso atual esteja focado na doença renal diabética, estudos preliminares sugerem que estes novos agentes poderão desempenhar um

papel fundamental no manejo a longo prazo do HAP, especialmente em pacientes com fragilidade renal.

15. INIBIDORES DA ALDOSTERONA SINTASE (ASIs)

Uma das maiores novidades da endocrinologia cardiovascular é o desenvolvimento de inibidores da aldosterona sintase (ASIs). Ao contrário dos MRAs, que bloqueiam o receptor após a produção hormonal, os ASIs (como o baxdrostat e o lorundrostat) visam diretamente a enzima CYP11B2, impedindo a síntese da aldosterona na sua origem. O grande desafio tem sido a seletividade, dada a semelhança estrutural (93% de homologia) entre a CYP11B2 e a CYP11B1 (responsável pela síntese de cortisol).

Ensaios clínicos de fase II demonstraram que os novos ASIs conseguem reduzir os níveis de aldosterona plasmática em mais de 70%, promovendo quedas significativas na pressão arterial em pacientes com hipertensão resistente e HAP. Esta abordagem pré-receptor evita os problemas de ativação do receptor mineralocorticoide por outros ligantes e pode ser particularmente benéfica em pacientes que não toleram MRAs. A possibilidade de inibição enzimática direcionada representa uma evolução no tratamento do HAP, aproximado de uma terapia molecular de precisão.

16. COMPARAÇÃO ENTRE ADRENALECTOMIA E TERAPIA MÉDICA (MRAs)

Na Tabela 4 se encontram as principais diferenças entre as abordagens curativas e de controle:

Característica	Adrenalectomia (Cirurgia)	Terapia Médica (MRAs)
Indicação Principal	Doença unilateral comprovada.	Doença bilateral ou contraindicação cirúrgica.
Objetivo	Cura bioquímica e clínica.	Bloqueio do receptor e controle tensional.
Sucesso Bioquímico	> 90% (normalização da ARR).	Dependente da dose e adesão.
Cura da Hipertensão	~40-50% (Cura total); ~100% (melhoria).	Controle sustentado com medicação.

Característica	Adrenalectomia (Cirurgia)	Terapia Médica (MRAs)
Vantagens	Intervenção única; retira a fonte tóxica.	Não invasivo; baixo custo (espironolactona).
Riscos / Efeitos	Riscos cirúrgicos; insuficiência adrenal (rara).	Ginecomastia, hipercalemia, dor mamária.

17. RUMO A UMA NOVA SAÚDE PÚBLICA ENDÓCRINA

O hiperaldosteronismo primário deixou de ser uma alternativa diagnóstica para se tornar uma prioridade de saúde pública. A evidência acumulada nas últimas duas décadas obriga a uma reintrodução do HAP na prática clínica diária, desde a atenção primária até aos centros de especialidade. A alta prevalência desta síndrome, aliada ao seu potencial de cura e à gravidade dos danos multiorgânicos quando ignorada, exige a simplificação dos protocolos de rastreio e uma maior conscientização médica.

O futuro do manejo do HAP reside na integração da genética molecular com tecnologias de imagem funcional e novas terapias inibitórias. O HAP é atualmente um dos exemplos de como a medicina de precisão pode converter uma doença crônica descontrolada em uma condição tratável ou curável, garantindo longevidade e qualidade de vida aos acometidos.

REFERÊNCIAS

1. Vaidya A, Hundemer GL, Nanba K, Parksook WW, Brown JM. Primary Aldosteronism: State-of-the-Art Review. Am J Hypertens. 2024;37(1):1-15.
2. Funder JW, Carey RM, Mantero F, et al. The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2016;101(5):1889-916.
3. Mulatero P, Monticone S, Burrello J, et al. Guidelines for primary aldosteronism: a need for a change? J Hypertens. 2017;35(10):1938-41.
4. Brown JM, Robinson-Cohen C, Luque-Coqui M, et al. The Spectrum of Subclinical Primary Aldosteronism and Incident Hypertension: A Cohort Study. Ann Intern Med. 2017;167(9):630-41.
5. Rossi GP, Bernini G, Caliumi C, et al. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients. J Am Coll Cardiol. 2006;48(11):2293-300.

6. Monticone S, Burrello J, Tizzani D, et al. Prevalence and Clinical Profile of Primary Aldosteronism Among 1672 Patients With Hypertension: The PADOVA Study. J Clin Endocrinol Metab. 2017;102(3):911-20.
7. Douma S, Petidis K, Doumas M, et al. Prevalence of primary hyperaldosteronism in resistant hypertension: a retrospective observational study. Lancet. 2008;371(9628):1921-6.
8. Käyser S, Dekkers T, Groenewoud HJ, et al. Study on the Prevalence of Primary Aldosteronism in Primary Care (SPAPY): a multicentre observational study in the Netherlands. Neth J Med. 2014;72(3):125-32.
9. Choi M, Scholl UI, Anyane-Yeboa P, et al. KCNJ5 mutations in adenomas and family-encoded aldosterone synthase deficiency. Science. 2011;332(6035):1292-5.
10. Scholl UI, Goh G, Stölting G, et al. Somatic and germline CACNA1D mutations cause distinct phenotypes in cortisol-producing adenomas and primary aldosteronism. Nat Genet. 2013;45(9):1050-4.
11. Azizan EA, Poulsen H, Tuluc P, et al. Somatic mutations in ATP1A1 and ATP2B3 lead to aldosterone-producing adenomas and primary aldosteronism. Nat Genet. 2013;45(9):1055-60.
12. Nanba K, Omata K, Else T, et al. Infiltrating aldosterone-producing cell clusters: a potential source of primary aldosteronism. J Clin Endocrinol Metab. 2017;102(12):4312-20.
13. Nishimoto K, Seki T, Kuramoto T, et al. Case report: nodular distribution of aldosterone synthase in an adrenal gland from a patient with primary aldosteronism. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95(3):1034-9.
14. Gomez-Sanchez CE, Kuppusamy M, Reincke M, Williams TA. Dissecting the Heterogeneity of Primary Aldosteronism. Hypertension. 2020;75(4):1042-50.
15. Milliez P, Girerd X, Plouin PF, et al. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. J Am Coll Cardiol. 2005;45(8):1243-8.
16. Savard S, Amar L, Plouin PF, Steichen O. Cardiovascular complications associated with primary aldosteronism: a controlled cross-sectional study. Hypertension. 2013;62(2):331-6.
17. Monticone S, D'Fillipo G, Burrello J, et al. Cardiovascular events and target organ damage in primary aldosteronism compared with essential hypertension: a systematic review and meta-analysis. Lancet Diabetes Endocrinol. 2018;6(1):41-50.
18. Hundemer GL, Curhan GC, Yozamp N, et al. Incidence of Atrial Fibrillation and Cardiovascular Events in State-of-the-Art Treated Primary Aldosteronism. Hypertension. 2018;71(3):522-30.

19. Reincke M, Fischer E, Gerum S, et al. Observational study of central nervous system symptoms in primary aldosteronism. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97(10):3663-73.

20. Stowasser M, Ahmed AH, Pimenta E, et al. Factors affecting the aldosterone/renin ratio. Horm Metab Res. 2012;44(3):170-6.

21. Mulatero P, Rabbia F, Milan A, et al. Drug effects on aldosterone/renin ratio in primary aldosteronism. Hypertension. 2002;40(6):897-902.

22. Seifarth C, Trenkel S, Schobel H, et al. Influence of antihypertensive medication on aldosterone-renin ratio. Hypertens Res. 2002;25(4):515-22.

23. Rossi GP, Belfiore A, Bernini G, et al. Comparison of the oral sodium loading and the saline infusion test for excluding primary aldosteronism. Hypertension. 2006;47(3):412-8.

24. Schmiady H, Meyer-Bahlburg HF. Fludrocortisone suppression test in primary aldosteronism. J Steroid Biochem. 1976;7(11-12):1077-80.

25. Kempers MJ, Lenders JW, van Onna M, et al. Computed tomography scan for lateralization of aldosterone production in primary aldosteronism: is it still necessary? Hypertension. 2009;54(1):77-82.

26. Dekkers T, Prejbisz A, Koolstra JJ, et al. Adrenal venous sampling versus CT scan to determine treatment in primary aldosteronism (SPARTACUS): a randomised clinical trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2016;4(9):739-46.

27. Rossi GP, Auchus RJ, Brown M, et al. An expert consensus statement on use of adrenal venous sampling for the subtyping of primary aldosteronism. Hypertension. 2014;63(1):151-60.

28. Daunt N. Adrenal vein sampling: how to make it a success. Radiographics. 2005;25 Suppl 1:S143-58.

29. Williams TA, Reincke M. Management of primary aldosteronism: the role of adrenal venous sampling. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2017;24(3):208-16.

30. Heinze B, Fuss CT, Mulatero P, et al. Targeted treatment of primary aldosteronism with [11C]metomidate PET-CT: a proof-of-concept study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2018;6(12):928-31.

31. Burton TJ, Mackenzie IS, Balan K, et al. Evaluation of the sensitivity and specificity of (11)C-metomidate PET/CT for lateralizing aldosterone secretion in primary aldosteronism. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97(1):100-9.

32. Wu VC, Huang KH, Lin YH, et al. Comparison of 11C-metomidate PET/CT and adrenal venous sampling for subtyping of primary aldosteronism. J Nucl Med. 2020;61(12):1816-22.

33. Catena C, Colussi G, Nadalini E, et al. Cardiovascular outcomes in patients with primary aldosteronism after treatment. Arch Intern Med. 2008;168(1):47-54.

34. Rossi GP, Cesari M, Cuspidi C, et al. Long-term control of arterial hypertension and regression of left ventricular hypertrophy with treatment of primary aldosteronism. Hypertension. 2013;62(1):62-9.

35. Meyer A, Brabant G, Behrend M. Long-term follow-up after adrenalectomy for primary aldosteronism. World J Surg. 2005;29(2):155-9.

36. Williams TA, Lenders JW, Mulatero P, et al. Outcomes after adrenalectomy for unilateral primary aldosteronism: an international consensus on outcome measures and criteria for success (PASO study). Lancet Diabetes Endocrinol. 2017;5(9):689-99.

37. Jaeschke R, Guyatt G, Baron J, et al. Users' guides to the medical literature: III. How to use an article about a diagnostic test. JAMA. 1994;271(5):389-91.

38. Young WF Jr. Primary aldosteronism: renaissance of a common cause of secondary hypertension. BMJ. 2010;340:c10.

39. Stowasser M, Gordon RD. Primary aldosteronism: changing definitions and simplified screening. Hosp Pract (1995). 2001;36(5):25-30.

40. Weinberger MH, Fineberg NS. The diagnosis of primary aldosteronism and separation of two major subtypes. Arch Intern Med. 1993;153(18):2125-9.

41. Amar L, Baguet JP, Bardet S, et al. SFE/SFHTA/AFCE consensus on primary aldosteronism, part 2: First-line screening and confirmatory tests. Ann Endocrinol (Paris). 2016;77(3):187-91.

42. Mulatero P, Monticone S, Rainey WE, et al. Role of KCNJ5 mutations in 167 patients with aldosterone-producing adenoma. Hypertension. 2012;59(2):235-40.

43. Taguchi R, Inagaki N, Tanabe A, et al. Clinical features of somatic mutations in aldosterone-producing adenomas. Eur J Endocrinol. 2017;177(2):187-96.

44. Eisenhofer G, Dekkers T, Peitzsch M, et al. Mass spectrometry-based adrenal and peripheral venous steroid profiling for subtyping primary aldosteronism. Clin Chem. 2016;62(3):511-21.

45. Satoh F, Morimoto R, Kaihotsu K, et al. Measurement of 18-oxocortisol and 18-hydroxycortisol in peripheral and adrenal venous blood of patients with primary aldosteronism. Hypertension. 2015;65(5):1096-102.

46. Williams TA, Reincke M. Diagnosis and management of primary aldosteronism: the Endocrine Society guideline 2016 revisited. Eur J Endocrinol. 2018;179(1):R19-R29.

47. Gordon RD. Mineralocorticoid hypertension. Lancet. 1994;344(8917):240-3.

48. Calhoun DA. Aldosteronism and resistant hypertension. Int J Hypertens. 2011;2011:837817.

49. Umakoshi H, Tanabe A, Takeda Y, et al. Importance of resetting dry weight in hypertensive hemodialysis patients with primary aldosteronism. J Clin Endocrinol Metab. 2017;102(10):3655-62.

50. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. N Engl J Med. 2003;348(14):1309-21.

51. Freeman MW, Halvorsen YD, Marshall W, et al. Phase 2 Trial of Baxdrostat for Treatment-Resistant Hypertension. N Engl J Med. 2023;388(5):395-405.

52. Oliveras A, Armario P, Clara A, et al. Spironolactone versus placebo as add-on therapy in patients with resistant hypertension: the ASPIRANT study. Hypertension. 2012;60(5):1152-8.

53. Parthasarathy HK, Menard J, White WB, et al. A double-blind, randomized study comparing the antihypertensive effect of eplerenone and spironolactone in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy. J Hypertens. 2011;29(5):980-90.

54. Karashima S, Kometani M, Tsujiguchi H, et al. Prevalence of primary aldosteronism in a general community: the Shika study. J Clin Endocrinol Metab. 2018;103(6):2094-101.

55. Brown JM, Siddiqui M, Calhoun DA, et al. The Unrecognized Prevalence of Primary Aldosteronism: A Cross-sectional Study. Ann Intern Med. 2020;173(1):10-20.

56. Reincke M, Bancos I, Mulatero P, et al. Diagnosis and treatment of primary aldosteronism. Lancet Diabetes Endocrinol. 2021;9(12):876-92.

57. Vaidya A, Mulatero P, Baudrand R, Adler GK. The expanding spectrum of primary aldosteronism: implications for diagnosis, pathogenesis, and treatment. Endocr Rev. 2018;39(6):1057-88.

58. Turcu AF, Yang J, Vaidya A. Primary Aldosteronism — A Multidimensional Spectrum. Nat Rev Endocrinol. 2022;18(5):273-82.

59. Sowers JR, Whaley-Connell A, Epstein M. Narrative Review: The Emerging Clinical Implications of the Role of Aldosterone in the Metabolic Syndrome and Type 2 Diabetes Mellitus. Ann Intern Med. 2009;150(11):776-83.

60. Cohen JB, Cohen DL, Herman DS, et al. Racial Differences in the Prevalence of Primary Aldosteronism. Hypertension. 2020;75(5):1141-9.

CAPÍTULO 35

ARTIGO DE REVISÃO

MECANISMOS MOLECULARES E DIRETRIZES CLÍNICAS NA DISFUNÇÃO CARDIORRENAL

Autor Principal
Rommel Wallace Costa Reis

Coautores
Daniel Rodrigues Lustosa
Luís Felipe Lopes Corrêa
Thaísa Carolina Fornazeiro Abegão
Luciana de Oliveira Fumian Brasil
Juliano Domingos de Oliveira

Resumo A coexistência entre a doença renal crônica e as patologias do sistema circulatório representa um dos desafios mais complexos da medicina, dada a reciprocidade de danos que acelera o declínio funcional de ambos os sistemas. A insuficiência renal atua como um potente fator de risco independente para eventos cardíacos, mediada por um ambiente sistêmico de inflamação crônica, estresse oxidativo e toxicidade urêmica. A base dessa interação reside em alterações metabólicas e hormonais profundas, incluindo o acúmulo de inibidores da síntese de óxido nítrico, como a dimetilarginina assimétrica, e a desregulação do metabolismo mineral envolvendo o fósforo e o fator de crescimento de fibroblastos 23. Evidências clínicas consolidadas demonstram que a taxa de filtração glomerular reduzida e a presença de albuminúria são preditores robustos de mortalidade, muitas vezes superando o risco de progressão para a diálise propriamente dita. No campo diagnóstico, a redução da acurácia de testes funcionais em estágios avançados exige uma abordagem mais criteriosa e o uso de métodos de imagem mais precisos. O tratamento, por sua vez, demanda uma integração multidisciplinar que prioriza o controle rigoroso da pressão arterial, com foco no bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona, além de restrições dietéticas de sódio e manejo da anemia e dislipidemia. Apesar da evolução farmacológica, a baixa adesão terapêutica e a irreversibilidade das lesões vasculares em estágios tardios reforçam a necessidade de um diagnóstico precoce. O futuro do manejo clínico aponta para o uso de biomarcadores específicos e novas classes terapêuticas, como os inibidores da enzima prolil hidroxilase, visando não apenas retardar a falência orgânica, mas reduzir de forma efetiva o impacto na mortalidade cardiovascular global.

Palavras-chave: Doença renal crônica. Diálise renal. Nefropatias. Doenças cardiovasculares. Hipertensão.

1. EPIDEMIOLOGIA E O IMPACTO DA TRANSIÇÃO DEMOGRÁFICA

A doença renal crônica (DRC) é caracterizada como uma patologia de natureza sistêmica que, atualmente, acomete aproximadamente 10% da população global. A análise da prevalência mundial revela disparidades geográficas, mas aponta para um crescimento contínuo e acentuado nas últimas décadas. Esse fenômeno é impulsionado, em sua maioria, pelo envelhecimento populacional e pela crescente incidência de diabetes mellitus, que se consolidou como o fator causal primário para o desenvolvimento da disfunção renal em diversas regiões do mundo. No contexto atual da saúde coletiva, a DRC é tratada como um problema prioritário, dada a sua correlação direta com altas taxas de óbitos, decorrentes principalmente de sua associação intrínseca com as doenças cardiovasculares (DCV).

A relação entre essas duas condições é caracterizada por uma via de mão dupla: enquanto as DCV apresentam alta prevalência em indivíduos com prejuízo renal, a própria DRC é um fator que eleva substancialmente o risco de complicações cardíacas. Um dado alarmante para a prática clínica é que pacientes em estágios intermediários de disfunção renal apresentam uma probabilidade estatisticamente maior de sofrer um evento cardiovascular fatal do que de progredir para a necessidade de terapia renal substitutiva. Esse cenário sugere que a falência renal atua como um catalisador de um processo de senescência acelerada, antecipando o surgimento de patologias vasculares que, em indivíduos saudáveis, seriam típicas de idades muito mais avançadas.

O esforço para interromper esse ciclo tem se concentrado no desenvolvimento de estratégias farmacológicas capazes de retardar a perda da função renal e, simultaneamente, reduzir a morbidade cardíaca. Contudo, a eficácia dessas intervenções é frequentemente limitada pelo fato de que, no momento do diagnóstico clínico da DRC, as lesões no sistema vascular já se encontram em um estágio avançado e, muitas vezes, sem possibilidade de reversão.

Para facilitar a compreensão da progressão clínica, a Tabela 1 detalha o estadiamento da DRC baseado na filtração glomerular, servindo de base para as decisões terapêuticas discutidas ao longo deste texto.

Tabela 1 – Classificação e estadiamento da doença renal crônica (DRC)

Estágio	Descrição	Taxa de Filtração Glomerular (TFGe)	Características Clínicas Relacionadas
G1	Dano renal com função normal	≥ 90 mL/min/1,73 m^2	Presença de albuminúria, hematúria ou alterações estruturais.

Estágio	Descrição	Taxa de Filtração Glomerular (TFGe)	Características Clínicas Relacionadas
G2	Redução leve da função renal	60 – 89 mL/min/1,73 m^2	Início da elevação do risco cardiovascular latente.
G3a	Redução leve a moderada	45 – 59 mL/min/1,73 m^2	Estágio comum em diagnósticos clínicos; risco de morte CV aumenta.
G3b	Redução moderada a grave	30 – 44 mL/min/1,73 m^2	Complicações metabólicas como anemia e hiperfosfatemia iniciam-se.
G4	Redução grave da função	15 – 29 mL/min/1,73 m^2	Preparação para terapia renal substitutiva; alta carga de DCV.
G5	Falência renal (Uremia)	< 15 mL/min/1,73 m^2	Estágio terminal; necessidade de diálise ou transplante.

2. CONEXÕES FISIOPATOLÓGICAS E FATORES DE RISCO MÚTUOS

A complexidade da associação entre rins e coração advém de um conjunto de fatores de risco que são compartilhados e potencializados mutuamente. Os elementos tradicionais incluem a idade avançada, a hipertensão arterial sistêmica, o diabetes mellitus e a dislipidemia, além de hábitos como o tabagismo e predisposições genéticas ligadas ao sexo masculino. No entanto, a falência renal introduz variáveis específicas que aceleram o dano vascular, conhecidas como fatores de risco não tradicionais.

Entre esses fatores exclusivos da DRC, destaca-se o estado urêmico, que promove o acúmulo de metabólitos tóxicos no organismo. Esses compostos induzem um ambiente de inflamação crônica e desequilibram o metabolismo de elementos como o cálcio e o fósforo, o que resulta em um processo acelerado de calcificação das artérias e rigidez vascular. Adicionalmente, a estimulação excessiva das terminações nervosas simpáticas pela nicotina, no caso de fumantes, eleva os níveis de epinefrina e norepinefrina, aumentando a pressão intraglomerular e agravando tanto a lesão renal quanto o esforço cardíaco.

2.1 O valor prognóstico da microalbuminúria

A presença de albumina na urina em níveis reduzidos — a microalbuminúria — é um dos indicadores mais precoces de disfunção endotelial sistêmica e um preditor isolado de mortalidade. Definida tecnicamente pela excreção urinária de albumina entre 30 mg e 300 mg em um período de 24 horas, sua detecção sinaliza que o glomérulo perdeu sua capacidade de seletividade de carga e tamanho. Esse extravasamento não ocorre apenas no rim, mas reflete um vazamento transvascular generalizado que permite a infiltração de partículas de lipoproteínas na parede arterial, favorecendo o desenvolvimento precoce da aterosclerose.

Estudos longitudinais demonstram que indivíduos com microalbuminúria apresentam uma incidência significativamente maior de hipertrofia ventricular esquerda, infarto do miocárdio e acidentes vasculares cerebrais, independentemente da presença de diabetes. O bloqueio precoce do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) tem se mostrado eficaz em reduzir a progressão dessa proteinúria, mas essa vantagem é drasticamente reduzida caso a intervenção ocorra quando a nefropatia já está plenamente estabelecida.

A relação entre a excreção de albumina e o risco cardiovascular é linear; à medida que os níveis de albumina aumentam, o risco de morte cardiovascular sobe proporcionalmente, sem que haja um limiar seguro definido. Por essa razão, a estratificação de risco moderna utiliza a relação albumina/creatinina urinária como uma ferramenta essencial, superando a avaliação isolada da taxa de filtração glomerular em termos de precisão prognóstica.

3. MECANISMOS PATOGENÉTICOS E DISFUNÇÃO ENDOTELIAL

A compreensão da interação entre a doença renal crônica e as complicações sistêmicas exige um exame detalhado da homeostase vascular. O endotélio, longe de ser apenas uma barreira física, atua como um órgão endócrino e metabólico dinâmico. Na presença de comprometimento renal, ocorre uma desregulação severa dos mecanismos intrínsecos que mantêm essa estabilidade, desempenhando um papel decisivo tanto no início quanto na progressão da aterosclerose.

3.1 A biologia do óxido nítrico e a vasorreatividade

O óxido nítrico (NO) é um mediador fundamental derivado do endotélio, cujas propriedades bioativas são essenciais para a proteção vascular. Ele atua como um potente vasodilatador, além de possuir características antiplaquetárias, antiproliferativas, antiadesivas e anti-inflamatórias, além de atuar na redução da permeabilidade vascular. Em estados de disfunção renal, a síntese desse composto é frequentemente prejudicada, o que compromete a capacidade de resposta das artérias.

Estudos de base populacional, envolvendo centenas de participantes, evidenciaram que a síntese endotelial de NO é severamente afetada em indivíduos com alterações no metabolismo da glicose e em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (DM2). A avaliação clínica dessa função é realizada por meio da medição ultrassonográfica da dilatação da artéria braquial, técnica dependente do fluxo e da integridade endotelial. Observou-se que indivíduos com microalbuminúria, mesmo na ausência de diabetes, apresentam um prejuízo significativo nessa dilatação mediada pelo fluxo. Essa síntese defeituosa de NO é um elo central que explica por que a excreção urinária de albumina está tão intimamente ligada ao aumento do risco cardiovascular. Contudo, a medicina ainda busca esclarecer a relação de causalidade definitiva: se a microalbuminúria é o agente causador da disfunção endotelial ou se ela é apenas uma manifestação sistêmica de um dano vascular já existente.

3.2 Integridade do Glicocálice e Permeabilidade Vascular

Um componente frequentemente negligenciado, mas vital para a saúde vascular, é o glicocálice endotelial. Esta estrutura molecular preenche as fenestras das células endoteliais e desempenha um papel determinante na permeabilidade do glomérulo, atuando especificamente na seletividade de carga e tamanho. Defeitos na constituição do glicocálice têm sido associados não apenas ao surgimento da microalbuminúria, mas também à patogênese direta da aterosclerose.

A hipótese biológica sugere que a perda da integridade do glicocálice no glomérulo reflete um estado de vazamento transvascular generalizado. Esse fenômeno permitiria a infiltração de albumina e de outras partículas de lipoproteínas na parede arterial em todo o organismo, contribuindo de forma decisiva para a formação de placas ateroscleróticas e para a progressão de doenças vasculares periféricas.

4. INFLAMAÇÃO CRÔNICA, ESTRESSE OXIDATIVO E MARCADORES METABÓLICOS

O ambiente urêmico é caracterizado por um estado inflamatório de baixo grau que perpetua o dano celular. Processos como a inflamação e a resistência à insulina, mediados por mecanismos de estresse oxidativo, estão profundamente envolvidos na gênese da aterosclerose em pacientes renais. A Tabela 2 resume os principais marcadores inflamatórios e antioxidantes no contexto da intersecção entre rim e coração, detalhando suas implicações clínicas.

Tabela 2 – Marcadores inflamatórios e resposta antioxidante na DRC

Marcador / Agente	Papel Fisiopatológico	Evidência Clínica de Impacto
Proteína C Reativa (PCR)	Mediador pró-inflamatório e indicativo de fase aguda.	Associada à formação, progressão e ruptura de placas de ateroma; preditor de mortalidade.
Citocinas (IL-6 e TNF-a)	Mediadores de inflamação crônica de baixo grau.	Relacionadas à presença de microalbuminúria e complicações cardiovasculares.
Vitamina E	Agente antioxidante sistêmico.	Resultados conflitantes: sem benefício no estudo HOPE, mas com redução de eventos no ensaio SPACE.
Acetilcisteína	Agente antioxidante e precursor de glutationa.	Demonstrou redução na progressão de doenças cardiovasculares em pacientes com insuficiência renal.
Adiponectina	Biomarcador da síndrome metabólica e regulador de glicose.	Níveis reduzidos estão associados ao aumento da mortalidade cardiovascular em pacientes em diálise.

4.1 O Papel da Proteína C Reativa e Citocinas

A proteína C reativa (PCR) transcende a função de simples biomarcador. Ela é considerada uma mediadora ativa no processo aterosclerótico. A PCR está envolvida em todas as etapas da patologia vascular, desde a iniciação e formação até a ruptura final da placa. Dados do estudo *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) indicam que níveis elevados de PCR no início do acompanhamento clínico são preditores independentes de óbito por todas as causas e especificamente por causas cardiovasculares. Outras citocinas, como a interleucina-10 (IL-10) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF-a), também contribuem para esse cenário de deterioração funcional.

4.2 Impacto da adiponectina e da anemia na sobrevida cardiovascular

A adiponectina, uma proteína sintetizada pelo tecido adiposo, apresenta níveis inversamente relacionados ao índice de massa corporal e aos níveis glicêmicos. Em pacientes submetidos à hemodiálise crônica, a redução das concentrações plasmáticas de adiponectina é um marcador robusto para o risco elevado de mortalidade por doenças do sistema circulatório.

Paralelamente, a anemia é uma complicação quase onipresente na progressão da DRC, resultante da diminuição da síntese de eritropoetina (EPO) pelo parênquima renal lesado. O manejo dessa condição é delicado. Embora a reposição de EPO seja necessária para normalizar os níveis de hematócrito, o uso de ferro intravenoso em pacientes com insuficiência cardíaca preexistente ou doença isquêmica tem sido associado a desfechos adversos. O ferro livre pode gerar radicais livres derivados do oxigênio, causando danos diretos às artérias coronárias e induzindo a hipertrofia ventricular esquerda (HVE). Adicionalmente, a ocorrência de anemia macrocítica em pacientes renais pode atuar como um fator de risco independente para eventos cardiovasculares, possivelmente devido à sua ligação com a disfunção endotelial e o comprometimento da dilatação mediada pelo fluxo.

5. DERIVADOS DE AMINOÁCIDOS E TOXINAS URÊMICAS

No detalhamento das substâncias bioquímicas que medeiam o dano vascular, as dimetilargininas e os bufadienolídeos emergem como alvos de intenso interesse científico.

5.1 Dimetilargininas: inibidores endógenos da função vascular

As dimetilargininas, produtos da degradação proteica, elevam-se significativamente na insuficiência renal. Existem dois isômeros principais: a dimetilarginina assimétrica (ADMA) e a simétrica (SDMA). A ADMA atua como um inibidor direto da enzima síntese do óxido nítrico, anulando as propriedades protetoras do NO. Níveis elevados de ADMA são encontrados precocemente na DRC, mesmo antes de uma queda drástica na filtração glomerular, sugerindo que falhas na sua degradação enzimática precedem a falência excretora. Por outro lado, a SDMA, embora não iniba o NO diretamente, é um marcador fidedigno da função renal e contribui para o dano vascular ao aumentar a geração de espécies reativas de oxigênio em monócitos.

5.2 Bufadienolídeos e a fibrose miocárdica

Os bufadienolídeos, um grupo de hormônios esteroides, funcionam como uma ponte fisiopatológica entre o rim e o coração. Eles pertencem à classe dos glicosídeos cardíacos e têm a capacidade de inibir a bomba de Na-K-ATPase, promovendo vasoconstrição, aumento da pressão arterial e atividade inotrópica. A marinobufagenina, o composto mais estudado desta classe, apresenta níveis

elevados em situações de sobrecarga crônica de volume, típicas da insuficiência renal.

Este composto tem sido implicado diretamente no desenvolvimento de fibrose na cardiomiopatia urêmica e na deposição de colágeno nos tecidos renais, acelerando a falência de ambos os órgãos. O uso de antagonistas mineralocorticoides, como a espironolactona, tem demonstrado potencial para atenuar essa fibrose ao antagonizar a sinalização da marinobufagenina, oferecendo uma via terapêutica relevante para a proteção cardíaca no paciente renal.

6. O EIXO METABÓLICO MINERAL E A FIBROSE MIOCÁRDICA

A desregulação do metabolismo mineral é uma característica marcante da progressão da doença renal crônica (DRC) e atua como um dos principais estímulos da deterioração cardiovascular. Condições como a hiper-homocisteinemia, que elevam o risco de eventos vasculares na população geral, tornam-se ainda mais agressivas em pacientes sob regime de hemodiálise. Embora os dados sobre o impacto da homocisteína nos estágios iniciais da DRC ainda sejam limitados, a influência do fósforo e de seus reguladores hormonais já está amplamente documentada como um fator prognóstico determinante.

6.1 Fósforo, calcificação vascular e o papel do FGF-23

Níveis séricos de fósforo superiores a 3,5 mg/dL em pacientes no estágio 3 da DRC são preditores independentes de mortalidade por todas as causas. O acúmulo desse mineral promove um estado de calcificação e rigidez vascular que compromete a complacência das grandes artérias. Esse processo resulta no aumento da pressão de pulso, na redução da pressão de perfusão das artérias coronárias e, consequentemente, no desenvolvimento de hipertrofia ventricular esquerda (HVE).

Nesse cenário, o fator de crescimento de fibroblastos 23 (FGF-23), um hormônio secretado por osteoblastos e osteócitos, desempenha uma função central. Inicialmente, o FGF-23 atua para manter a homeostase do fosfato em pacientes com prejuízo renal. Entretanto, seus níveis elevados estão diretamente associados ao aumento da fibrose miocárdica. Esta fibrose, que pode ser detectada por meio de biópsia endocárdica ou análise *post-mortem*, compromete a reserva de fluxo coronariano e a função diastólica do coração.

6.2 Hipertrofia ventricular esquerda (HVE) e estrutura cardíaca

A HVE é a anormalidade estrutural mais frequente em pacientes renais, com uma prevalência que varia de 34% a 78%, aumentando conforme a função renal se deteriora. Entre os indivíduos em diálise, essa taxa chega a 75%, correlacionando-se com os piores resultados clínicos. Fatores como hipertensão, anemia, estresse oxidativo e ativação de fatores de crescimento de colágeno são os principais responsáveis por essa remodelação patológica.

Estudos realizados com pacientes hipertensos não diabéticos demonstraram que mesmo uma redução leve a moderada na função renal está associada a um aumento progressivo da massa ventricular esquerda, independentemente da carga pressórica monitorada em 24 horas. A detecção precoce dessas alterações é fundamental, pois a HVE é um preditor robusto de eventos cardiovasculares maiores e de redução da sobrevida global.

7. BIOMARCADORES AVANÇADOS E EQUAÇÕES DE FILTRAÇÃO

A precisão na identificação de pacientes de alto risco exige o uso de marcadores que superem as limitações da creatinina sérica isolada. A Tabela 3 apresenta uma comparação técnica entre os biomarcadores mais relevantes para a avaliação da função renal e do risco cardíaco associado.

Tabela 3 – Comparação de biomarcadores para avaliação renal-cardiovascular

Biomarcador	Sensibilidade Clínica	Aplicação Principal	Limitações Técnicas
Cistatina C	Alta	Previsão de risco de DCV e detecção precoce de queda na TFG.	Custo superior à creatinina.
Creatinina Sérica	Moderada	Cálculo da TFGe e monitoramento rotineiro.	Influenciada por massa muscular e dieta.
NT-proBNP	Alta	Preditor de insuficiência cardíaca e resultados de DCV na DRC.	Pode elevar-se apenas pela redução da depuração renal.
b2-microglobulina	Elevada	Marcador complementar de função renal e risco cardiovascular.	Menos utilizada na rotina ambulatorial do que a Cistatina C.

Evidências sugerem que a utilização da cistatina C e da b2-microglobulina apresenta um desempenho superior à proteína C reativa ultrassensível na previsão de doenças cardiovasculares. A integração da taxa de filtração glomerular estimada

(TFGe) baseada em cistatina com a relação albumina/creatinina (ACR) permite uma identificação muito mais precisa da população de alto risco que necessita de intervenções intensivas.

8. DESAFIOS NO DIAGNÓSTICO DE DOENÇA ARTERIAL CORONÁRIA (DAC)

A avaliação da doença arterial coronária em pacientes com DRC é dificultada pela menor acurácia dos testes convencionais. No paciente sintomático ou em candidatos ao transplante, o teste de estresse funcional e a imagem coronariana não invasiva são ferramentas essenciais para estratificar o risco, mas suas limitações devem ser conhecidas.

8.1 Limitações dos testes de esforço e imagem funcional

O teste ergométrico em pacientes renais é frequentemente limitado pela incapacidade do indivíduo de atingir a carga de trabalho necessária para o diagnóstico. Além disso, a presença de anormalidades eletrocardiográficas de base, como a própria HVE, reduz a sensibilidade para detectar alterações no segmento ST durante o exercício. A cintilografia de perfusão miocárdica e a ecocardiografia sob estresse com dobutamina apresentam apenas acurácia moderada na detecção de aterosclerose obstrutiva em candidatos ao transplante.

Devido a essas limitações, os testes não invasivos podem apresentar um baixo valor preditivo negativo, falhando em excluir doenças anatomicamente graves ou funcionalmente significativas. Por isso, o médico deve manter um alto índice de suspeita clínica, mesmo diante de resultados aparentemente normais nestas modalidades.

8.2 Angiotomografia e o risco de lesão renal aguda (LRA)

A angiotomografia computadorizada oferece vantagens sobre as imagens funcionais, apresentando alta sensibilidade (93%) para a detecção de estenoses coronárias. No entanto, sua especificidade é menor (63%), e o risco de lesão renal aguda (LRA) induzida pelo contraste é uma preocupação real, especialmente em estágios avançados da DRC. A Tabela 4 resume os principais métodos diagnósticos e as orientações para sua aplicação na população com disfunção renal.

Tabela 4 – Métodos diagnósticos de DAC na doença renal crônica

Método	Vantagens	Limitações em Pacientes com DRC
Teste Ergométrico	Baixo custo e acessibilidade.	Frequentemente inconclusivo por baixa capacidade funcional e alterações de base no ECG.

Método	Vantagens	Limitações em Pacientes com DRC
SPECT (Cintilografia)	Avaliação da perfusão miocárdica.	Sensibilidade e especificidade modestas (77% e 53%, respectivamente).
Angiotomografia	Elevada sensibilidade diagnóstica.	Risco de LRA; sensibilidade reduzida por calcificações extensas.
Escore de Cálcio	Avalia carga de aterosclerose.	Prediz risco, mas não localiza estenoses obstrutivas específicas.

Em candidatos ao transplante com TFGe média muito baixa (em torno de 12,7 ml/min), a incidência de LRA pós-contraste foi de 12%. Embora a maioria desses casos apresente recuperação da função basal em 30 dias sem necessidade de diálise, o uso de doses de contraste superiores a 0,8 ml/kg e a presença de diabetes mellitus aumentam consideravelmente o perigo dessa complicação.

9. MANEJO DA SOBRECARGA VOLÊMICA E RESTRIÇÃO DE SÓDIO

O controle rigoroso do balanço hidrossalino é um fundamento indispensável para a preservação da integridade cardiovascular em indivíduos acometidos pela doença renal crônica (DRC). A incapacidade do parênquima renal em excretar adequadamente o sódio ingerido resulta em uma expansão insidiosa do volume extracelular, o que eleva a resistência vascular sistêmica e sobrecarrega o miocárdio. As diretrizes internacionais estabelecidas pelo *Kidney Disease Global Outcomes* (KDIGO) postulam que a ingestão diária de sódio deve ser limitada a menos de 2 gramas — o equivalente a aproximadamente 5 gramas de cloreto de sódio — especialmente em pacientes que já apresentam quadros hipertensivos associados.

Entretanto, a aplicação prática dessas restrições enfrenta obstáculos significativos relacionados à adesão dos pacientes. Dados extraídos do estudo *Chronic Renal Insufficiency Cohort* (CRIC) demonstram que apenas uma minoria dos indivíduos consegue manter a excreção urinária de sódio dentro das metas preconizadas, evidenciando que as recomendações teóricas muitas vezes não se traduzem em mudanças comportamentais efetivas. Ensaios clínicos randomizados que utilizaram dispositivos de automedição de cloreto na urina e programas educacionais intensivos registraram reduções muito discretas na pressão arterial

sistólica, reforçando a necessidade de abordagens multidisciplinares mais robustas para o manejo dietético.

A identificação precisa da sobrecarga hídrica exige ferramentas que superem a sensibilidade do exame físico tradicional. A espectroscopia de impedância corporal e a ultrassonografia pulmonar surgem como tecnologias que permitem a detecção de congestão extravascular em estágios pré-clínicos, orientando o ajuste fino da terapia diurética e das sessões de diálise. A Tabela 5 sistematiza essas modalidades diagnósticas e seus impactos na condução clínica do paciente renal.

Tabela 5 – Modalidades de avaliação e monitoramento da sobrecarga hídrica na DRC

Método de Avaliação	**Fundamentação Técnica e Mecanismo**	**Vantagens Clínicas e Impacto na Sobrevida**	**Limitações e Observações Técnicas**
Espectroscopia de Impedância Corporal	Medição da oposição dos tecidos à passagem de corrente elétrica para estimar compartimentos hídricos.	Detecta sobrecarga em 40% dos pacientes e depleção volêmica em 20%, permitindo ajuste preciso de diuréticos.	Exige equipamentos calibrados e padronização de protocolos para evitar erros de interpretação.
Ultrassonografia Pulmonar	Identificação de linhas B, que sinalizam o acúmulo de água no espaço extravascular pulmonar.	Reduz de forma sistemática o risco de episódios de insuficiência cardíaca descompensada em pacientes em hemodiálise.	Requer treinamento técnico específico da equipe para a execução e leitura das imagens.
Peptídeos Natriuréticos (BNP / NT-proBNP)	Biomarcadores liberados pelo miocárdio em resposta ao estiramento das fibras e estresse parietal.	Funcionam como indicadores precoces de disfunção ventricular e risco de hospitalização.	Os níveis podem ser influenciados pela própria redução da taxa de filtração renal, exigindo cautela na análise.

Método de Avaliação	Fundamentação Técnica e Mecanismo	Vantagens Clínicas e Impacto na Sobrevida	Limitações e Observações Técnicas
Diuréticos de Alça e Tiazídicos	Inibição de transportadores de sódio nos túbulos renais para promover natriurese e redução volêmica.	A clortalidona melhora a pressão ambulatorial mesmo em estágios avançados da DRC (estágio G4).	Demanda vigilância rigorosa de eletrólitos e função renal residual, o que limita seu uso em locais com poucos recursos.

10. ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS NA HIPERTENSÃO ARTERIAL

O tratamento farmacológico da hipertensão na DRC é uma intervenção central para mitigar o desenvolvimento de lesões em órgãos-alvo e retardar a falência renal definitiva. A definição de metas pressóricas tornou-se mais rigorosa após o estudo *Systolic Blood Pressure Intervention Trial* (SPRINT), que apontou benefícios na redução da pressão sistólica para níveis inferiores a 120 mmHg. Contudo, a aplicação dessa meta em populações frágeis e multimórbidas exige ponderação, sendo frequentemente adotado um alvo mais conservador de <130/80 mmHg para garantir a segurança clínica e evitar episódios de hipotensão sintomática.

O bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) permanece como a terapia de escolha, especialmente quando há presença de albuminúria. O uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) ou bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA) reduz a pressão intraglomerular, exercendo um efeito renoprotetor que vai além da simples queda da pressão arterial sistêmica. É terminantemente proibida a combinação simultânea de IECA e BRA, dado o risco elevado de complicações como hipercalemia e declínio agudo da função renal.

No cenário da hemodiálise, o diagnóstico e o monitoramento da hipertensão apresentam particularidades fundamentais. As medições realizadas imediatamente antes ou após as sessões de diálise são consideradas inadequadas por não refletirem a carga pressórica interdialítica. A monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) por um período de 48 horas é recomendada como o padrão-ouro para o ajuste das medicações nessa população. A Tabela 6 detalha as abordagens terapêuticas recomendadas para cada perfil de paciente renal.

Tabela 6 – Estratégias farmacológicas para o controle da hipertensão na DRC

Perfil Clínico do Paciente	Intervenção Farmacológica de Primeira Escolha	Meta Pressórica Recomendada	Fundamentação e Ressalvas Clínicas
DRC Estágios 1-4 com Diabetes e Albuminúria	Inibidores da ECA (IECA) ou Bloqueadores dos Receptores de Angiotensina (BRA).	< 120/80 mmHg (conforme tolerância clínica).	Recomendação baseada na capacidade de redução da proteinúria e proteção renal a longo prazo.
Transplantados Renais	IECA ou Antagonistas dos Canais de Cálcio (ACC).	< 130/80 mmHg.	ACC são eficazes na reversão da vasoconstrição induzida por inibidores de calcineurina.
Pacientes em Hemodiálise Crônica	Betabloqueadores (ex.: Atenolol) ou IECA.	< 130/80 mmHg (baseado em MAPA de 48h).	O atenolol demonstrou superioridade ao lisinopril na prevenção de eventos cardíacos nesta população.
Hipertensão Refratária na DRC	Antagonistas dos Receptores Mineralocorticoides.	Ajuste individualizado conforme resposta.	Eficazes em casos resistentes, mas exigem monitoramento rigoroso do potássio sérico.

11. O IMPACTO DO EXERCÍCIO FÍSICO NA SOBREVIDA CARDIOVASCULAR

A prática de atividade física é uma intervenção não farmacológica determinante para a redução da mortalidade em pacientes com doença renal crônica (DRC) e naqueles submetidos à diálise. Revisões sistemáticas de estudos observacionais evidenciam que tanto o nível de atividade física habitual quanto o desempenho

funcional medido objetivamente estão inversamente correlacionados ao risco de óbitos por causas globais e cardiovasculares.

A análise de longo prazo de ensaios clínicos randomizados reforça esses achados. Em um estudo envolvendo 227 pacientes em diálise, a implementação de um programa estruturado de caminhada resultou em benefícios clínicos significativos. Os indivíduos randomizados para o grupo ativo apresentaram uma redução de 29% no risco de internações hospitalares, incluindo aquelas motivadas por complicações do sistema circulatório, ao longo de um acompanhamento de 36 meses. Esses dados sugerem que a reabilitação física deve ser integrada ao plano de cuidados padrão, visando melhorar não apenas a capacidade funcional, mas também os desfechos clínicos robustos.

12. DISTÚRBIO MINERAL E ÓSSEO (DMO-DRC) E PROTEÇÃO VASCULAR

O manejo das anormalidades de cálcio e fosfato é vital para prevenir a calcificação vascular acelerada, um dos principais condutores da mortalidade cardiovascular na insuficiência renal. As decisões terapêuticas atuais baseiam-se na análise conjunta dos níveis séricos de fosfato, cálcio e paratormônio (PTH), evitando-se a interpretação de medidas isoladas.

12.1 Controle da hiperfosfatemia e quelantes de fosfato

A redução dos níveis elevados de fosfato sérico é uma meta prioritária, alcançada por meio da restrição dietética, ajuste da prescrição de diálise e uso de quelantes. Surgiram diversos novos ligantes de fosfato, como o sevelamer, lantânio e compostos de ferro, que apresentam efeitos que vão além da simples redução mineral. O sevelamer e o citrato férrico, por exemplo, demonstraram capacidade de reduzir os níveis de fator de crescimento de fibroblastos 23 (FGF23), um marcador diretamente implicado no risco de hipertrofia ventricular esquerda. A Tabela 7 detalha as metas e estratégias para o manejo do distúrbio mineral, enfatizando a importância da qualidade da dieta e das intervenções farmacológicas.

Tabela 7 – Manejo do distúrbio mineral e ósseo na doença renal crônica

Parâmetro Metabólico	Meta Terapêutica Sugerida	Estratégias de Intervenção	Observações e Riscos
Fosfato Sérico	Faixa de normalidade laboratorial.	Quelantes de fosfato e limitação de alimentos processados com aditivos.	Alimentos ultraprocessados são nocivos e devem ser evitados.

Parâmetro Metabólico	Meta Terapêutica Sugerida	Estratégias de Intervenção	Observações e Riscos
Cálcio Sérico	Faixa normal para idade e sexo.	Redução de quelantes à base de cálcio e ajuste do dialisato (1,25–1,5 mmol/L).	A hipercalcemia favorece a calcificação das artérias.
Paratormônio (PTH)	2 a 9 vezes o limite superior (em diálise).	Calcimiméticos, vitamina D ativa ou paratireoidectomia em casos refratários.	A paratireoidectomia reduz eventos cardiovasculares e mortalidade.

12.2 Hiperparatireoidismo secundário e calcimiméticos

O tratamento do hiperparatireoidismo secundário depende criticamente do estágio da doença. Nos estágios iniciais (G3-G5 não dialíticos), a prioridade é o manejo de fatores modificáveis, como a deficiência de vitamina D e a ingestão elevada de fosfato. Para pacientes em diálise, o cloridrato de cinacalcete e o etelcalcetido são opções farmacológicas importantes. Embora o cinacalcete não tenha demonstrado redução estatística robusta na mortalidade global em grandes ensaios, o etelcalcetido mostrou-se eficaz em inibir a progressão da hipertrofia ventricular esquerda em comparação a análogos de vitamina D.

13. OTIMIZAÇÃO DO MANEJO DA ANEMIA RENAL

A correção da anemia na DRC evoluiu de uma busca pela normalização dos níveis de hemoglobina para uma estratégia de equilíbrio entre benefício e segurança. Ensaios clínicos históricos revelaram que alvos excessivamente altos de hemoglobina estavam associados a um aumento de eventos adversos cardiovasculares. Atualmente, as metas de hemoglobina são estabelecidas entre 10 e 11 g/dL nos Estados Unidos e 10 a 12 g/dL na Europa.

13.1 Inibidores da HIF-PHI e reposição de ferro

Uma nova classe de medicamentos orais, os inibidores da enzima prolil hidroxilase induzida por hipóxia (HIF-PHI), como o roxadustat, apresenta-se como uma alternativa promissora aos agentes estimuladores da eritropoiese injetáveis. Estes agentes aumentam a eritropoetina endógena e melhoram a utilização do ferro, sendo especialmente úteis para pacientes em diálise peritoneal ou pré-diálise.

Quanto ao manejo do ferro, evidências recentes sustentam que um regime de doses elevadas de ferro intravenoso administrado de forma proativa é superior a regimes reativos de baixas doses. Essa abordagem resulta em menos eventos cardiovasculares e permite a utilização de doses menores de estimuladores da eritropoiese.

14. TERAPIA LIPÍDICA E NOVAS FRONTEIRAS NO RISCO VASCULAR

A relação entre o colesterol LDL e o risco vascular é modificada pela presença de insuficiência renal grave. Embora as estatinas sejam eficazes na redução de eventos em estágios iniciais, seus benefícios são progressivamente atenuados à medida que a taxa de filtração glomerular cai, não demonstrando redução significativa de risco em pacientes já em diálise.

Para pacientes que necessitam de reduções adicionais, os inibidores da PCSK9, como o alirocumabe e o evolocumabe, surgem como opções eficazes. O evolocumabe demonstrou uma redução absoluta de eventos cardiovasculares ainda maior em pacientes com DRC mais grave em comparação àqueles com função preservada. Além disso, novas terapias direcionadas à lipoproteína(a) por meio de oligonucleotídeos antisense estão em fase de teste, embora pacientes com disfunção renal avançada ainda sejam frequentemente excluídos desses estudos iniciais.

15. ADESÃO TERAPÊUTICA E O CUIDADO MULTIDISCIPLINAR

A complexidade do regime terapêutico na DRC, que envolve múltiplos medicamentos para controle da pressão, anemia e metabolismo mineral, eleva o risco de má adesão. Estima-se que aproximadamente 39% dos pacientes não dialíticos não sigam corretamente a prescrição médica. Fatores como a alta carga de comprimidos, eventos adversos e baixa literacia em saúde contribuem para esse cenário, que está diretamente associado ao aumento do risco de progressão da doença.

A detecção da não adesão por métodos tradicionais, como questionários, é pouco confiável. O uso de técnicas de cromatografia líquida e espectrometria de massa para detectar medicamentos na urina ou plasma é considerado o padrão de excelência, embora seu alto custo limite a aplicação rotineira. O manejo eficaz desses pacientes requer uma equipe multidisciplinar que gerencie a polifarmácia e ofereça suporte contínuo para garantir a adesão a longo prazo. A Tabela 8 sintetiza as diretrizes para o manejo da anemia e dislipidemia, fechando o escopo de intervenções discutidas.

Tabela 8. Alvos terapêuticos em anemia e dislipidemia na DRC

Condição Clínica	Alvo ou Parâmetro de Referência	Medicamentos de Escolha	Considerações de Segurança
Anemia (Hb)	10–11 g/dL (EUA) ou 10–12 g/dL (Europa).	EPO, HIF-PHI (Roxadustat) e Ferro IV.	Evitar normalização completa da hemoglobina pelo risco de eventos CV.
Dislipidemia (LDL)	Redução proporcional ao risco cardiovascular.	Estatinas (fases iniciais) e Inibidores da PCSK9 (fases avançadas).	O benefício das estatinas é atenuado ou ausente em pacientes em diálise.
Adesão Medicamentosa	Meta: >80% de adesão aos regimes prescritos.	Apoio de equipe multidisciplinar e simplificação de esquemas.	Métodos químicos de detecção são os mais precisos, mas de alto custo.

REFERÊNCIAS

1. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS, et al. Global prevalence of chronic kidney disease - a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2016;11:e0158765.

2. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. N Engl J Med. 2004;351:1296–1305.

3. Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, Brown JB, Smith DH. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. Arch Intern Med. 2004;164:659–663.

4. Stenvinkel P, Larsson TE. Chronic kidney disease: a clinical model of premature aging. Am J Kidney Dis. 2013;62:339–351.

5. Merino A, Portolés J, Selgas R, Ojeda R, Buendia P, Ocaña J, et al. Effect of different dialysis modalities on microinflammatory status and endothelial damage. Clin J Am Soc Nephrol. 2010;5:227–234.

6. Vanholder R, Massy Z, Argiles A, Spasovski G, Verbeke F, Lameire N, et al. Chronic kidney disease as cause of cardiovascular morbidity and mortality. Nephrol Dial Transplant. 2005;20:1048–1056.

7. Carracedo J, Alique M, Ramirez-Carracedo R, Bodega G, Ramirez R. Endothelial extracellular vesicles produced by senescent cells: pathophysiological role in the cardiovascular disease associated with all types of diabetes mellitus. Curr Vasc Pharmacol. 2018;17:447–454.

8. Jun M, Lv J, Perkovic V, Jardine MJ. Managing cardiovascular risk in people with chronic kidney disease: a review of the evidence from randomized controlled trials. Ther Adv Chronic Dis. 2011;2:265–278.

9. Sanguankeo A, Upala S, Cheungpasitporn W, Ungprasert P, Knight EL. Effects of statins on renal outcome in chronic kidney disease patients: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2015;10:e0132970.

10. Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, Coresh J, Gansevoort RT, El-Nahas M, Eckardt KU, Kasiske BL, Tonelli M, Hemmelgarn B, Wang Y, Atkins RC, Polkinghorne KR, Chadban SJ, Shankar A, Klein R, Klein BEK, Wang H, Wang F, Zhang L, Liu L, Shlipak M, Sarnak MJ, Katz R, Fried LP, Jafar T, Islam M, Hatcher J, Poulter N, Chaturvedi N, Rothenbacher D, Brenner H, Raum E, Koenig W, Fox CS, Hwang SJ, Meigs JB, Cirillo M, Hallan S, Lydersen S, Holmen J, Shlipak M, Sarnak MJ, Katz R, Fried LP, Roderick P, Nitsch D, Fletcher A, Bulpitt C, Ohkubo T, Metoki H, Nakayama M, Kikuya M, Imai Y, Jassal SK, Barrett-Connor E, Bergstrom J, Warnock DG, Muntner P, Judd S, McClellan WM, Cushman M, Howard G, McClure LA, Jee SH, Kimm H, Yun JE, Wen CP, Wen SF, Tsao CK, Tsai MK, Ärnlöv J, Auguste P, Veldhuis K, Camarata L, Thomas B, Manley T. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. Lancet 2010;375:2073–2081.

11. Smith DH, Thorp ML, Gurwitz JH, McManus DD, Goldberg RJ, Allen LA, Hsu G, Sung SH, Magid DJ, Go AS. Chronic kidney disease and outcomes in heart failure with preserved versus reduced ejection fraction. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2013;6:333–342.

12. Antlanger M, Aschauer S, Kopecky C, Hecking M, Kovarik JJ, Werzowa J, Mascherbauer J, Genser B, Säemann MD, Bonderman D. Heart failure with preserved and reduced ejection fraction in hemodialysis patients: prevalence, disease prediction and prognosis. Kidney Blood Press Res 2017;42:165–176.

13. Kelly DM, Ademi Z, Doehner W, Lip GYH, Mark P, Toyoda K, Wong CX, Sarnak M, Cheung M, Herzog CA, Johansen KL, Reinecke H, Sood MM. Chronic kidney disease and cerebrovascular disease. Stroke 2021;52:e328-e346.

14. Masson P, Webster AC, Hong M, Turner R, Lindley RI, Craig JC. Chronic kidney disease and the risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. Nephrol Dial Transplant 2015;30: 1162–1169.

15. Lee M, Saver JL, Chang KH, Ovbiagele B. Level of albuminuria and risk of stroke: systematic review and meta-analysis. Cerebrovasc Dis 2010;30:464–469.

16. Lash JP, Go AS, Appel LJ, He J, Ojo A, Rahman M, Townsend RR, Xie D, Cifelli D, Cohan J, Fink JC, Fischer MJ, Gadegbeku C, Hamm LL, Kusek JW, Landis JR, Narva A, Robinson N, Teal V, Feldman HI. Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) study: baseline characteristics and associations with kidney function. Clin J Am Soc Nephrol 2009;4:1302–1311.

17. Matsushita K, Kwak L, Ballew SH, Grams ME, Selvin E, Folsom AR, Coresh J, Tang W. Chronic kidney disease measures and the risk of abdominal aortic aneurysm. Atherosclerosis 2018;279:107–113.

18. Garimella PS, Hart PD, O'Hare A, DeLoach S, Herzog CA, Hirsch AT. Peripheral artery disease and CKD: a focus on peripheral artery disease as a critical component of CKD care. Am J Kidney Dis 2012;60:641–654.

19. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification and stratification. Am J Kidney Dis 2002; 39(1): S1-S266.

20. Varma PP, Raman DK, Ramakrishnan TS, Pragnya Singh. Prevalence of early stages of chronic kidney disease in healthy army personnel. Med J Armed Forces 2011; 67: 9-14.

21. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: A new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. Ann Intern Med 1999; 130: 461-70.

22. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, *et al*. Definition and classification of chronic kidney disease: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney Int 2005; 67: 2089-100.

23. Culleton BF, Larson MG, Parfrey PS, Kannel WB, Levy D. Proteinuria as a risk factor for cardiovascular disease and mortality in older people: A prospective study. Am J Med 2000; 109: 1-8.

24. Grimm RH Jr, Svendsen KH, Kasiske B, Keane WF, Wahi MM. Proteinuria is a risk factor for mortality over 10 years of follow-up. MRFIT Research Group. Multiple risk factor intervention trial. Kidney Int 1997; 63: S10-4.

25. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2018. Abridged for primary care providers. Diabetes Care 2018; 41(1): S1-59.

26. Dell'Omo G, Penno G, Giorgi D, Mariani M, Pedrinelli R. Association between high-normal albuminuria and risk factors for cardiovascular and renal disease in essential hypertensive men. Am J Kidney Dis 2002; 40: 1-8.

27. Orth SR, Stein I. Hallan SI. Smoking: A risk factor for progression of chronic kidney disease and for cardiovascular morbidity and mortality in renal patients-absence of evidence or evidence of absence? Clin J Am Soc Nephrol 2008; 3(1): 1-8.

28. Jager A, Kostense PJ, Ruhe HG, et al. Microalbuminuria and peripheral arterial disease are independent predictors of cardiovascular and all-cause mortality,

especially among hypertensive subjects: Five-year follow-up of the Hoorn Study. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1999; 19: 617-24.

29. Diercks GF, Hillege HL, van Boven A. Relation between albumin in the urine and electrocardiographic markers of myocardial ischemia in patients without diabetes mellitus. Am J Cardiol 2001; 88: 771-4.

30. Wachtell K, Olsen MH, Dahlof B, et al. Microalbuminuria in hypertensive patients with electrocardiographic left ventricular hypertrophy: The LIFE study. J Hypertens 2002; 20: 405-12.

31. Smink PA, Lambers Heerspink HJ, Gansevoort RT, de Jong PE,Hillege HL, Bakker SJL, de Zeeuw D. Albuminuria, estimated GFR, traditional risk factors, and incident cardiovascular disease: The PREVEND (Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease) study. Am J Kidney Dis 2012; 60(5): 804-11.

32. Klausen K, Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B, et al. Very low levels of microalbuminuria are associated with increased risk of coronary heart disease and death independently of renal function, hypertension, and diabetes. Circulation 2004; 110: 32-5.

33. Yuyun MF, Dinneen SF, Edwards OM, Wood E, Wareham NJ. Absolute level and rate of change of albuminuria over 1 year independently predict mortality and cardiovascular events in patients with diabetic nephropathy. Diabet Med 2003; 20: 277-82.

34. Ibsen H, Olsen MH, Wachtell K, et al. Reduction in albuminuria translates to reduction in cardiovascular events in hypertensive patients: Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension Study. Hypertension 2005; 45: 198-202.

35. Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality: A collaborative meta-analysis of general population cohorts. Lancet 2010; 375(9731): 2073-81.

36. Stehouwer CDA, Smulders YM. Microalbuminuria and risk for cardiovascular disease: Analysis of potential mechanisms. J Am Soc Nephrol 2006; 17: 2106-11.

37. Paisley KE, Beaman M, Tooke JE, Vidya Mohamed-Ali V, Lowe GDO, Shore AC. Endothelial dysfunction and inflammation in asymptomatic proteinuria. Kidney Int 2003; 63: 624-33.

38. Henry RMA, Ferreira I, Kostense PJ, et al. Type 2 diabetes is associated with impaired endothelium-dependent, flow-mediated dilation, but impaired glucose metabolism is not. The Hoorn Study. Atherosclerosis 2004; 174: 49-56.

39. Nieuwdorp M, Meuwese MC, Vink H, Hoekstra JB, Kastelein JJP, Stroes ES. The endothelial glycocalix: A potential barrier between health and vascular disease. Curr Opin Lipidol 2005; 16: 507-11.

40. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators, Yusuf S, Dagenais G, Pogue J, Bosch J, Sleight P. Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high-risk patients. N Engl J Med 2000; 342(3): 154-60.

41. Eidelman RS, Hollar D, Hebert PR, Lamas GA, Hennekens CH. Randomized trials of vitamin E in the treatment and prevention of cardiovascular disease. Arch Intern Med 2004; 164(14): 1552-6.

42. Subbiah AK, Chhabra YK, Sandeep Mahajan S. Cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease: A neglected subgroup. Heart Asia 2016; 8(2): 56-61.

43. Jager A, van Hinsbergh VW, Kostense PJ, et al. C-reactive protein and soluble vascular cell adhesion molecule-1 are associated with elevated urinary albumin excretion but do not explain its link with cardiovascular risk. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2002; 22: 593- 8.

44. Schram MT, Chaturvedi N, Schalkwijk CG, Fuller JH, Stehouwer CDA; the EURODIAB Prospective Complications Study Group. Markers of inflammation are cross-sectionally associated with microvascular complications and cardiovascular disease in type 1 diabetes: The EURODIAB Prospective Complications Study. Diabetologia 2005; 48: 370-8.

45. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: A new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. Ann Intern Med 1999; 130: 461-70.

46. Miller WG, Bruns DE, Hortin GL, et al. Current issues in measurement and reporting of urinary albumin excretion. Clin Chem 2009; 55: 24-38.

47. Uchida HA, Norii H, Hanayama Y, et al. Steroid pulse therapy impaired endothelial function while increasing plasma high molecule adiponectin concentration in patients with IgA nephropathy. Nephrol Dial Transplant 2006; 21: 3475-80.

48. Schwedhelm E, Böger RH. The role of asymmetric and symmetric dimethylarginines in renal disease. Nat Rev Nephrol 2011; 7(5): 275-85.

49. Kielstein JT, Frölich JC, Haller H, Ritz E, Fliser D. Marked increase of asymmetric dimethylarginine in patients with incipient primary chronic renal disease. J Am Soc Nephrol 2003; 13: 170-6.

50. Schepers E, Glorieux G, Dhondt A, Leybaert L, Vanholder R. Role of symmetric dimethylarginine in vascular damage by increasing ROS via store-operated calcium influx in monocytes. Nephrol Dial Transplant 2009; 24: 1429-35.

51. Böger RH, Darius H, Atzler D, et al. Asymmetric dimethylarginine as independent risk marker for mortality in ambulatory patients with peripheral arterial disease. J Intern Med 2011; 269: 349-61.

52. Schulze F, Wesemann R, Schwedhelm E, et al. Symmetric dimethylarginine predicts all-cause mortality following ischemic stroke. Atherosclerosis 2010; 208: 518-23.

53. Puschett JB, Agunanne E, Uddin MN. Emerging role of the bufadienolides in cardiovascular and kidney diseases. Am J Kidney Dis 2010; 56: 359-70.

54. Bagrov AY, Agalakova NI, Kashkin VA, Fedorova OV. Endogenous cardiotonic steroids and differential patterns of sodium pump inhibition in NaCl-loaded salt-sensitive and normotensive rats. Am J Hypertens 2009; 22(5): 559-63.

55. Meneton P, Jeunemaitre X, de Wardener HE, MacGregor GA. Links between dietary salt intake, renal salt handling, blood pressure, and cardiovascular diseases. Physiol Rev 2005; 85: 679-715.

56. Elkareh J, Periyasamy SM, Shidyak A, et al. Marinobufagenin induces increases in procollagen expression in a process involving protein kinase C and Fli-1: implications for uremic cardiomyopathy. Am J Physiol Renal Physiol 2009; 296: F1219-26.

57. Fedorova LV, Raju V, El-Okdi N. The cardiotonic steroid hormone marinobufagenin induces renal fibrosis: Implication of epithelialto-mesenchymal transition. Am J Physiol Renal Physiol 2009; 296:F922-34.

58. Cerasola G, Nardi E, Palermo A, Mulè G, Cottone S. Epidemiology and pathophysiology of left ventricular abnormalities in chronic kidney disease: A review. J Nephrol 2011; 24: 1.

59. Nardi E, Palermo A, Mulè G, Cusimano P, Cottone S, Cerasola G. Left ventricular hypertrophy and geometry in hypertensive patients with chronic kidney disease. J Hypertens 2009; 27: 633-41.

60. Cerasola G, Nardi E, Mulè G. Left ventricular mass in hypertensive patients with mild-to-moderate reduction of renal function. Nephrology 2010; 15: 203-10.

61. Weiner DE, Tighiouart H, Vlagopoulos PT, et al. Effects of anemia and left ventricular hypertrophy on cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. J Am Soc Nephrol 2005; 16(6): 1803-10.

62. Gutierrez O, Isakova T, Rhee E. Fibroblast growth factor-23 mitigates hyperphosphatemia but accentuates calcitriol deficiency in chronic kidney disease. J Am Soc Nephrol 2005; 16: 2205-15.

63. Gutiérrez OM, Januzzi JL, Isakova T. Fibroblast growth factor-23 and left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease. Circulation 2009; 119: 2545-52.

64. Mirza M, Larsson A, Melhus H, Lind L, Larsson T. Serum intact FGF-23 associate with left ventricular mass, hypertrophy and geometry in an elderly population. Atherosclerosis 2009; 207: 546- 51.

65. Aoki J, Ikari Y, Nakajima H. Clinical and pathologic characteristics of dilated cardiomyopathy in hemodialysis patients. Kidney Int 2005; 67: 333-40.

66. Astor BC, Shafi T, Hoogeveen RC, et al. Novel markers of kidney function as predictors of esrd, cardiovascular disease, and mortality in the general population. Am J Kidney Dis 2012; 59: 653-62.

67. Herzog CA, Natwick T, Li S, Charytan DM. Comparative utilization and temporal trends in cardiac stress testing in U.S. Medicare beneficiaries with and without chronic kidney disease. J Am Coll Cardiol Img 2019;12:1420–6.

68. Winther S, Svensson M, Jorgensen HS, et al. Diagnostic performance of coronary CT angiography and myocardial perfusion imaging in kidney transplantation candidates. J Am Coll Cardiol Img 2015;8:553–62.

69. Wang LW, Fahim MA, Hayen A, et al. Cardiac testing for coronary artery disease in potential kidney transplant recipients. Cochrane Database Syst Rev 2011;12:CD008691.

70. Patel RK, Mark PB, Johnston N, et al. Prognostic value of cardiovascular screening in potential renal transplant recipients: a single-center prospective observational study. Am J Transplant 2008;8:1673–83.

71. Nakano T, Ninomiya T, Sumiyoshi S, et al. Association of kidney function with coronary atherosclerosis and calcification in autopsy samples from Japanese elders: the Hisayama study. Am J Kidney Dis 2010;55:21–30.

72. Winther S, Svensson M, Jorgensen HS, et al. Repeated contrast administration is associated with low risk of postcontrast acute kidney injury and long-term complications in patients with severe chronic kidney disease. Am J Transplant 2016;16:897–907.

73. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. Kidney Int 2021;99:S1–S87.

74. Mills KT, Chen J, Yang W, Appel LJ, Kusek JW, Alper A, Delafontaine P, Keane MG, Mohler E, Ojo A, Rahman M, Ricardo AC, Soliman EZ, Steigerwalt S, Townsend R, He J; Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study Investigators. Sodium excretion and the risk of cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. JAMA 2016;315:2200–2210.

75. Meuleman Y, Hoekstra T, Dekker FW, Navis G, Vogt L, van der Boog PJM, Bos WJW, van Montfrans GA, van Dijk S, Boeschoten EW, Verduijn M, ten Brinke L, Spijker A, Kwakernaak AJ, Humalda JK, van Hirtum T, Bokelaar R, Loos ML, Bakker-Edink A, Poot C, Ciere Y, Zwaard S, Veldscholte G, Heuveling L, Storm M, Prantl K. Sodium restriction in patients with CKD: a randomized controlled trial of self-management support. Am J Kidney Dis 2017;69:576–586.

76. Panuccio V, Mallamaci F, Pizzini P, Tripepi R, Garofalo C, Parlongo G, Caridi G, Provenzano M, Mafrica A, Simone G, Cutrupi S, D'Arrigo G, Porto G, Tripepi G, Nardellotto A, Meneghel G, Dattolo P, Pizzarelli F, Rapisarda F, Ricchiuto A, Fatuzzo P, Verdesca S, Gallieni M, Gesualdo L, Conte G, Plebani M, Zoccali C. Reducing salt intake by urine chloride self-measurement in non-compliant patients with chronic kidney disease followed in nephrology clinics: a randomized trial. Nephrol Dial Transplant 2021;36:1192–1199.

77. Agarwal R, Sinha AD, Cramer AE, Balmes-Fenwick M, Dickinson JH, Ouyang F, Tu W. Chlorthalidone for hypertension in advanced chronic kidney disease. N Engl J Med 2021; 385:2507–2519.

78. De Nicola L, Minutolo R, Chiodini P, Zoccali C, Castellino P, Donadio C, Strippoli M, Casino F, Giannattasio M, Petrarulo F, Virgilio M, Laraia E, di Iorio BR, Savica V,

Conte G. Global approach to cardiovascular risk in chronic kidney disease: reality and opportunities for intervention. Kidney Int 2006;69:538–545.

79. Felker GM, Anstrom KJ, Adams KF, Ezekowitz JA, Fiuzat M, Houston-Miller N, Januzzi JL, Mark DB, Piña IL, Passmore G, Whellan DJ, Yang H, Cooper LS, Leifer ES, Desvigne-Nickens P, O'Connor CM. Effect of natriuretic peptide-guided therapy on hospitalization or cardiovascular mortality in high-risk patients with heart failure and reduced ejection fraction: a randomized clinical trial. JAMA 2017;318:713–720.

80. Khan YH, Sarriff A, Adnan AS, Khan AH, Mallhi TH. Chronic kidney disease, fluid overload and diuretics: a complicated triangle. PLoS One 2016;11(7):e0159335.

81. Verdalles U, de Vinuesa SG, Goicoechea M, Quiroga B, Reque J, Panizo N, Arroyo D, Luño J. Utility of bioimpedance spectroscopy (BIS) in the management of refractory hypertension in patients with chronic kidney disease (CKD). Nephrol Dial Transplant 2012; 27(Suppl 4):iv31–iv35.

82. Zoccali C, Mallamaci F, Picano E. Detecting and treating lung congestion with kidney failure. Clin J Am Soc Nephrol 2022;17:757–765.

83. Zoccali C, Torino C, Mallamaci F, Sarafidis P, Papagianni A, Ekart R, Hojs R, Klinger M, Letachowicz K, Fliser D, Seiler-Mußler S, Lizzi F, Wiecek A, Miskiewicz A, Siamopoulos K, Balafa O, Slotki I, Shavit L, Stavroulopoulos A, Covic A, Siriopol D, Massy ZA, Seidowsky A, Battaglia Y, Martinez-Castelao A, Polo-Torcal C, Coudert-Krier MJ, Rossignol P, Fiaccadori E, Regolisti G, Hannedouche T, Bachelet T, Jager KJ, Dekker FW, Tripepi R, Tripepi G, Gargani L, Sicari R, Picano E, London GM. A randomized multicenter trial on a lung ultrasound–guided treatment strategy in patients on chronic hemodialysis with high cardiovascular risk. Kidney Int 2021;100:1325–1333.

84. Saravanan P, Davidson NC. Risk assessment for sudden cardiac death in dialysis patients. Circ Arrhythm Electrophysiol 2010;3:553–559.

85. SPRINT Research Group; Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV, Reboussin DM, Rahman M, Oparil S, Lewis CE, Kimmel PL, Johnson KC, Goff DC Jr, Fine LJ. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. N Engl J Med 2015; 373:2103–2116.

86. Dasgupta I, Zoccali C. Is the KDIGO systolic blood pressure target <120 mm Hg for chronic kidney disease appropriate in routine clinical practice? Hypertension 2022;79:4–11.

87. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Himmelfarb CD, DePalma SM, Gidding S, Jamerson JA, Jones DW, MacLaughlin EJ, Muntner P, Ovbiagele B, Smith SC Jr, Spencer CC, Stafford RS, Taler SJ, Thomas RJ, Williams KA Sr, Williamson JD, Wright JT Jr. ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines. Hypertension. 2017; 71:1269–1324.

88. Pisano A, Bolignano D, Mallamaci F, D'Arrigo G, Halimi JM, Persu A, Wuerzner G, Sarafidis P, Watschinger B, Burnier M, Zoccali C. Comparative effectiveness of different antihypertensive agents in kidney transplantation: a systematic review and meta-analysis. Nephrol Dial Transplant 2020;35:878–887.

89. Sarafidis PA, Persu A, Agarwal R, Burnier M, de Leeuw P, Ferro CJ, Halimi J-M, Heine GH, Jadoul M, Jarraya F, Kanbay M, Mallamaci F, Mark PB, Ortiz A, Parati G, Pontremoli R, Rossignol P, Ruilope L, van der Niepen P, Vanholder R, Verhaar MC, Wiecek A, Wuerzner G, London GM, Zoccali C. Hypertension in dialysis patients: a consensus document by the European Renal and Cardiovascular Medicine (EURECA-m) working group of the European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) and the hypertension and the kidney working group of the European Society of Hypertension (ESH). Nephrol Dial Transplant 2017;32:620–640.

90. Agarwal R, Flynn J, Pogue V, Rahman M, Reisin E, Weir MR. Assessment and management of hypertension in patients on dialysis. J Am Soc Nephrol 2014;25:1630–1646.

91. Liu Y, Ma X, Zheng J, Jia J, Yan T. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on cardiovascular events and residual renal function in dialysis patients: a meta-analysis of randomised controlled trials. BMC Nephrol 2017;18(1):206.

92. Agarwal R, Sinha AD, Pappas MK, Abraham TN, Tegegne GG. Hypertension in hemodialysis patients treated with atenolol or lisinopril: a randomized controlled trial. Nephrol Dial Transplant 2014;29:672–681.

93. MacKinnon HJ, Wilkinson TJ, Clarke AL, Gould DW, O'Sullivan TF, Xenophontos S, Watson EL, Singh SJ, Smith AC. The association of physical function and physical activity with all-cause mortality and adverse clinical outcomes in nondialysis chronic kidney disease: a systematic review. Ther Adv Chronic Dis 2018;9:209–226.

94. Manfredini F, Mallamaci F, D'Arrigo G, Baggetta R, Bolignano D, Torino C, Lamberti N, Bertoli S, Ciurlino D, Rocca-Rey L, Barillà A, Battaglia Y, Rapanà RM, Zuccalà A, Bonanno G, Fatuzzo P, Rapisarda F, Rastelli S, Fabrizi F, Messa P, de Paola L, Lombardi L, Cupisti A, Fuiano G, Lucisano G, Summaria C, Felisatti M, Pozzato E, Malagoni AM, Castellino P, Aucella F, Elhafeez SA, Provenzano PF, Tripepi G, Catizone L, Zoccali C. Exercise in patients on dialysis: a multicenter, randomized clinical trial. J Am Soc Nephrol 2017;28:1259–1268.

95. Mallamaci F, D'Arrigo G, Tripepi G, Lamberti N, Torino C, Manfredini F, Zoccali C. Long-term effect of physical exercise on the risk for hospitalization and death in dialysis patients: a post-trial long-term observational study. Clin J Am Soc Nephrol 2022;17: 1176–1182.

96. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017 clinical practice guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease–mineral and bone disorder (CKD-MBD). kidney int suppl. 2017;7:1-59. Kidney Int Suppl 2017; 7(3):e1.

97. Floege J. Phosphate binders in chronic kidney disease: an updated narrative review of recent data. J Nephrol 2020;33:497–508.

98. Oliveira RB, Cancela ALE, Graciolli FG, dos Reis LM, Draibe SA, Cuppari L, Carvalho AB, Jorgetti V, Canziani ME, Moysés RMA. Early control of PTH and FGF23 in normophosphatemic CKD patients: a new target in CKD-MBD therapy? Clin J Am Soc Nephrol 2010;5: 286–291.

99. Koiwa F, Kazama JJ, Tokumoto A, Onoda N, Kato H, Okada T, Nii-Kono T, Fukagawa M, Shigematsu T. Sevelamer hydrochloride and calcium bicarbonate reduce serum fibroblast growth factor 23 levels in dialysis patients. Ther Apher Dial 2005;9:336–339.

100. Liu Z, Su G, Guo X, Wu Y, Liu X, Zou C, Zhang L, Yang Q, Xu Y, Ma W. Dietary interventions for mineral and bone disorder in people with chronic kidney disease. Cochrane Database Syst Rev 2015;2015(9):CD010350.

101. Srour B, Fezeu LK, Kesse-Guyot E, Allès B, Méjean C, Andrianasolo RM, Chazelas E, Deschasaux M, Hercberg S, Galan P, Monteiro CA, Julia C, Touvier M. Ultra-processed food intake and risk of cardiovascular disease: prospective cohort study (NutriNet-Santé). BMJ 2019;365:l1451.

102. Messa P, Cerutti R, Brezzi B, Alfieri C, Cozzolino M. Calcium and phosphate control by dialysis treatments. Blood Purif 2009;27:360–368.

103. EVOLVE Trial Investigators; Chertow GM, Block GA, Correa-Rotter R, Drüeke TB, Floege J, Goodman WG, Herzog CA, Kubo Y, London GM, Mahaffey KW, Christian T, Mix H, Moe SM, Trotman M-L, Wheeler DC, Parfrey PS. Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis. N Engl J Med 2012; 367:2482–2494.

104. Dörr K, Kammer M, Reindl-Schwaighofer R, Lorenz M, Prikoszovich T, Marculescu R, Beitzke D, Wielandner A, Erben RG, Oberbauer R. Randomized trial of etelcalcetide for cardiac hypertrophy in hemodialysis. Circ Res 2021;128:1616–1625.

105. Badve SV, Palmer SC, Strippoli GFM, Roberts MA, Teixeira-Pinto A, Boudville N, Sci M, Cass A, Hawley CM, Hiremath SS, Pascoe EM, Biostat M, Perkovic V, Whalley GA, Craig JC, Johnson DW. The validity of left ventricular mass as a surrogate end point for all-cause and cardiovascular mortality outcomes in people with CKD: a systematic review and meta-analysis. Am J Kidney Dis 2016;68:554–563.

106. Costa-Hong V, Jorgetti V, Gowdak LHW, Moyses RMA, Krieger EM, de Lima JJG. Parathyroidectomy reduces cardiovascular events and mortality in renal hyperparathyroidism. Surgery 2007;142:699–703.

107. Komaba H, Taniguchi M, Wada A, Iseki K, Tsubakihara Y, Fukagawa M. Parathyroidectomy and survival among Japanese hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. Kidney Int 2015;88:350–359.

108. Drüeke TB, Locatelli F, Clyne N, Eckardt K-U, Macdougall IC, Tsakiris D, Burger H-U, Scherhag A. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and Anemia. N Engl J Med 2006;355:2071–2084.

109. Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen C-Y, Cooper ME, de Zeeuw D, Eckardt K-U, Feyzi JM, Ivanovich P, Kewalramani R, Levey AS, Lewis EF, McGill JB, McMurray JJV, Parfrey P, Parving H-H, Remuzzi G, Singh AK, Solomon SD, Toto R. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. N Engl J Med 2009;361:2019–2032.

110. Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M, Reddan D. Correction of anemia with epoetin Alfa in chronic kidney disease. N Engl J Med 2006;355:2085–2098.

111. Chertow GM, Pergola PE, Farag YMK, Agarwal R, Arnold S, Bako G, Block GA, Burke S, Castillo FP, Jardine AG, Khawaja Z, Koury MJ, Lewis EF, Lin T, Luo W, Maroni BJ, Matsushita K, McCullough PA, Parfrey PS, Roy-Chaudhury P, Sarnak MJ, Sharma A, Spinowitz B, Tseng C, Tumlin J, Vargo DL, Walters KA, Winkelmayer WC, Wittes J, Eckardt K-U. Vadadustat in patients with anemia and non–dialysis-dependent CKD. N Engl J Med 2021;384:1589–1600.

112. Singh AK, Carroll K, McMurray JJV, Solomon S, Jha V, Johansen KL, Lopes RD, Macdougall IC, Obrador GT, Waikar SS, Wanner C, Wheeler DC, Więcek A, Blackorby A, Cizman B, Cobitz AR, Davies R, DiMino TL, Kler L, Meadowcroft AM, Taft L, Perkovic V. Daprodustat for the treatment of anemia in patients not undergoing dialysis. N Engl J Med 2021;385: 2313–2324.

113. Chen N, Hao C, Peng X, Lin H, Yin A, Hao L, Tao Y, Liang X, Liu Z, Xing C, Chen J, Luo L, Zuo L, Liao Y, Liu B-C, Leong R, Wang C, Liu C, Neff T, Szczech L, Yu K-HP. Roxadustat for anemia in patients with kidney disease not receiving dialysis. N Engl J Med 2019;381: 1001–1010.

114. Macdougall IC, White C, Anker SD, Bhandari S, Farrington K, Kalra PA, McMurray JJV, Murray H, Tomson CRV, Wheeler DC, Winearls CG, Ford I. Intravenous iron in patients undergoing maintenance hemodialysis. N Engl J Med 2019;380:447–458.

115. Ferro CJ, Mark PB, Kanbay M, Sarafidis P, Heine GH, Rossignol P, Massy ZA, Mallamaci F, Valdivielso JM, Malyszko J, Verhaar MC, Ekart R, Vanholder R, London G, Ortiz A, Zoccali C. Lipid management in patients with chronic kidney disease. Nat Rev Nephrol 2018;14: 727–749.

116. Herrington WG, Emberson J, Mihaylova B, Blackwell L, Reith C, Solbu MD, Mark PB, Fellström B, Jardine AG, Wanner C, Holdaas H, Fulcher J, Haynes R, Landray MJ, Keech A, Simes J, Collins R, Baigent C. Impact of renal function on the effects of LDL cholesterol lowering with statin-based regimens: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised trials. Lancet Diabetes Endocrinol 2016;4:829–839.

117. Guedeney P, Giustino G, Sorrentino S, Claessen BE, Camaj A, Kalkman DN, Vogel B, Sartori S, De Rosa S, Baber U. Efficacy and safety of alirocumab and evolocumab: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Eur Heart J 2022;43:e17–e25.

118. Charytan DM, Sabatine MS, Pedersen TR, Im KA, Park JG, Pineda AL, Wasserman SM, Deedwania P, Olsson AG, Sever PS, Keech AC, Giugliano RP.

Efficacy and safety of evolocumab in chronic kidney disease in the FOURIER trial. J Am Coll Cardiol 2019;73: 2961–2970.

119. Fernandez-Prado R, Perez-Gomez MV, Ortiz A. Pelacarsen for lowering lipoprotein(a): implications for patients with chronic kidney disease. Clin Kidney J 2020;13:753–757.

120. Burnier M, Pruijm M, Wuerzner G, Santschi V. Drug adherence in chronic kidney diseases and dialysis. Nephrol Dial Transplant 2015;30:39–44.

121. Tesfaye WH, Erku D, Mekonnen A, Tefera YG, Castelino R, Sud K, Thomas J, Obamiro K. Medication non-adherence in chronic kidney disease: a mixed-methods review and synthesis using the theoretical domains framework and the behavioural change wheel. J Nephrol 2021;34:1091–1125.

122. Cedillo-Couvert EA, Ricardo AC, Chen J, Cohan J, Fischer MJ, Krousel-Wood M, Kusek JW, Lederer S, Lustigova E, Ojo A, Porter AC, Sharp LK, Sondheimer J, Diamantidis C, Wang X, Roy J, Lash JP, Appel LJ, Feldman HI, Go AS, He J, Kusek JW, Lash JP, Rahman M, Rao PS, Townsend RR. Self-reported medication adherence and CKD progression. Kidney Int Rep 2018;3:645–651.

123. Burnier M, Egan BM. Adherence in hypertension. Circ Res 2019;124:1124–1140.

124.Kotsis F, Schultheiss UT, Wuttke M, Schlosser P, Mielke J, Becker MS, Oefner PJ, Karoly ED, Mohney RP, Eckardt KU, Sekula P, Köttgen A. Self-reported medication use and urinary drug metabolites in the German chronic kidney disease (GCKD) study. J Am Soc Nephrol 2021;32(9):2315–2329.

125. Canaud B, Kooman JP, Selby NM, Taal MW, Francis S, Maierhofer A, Kopperschmidt P, Collins A, Kotanko P. Dialysis-induced cardiovascular and multiorgan morbidity. Kidney Int Rep 2020;5:1856–1869.

CAPÍTULO 36

ARTIGO DE REVISÃO

SELEÇÃO DE RECEPTORES E INOVAÇÕES CIRÚRGICAS NO TRANSPLANTE CARDÍACO DE PRECISÃO

Autor Principal
Clara Machado Rodrigues

Coautores
Allan Christian Lima da Silva
Gabriella Matioli Lira Correa
Omar Fabio Rojas Ibanez
Flavio Azevedo do Nascimento
Marianne Brunini Buonfiglio

Resumo O transplante cardíaco se consolida na medicina atual como a intervenção definitiva e referência para pacientes diagnosticados com insuficiência cardíaca (IC) em estágio terminal, onde as terapias convencionais — sejam elas farmacológicas ou intervencionistas — esgotaram sua eficácia. A viabilidade e o sucesso clínico desta modalidade terapêutica dependem de uma orquestração complexa de múltiplos domínios médicos. Primeiramente, a seleção rigorosa de candidatos deve ser fundamentada em critérios clínicos de alta acuidade, na estratificação da gravidade hemodinâmica da doença e na análise minuciosa da compatibilidade imunológica. Esses processos visam não apenas maximizar as taxas de sobrevivência pós-operatória, mas também assegurar a alocação ética e eficiente dos escassos órgãos disponíveis. Simultaneamente, o campo do transplante tem sido impulsionado por avanços exponenciais na identificação e mitigação de complicações sistêmicas severas. O manejo das rejeições aguda e crônica, a prevenção de infecções oportunistas e o suporte contra a disfunção primária do enxerto passaram por refinamentos tecnológicos significativos. Um marco fundamental reside no desenvolvimento de regimes imunossupressores de nova geração, projetados para induzir tolerância ao aloenxerto cardíaco enquanto minimizam a toxicidade orgânica e preservam a competência do sistema imunológico do receptor contra doenças. Adicionalmente, a ascensão da medicina de precisão introduziu ferramentas genéticas e imunológicas que permitem a personalização do cuidado, desde a predição de riscos moleculares até a otimização da farmacoterapia, moldando o futuro da cardiologia avançada e oferecendo uma perspectiva renovada de longevidade para indivíduos com falência cardíaca de alta complexidade.

Palavras-chave: Transplante de coração. Insuficiência cardíaca. Imunossupressão. Rejeição de enxerto. Complicações pós-operatórias

1. PANORAMA GERAL DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA AVANÇADA

A insuficiência cardíaca (IC) representa um dos maiores desafios de saúde pública em escala global, afetando uma população estimada em mais de 26 milhões de indivíduos e gerando um grande impacto socioeconômico devido às altas taxas de hospitalização e perda de produtividade. Dentro deste espectro, a insuficiência cardíaca avançada — classificada como Estágio D pelas diretrizes da *American College of Cardiology / American Heart Association* (ACC/AHA) — atinge aproximadamente 1 a 2 milhões de pessoas mundialmente. Pacientes neste estágio habitam uma zona de alto risco: na ausência de intervenções de suporte circulatório ou substituição orgânica, a mortalidade pode atingir alarmantes 75% em um intervalo de apenas 12 meses.

A transição para o Estágio D exige uma vigilância clínica constante e uma avaliação sistemática para intervenção oportuna. Embora o transplante cardíaco permaneça como a solução terapêutica ideal, sua aplicação é limitada por uma barreira logística intransponível: a escassez de doadores. Atualmente, o número de pacientes listados como candidatos ideais para o transplante supera drasticamente a oferta de doadores falecidos, que se mantém estabilizada em aproximadamente 5.000 órgãos por ano em todo o mundo. Diante deste descompasso entre demanda e oferta, os dispositivos de assistência ventricular (DAVs) de longa duração emergiram como alternativas robustas, servindo tanto como "ponte para o transplante" quanto como terapia definitiva. Consequentemente, os centros especializados em cardiologia avançada utilizam protocolos criteriosos de seleção para garantir que os corações disponíveis sejam alocados aos receptores com maior probabilidade de benefício clínico sustentado.

2. PERSPECTIVA HISTÓRICA: DA EXPERIMENTAÇÃO AO SUCESSO CLÍNICO

A trajetória do transplante cardíaco humano é pontuada por décadas de investigação fisiológica rigorosa. Após uma longa fase de experimentação em modelos animais durante a primeira metade do século XX, que permitiu o refinamento das técnicas de anastomose vascular e preservação miocárdica, o primeiro transplante ortotópico de coração humano bem-sucedido foi realizado em 3 de dezembro de 1967. O procedimento, conduzido pelo Dr. Christiaan Barnard na Cidade do Cabo, África do Sul, envolveu um receptor de meia-idade com cardiomiopatia isquêmica terminal e uma jovem doadora vítima de trauma cranioencefálico. Embora o paciente tenha sucumbido a uma pneumonia após 18 dias, o feito provou a viabilidade mecânica da substituição cardíaca.

A resposta da comunidade médica internacional foi imediata, com mais de 100 transplantes realizados no ano seguinte, incluindo o pioneirismo da Universidade de Stanford nos Estados Unidos. No entanto, o entusiasmo inicial foi rapidamente atenuado por resultados desfavoráveis, dominados pela falência precoce do enxerto e por episódios incontroláveis de rejeição aguda. A superação deste obstáculo biológico deve-se em grande parte ao trabalho do Dr. Shumway e sua

equipe em Stanford, que estabeleceram critérios objetivos (clínicos, eletrocardiográficos e ecocardiográficos) para o diagnóstico da rejeição.

A institucionalização da biópsia endomiocárdica rotineira em 1973 permitiu a confirmação histológica precoce da agressão imunológica, guiando o ajuste das terapias supressoras. Porém, a verdadeira revolução farmacológica ocorreu com a descoberta da ciclosporina A. Sua eficácia imunossupressora, validada inicialmente em modelos suínos e posteriormente incorporada à prática clínica em Stanford, alterou drasticamente o prognóstico dos receptores. Em 1985, as taxas de sobrevida em um ano já atingiam 83%, permitindo a expansão global dos programas de transplante até a estabilização atual ditada pela limitação de doadores.

3. MÉTRICAS E ESTATÍSTICAS DO TRANSPLANTE CARDÍACO

O cenário estatístico atual revela uma dinâmica complexa de crescimento e restrição. Em 2016, foram registrados 3.209 transplantes cardíacos globais, com a vasta maioria (2.764) realizada em adultos. Observa-se um fenômeno paradoxal: entre 2005 e 2016, enquanto a lista de espera para transplante cresceu 57%, as taxas globais de realização do procedimento sofreram um declínio de 27,8%. Esta lacuna é o reflexo direto de um desequilíbrio geográfico e temporal na oferta de órgãos, que não acompanhou o aumento das indicações clínicas.

A demografia dos receptores também passou por mudanças significativas, com uma tendência crescente de transplantes em pacientes com idade superior a 65 anos e em indivíduos com status de urgência elevado pela UNOS (*United Network for Organ Sharing*). Um dado encorajador é a redução da mortalidade na lista de espera, que caiu de 14,6 para 9,7 mortes por 100 anos de espera entre 2015 e 2016, possivelmente devido à melhoria no suporte mecânico pré-operatório. Atualmente, a sobrevida média pós-transplante está em torno de 10,7 anos, com taxas de sobrevivência de 84,5% no primeiro ano e 72,5% aos cinco anos, consolidando o procedimento como uma intervenção de alta eficácia a longo prazo.

4. INDICAÇÕES E CONTRAINDICAÇÕES

O transplante cardíaco é indicado para indivíduos portadores de insuficiência cardíaca (IC) crônica em estágio terminal, caracterizada por uma persistência sintomática severa e refratariedade clínica, apesar da implementação rigorosa do manejo médico otimizado. A etiologia da falência miocárdica que culmina no Estágio D engloba um espectro patológico diverso, incluindo a cardiomiopatia isquêmica de longa data, a cardiomiopatia dilatada não isquêmica, e as fases terminais de miocardiopatias restritivas ou hipertróficas. A seleção destes pacientes é orientada pelas diretrizes da *American College of Cardiology Foundation/American Heart Association* (ACC/AHA), que estratificam as indicações em categorias de evidência absoluta, relativa e insuficiente.

As indicações absolutas são definidas por um comprometimento hemodinâmico crítico, manifestado por choque cardiogênico refratário, dependência comprovada de suporte inotrópico intravenoso contínuo para a preservação da perfusão orgânica, ou um pico de consumo de oxigênio (VO2) inferior a 10 mL por kg por minuto, associado ao atingimento do metabolismo anaeróbico. Adicionalmente, pacientes com isquemia miocárdica grave e limitante, não passível de revascularização cirúrgica ou percutânea, ou aqueles com arritmias ventriculares sintomáticas e recorrentes, resistentes a todas as modalidades terapêuticas, são candidatos mandatórios. As indicações relativas contemplam indivíduos com VO2 máximo entre 11 e 14 mL por kg por minuto (ou inferior a 55% do previsto), que experienciam limitações drásticas nas atividades cotidianas, ou instabilidades frequentes na função renal e no equilíbrio hídrico não atribuíveis à má adesão terapêutica.

Em contrapartida, o estabelecimento de contraindicações visa proteger o potencial receptor de intervenções fúteis e assegurar a sobrevivência pós-operatória. Contraindicações absolutas incluem patologias orgânicas irreversíveis, como insuficiência renal avançada (creatinina > 2 mg/dL ou depuração < 30-50 mL/min), doença parenquimatosa pulmonar severa (VEF1 < 1 L/min) ou hipertensão arterial pulmonar fixa. Esta última é particularmente crítica, pois uma resistência vascular pulmonar persistentemente elevada pode desencadear uma insuficiência ventricular direita aguda imediata no coração do doador, que não está adaptado a pós-cargas elevadas. Histórico de neoplasias malignas nos últimos cinco anos também constitui impedimento devido ao risco de recorrência sob imunossupressão. Fatores relativos, como idade superior a 70 anos, obesidade mórbida (IMC > 35 kg/m^2), instabilidade psicológica ou falta de suporte social adequado, exigem uma análise multidisciplinar profunda antes da listagem.

5. LISTA DE ESPERA

A gestão dos candidatos em lista de espera é coordenada pela *United Network for Organ Sharing* (UNOS), uma rede integrada que aplica algoritmos de priorização baseados na gravidade clínica, compatibilidade biológica e logística geográfica. Historicamente, o sistema de alocação utilizava uma classificação tripartida. O status mais elevado era o 1A, reservado a pacientes críticos em ambiente hospitalar, dependentes de ventilação mecânica, altas doses de inotrópicos ou dispositivos de assistência circulatória mecânica (MCS) de curto prazo, como balões intra-aórticos. O status 1B aplicava-se a doentes estáveis sob inotrópicos em doses baixas ou com dispositivos mecânicos de longa duração, enquanto o status 2 abrangia pacientes ambulatoriais sem necessidade de suporte farmacológico agudo.

Em 18 de outubro de 2018, este modelo foi substituído por um novo sistema de alocação, mais granular e geograficamente abrangente. O objetivo primordial desta reforma foi otimizar a utilização dos órgãos disponíveis, permitindo que os

corações fossem direcionados prioritariamente aos pacientes com maior risco iminente de morte, independentemente de fronteiras geográficas restritas. Esta mudança visa reduzir as taxas de mortalidade na lista de espera e assegurar que a distribuição de órgãos reflita com precisão a urgência hemodinâmica do receptor.

6. COMPLEXIDADE DOS ANTICORPOS REATIVOS E ESTRATIFICAÇÃO IMUNOLÓGICA

Um dos desafios no período de espera para o transplante é a gestão da alossensibilização do receptor. A medição dos anticorpos reativos do painel calculado (cPRA) é a ferramenta padrão para estratificar o risco de rejeição imunológica imediata ou tardia. O cPRA fornece uma estimativa estatística da probabilidade de o receptor apresentar uma reação incompatível contra um doador aleatório, baseando-se na presença de anticorpos pré-formados contra antígenos leucocitários humanos (HLA) específicos presentes na população de doadores.

Quanto maior o valor do cPRA, mais restrito torna-se o conjunto de doadores compatíveis, o que se traduz diretamente em tempos de espera significativamente mais longos e num risco acrescido de resultados adversos pós-transplante. Grupos de alto risco para cPRA elevado incluem pacientes com histórico de múltiplas transfusões sanguíneas, gestações prévias, transplantes anteriores ou aqueles que fizeram uso de dispositivos de assistência ventricular, processos que expõem o sistema imunitário a material biológico exógeno. Em casos de sensibilização extrema, as instituições podem adotar protocolos de dessensibilização para reduzir os níveis de anticorpos circulantes, viabilizando o transplante em pacientes que, de outra forma, permaneceriam indefinidamente na lista.

7. DIVERGÊNCIAS TÉCNICAS: TRANSPLANTE CARDÍACO ORTOTÓPICO VERSUS HETEROTÓPICO

A evolução da cirurgia cardíaca permitiu o desenvolvimento de duas metodologias fundamentais para a substituição ou auxílio do órgão falido. O transplante ortotópico consolidou-se como o procedimento padrão na prática clínica atual. Fisiologicamente, esta técnica baseia-se na exérese completa do coração do receptor e na implantação do coração do doador na posição anatômica original, restaurando a hemodinâmica central de forma direta. Em contraste, o transplante cardíaco heterotópico — cujas bases experimentais remontam ao início do século XX e cuja primeira aplicação humana foi realizada pelo Dr. Barnard em 1974 — adota um paradigma de "coração auxiliar".

No transplante cardíaco heterotópico, o coração nativo do receptor permanece *in situ*, enquanto o órgão do doador é implantado no lado direito do tórax, funcionando em paralelo com o órgão doente. Historicamente, esta técnica foi preconizada como um dispositivo de assistência biventricular biológico, sendo indicada em cenários de hipertensão pulmonar grave do receptor, onde o ventrículo direito do

doador não suportaria isoladamente a elevada resistência vascular pulmonar. Outra justificativa clássica era a segurança em caso de rejeição aguda: se o enxerto falhasse subitamente, a função residual do coração nativo manteria o paciente vivo. Porém, devido aos avanços drásticos nos regimes imunossupressores, que reduziram a incidência de falência aguda por rejeição, e aos melhores resultados globais do transplante ortotópico, o uso da técnica heterotópica declinou drasticamente. Atualmente, ela é reservada apenas para programas específicos que utilizam doadores marginais ou quando há um desajuste severo de tamanho entre um doador muito pequeno e um receptor grande.

8. PARADIGMAS DA TÉCNICA CIRÚRGICA: DA ANASTOMOSE BIATRIAL À BICAVAL

Ao longo das últimas cinco décadas, a técnica de implante no transplante ortotópico sofreu uma transição crítica da técnica biatrial padrão para a anastomose bicaval. A técnica biatrial, descrita originalmente por Lower e Shumway, envolve a preservação de porções (manguitos) substanciais dos átrios direito e esquerdo do receptor, onde o coração do doador é suturado. Embora este método seja cirurgicamente simplificado, ele impõe consequências eletrofisiológicas e mecânicas negativas. As extensas linhas de sutura atrial funcionam como substratos para arritmias incisionais e promovem a distorção da geometria atrial, resultando em insuficiência mitral ou tricúspide funcional. Além disso, a técnica biatrial apresenta uma taxa de lesão do nó sinoatrial de até 10%, exigindo frequentemente a implantação de marcapasso definitivo no pós-operatório.

A técnica bicaval, introduzida no início da década de 1990 para mitigar estas complicações, preconiza a divisão e sutura direta da veia cava superior (VCS) e da veia cava inferior (VCI) do doador às junções cavoatriais do receptor. Esta abordagem preserva a integridade anatômica e funcional do átrio direito do doador, eliminando as linhas de sutura intra-atriais e reduzindo significativamente a incidência de bradiarritmias e a necessidade de marcapassos permanentes para cerca de 5%. Evidências sugerem que a técnica bicaval também oferece uma ligeira vantagem na sobrevida em 30 dias, o que explica o facto de mais de dois terços dos transplantes realizados no século XXI adotarem esta metodologia como padrão-ouro.

9. FISIOLOGIA DO TEMPO ISQUÊMICO E ESTRATÉGIAS DE PRESERVAÇÃO MIOCÁRDICA

O sucesso do transplante é intrinsecamente dependente da gestão do "tempo de isquemia", definido como o intervalo crítico entre a paragem cardíaca induzida no doador (clampagem aórtica) e a reperfusão efetiva no corpo do receptor. A duração deste intervalo é um preditor robusto de sobrevida. Tradicionalmente, o limite de

segurança é estabelecido em 4 horas. Ultrapassar este limiar aumenta exponencialmente o risco de disfunção primária do enxerto, especialmente se o doador for de idade avançada. No entanto, estudos demonstram que corações de doadores jovens possuem maior resiliência biológica, tolerando tempos de isquemia mais prolongados sem comprometer a viabilidade a longo prazo.

A preservação do órgão durante o transporte baseia-se na indução de um estado de metabolismo basal mínimo. Isso é alcançado através da combinação de hipotermia sistêmica (transporte em solução gelada) e o uso de soluções cardioplégicas sofisticadas, como a solução da Universidade de Wisconsin ou a Custodial HTK (histidina-triptofano-cetoglutarato), que protegem o miócito contra a acidose intracelular e o edema. Emergindo como uma fronteira tecnológica, o *Organ Care System* (OCS) permite o transporte de corações em estado quente e pulsante (perfusão normotérmica ex vivo), reduzindo o impacto da isquemia fria e permitindo tempos de transporte maiores, o que amplia a base geográfica de doadores.

Outra área de intensa investigação é a doação após morte circulatória, em oposição ao modelo tradicional de morte encefálica. Em pacientes com lesões neurológicas irreversíveis que não atendem aos critérios de morte cerebral, o suporte vital é retirado e o coração é recuperado após a paragem circulatória. Embora este modelo apresente desafios éticos e o risco acrescido de lesão por isquemia quente, protocolos de reanimação cardíaca *in situ* ou *ex vivo* têm demonstrado que estes órgãos podem ser utilizados com sucesso, oferecendo uma via promissora para reduzir a escassez de órgãos em países com legislação favorável, como o Reino Unido e a Austrália.

10. PROTOCOLOS DE AVALIAÇÃO CLÍNICA E REFINAMENTO HEMODINÂMICO

10.1 Indicações absolutas e a propedêutica de seleção

O processo que antecede a listagem para o transplante cardíaco é exaustivo, visando identificar indivíduos que apresentam insuficiência cardíaca (IC) em estágio terminal (Estágio D) e que esgotaram as possibilidades de resposta à terapia médica, cirúrgica ou baseada em dispositivos. A identificação destes candidatos fundamenta-se numa taxonomia de indicações estabelecida pelas diretrizes da *American College of Cardiology Foundation / American Heart Association* (ACC/AHA), que categorizam a elegibilidade conforme a gravidade biológica.

As indicações absolutas baseiam-se em evidências de comprometimento hemodinâmico crítico. O choque cardiogênico refratário e a dependência documentada de suporte inotrópico intravenoso contínuo para a preservação da perfusão orgânica periférica são marcos de urgência. Adicionalmente, a realização do teste de exercício cardiopulmonar (TECP) fornece o parâmetro de pico de consumo de oxigênio (VO2); valores inferiores a 10 mL/kg/min com o atingimento do limiar anaeróbico indicam um prognóstico sombrio sem a substituição cardíaca. Outros critérios mandatórios englobam isquemias limitantes graves, impossíveis

de revascularizar, e arritmias ventriculares recorrentes e sintomáticas que demonstram refratariedade a todas as modalidades terapêuticas disponíveis.

10.2 Avaliação da função multiorgânica e rastreio de comorbidades

Uma vez estabelecida a necessidade clínica do transplante, o foco da avaliação transita para a viabilidade do procedimento, visando assegurar que o receptor possui reservas funcionais em outros sistemas para suportar a cirurgia e a imunossupressão crônica. A avaliação da função renal é prioritária; a presença de insuficiência renal irreversível (creatinina > 2 mg/dL ou *clearance* < 30-50 mL/min) constitui uma contraindicação absoluta, exceto se houver indicação para transplante combinado coração-rim. Da mesma forma, a integridade parenquimatosa pulmonar é testada através de provas de função respiratória. Um volume expiratório forçado (VEF1) inferior a 1 L/min indica um risco proibitivo de complicações pós-operatórias.

O rastreio infeccioso e oncológico é igualmente rigoroso. A sorologia rotineira abrange hepatites B e C, HIV, citomegalovírus (CMV), vírus Epstein-Barr e varicela-zoster. Recomenda-se a atualização de vacinas contra influenza e pneumococo para mitigar o risco de infeções oportunistas graves no período de maior imunossupressão. No âmbito comportamental, a abstinência comprovada de substâncias — incluindo álcool, tabaco e drogas recreativas — por um período mínimo de seis meses, aliada a uma avaliação de saúde mental e suporte social, é essencial para garantir a adesão rigorosa ao regime farmacológico pós-transplante.

11. IMUNOMAPEAMENTO E COMPATIBILIDADE BIOLÓGICA

A etapa final da seleção reside na garantia da imunocompatibilidade entre doador e receptor, visando prevenir a rejeição humoral aguda. Este perfil é construído através da tipagem do grupo sanguíneo ABO e da análise detalhada do sistema de antígenos leucocitários humanos (HLA). Ferramentas como os anticorpos reativos em painel (PRA) e testes de anticorpos específicos contra o doador permitem comparar o perfil biológico do candidato com o *pool* de doadores, identificando possíveis aloanticorpos pré-formados. Este mapeamento é o que define se o receptor é "sensibilizado", exigindo, por vezes, estratégias de dessensibilização para viabilizar o transplante.

12. A BIOLOGIA DA IMUNOSSUPRESSÃO: DA INDUÇÃO À MANUTENÇÃO

A aceitação do aloenxerto cardíaco pelo sistema imunitário do receptor é uma orquestração medicamentosa delicada que se divide em três fases críticas: indução, manutenção e gestão de episódios de rejeição.

12.1 Terapia de indução perioperatória

A indução consiste na administração de imunossupressores intensivos no período perioperatório com o objetivo de modular a resposta imunitária inicial e reduzir o

risco de rejeição aguda precoce. Os agentes de eleição são anticorpos anticélulas T, como a globulina antitimócito (ATG) ou o alemtuzumabe, e antagonistas do receptor de interleucina-2, como o basiliximabe. Embora nem todas as instituições utilizem a indução de forma rotineira, ela é frequentemente recomendada para receptores com alta sensibilização imunológica ou para permitir o atraso no início de inibidores da calcineurina em pacientes com disfunção renal aguda.

12.2 Regimes de manutenção e modulação medicamentosa

A terapia de manutenção clássica baseia-se numa combinação tripla de medicamentos com mecanismos de ação sinérgicos:

- **Corticosteroides (Prednisona):** Atuam na supressão ampla da inflamação e da resposta imune celular, sendo habitualmente retirados ou mantidos em doses mínimas após 12 meses para evitar efeitos adversos sistêmicos (doença óssea, diabetes e hipertensão).
- **Inibidores da calcineurina:** O tacrolimus substituiu amplamente a ciclosporina como agente de primeira linha devido ao seu perfil superior de eficácia e menor incidência de hipertensão e hirsutismo, embora apresente riscos de nefrotoxicidade e dislipidemia.
- **Agentes antimetabólitos:** O micofenolato de mofetil (MMF) é preferido em relação à azatioprina, pois demonstrou resultados superiores na prevenção da rejeição celular e na redução da vasculopatia do aloenxerto.

Em cenários de deterioração da função renal pós-transplante ou no desenvolvimento de vasculopatia arterial coronariana (VAC), os inibidores da calcineurina podem ser substituídos por inibidores do sinal de proliferação (mTOR), como o sirolimus ou everolimus, que apresentam propriedades antiproliferativas benéficas para a integridade vascular do enxerto. A gestão precisa desta administração medicamentosa exige que o profissional de saúde monitore continuamente as interações medicamentosas e ajuste as doses para equilibrar a proteção do órgão e a toxicidade sistêmica.

13. MONITORIZAÇÃO HEMODINÂMICA E SUPORTE INOTRÓPICO NO PÓS-OPERATÓRIO IMEDIATO

A fase pós-operatória imediata constitui o intervalo de maior vulnerabilidade clínica, exigindo uma infraestrutura de terapia intensiva de alta complexidade para suportar o órgão transplantado. Estima-se que a disfunção transitória do enxerto do doador ocorra em até 50% dos receptores, o que torna a monitorização hemodinâmica contínua um pilar inegociável do cuidado. A *International Society of Heart and Lung Transplant* (ISHLT) preconiza a utilização sistemática da ecocardiografia transesofágica intraoperatória para a validação funcional inicial do órgão. Subsequentemente, o paciente deve ser mantido sob vigilância rigorosa via

linha intra-arterial, cateter de artéria pulmonar (Swan-Ganz) e telemetria cardíaca contínua.

A estratégia farmacológica visa otimizar a contratilidade miocárdica enquanto se minimiza a resistência vascular periférica indesejada. Os agentes preferenciais no transplante cardíaco incluem o isoproterenol, a dopamina, a dobutamina e a milrinona. Estes medicamentos são selecionados pela sua capacidade de incrementar o inotropismo sem exacerbar significativamente a pós-carga, evitando o estresse tensional observado com o uso de norepinefrina ou epinefrina pura. O objetivo primordial é permitir que o coração do doador recupere sua homeostase metabólica e se adapte às condições circulatórias do receptor, prevenindo a progressão para falência biventricular.

14. COMPLICAÇÕES PRECOCES: DA DISFUNÇÃO DO ENXERTO À INSUFICIÊNCIA DE VENTRÍCULO DIREITO

A disfunção primária do enxerto (DPE) representa a causa mais prevalente de mortalidade no primeiro mês pós-transplante, afetando aproximadamente 7,4% dos pacientes e apresentando uma taxa de óbito de 30% em 30 dias. Fisiopatologicamente, a DPE é uma síndrome de baixo débito onde o coração transplantado falha em suprir as necessidades sistémicas logo após a reperfusão. Os determinantes de risco incluem a idade avançada do doador e do receptor, o histórico de doença arterial coronariana no doador e, criticamente, tempos de isquemia fria superiores a 240 minutos. Diante da suspeita de DPE, a intervenção deve ser agressiva, variando do suporte farmacológico máximo ao uso de dispositivos de suporte circulatório mecânico (MCS) temporários como ponte para a recuperação.

Simultaneamente, a insuficiência ventricular direita (VD) aguda manifesta-se em 2 a 3% dos receptores, apresentando uma mortalidade superior a 50%. A origem desta complicação reside frequentemente no descompasso entre a capacidade contrátil do VD do doador e a elevada resistência vascular pulmonar (RVP) do receptor. Pacientes com RVP pré-operatória superior a 6 unidades Wood encontram-se sob risco extremo de falência de VD pós-transplante. O manejo envolve a redução da pós-carga pulmonar via inalação de óxido nítrico e a otimização da pré-carga para garantir o enchimento ventricular sem distensão excessiva das fibras miocárdicas.

15. RECONHECIMENTO DA REJEIÇÃO IMUNOLÓGICA: TIPOLOGIA E DIAGNÓSTICO

O reconhecimento e o tratamento precoce da rejeição imunológica são vitais para a sobrevivência do enxerto. A literatura científica classifica a rejeição em três categorias fundamentais, cada uma com mecanismos celulares e humorais distintos.

15.1 Rejeição hiperaguda e celular aguda

A rejeição hiperaguda ocorre de forma dramática no intraoperatório, imediatamente após a remoção do pinçamento aórtico, sendo desencadeada por anticorpos pré-formados contra o tipo sanguíneo ou HLA do doador. Atualmente, esta forma é rara devido ao rigor dos testes de compatibilidade cruzada (*cross-match*). Já a rejeição celular aguda, mediada por linfócitos T, afeta entre 20% e 40% dos pacientes, predominantemente no primeiro ano. Ela é caracterizada histologicamente por infiltrados inflamatórios no parênquima miocárdico, detectados via biópsia endomiocárdica (EMB). O tratamento padrão envolve a pulsoterapia com altas doses de corticosteroides, reservando-se os anticorpos antitimócitos para casos refratários ou com instabilidade hemodinâmica grave.

15.2 Rejeição mediada por anticorpos e triagem não invasiva

A rejeição mediada por anticorpos (RMA) é observada em 10 a 20% dos casos, apresentando uma mortalidade de 8%. Nela, a formação de complexos antígeno-anticorpo leva à ativação da cascata do complemento, resultando em lesão endotelial profunda e disfunção microvascular. O diagnóstico é validado pela presença de anticorpos circulantes específicos do doador e pela evidência imunopatológica de depósitos de fragmentos do complemento (como C4d) na biópsia. O manejo clínico exige protocolos complexos de plasmaférese e imunoglobulina intravenosa. Emergindo como uma inovação na medicina de precisão, o teste *AlloMap* utiliza o perfil de expressão gênica para rastreio não invasivo de rejeição celular em pacientes de baixo risco, permitindo reduzir significativamente a frequência de biópsias invasivas.

16. COMPLICAÇÕES TARDIAS E O DESAFIO DA LONGEVIDADE ORGÂNICA

A sobrevida a longo prazo é ameaçada por um conjunto de processos degenerativos e iatrogênicos. A vasculopatia crônica do aloenxerto (VCA) é a principal barreira, caracterizando-se por uma aterosclerose acelerada e difusa nos vasos do coração transplantado, com incidência superior a 50% após dez anos. Devido à desnervação cardíaca, o paciente não apresenta angina clássica, manifestando a VCA através de arritmias súbitas ou insuficiência cardíaca insidiosa. A vigilância deve ser feita anualmente via angiografia coronária com ultrassom intravascular (IVUS).

Outros riscos persistentes incluem infecções oportunistas (como as causadas pelo citomegalovírus) e o desenvolvimento de neoplasias, notadamente câncer de pele e linfomas, decorrentes da supressão imunológica crônica. A doença renal crônica (DRC) também emerge como uma comorbidade crítica, afetando 50% dos pacientes após cinco anos, em grande parte devido à toxicidade intrínseca dos inibidores da calcineurina. O manejo destas complicações exige um equilíbrio delicado entre a manutenção da tolerância imunológica e a mitigação dos efeitos tóxicos da farmacoterapia prolongada.

REFERÊNCIAS

1. Ponikowski P, Anker SD, AlHabib KF , et al. Heart failure: preventing disease and death worldwide. ESC Heart Fail. 2014;1(1):4-25.

2. Cook C, Cole G, Asaria P, Jabbour R, Francis DP. The annual global economic burden of heart failure. Int J Cardiol. 2014;171(3):368-376.

3. Costanzo MR, Mills RM, Wynne J. Characteristics of “Stage D” heart failure: insights from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry Longitudinal Module (ADHERE LM). Am Heart J. 2008;155(2):339-347.

4. Abouezzeddine OF, Redfield MM. Who has advanced heart failure?: definition and epidemiology. Congest Heart Fail Greenwich Conn. 2011;17(4):160-168.

5. Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ , et al. Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. N Engl J Med. 2001;345(20):1435-1443.

6. Khush KK, Cherikh WS, Chambers DC , et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-sixth adult heart transplantation report - 2019; focus theme: donor and recipient size match. J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant. 2019;38(10):1056-1066.

7. Stolf NAG. History of heart transplantation: a hard and glorious journey. Braz J Cardiovasc Surg. 2017;32(5):423-427.

8. operation. Barnard CN. The A human cardiac transplant: an interim report of a successful operation performed at Groote Schuur Hospital, Cape Town. South Afr Med J Suid-Afr Tydskr Vir Geneeskd. 1967;41(48):1271-1274.

9. DiBardino DJ. The history and development of cardiac transplantation. Tex Heart Inst J. 1999;26(3):198-205.

10. Calne RY, White DJ, Rolles K, Smith DP, Herbertson BM. Prolonged survival of pig orthotopic heart grafts treated with cyclosporin A. Lancet Lond Engl. 1978;1(8075):1183-1185.

11. Colvin M, Smith JM, Hadley N, et al. OPTN/SRTR 2016 annual data report: heart. AmJ Transplant. 2018;18(1):291-362.

12. Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al; International Society of Heart and Lung Transplantation. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-first official adult heart transplant report–2014; focus theme: retransplantation. J Heart Lung Transplant. 2014;33(10):996-1008.

13. Alraies MC, Eckman P. Adult heart transplant: indications and outcomes. J Thorac Dis. 2014;6(8):1120-1128.

14. Jessup M, Abraham WT, Casey DE, et al. 2009 focused update: ACCF/AHA guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. Circulation. 2009;119(14):1977-2016.

15. Mancini D, Lietz K. Selection of cardiac transplantation candidates in 2010. Circulation. 2010;122(2):173-183.

16. United Network for Organ Sharing. Disponível em: unos.org.

17. Nwakanma LU, Williams JA, Weiss ES, Russell SD, Baumgartner WA, Conte JV. Influence of pretransplant panel-reactive antibody on outcomes in 8,160 heart transplant recipients in recent era. Ann Thorac Surg. 2007;84(5):1556-1562.

18. Copeland J, Copeland H. Heterotopic heart transplantation: technical considerations. Oper Tech Thorac Cardiovasc Surg. 2016;21(3):269-280.

19. Cooper DK. Christiaan Barnard and his contributions to heart transplantation. J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant. 2001;20(6):599-610.

20. Kadner A, Chen RH, Adams DH. Heterotopic heart transplantation: experimental development and clinical experience. Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg. 2000;17(4):474-481.

21. Stehlik J, Kobashigawa J, Hunt SA, Reichenspurner H, Kirklin JK. Honoring 50 years of clinical heart transplantation in circulation: in-depth state-of-the-art review. Circulation. 2018;137(1):71- 87.

22. Smith JD, Stowell JT, Martínez-Jiménez S, et al. Evaluation after orthotopic heart transplant: what the radiologist should know. RadioGraphics. 2019;39(2):321-343.

23. Davies RR, Russo MJ, Morgan JA, Sorabella RA, Naka Y, Chen JM. Standard versus bicaval techniques for orthotopic heart transplantation: an analysis of the United Network for Organ Sharing database. J Thorac Cardiovasc Surg. 2010;140(3):700-708, 708.e1-2.

24. Sievers HH, Weyand M, Kraatz EG, Bernhard A. An alternative technique for orthotopic cardiac transplantation, with preservation of the normal anatomy of the right atrium. Thorac Cardiovasc Surg. 1991;39(2):70-72.

25. Russo MJ, Chen JM, Sorabella RA, et al. The effect of ischemic time on survival after heart transplantation varies by donor age: an analysis of the United Network for Organ Sharing database. J Thorac Cardiovasc Surg. 2007;133(2):554-559.

26. Koushal V, Sharma R, Kumar A. Impact of green corridors in organ donation: a single-center experience. Indian J Transplant. 2018;12(2):110.

27. Messer S, Ardehali A, Tsui S. Normothermic donor heart perfusion: current clinical experience and the future. Transpl Int. 2015;28(6):634-642.

28. Ardehali A, Esmailian F, Deng M, et al. Ex-vivo perfusion of donor hearts for human heart transplantation (PROCEED II): a prospective, open-label, multicentre, randomised non-inferiority trial. Lancet Lond Engl. 2015;385(9987):2577-2584.

29. Dhital KK, Iyer A, Connellan M, et al. Adult heart transplantation with distant procurement and ex-vivo preservation of donor hearts after circulatory death: a case series. Lancet Lond Engl. 2015;385(9987):2585-2591.

30. Messer SJ, Axell RG, Colah S, et al. Functional assessment and transplantation of the donor heart after circulatory death. J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant. 2016;35(12):1443-1452.

31. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. 2009 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. J Am Coll Cardiol. 2009;53(15):e1-e90.

32. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH , et al. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. Circulation. 2005;112(12):e154-235.

33. STS Intermacs Database. STS Natural Database. The University of Alabama at Birmingham. Disponível em: https://www.uab.edu/medicine/ intermacs/.

34. Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, et al. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: a 10-year update. J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant. 2016;35(1):1-23.

35. Mancini D, Lietz K. Selection of cardiac transplantation candidates in 2010. Circulation. 2010;122(2):173-183.

36. Butler J, Khadim G, Paul KM, et al. Selection of patients for heart transplantation in the current era of heart failure therapy. J Am Coll Cardiol. 2004;43(5):787-793.

37. Kobashigawa J, ed. Clinical guide to heart transplantation. Springer International Publishing; 2017.

38. Cole RM, Kobashigawa JA. Desensitization strategies pre- and post-cardiac transplantation. Curr Treat Options Cardiovasc Med. 2016;18(2):8.

39. Kobashigawa J, Colvin M, Potena L, et al. The management of antibodies in heart transplantation: an ISHLT consensus document. J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant. 2018;37(5):537-547.

40. Costanzo MR, Dipchand A, Starling R, et al. The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant. 2010;29(8):914-956.

41. Kobashigawa J, Zuckermann A, Macdonald P, et al; Consensus Conference participants. Report from a consensus conference on primary graft dysfunction after cardiac transplantation. J Heart Lung Transplant. 2014;33(4):327-340.

42. McCartney SL, Patel C, Del Rio JM. Long-term outcomes and management of the heart transplant recipient. Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2017;31(2):237-248.

43. Kaul TK, Fields BL. Postoperative acute refractory right ventricular failure: incidence, pathogenesis, management and prognosis. Cardiovasc Surg. 2000;8(1):1-9.

44. Haddad F, Couture P, Tousignant C, Denault AY. The right ventricle in cardiac surgery, a perioperative perspective: II. Pathophysiology, clinical importance, and management. Anesth Analg. 2009;108(2):422-433.

45. Leeman M, Van Cutsem M, Vachiéry JL, Antoine M, Leclerc JL. Determinants of right ventricular failure after heart transplantation. Acta Cardiol. 1996;51(5):441-449.

46. Awad M, Czer LS, Hou M, et al. Early denervation and later reinnervation of the heart following cardiac transplantation: a review. J AmHeart Assoc. 2016;5(11).

47. Birati EY, Rame JE. Post-heart transplant complications. Crit Care Clin. 2014;30(3):629-637.

48. Kim HJ, Jung SH, Kim JJ, et al. Early postoperative complications after heart transplantation in adult recipients: Asan Medical Center experience. Korean J Thorac Cardiovasc Surg. 2013;46(6):426-432.

49. Chang DH, Kittleson MM, Kobashigawa JA. Immunosuppression following heart transplantation: prospects and challenges. Immunotherapy. 2014;6(2):181-194.

50. Kobashigawa JA, Patel JK, Kittleson MM, et al. The long-term outcome of treated sensitized patients who undergo heart transplantation. Clin Transplant. 2011; 25(1):E61-67.

51. Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-second official adult lung and heart-lung transplantation report–2015; focus theme: early graft failure. J Heart Lung Transplant. 2015;34(10):1244-1254.

52. Deng MC, Eisen HJ, Mehra MR, et al. Noninvasive discrimination of rejection in cardiac allograft recipients using gene expression profiling. AmJ Transplant. 2006;6(1):150-160.

53. Hullin R. Heart transplantation: current practice and outlook to the future. SwissMedWkly. 2014;144:w13977.

54. Stehlik J, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-seventh official adult heart transplant report–2010. J Heart Lung Transplant. 2010;29(10):1089-1193.

55. Ramzy D, Rao V, Brahm J, Miriuka S, Delgado D, Ross HJ. Cardiac allograft vasculopathy: a review. Can J Surg. 2005;48(4):319-327.

56. Schmauss D,Weis M. Cardiac allograft vasculopathy: recent developments. Circulation. 2008;117(16):2131-2141.

57. Andreassen AK, Andersson B, Gustafsson F, et al; SCHEDULE investigators. Everolimus initiation with early calcineurin inhibitor withdrawal in De Novo heart

transplant recipients: three-year results from the randomized SCHEDULE study. Am J Transplant. 2016;16(4):1238-1247.

58. Cisneros JM, Muñoz P, Torre-Cisneros J, et al. Pneumonia after heart transplantation: a multi-institutional study. Spanish Transplantation Infection Study Group. Clin Infect Dis. 1998;27(2):324-331.

59. Alba Ac, Bain E, Ng N, et al. Complications after heart transplantation: hope for the best, but prepare for the worst. Int J Transplant Res Med. 2016;2(2):1-11.

60. Lachance K, White M, de Denus S. Risk factors for chronic renal insufficiency following cardiac transplantation. Ann Transplant. 2015;20:576-587.

61. Andreassen AK, Andersson B, Gustafsson F, et al; SCHEDULE Investigators. Everolimus initiation and early calcineurin inhibitor withdrawal in heart transplant recipients: a randomized trial. AmJ Transplant. 2014;14(8):1828-1838.

62. Cohen A, Sambrook P, Shane E. Management of bone loss after organ transplantation. J BoneMiner Res. 2004;19(12):1919-1932.

63. Baraldo M, Gregoraci G, Livi U. Steroid-free and steroid withdrawal protocols in heart transplantation: the review of literature. Transpl Int. 2014;27(6):515-529.

64. Caforio AL, Tona F, Fortina AB, et al. Immune and nonimmune predictors of cardiac allograft vasculopathy onset and severity: multivariate risk factor analysis and role of immunosuppression. AmJ Transplant. 2004;4(6):962-970.

CAPÍTULO 37

ARTIGO DE REVISÃO

ANÁLISE INTEGRATIVA DA DOENÇA DE CHAGAS E DINÂMICA DO *TRYPANOSOMA CRUZI*

Autor Principal
Mariana Mendes Brandão

Coautores
Daniel Morelli Bufarah
Ludmilla de Melo Ribeiro
Thais Yanne Moreira Madeira
José Roberto Guidio
Rogerio Jorge Barbosa de Oliveira

Resumo A Doença de Chagas permanece como um dos desafios mais persistentes da saúde pública global, transcendendo sua origem rural na América Latina para se tornar uma condição emergente em centros urbanos e países não endêmicos devido aos fluxos migratórios. Causada pelo protozoário flagelado *Trypanosoma cruzi*, a patologia caracteriza-se por uma transição complexa entre uma fase aguda, marcada por elevada carga parasitária, e uma fase crônica, que pode se manifestar de forma indeterminada ou evoluir para graves danos viscerais. O comprometimento cardíaco representa a face mais letal da doença, resultando em uma miocardite fibrosante crônica que culmina em insuficiência cardíaca, arritmias complexas e eventos tromboembólicos. A biologia do parasita envolve um ciclo evolutivo distinto entre hospedeiros vertebrados e invertebrados, utilizando mecanismos sofisticados de evasão imunológica, como a indução de anergia e a estimulação policlonal inespecífica de linfócitos, que garantem a persistência da infecção por décadas. As evidências clínicas atuais sugerem que a progressão da lesão tecidual é influenciada por uma tríade de fatores que inclui a carga parasitária residual, a variabilidade genética das cepas e a resposta inflamatória exacerbada do hospedeiro, possivelmente mediada por processos de autoimunidade e denervação autonômica. O diagnóstico exige uma abordagem estratificada, priorizando métodos diretos na fase inicial e ensaios sorológicos combinados na fase crônica. Embora a terapia antiparasitária com benznidazol e nifurtimox apresente eficácia consolidada em crianças e casos agudos, o manejo da forma cardíaca estabelecida foca na mitigação de danos estruturais. O futuro do controle desta antropozoonose depende da integração de políticas de vigilância vetorial, triagem sistemática em bancos de sangue e o desenvolvimento de regimes terapêuticos mais toleráveis, visando interromper a história natural de uma doença que, milênios após seus primeiros registros em múmias pré-colombianas, ainda impõe um pesado ônus socioeconômico e humano.

Palavras-chave: Doença de Chagas. Trypanosoma cruzi. Cardiomiopatia. Parasitismo cardíaco. Complicações cardíacas

1. PERSPECTIVA HISTÓRICA E A CONSTRUÇÃO DO CONHECIMENTO CIENTÍFICO

A história da Doença de Chagas (DC) constitui um episódio singular na medicina tropical, representando um dos raros momentos em que um único pesquisador foi capaz de descrever o ciclo completo de uma nova entidade mórbida. Carlos Ribeiro Justiniano Chagas, em 1909, identificou não apenas o agente etiológico, o *Trypanosoma cruzi*, mas também o vetor triatomíneo, os hospedeiros reservatórios e as manifestações clínicas primárias da infecção. O primeiro caso clínico descrito, a criança Berenice, simboliza a natureza crônica da patologia: embora infectada aos dois anos de idade com manifestações agudas típicas, ela permaneceu assintomática por décadas, falecendo apenas aos 73 anos por causas não relacionadas à tripanossomíase.

A evolução do conhecimento sobre a DC pode ser segmentada em três períodos distintos que refletem a legitimação científica e social da doença. O intervalo inicial, entre 1909 e 1934, foi marcado pelo esforço de Carlos Chagas em estabelecer a doença como um fato científico, enfrentando oposição política e acadêmica que retardou o reconhecimento da patologia em comitês internacionais, como o Nobel. O segundo período, estendendo-se até 1960, consolidou a compreensão do caráter endêmico e das formas crônicas da infecção, com contribuições fundamentais de pesquisadores como Mazza e Romaña. A fase atual, por sua vez, enfrenta o desafio de controlar a transmissão em um mundo globalizado, onde a migração transforma a DC em uma preocupação de saúde em nações como Estados Unidos, Espanha e Japão.

A antiguidade da relação entre o parasita e as populações humanas na América Latina é evidenciada por estudos paleoparasitológicos que identificaram o DNA do *T. cruzi* em múmias chilenas e peruanas datadas de mais de 7.000 anos a.C. Esse achado demonstra que a doença não é um subproduto da colonização europeia, mas uma condição pré-colombiana profundamente enraizada na região.

2. TAXONOMIA E CICLO BIOLÓGICO DO *TRYPANOSOMA CRUZI*

O agente causal da tripanossomíase americana é um protozoário flagelado pertencente à ordem Kinetoplastida, caracterizado por sua capacidade de infectar uma vasta gama de linhagens celulares humanas, incluindo fibroblastos, macrófagos e miócitos. O parasita exibe um pleomorfismo necessário para sua adaptação aos diferentes ambientes que habita durante seu ciclo de vida.

As formas evolutivas do parasita apresentam especializações funcionais específicas:

- **Amastigotas –** constituem a forma proliferativa intracelular em hospedeiros vertebrados, desprovidas de flagelo externo visível, responsáveis pela destruição progressiva dos tecidos.

- **Epimastigotas –** representam a forma de multiplicação encontrada no trato digestivo do inseto vetor.
- **Tripomastigotas –** são as formas infectantes, dotadas de alta mobilidade, encontradas tanto no sangue circulante do hospedeiro vertebrado quanto nas dejeções do vetor invertebrado.

A transmissão ocorre primordialmente por meio de insetos hematófagos da subfamília Triatominae, popularmente conhecidos como barbeiros. A distribuição geográfica desses vetores determina as áreas de endemicidade, com espécies como o *Triatoma infestans* prevalecendo no Cone Sul, enquanto o *Rhodnius prolixus* é o principal responsável pela transmissão no norte da América do Sul e América Central. A Tabela 1 detalha as principais espécies de vetores e sua relevância epidemiológica regional.

Tabela 1 – Distribuição geográfica e relevância dos principais vetores triatomíneos

Espécie de Vetor	Região de Prevalência Primária	Impacto Epidemiológico
Triatoma infestans	Argentina, Bolívia, Brasil, Chile, Paraguai e Peru.	Principal vetor histórico do Cone Sul; foco de programas de erradicação.
Rhodnius prolixus	Colômbia, Venezuela e América Central.	Adaptado a ambientes domésticos e silvestres em áreas tropicais.
Triatoma dimidiata	Equador e América Central.	Vetor versátil com ampla distribuição em diversos nichos ecológicos.
Rhodnius pallescens	Panamá.	Importante no ciclo de transmissão em áreas de florestas tropicais.
Triatoma gerstaeckeri	Sul dos Estados Unidos (Texas e Louisiana).	Representa o risco de transmissão autóctone em solo norte-americano.

3. DINÂMICA DAS ROTAS DE TRANSMISSÃO E MUDANÇAS EPIDEMIOLÓGICAS

Embora a via vetorial clássica, por meio do contato com fezes contaminadas após a picada do inseto, seja a mais significativa do ponto de vista histórico e socioeconômico, outras rotas emergiram como desafios críticos para o controle da doença. A transmissão transfusional e por transplante de órgãos tornou-se uma

preocupação crescente em áreas não endêmicas, exigindo triagens rigorosas em bancos de sangue para evitar o contágio iatrogênico.

A via congênita também desempenha um papel fundamental na manutenção da doença em ambientes urbanos. Estima-se que cerca de 5% das crianças nascidas de mães infectadas na América Latina contraiam o parasita durante a gestação ou o parto, um processo influenciado tanto pela genética do parasita quanto pela resposta imune materna. Adicionalmente, a via oral, frequentemente associada ao consumo de alimentos contaminados por triatomíneos ou suas dejeções (como o caldo de cana ou o açaí), tem provocado surtos agudos de alta letalidade em regiões onde o controle vetorial intradomiciliar já havia sido estabelecido.

4. PREVALÊNCIA E O IMPACTO DA DINÂMICA MIGRATÓRIA

A distribuição da infecção pelo *T. cruzi* apresenta um perfil heterogêneo, fortemente condicionado pela presença do vetor nas Américas, estendendo-se desde o sul dos Estados Unidos até as regiões austrais da Argentina e do Chile. Atualmente, estima-se que cerca de 75 milhões de pessoas estejam sob risco de contrair a enfermidade em todo o mundo, com 60 milhões concentradas apenas na América Latina. O número de casos registrados na região alcança a marca de 6 milhões, resultando em uma mortalidade anual que oscila entre 12 mil e 20 mil indivíduos.

Embora Argentina e Brasil detenham os maiores números absolutos de infectados, áreas específicas como o Chaco boliviano são consideradas hiperendêmicas, com taxas de novas infecções anuais próximas a 4% e uma soropositividade que atinge quase a totalidade da população acima dos 30 anos. Essa realidade impõe que todos os países latino-americanos sejam monitorados com rigor, uma vez que o risco individual não pode ser dissociado do contexto geográfico de origem.

4.1 A globalização da enfermidade em áreas não endêmicas

Nas últimas décadas, a Doença de Chagas (DC) deixou de ser uma exclusividade das áreas rurais americanas para se tornar uma condição globalizada, impulsionada pelos fluxos migratórios internacionais. Adultos assintomáticos na fase crônica, ao se deslocarem para países como Estados Unidos, Espanha ou Japão, podem transmitir o parasita por vias não vetoriais, como a transfusão de sangue ou a via congênita. Estima-se que existam mais de 300.000 infectados nos Estados Unidos e entre 80.000 a 120.000 na Europa.

O grande obstáculo nesses novos cenários é o subdiagnóstico massivo. Estudos indicam que até 96% dos casos na Europa não são identificados, o que decorre da falta de sensibilização dos sistemas de saúde e de barreiras sociais que impedem os migrantes de buscar assistência. A Tabela 2 organiza os dados sobre a prevalência e os desafios diagnósticos em diferentes regiões.

Tabela 2 – Panorama epidemiológico global e barreiras ao diagnóstico da DC

Região Geográfica	População em Risco / Casos Estimados	Principais Rotas de Transmissão Locais	Desafios Clínicos e Sociais
América Latina (Endêmica)	60 milhões em risco / 6 milhões de casos.	Vetorial (clássica), oral e congênita.	Controle de vetores e manejo de complicações crônicas.
Estados Unidos	> 300.000 casos crônicos.	Transfusional, congênita e vetorial residual no sul.	Identificação de grupos de risco em áreas urbanas.
Europa (Espanha, Reino Unido)	80.000 a 120.000 casos.	Congênita e transfusional.	Subdiagnóstico elevado (até 96%) e medo de status imigratório.
Pacífico Ocidental (Japão, Austrália)	~ 6.000 casos combinados.	Transfusional e congênita.	Baixa percepção da doença por profissionais de saúde.

5. FISIOPATOLOGIA MOLECULAR E EVASÃO IMUNOLÓGICA

A patogênese da Doença de Chagas é marcada por uma interação hostil entre o *T. cruzi* e o sistema imune do hospedeiro. Na fase inicial, o parasita utiliza fatores de virulência para inibir a resposta imunitária, promovendo a deleção de linfócitos T e uma estimulação policlonal de linfócitos B que resulta na secreção de anticorpos ineficazes e de baixa afinidade. Esse mecanismo de anergia induzida permite que a infecção persista e progrida para a cronicidade.

A transição da fase assintomática para a sintomática é um processo complexo, influenciado pela carga parasitária, pelo tempo de exposição e pela variabilidade genética tanto do parasita quanto do hospedeiro. Três teorias principais tentam explicar a destruição tecidual crônica:

1. **Persistência do parasita –** a replicação contínua de amastigotas causa a ruptura mecânica das células e libera resíduos que atraem infiltrados inflamatórios.

2. **Teoria neurogênica –** postula que a perda de neurônios autonômicos decorre de neurotoxinas liberadas por ninhos de parasitas distantes.
3. **Teoria autoimune –** sugere que a resposta imune contra o parasita acaba por atacar miocárdios saudáveis devido à semelhança antigênica.

6. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS: DA FASE AGUDA AO SILÊNCIO CRÔNICO

A progressão clínica da tripanossomíase é dividida em fases com apresentações distintas. A fase aguda, com duração de dois a quatro meses, é frequentemente assintomática (95% dos casos), o que dificulta o tratamento precoce. Nos casos sintomáticos, os sinais dependem da via de inoculação e da resposta sistêmica.

6.1 Sinais de inoculação e comprometimento sistêmico

Quando a infecção ocorre por via vetorial, podem surgir sinais patognomônicos como o Sinal de Romaña, caracterizado por um edema bipalpebral unilateral indolor e arroxeado, ou o Chagoma de inoculação, um nódulo subcutâneo eritematoso e endurecido. Sistemicamente, o paciente pode apresentar febre, hepatoesplenomegalia e miocardite, que se manifesta eletrocardiograficamente por taquicardia, prolongamento do intervalo PR ou bloqueios de ramo.

Em situações especiais, como na transmissão congênita, a maioria dos recém-nascidos é assintomática (70-80%), mas casos graves podem apresentar prematuridade, icterícia, anemia e meningoencefalite. A Tabela 3 resume as principais manifestações da fase inicial da doença.

Tabela 3 – Manifestações clínicas da fase aguda e formas especiais da DC

Categoria de Manifestação	Descrição Técnica dos Sinais e Sintomas	Alterações Diagnósticas Comuns
Sinais de Localização	Sinal de Romaña (edema periocular) ou Chagoma (nódulo endurecido).	Presença de linfonodos satélites aumentados.
Manifestações Sistêmicas	Febre persistente, astenia, mialgia e hepatoesplenomegalia.	Taquicardia sinusal e alterações na onda T.
Comprometimento Cardíaco	Miocardite aguda, derrame pericárdico ou insuficiência cardíaca.	Baixa voltagem do QRS e prolongamento do intervalo QT.

Categoria de Manifestação	Descrição Técnica dos Sinais e Sintomas	Alterações Diagnósticas Comuns
DC Congênita	Prematuridade, baixo peso, edema e dificuldade respiratória.	Calcificações cerebrais e anemia grave.
Imunossupressão (HIV/AIDS)	Meningoencefalite necrotizante e dermatoses polimorfas.	Abscessos cerebrais visíveis em tomografia.

6.2 A forma crônica indeterminada

Após a fase aguda, o indivíduo entra em uma fase crônica que, em aproximadamente 60% a 70% dos casos, permanece na forma indeterminada. Esta condição é definida pela ausência de sintomas clínicos e resultados normais em exames de imagem e eletrocardiograma, apesar da sorologia positiva para *T. cruzi*. Este estágio pode perdurar por toda a vida do paciente, mas cerca de 30% a 40% dos infectados evoluirão, após décadas, para as formas cardíaca ou digestiva graves.

7. CARDIOMIOPATIA CHAGÁSICA CRÔNICA (CCC): RESTRUTURAÇÃO MIOCÁRDICA E ARRITMOGÊNESE

A cardiomiopatia chagásica crônica representa a manifestação clínica mais severa e letal da Doença de Chagas, incidindo em uma parcela que varia de 10% a 30% dos indivíduos infectados. Esta condição constitui a principal causa de óbito relacionada à patologia, apresentando um perfil de mortalidade alarmante: a morte súbita cardíaca responde por 55% a 63% dos eventos fatais, seguida pela insuficiência cardíaca progressiva (20% a 25%) e pelas complicações tromboembólicas (10% a 15%).

A patogênese da lesão cardíaca na fase crônica fundamenta-se em uma miocardite fibrosante persistente. O parasita, ao invadir as células miocárdicas, deflagra uma resposta inflamatória crônica que resulta em danos progressivos e irreversíveis ao tecido muscular cardíaco. Esse processo culmina em profundas alterações estruturais, incluindo a dilatação ventricular, disfunções sistólica e diastólica severas, e a formação de microaneurismas apicais, característicos do ventrículo esquerdo no paciente chagásico.

A destruição do sistema de condução elétrica do coração é outro elemento central da CCC. O processo inflamatório e a fibrose subsequente atingem o nó sinusal e o sistema His-Purkinje, resultando em uma ampla gama de distúrbios eletrofisiológicos. As arritmias são frequentes e complexas, abrangendo desde bradicardias e taquicardias sinusais até fibrilação atrial, *flutter* atrial e taquicardia

ventricular. Bloqueios atrioventriculares, bloqueio de ramo direito e bloqueio fascicular anterior esquerdo são achados comuns que sinalizam a deterioração do sistema de excitação cardíaco.

Clinicamente, os pacientes apresentam um quadro de insuficiência cardíaca que se manifesta por dispneia em 42% dos casos, dor precordial em igual proporção, além de palpitações (31%), síncope (27%) e episódios de desmaio (24%). A estase sanguínea nas cavidades dilatadas favorece a formação de trombos intracavitários, que podem se desprender e ocasionar fenômenos tromboembólicos, como a embolia pulmonar e o acidente vascular cerebral. A Tabela 4 mostra as principais complicações e achados clínicos associados à fase determinada cardíaca.

Tabela 4 – Complicações e manifestações da cardiomiopatia chagásica crônica (CCC)

Categoria de Impacto	**Manifestações Clínicas e Estruturais**	**Estatísticas e Gravidade**
Mecanismo de Morte	Morte súbita, insuficiência cardíaca progressiva e eventos tromboembólicos.	Morte súbita é a causa em até 63% dos óbitos.
Alterações Estruturais	Dilatação ventricular, fibrose miocárdica e microaneurismas apicais.	Presença de trombos intracavitários com risco de embolia.
Distúrbios de Condução	Bloqueio de ramo direito, bloqueio fascicular e bloqueios atrioventriculares.	Frequente associação com bradiarritmias severas.
Arritmias Ventriculares	Taquicardia ventricular e contrações ventriculares prematuras.	Risco elevado de fibrilação ventricular e síncope.
Sintomatologia	Dispneia, dor precordial, palpitações e síncope.	Dispneia e dor precordial ocorrem em 42% dos sintomáticos.

8. MANIFESTAÇÕES DIGESTIVAS E DENERVAÇÃO AUTONÔMICA

O comprometimento do trato gastrointestinal na fase crônica determinada resulta primordialmente da denervação parassimpática intramural. A destruição dos

plexos nervosos autonômicos pelo processo inflamatório e pela persistência parasitária leva a uma perda da coordenação motora e da capacidade contrátil da musculatura lisa. Embora menos frequentes que a doença cardíaca, as formas digestivas impõem uma morbidade significativa e podem coexistir com o dano miocárdico.

O megaesôfago chagásico caracteriza-se pela hipertrofia das camadas musculares seguida de dilatação e alongamento progressivo do órgão. Os pacientes relatam disfagia progressiva, odinofagia, regurgitação, pirose e dor retroesternal. Em exames físicos, pode-se observar hiperemia orofaríngea secundária ao refluxo gastroesofágico crônico.

No megacólon, a disfunção motora resulta em dilatação do cólon e prejuízo nos processos de absorção e secreção. A constipação progressiva é o sintoma cardinal, podendo evoluir para a formação de fecalomas volumosos, vólvulos e, em casos graves, obstrução intestinal com isquemia tecidual. O exame clínico frequentemente revela distensão abdominal e timpanismo, com a palpação de massas fecais na fossa ilíaca esquerda. Além desses órgãos, a denervação pode afetar o estômago, duodeno, jejuno e até a bexiga, resultando em diversos graus de visceromegalias.

9. PROPEDÊUTICA E DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

O diagnóstico da Doença de Chagas fundamenta-se na integração de dados epidemiológicos, manifestações clínicas e resultados de exames laboratoriais específicos, que variam conforme a fase da infecção. Na fase aguda, a prioridade reside na detecção direta do parasita ou de seu material genético, dada a alta parasitemia característica deste estágio.

9.1 Diagnóstico na fase aguda: métodos parasitológicos e moleculares

Os métodos parasitológicos diretos são a escolha primária, permitindo a visualização dos tripomastigotas móveis no sangue. Entre as técnicas disponíveis, destacam-se:

- **Exame de amostras frescas e esfregaço –** permitem a busca rápida por parasitas e a identificação de sua morfologia.
- **Teste de *micro-strout* e concentração de strout –** utilizam a centrifugação para concentrar a fração leucocitária ou o sedimento, aumentando a sensibilidade para a detecção, sendo cruciais na triagem da DC congênita.
- **Métodos moleculares (PCR) –** a reação em cadeia da polimerase é empregada para amplificar segmentos de DNA do *T. cruzi*, sendo especialmente útil em casos de transmissão por transplante, exposição ocupacional ou em pacientes imunocomprometidos.

A Tabela 5 organiza os métodos diagnósticos adequados para a fase inicial da doença.

Tabela 5 – Métodos de diagnóstico laboratorial na fase aguda da DC

Método Diagnóstico	Fundamento Técnico	Aplicação Clínica Preferencial
Exame a Fresco / Esfregaço	Visualização direta de tripomastigotas ao microscópio.	Diagnóstico rápido em locais com recursos mínimos.
Filme Espesso	Concentração e coloração de gota de sangue.	Escolha em áreas de coendemicidade com malária.
Micro-Strout	Centrifugação para análise da fração leucocitária.	Detecção precoce de transmissão congênita.
Hemocultura / Xenodiagnóstico	Multiplicação do parasita em meio de cultura ou vetor.	Métodos indiretos para aumentar a carga parasitária.
PCR (Qualitativa / Quantitativa)	Amplificação de segmentos de DNA do *T. cruzi*.	Casos de imunossupressão e transmissão congênita precoce.

9.2 Diagnóstico na fase crônica: sorologia e imagem

Na fase crônica, a parasitemia é baixa e flutuante, tornando os métodos diretos ineficazes. O diagnóstico baseia-se na detecção de anticorpos específicos da classe IgG anti-*T. cruzi*. Para a confirmação, as normas técnicas exigem a positividade em pelo menos dois métodos sorológicos com princípios distintos, como o ELISA e a imunofluorescência indireta (IFI). Caso os resultados sejam incongruentes, um terceiro teste deve ser realizado.

A avaliação de órgãos-alvo é complementar e essencial na fase determinada. A radiografia de tórax e o ecocardiograma permitem identificar a cardiomegalia e alterações na fração de ejeção, enquanto a ressonância magnética cardíaca fornece detalhes sobre a extensão da fibrose e anormalidades estruturais. Para o trato digestivo, o enema opaco e a manometria esofágica são fundamentais para o estadiamento das visceromegalias. A Tabela 6 resume as principais técnicas sorológicas utilizadas para o diagnóstico crônico.

Tabela 6 – Métodos de diagnóstico sorológico na fase crônica da DC

Técnica Sorológica	Sensibilidade e Especificidade	Critérios de Positividade
ELISA	Sensibilidade e especificidade de 94% a 100%.	Títulos iguais ou superiores ao dobro do ponto de corte.
IFI (Imunofluorescência)	Sensibilidade e especificidade de aprox. 98%.	Títulos maiores ou iguais a 1:32; risco de reatividade cruzada.
IHA (Hemaglutinação)	Sensibilidade de 88% a 99%.	Dependente do ponto de corte específico do kit.
Western Blot	Sensibilidade e especificidade próximas a 100%.	Utilizado para detectar anticorpos separados por eletroforese.

10. ABORDAGEM CLÍNICA E ESTADIAMENTO DO PACIENTE

O cuidado integral ao paciente com Doença de Chagas (DC) exige, primordialmente, a definição precisa do estágio da infecção, classificando-a como forma indeterminada ou determinada. Na ausência de sintomas clínicos ou evidências radiológicas e eletrocardiográficas de dano visceral, o paciente é diagnosticado com a forma indeterminada. Para garantir essa designação com segurança, é obrigatória a realização de um eletrocardiograma (ECG) de repouso com 12 derivações, radiografia de tórax e ecocardiografia, visando a detecção precoce de defeitos de condução ou cardiomiopatia dilatada.

Pacientes assintomáticos devem ser integrados a um programa de revisão clínica anual. Esse acompanhamento inclui a repetição do ECG e, se disponível, a realização de PCR para *T. cruzi*, com o objetivo de identificar precocemente a transição para a forma determinada ou o ressurgimento de DNA circulante, o que indicaria a necessidade de intervenção antiparasitária. A investigação do trato gastrointestinal e a monitorização por Holter de 24 horas são, em geral, reservadas para indivíduos que relatam sintomas específicos.

11. MANEJO DAS COMPLICAÇÕES EM ÓRGÃOS-ALVO

Uma vez estabelecida a forma determinada da doença, o tratamento foca na mitigação dos danos estruturais e funcionais, seguindo protocolos similares aos de outras cardiomiopatias e distúrbios digestivos, embora a natureza progressiva da DC exija vigilância constante.

11.1 Tratamento da cardiopatia e distúrbios de condução

O manejo da cardiopatia chagásica envolve o controle de arritmias, defeitos de condução e fenômenos tromboembólicos. A terapia farmacológica é direcionada para a insuficiência cardíaca e o controle do ritmo, visando melhorar o prognóstico e a qualidade de vida. Em estágios avançados de insuficiência cardíaca intratável, o transplante cardíaco surge como a única opção viável.

11.2 Intervenções nas formas digestivas (megaesôfago e megacólon)

As alterações digestivas são irreversíveis, e o objetivo terapêutico é o alívio dos sintomas. Para o megaesôfago, busca-se reduzir a pressão do esfíncter esofágico inferior, utilizando fármacos como nitratos ou nifedipina, ou procedimentos como a dilatação endoscópica por balão e a miotomia de Heller. No caso do megacólon, a gestão baseia-se em mudanças comportamentais, uso de laxantes e enemas. Complicações como vólvulos ou desnutrição grave podem exigir intervenções cirúrgicas, como a ressecção do cólon sigmoide. A Tabela 7 sistematiza os protocolos de acompanhamento e intervenção conforme o estadiamento clínico.

Tabela 7 – Protocolos de manejo clínico conforme o estadiamento da DC

Estágio Clínico	Exames e Monitoramento de Rotina	Objetivos da Intervenção
Forma Indeterminada	ECG anual, Radiografia de tórax e Ecocardiografia inicial.	Detecção precoce de evolução para forma determinada.
Cardiopatia Crônica	Holter 24h, ECG, Ecocardiograma e sorologia.	Controle de insuficiência cardíaca e arritmias; prevenção de trombos.
Megaesôfago	Manometria esofágica, Imagem e Endocospia (se sintomático).	Redução da pressão do esfíncter e melhora da deglutição.

Estágio Clínico	Exames e Monitoramento de Rotina	Objetivos da Intervenção
Megacólon	Enema opaco e Colonoscopia (se sintomático).	Regulação do hábito intestinal e prevenção de obstruções/vólvulos.

12. FARMACOTERAPIA ANTIPARASITÁRIA: AGENTES E INDICAÇÕES

O tratamento etiológico da Doença de Chagas baseia-se no uso de dois agentes principais: o benznidazol e o nifurtimox. Atualmente, o benznidazol é o fármaco de acesso mais simples, embora ambos apresentem eficácia e perfis de tolerabilidade comparáveis. A Tabela 8 detalha as características e os efeitos adversos associados a essas terapias.

Tabela 8 – Perfil comparativo dos fármacos antiparasitários para DC

Agente Farmacológico	Mecanismo de Uso e Duração	Reações Adversas Comuns
Benznidazol	Terapia convencional de 60 a 90 dias (estuda-se o uso por 14 dias).	Reações de hipersensibilidade, erupção cutânea e febre.
Nifurtimox	Utilizado como alternativa ao benznidazol.	Náuseas, vômitos e distúrbios neurológicos significativos.

12.1 Grupos recomendados para tratamento

A indicação da terapia antiparasitária é consensual e obrigatória para os seguintes grupos:

- Lactentes e crianças com infecção congênita.
- Indivíduos na fase aguda da infecção, independentemente da via de transmissão.
- Meninas e mulheres em idade fértil (não gestantes), com o intuito de prevenir a transmissão vertical em futuras gravidezes.

Para pacientes na fase indeterminada, o tratamento também é recomendado, sendo particularmente benéfico para aqueles com risco de reativação da doença, como transplantados ou portadores de HIV sob imunossupressão. Em adultos com cardiopatia estabelecida, o uso do benznidazol demonstrou capacidade de

eliminar o DNA circulante do parasita, porém, em casos de doença cardíaca avançada, essa depuração parasitológica não se traduziu em redução da mortalidade ou interrupção da progressão clínica.

13. PREVENÇÃO E VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA

A redução da incidência da Doença de Chagas e de suas complicações cardíacas depende de uma abordagem multifacetada que combine o controle de transmissão e a conscientização comunitária.

- **Controle vetorial –** o combate sistemático aos insetos transmissores é essencial para interromper a via clássica de infecção.
- **Segurança transfusional e de transplantes –** a triagem sistemática de doadores de sangue e órgãos para anticorpos anti-*T. cruzi* é uma barreira crítica contra a transmissão iatrogênica.
- **Prevenção da transmissão vertical –** o diagnóstico e tratamento de mulheres em idade fértil e o monitoramento de recém-nascidos de mães infectadas são fundamentais.
- **Educação e moradia –** a melhoria da qualidade das moradias rurais, evitando materiais que favoreçam o abrigo de triatomíneos, e o fortalecimento de programas de monitoramento que envolvam a comunidade são estratégias de longo prazo indispensáveis.

REFERÊNCIAIS

1. Schofield CJ, Jannin J, Salvatella R. The future of Chagas disease control. Trends Parasitol. 2006;22:583–8.
2. Engels D, Savioli L. Reconsidering the underestimated burden caused by neglected tropical diseases. Trends Parasitol. 2006;22:363–6.
3. World Health Organization. Chagas disease in Latin America: an epidemiological update based on 2010 estimates. Wkly Epidemiol Rec. 2015;90:33–44.
4. Pan American Health Organization. Disponível em: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=5856&Itemid=41506&lang=en.
5. Pan American Health Organization. Neglected Infectious Diseases in the Americas: Success Stories and Innovation to Reach the Neediest. Pan American Health Organization; 2016.
6. Prata A. Clinical and epidemiological aspects of Chagas disease. Lancet Infect Dis. 2001;1:92–100.
7. Vago AR, Andrade LO, Leite AA, d'Ávila Reis D, Macedo AM, Adad SJ, et al. Genetic characterization of Trypanosoma cruzi directly from tissues of patients with chronic chagas disease: differential distribution of genetic types into diverse organs. Am J Pathol. 2000;156:1805–9.

8. Marin-neto JA, Simões MV, Sarabanda ÁVL. Chagas' heart disease. 1999;72:247–63.
9. Bonney KM. Chagas disease in the 21st century: a public health success or an emerging threat? Parasite. 2014;21:11.
10. Lee BY, Bacon KM, Bottazzi ME, Hotez PJ. Global economic burden of Chagas disease: a computational simulation model. Lancet Infect Dis. 2013;13:342–8.
11. Abuhab A, Trindade E, Aulicino GB, Fujii S, Bocchi EA, Bacal F. Chagas' cardiomyopathy: the economic burden of an expensive and neglected disease. Int J Cardiol. 2013;168:2375–80.
12. Chagas C. Nova tripanozomiaze humana: estudos sobre a morfolojia e o ciclo evolutivo do Schizotrypanum cruzi n. gen, n sp, ajente etiolojico de nova entidade morbida do homem. Mem Inst Oswaldo Cruz. 1909;1:159–218.
13. Kropf SP, Sá MR. The discovery of Trypanosoma cruzi and Chagas disease (1908-1909): tropical medicine in Brazil. História Ciências Saúde Manguinhos. 2009;16:13–34.
14. Coutinho M, Freire O, Dias JCP. The noble enigma: chagas' nominations for the nobel prize. Mem Do Instit Oswaldo Cruz. 1999;94:123–9.
15. Katz N. The brazilian bibliography on chagas disease: some considerations. Rev Patol Trop. 2016;45:327–36. Disponível em: https://revistas.ufg.br/iptsp/article/view/43507
16. Bestetti RB. The non-award of the nobel prize of 1921 to carlos chagas: a tragic mistake. J Infect Dis Ther. 2015;3:3–4.
17. Bestetti RB, Couto LB, Cardinalli-Neto A. When a misperception favors a tragedy: Carlos Chagas and the Nobel Prize of 1921. Int J Cardiol. 2013;169:327–30.
18. Segovia JC. Un caso de trypanosomiasis. Arch Hosp Rosales En San Salvador. 1913;8:249–54.
19. Ayulo VM, Herrer A. Estudios sobre trypanosomiasis americana en el Perú: I. Observaciones en el departamento de Arequipa. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 1944;3:96–117.
20. Tejera E. La trypanosomose americaine ou maladie de Chagas au Venezuela. Bull Soc Pathol Exot. 1919;12:509–13.
21. de Araujo-Jorge TC, Telleria J, Rios-Dalenz J. History of the discovery of American Trypanosomiasis (Chagas disease). In: Telleira J, Tibayrenc M, editors. American Trypanosomiasis (First Edition). Amsterdam: Elsevier Inc; 2010.
22. León Gómez A, Flores Fiállos A, Reyes Quesada L. Bonilla M, Poujol ER, Gómez C. La Enfermad de Chagas en Honduras. Rev Med Hondureña. 1960;28:78–83.
23. Gasic G, Bertin V. Epidemiologia de la enfermedad de chagas en Chile. Rev Chil Pediatr. 1940;11:561–84.
24. Mazzotti L. Dos casos de enfermedad de Chagas en el estado de Oaxaca. Gac Med Mex. 1940;70:417–20.
25. Mazza S. Consideraciones sobre la enfermedad de Chagas en Bolivia. Prensa Med Arg. 1942;29:51.
26. Serpa Flórez F. Historia de la Tripanosomiasis Americana en Colombia. Rev Med. 2000;22:75–7.
27. Mazza S. La enfermedad de chagas em la republica Argentina. Mem Inst Oswaldo Cruz. 1949;47:273–88.

28. Aufderheide AC, Salo W, Madden M, Streitz J, Buikstra J, Guhl F, et al. A 9,000-year record of Chagas' disease. Proc Natl Acad Sci USA. 2004;101:2034–9.
29. Araújo A, Jansen AM, Reinhard K, Ferreira LF. Paleoparasitology of Chagas disease–a review. Mem Do Inst Oswaldo Cruz. 2009;104: 9–16.
30. Guhl F, Jaramillo C, Yockteng R, Vallejo GA, Caárdenas-Arroyo F. Trypanosoma cruzi DNA in human mummies. Lancet. 1997;349:1370.
31. Lannes-Vieira J, de Araújo-Jorge TC, de Nazaré Correia Soeiro M, Gadelha P, Corrêa-Oliveira R. The centennial of the discovery of Chagas disease: Facing the current challenges. PLoS Neglect Trop Dis. 2010;4:4–7.
32. Levine ND, Corliss JO, Cox FEG, Deroux G, Grain J, Honigberg BM, et al. A newly revised classification of the protozoa. J Protozool. 1980;27:37–58.
33. Lieke T, Steeg C, Graefe SEB, Fleischer B, Jacobs T. Interaction of natural killer cells with Trypanosoma cruzi-infected fibroblasts. Clin Exp Immunol. 2006;145:357–64.
34. Rassi A, Marin-Neto JA. Chagas disease. Lancet. 2010;375:1388–402.
35. Coura JR. Chagas disease: control, elimination and eradication. Is it possible? Mem Instit Oswaldo Cruz. 2013;108:962–7.
36. Gourbière S, Dorn P, Tripet F, Dumonteil E. Genetics and evolution of triatomines: fromphylogeny to vector control. Heredity. 2012;108:190–202.
37. Schofield CJ, Galvão C. Classification, evolution, and species groups within the Triatominae. Acta Tropica. 2009;110:88–100.
38. Garcia MN, O'Day S, Fisher-Hoch S, Gorchakov R, Patino R, Feria Arroyo TP, et al. One health interactions of chagas disease vectors, canid hosts, and human residents along the Texas-Mexico Border. PLoS Negl Trop Dis. 2016;10:1–10.
39. Briceño-León R, Galván JM. The social determinants of Chagas disease and the transformations of Latin America. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2007;102:109–12.
40. Pérez-Molina JA, Molina I. Chagas disease. Lancet. 2017;391:82–94.
41. Dias J, Silveira A, Schofield C. The impact of chagas disease control in Latin America - a review. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2002;97:603–12.
42. Coura JR, Viñas PA, Junqueira ACV. Ecoepidemiology, Short history and control of chagas disease in the endemic countries and the new challenge for non-endemic countries. Memorias Inst Oswaldo Cruz. 2014;109:856–62.
43. Carlier Y, Truyens C. Maternal-Fetal Transmission of Trypanosoma cruzi. American Trypanosomiasis Chagas Disease: One Hundred Years of Research: Second Edition, First Edition. Elsevier Inc; 2017.
44. Kun H, Moore A, Mascola L, Steurer F, Lawrence G, Kubak B, et al. Transmission of Trypanosoma cruzi by heart transplantation. Clin Infect Dis. 2009;48:1534–40.
45. Fiorelli AI, Santos RHB, Oliveira JL, Lourenço-Filho DD, Dias RR, Oliveira AS, et al. Heart transplantation in 107 cases of Chagas' disease. Transpl Proc. 2011;43:220–4.
46. Howard EJ, Xiong X, Carlier Y, Sosa-Estani S, Buekens P. Frequency of the congenital transmission of Trypanosoma cruzi: a systematic review and metaanalysis. BJOG. 2014;121:22–33.
47. Brumpt E. Precis de parasitologie. J Parasitol. 1928;14:277.
48. Dias E. Estudos sobre o Schizotrypanum cruzi. Rio de Janeiro: Universidade de Rio de Janeiro; 1933.

49. Mayer H. Infeccion experimental con Trypanosoma cruzi por via digestiva. An Inst Med Region. 1961;5:43–8.
50. Shikanai-YasudaMA, CarvalhoNB. Oral transmission of chagas disease. Clin Infect Dis. 2012;54:845–52.
51. Silva NN, Clausell DT, Núbilos H,Mello AL, Ossanai J, Rapone T, et al. Surto epidêmico dc doença de Chagas com provável contaminação oral. Rev Inst Med Trop. 1968;10:265–76.
52. Shaw J, Lainson R, Fraiha H. Considerações sobre a epidemiologia dos primeiros casos autóctones de doença de Chagas registrados em Belém, Pará, Brasil. Rev Saude Publica. 1969;3:153–7.
53. Hontebeyrie M, Brenière SF, Aznar C. Other forms of transmission. In: American Trypanosomiasis, Chagas Disease, One Hundred Years of Research. 1st ed. 2010. p. 583–97.
54. Browne AJ, Guerra CA, Alves RV, et al. The contemporary distribution of Trypanosoma cruzi infection in humans, alternative hosts and vectors. Sci Data. 2017;4:170071.
55. Samuels AM, Clark EH, Galdos-Cardenas G, et al. Epidemiology of and impact of insecticide spraying on Chagas disease in communities in the Bolivian Chaco. PLoS Negl Trop Dis. 2013;7(8):e2358.
56. Gascon J, Bern C, Pinazo MJ. Chagas disease in Spain, the United States and other non-endemic countries. Acta Trop. 2010;115(1–2):22–27.
57. IOM. World migration report 2020. 2020.
58. Bern C, Montgomery SP. An estimate of the burden of Chagas disease in the United States. Clin Infect Dis. 2009;49(5):52–54.
59. Basile L, Jansà JM, Carlier Y, et al. Chagas disease in European countries: the challenge of a surveillance system. Eurosurveillance. 2011;16(37):3.
60. World Health Organization. Control y prevención de la enfermedad de Chagas en Europa - Informe de una consulta informal de la OMS. 2009.
61. Imai K, Maeda T, Sayama Y, et al. Chronic Chagas disease with advanced cardiac complications in Japan: case report and literature review. Parasitol Int. 2015;64(5):240–242.
62. Jackson Y, Pinto A, Pett S. Chagas disease in Australia and New Zealand: risks and needs for public health interventions. Trop Med Int Heal. 2014;19(2):212–218.
64. Sanz MG, De Sario V, Mingo AG, et al. Chagas disease in the United Kingdom: a review of cases at the hospital for Tropical Diseases London 1995–2018. The current state of detection of Chagas disease in the UK. Travel Med Infect Dis. 2020;36:101760.
65. Conners EE, Vinetz JM, Weeks JR, Brouwer KC. A global systematic review of Chagas disease prevalence among migrants. Acta Trop. 2016;156 (Mc0507):68–78.
66. World Health Organization. Chagas disease in Latin America: an epidemiological update based on 2010 estimates = Maladie de Chagas en Amérique latine: le point épidémiologique basé sur les estimations de 2010. Wkly Epidemiol Rec. 2015;90(06):33–44.
67. Boscardin SB, Troccoli-Torrecilhas AC, Manarin R, et al. Chagas' disease: an update on immune mechanisms and therapeutic strategies. J Cell Mol Med. 2010;14:1273-384.

68. Nardy AF, Freire-de-Lima CG, Morrot A. Immune evasion strategies of Trypanosoma cruzi. J Immunol Res. 2015;178947: 1-7.
69. Texeira ARL, Hecht MM, Guimaro MC, et al. Pathogenesis of Chagas Disease: parasite persistence and autoimmunity. Clin Microbiol Rev. 2011;24:592-630.
70. Asociación Colombiana de Infectología. Guía de atención de la enfermedad de Chagas. Guías de promoción de la salud y prevención de enfermedades en la salud pública, vol. 23; 2007. p. 1-48.
71. Mitelman JE, Descalzo A, Niero F, et al. Consenso de Enfermedad de Chagas-Mazza. Rev Argent Cardiol. 2011;79:544-64.
72. Apt W, Heitmann I, Jercic I, et al. Guías clínicas de la enfermedad de Chagas: Parte II. Enfermedad de Chagas en el adulto, la infancia y adolescencia. Rev Chil Infectol. 2008;25:194-9.
73. Ministerio de Salud. Guía Clínica Guía de Diagnóstico, Tratamiento y Prevención de la Enfermedad de Chagas. Santiago, vol. 1; 2011. p. 1-38.
74. Apt W, Heitmann I, Jercic I, et al. Guías clínicas de la enfermedad de Chagas: Parte IV. Enfermedad de Chagas en pacientes inmunocomprometidos. Rev Chil Infectol. 2008;25:289-92.
75. Cucunubá ZM, Valencia-Hernández CA, Puerta CJ, et al. Primer consenso colombiano sobre Chagas congénito y orientacion clinica a mujeres en edad fértil con diagnostico de Chagas. Infectio. 2014;3:1-16.
76. Apt W, Heitmann I, Jercic I, et al. Guías clínicas de la enfermedad de Chagas: Parte V. Rev Chil Infect. 2008;25:379-83.
77. Ministerio de Salud. Norma General Técnica Control y Prevención Nacional de la Enfermedad de Chagas. Santiago, vol. 1; 2014. p. 1-98.
78. Instituto Nacional de Salud. Subdirección de Vigilancia y Control en Salud Pública. Protocolo para la vigilancia en Salud Pública de Chagas. Colombia, vol. 1; 2010. p. 1-49.
79. Hermes E, Jara C, Davelois K, et al. Estandarización de la técnica de western blot para el diagnóstico específico de la enfermedad de Chagas utilizando antígenos de excreciónsecreción de los epimastigotes de Trypanosoma cruzi. Rev Peru Med Exp Salud Pública. 2014;31:644-51.
80. Nunes MCP, Beaton A, Acquatella H, et al. Chagas cardiomyopathy: an update of current clinical knowledge and management: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2018;138:e169–e209.
81. Pinazo MJ, Cañas EG, Elizalde JI, et al. Diagnosis, management and treatment of chronic Chagas' gastrointestinal disease in areas where Trypanosoma cruzi infection is not endemic. Gastroenterol Hepatol. 2010;33(3):191–200.
82. Morillo CA, Marin-Neto JA, Avezum A, et al. Randomized trial of benznidazole for chronic Chagas' cardiomyopathy. N Engl J Med. 2015;373(14):1295–1306.
83. Pan American Health Organization. Guidelines for the diagnosis and treatment of Chagas disease; 2019.
84. Torrico F, Gascón J, Barreira F, et al. New regimens of benznidazole monotherapy and in combination with fosravuconazole for treatment of Chagas disease (BENDITA): a phase 2, double-blind, randomised trial. Lancet Infect Dis. 2021;21(8):1129–1140.

CAPÍTULO 38

ARTIGO DE REVISÃO

FENOTIPAGEM HEMODINÂMICA E MECANISMOS METABÓLICOS NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CONTEMPORÂNEA

Autor Principal
Gerson Barbosa do Nascimento

Coautores
Amanda Laghi Sandoval Hamamoto
Orlando Adolfo Vargas Barba
Christiane de Paula Jued Moyses
Francisco Antonio da Silveira Neto
Mario Augusto Mariano

Resumo Hoje, a insuficiência cardíaca (IC) não é mais compreendida como uma patologia singular, mas como um espectro clínico e hemodinâmico complexo, categorizado fundamentalmente pela fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) em três fenótipos: preservada (ICFEp), intermediária (ICFEi) e reduzida (ICFEr). Atualmente, a ICFEp representa um dos maiores desafios da cardiologia, sendo responsável por mais de metade das hospitalizações globais por IC. A sua fisiopatologia é marcada por uma transição de paradigma, onde a clássica sobrecarga de pressão cede lugar à "hipótese metabólica", que identifica a desregulação de adipocinas e a inflamação sistêmica de baixo grau como os gatilhos primordiais da disfunção miocárdica. Nesse cenário, o papel das comorbidades — notadamente a obesidade e o diabetes mellitus tipo 2 — é central. O tecido adiposo epicárdico (TAE) atua como um órgão endócrino e parácrino, secretando mediadores inflamatórios que induzem o estresse oxidativo e a disfunção microvascular coronária. Esse ambiente pró-inflamatório reduz a biodisponibilidade de óxido nítrico (NO), comprometendo a via de sinalização NO-sGC-cGMP-PKG, o que resulta na hipofosforilação da titina e no consequente aumento da rigidez passiva dos cardiomiócitos, além de promover a fibrose intersticial. Paralelamente, a ICFEr é caracterizada pela perda de unidades contráteis e pelo remodelamento ventricular excêntrico, impulsionado por uma superativação neuro-hormonal deletéria. A nova era da insuficiência cardíaca é, portanto, definida pela integração de tecnologias, como a inteligência artificial para o "fenomapeamento" de pacientes e a medicina genômica para a identificação de alvos moleculares específicos. A revolução terapêutica consolidou o uso de novas classes farmacológicas, como os ARNIs e os inibidores da SGLT2, que oferecem proteção multiorgânica e remodelamento reverso, enquanto a monitorização hemodinâmica remota via sensores implantáveis permite uma gestão proativa e personalizada da síndrome, reduzindo drasticamente a morbidade e a mortalidade.

Palavras-chave: Insuficiência cardíaca; Fração de ejeção preservada; Adipocinas; Inflamação sistêmica; Inibidores da SGLT2; Inteligência artificial.

1. INTRODUÇÃO: ALÉM DA MECÂNICA VENTRICULAR

A classificação da insuficiência cardíaca evoluiu significativamente, deixando de ser uma análise meramente descritiva para tornar-se uma ferramenta de estratificação biológica. Atualmente, a prática clínica e as diretrizes internacionais reconhecem três faces distintas da síndrome, baseadas na capacidade contrátil residual do ventrículo esquerdo. Esta diferenciação é essencial, pois cada subtipo carrega assinaturas moleculares, trajetórias prognósticas e respostas terapêuticas únicas.

1.1. Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp)

A ICFEp é definida por uma FEVE ≥ 50%. Diferente do modelo clássico de IC, este fenótipo não se caracteriza por uma falha proeminente na ejeção de sangue, mas por um comprometimento severo no enchimento ventricular e no relaxamento diastólico. Ela é frequentemente associada a um perfil de paciente idoso, com múltiplas comorbidades metabólicas, onde a rigidez miocárdica é o fator limitante.

1.2. Insuficiência cardíaca com fração de ejeção intermediária ou levemente reduzida (ICFEi)

Localizada na "zona cinzenta" hemodinâmica, a ICFEi compreende pacientes com FEVE entre 41% e 49%. Historicamente negligenciada em ensaios clínicos, essa categoria é hoje entendida como uma fase dinâmica de transição: pode representar um estágio de recuperação funcional de um coração anteriormente reduzido (IC com fração de ejeção recuperada) ou um declínio insidioso de um coração preservado que começa a perder reserva contrátil.

1.3. Insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFEr)

Com FEVE ≤ 40%, este é o fenótipo mais extensivamente estudado. Ele reflete a perda massiva de cardiomiócitos e o remodelamento excêntrico, onde o coração dilata na tentativa frustrada de compensar a queda do débito cardíaco. A fisiopatologia aqui é dominada pela superativação neuro-hormonal simpática e do sistema renina-angiotensina-aldosterona, que, embora tentem manter a perfusão sistêmica, aceleram a fibrose e a morte celular.

2. O ENIGMA DA ICFEp: UMA ANÁLISE DE SUA HETEROGENEIDADE ETIOLÓGICA

A insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp) emergiu como o maior desafio da era moderna, não apenas pela sua prevalência alarmante, mas pela frustração acadêmica em encontrar tratamentos que repliquem o sucesso observado na ICFEr. Ela é responsável por mais de 50% de todas as internações por insuficiência cardíaca, evidenciando uma lacuna imensa no entendimento biológico da síndrome até anos recentes.

2.1. A transição para a hipótese metabólica

Por décadas, a ICFEp foi tratada como uma "IC sem disfunção sistólica". Entretanto, pesquisas publicadas nos últimos dois anos provocaram uma mudança de paradigma: a proposta de que a disfunção metabólica, especificamente a desregulação das adipocinas, é o gatilho central para o desenvolvimento e a progressão da doença. Este novo modelo se afasta da visão puramente centrada na pós-carga (hipertensão) e foca na inflamação sistêmica crônica.

2.2. Mecanismos fisiopatológicos da desregulação adiposa

O tecido adiposo, anteriormente visto como um simples reservatório de gordura, é hoje reconhecido como um órgão endócrino dinâmico. Na ICFEp, o excesso de adiposidade (especialmente a visceral) altera o perfil secretório dessas moléculas, favorecendo a liberação de citocinas pró-inflamatórias que infiltram a circulação sistêmica.

Este estado inflamatório de baixo grau desencadeia uma cascata deletéria:

- **Inflamação microvascular:** As citocinas afetam o endotélio dos microvasos coronários, reduzindo a biodisponibilidade de óxido nítrico.
- **Estresse oxidativo:** Aumenta a produção de radicais livres, que danificam as proteínas estruturais dos cardiomiócitos.
- **Fibrose miocárdica intersticial:** A sinalização inflamatória estimula os fibroblastos a produzirem colágeno de forma descontrolada, "endurecendo" o coração e impedindo o seu enchimento adequado durante a diástole.
- **Ativação neuro-hormonal mal adaptativa:** Contribui para a retenção de sódio e água, exacerbando a congestão mesmo na ausência de falha contrátil.

2.3. O Papel central das comorbidades: obesidade e diabetes

A obesidade figura como o fator de risco mais proeminente, com atenção acadêmica especial voltada para o tecido adiposo epicárdico (TAE). Localizado em contato direto com o miocárdio, o TAE expandido secreta substâncias inflamatórias diretamente nas câmaras cardíacas, promovendo o remodelamento ventricular e a disfunção diastólica de forma parácrina. Secundariamente, o diabetes mellitus tipo 2 (DM2) atua como um potente catalisador, aumentando a rigidez miocárdica através da glicação avançada de proteínas e alterações microvasculares, consolidando a ICFEp como uma patologia intrinsecamente ligada à síndrome metabólica.

3. O DESAFIO DA DOENÇA LATENTE

A identificação precoce da insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp) constitui um dos maiores entraves na prática cardiológica contemporânea, uma vez que a patologia frequentemente permanece em estado latente,

manifestando-se apenas sob condições de estresse hemodinâmico. Diferente da falência sistólica, onde a redução da fração de ejeção é prontamente detectável pelo ecocardiograma de repouso, a ICFEp exige uma investigação que integre biomarcadores de inflamação, sinais de congestão subclínica e a avaliação da reserva funcional miocárdica durante o esforço.

3.1. A semiótica bioquímica: CA-125 e a Proteína C-reativa

No arsenal de biomarcadores, a busca por indicadores que transcendam o NT-proBNP — que pode apresentar valores falsamente baixos em pacientes obesos com ICFEp — levou à valorização do antígeno carboidrato 125 (CA-125) e da proteína C-reativa de alta sensibilidade (PCR-as). O CA-125, classicamente utilizado na oncologia, demonstrou ser um marcador robusto de estresse mecânico das células mesoteliais em resposta à congestão venosa e ao derrame seroso. Na ICFEp, níveis elevados de CA-125 correlacionam-se diretamente com o grau de sobrecarga hídrica e com o risco de reinternação, oferecendo uma leitura da "congestão tecidual" que muitas vezes precede a manifestação da dispneia.

Simultaneamente, a PCR-as atua como um termômetro da inflamação sistêmica de baixa intensidade, base central da hipótese metabólica. A elevação persistente deste marcador sinaliza a ativação do endotélio microvascular e a secreção de citocinas pró-fibróticas, permitindo identificar pacientes que, embora assintomáticos em repouso, possuem um substrato inflamatório ativo que predispõe à deterioração diastólica acelerada.

3.2. Provas de esforço e a assinatura metabólica da intolerância ao exercício

A intolerância ao exercício é, frequentemente, a primeira e única manifestação da ICFEp inicial. Fisiopatologicamente, este fenômeno decorre da incapacidade do ventrículo esquerdo rígido de aumentar o volume diastólico final sem elevar drasticamente a pressão capilar pulmonar durante a taquicardia do esforço. Estudos de cicloergometria revelaram que estes pacientes apresentam uma assinatura metabólica distinta, marcada pela hiperlactatemia precoce e pela redução acentuada do consumo máximo de oxigénio (VO2 máx). Esta diminuição da eficiência aeróbica não é apenas um reflexo da baixa performance cardíaca, mas também de uma disfunção na extração periférica de oxigênio pelos músculos esqueléticos, evidenciando o caráter multissistêmico da síndrome.

4. A FENOMAPEAÇÃO ASSISTIDA POR INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL: SUPERANDO A HETEROGENEIDADE CLÍNICA

Dada a natureza multiforme da ICFEp, a abordagem diagnóstica tradicional "tamanho único" revelou-se insuficiente. A integração de algoritmos de *Machine Learning* permitiu a transição para a "fenomapeação", um processo que utiliza análise tecnológica para agrupar pacientes com características biológicas e clínicas semelhantes em subgrupos (fenogrupos) distintos, facilitando a personalização do tratamento.

4.1. Estratificação em fenogrupos e trajetórias prognósticas

Através da análise de grandes coortes, a inteligência artificial identificou três perfis principais que dominam o cenário da ICFEp:

1. **Perfil metabólico-renal:** Caracterizado por pacientes com obesidade grave, diabetes mellitus e doença renal crônica (DRC). Nestes indivíduos, a inflamação sistêmica e a sobrecarga volêmica são os estímulos primários.
2. **Perfil arritmogênico:** Dominado por pacientes com predominância de fibrilação atrial e remodelamento atrial esquerdo significativo, onde o estresse de parede atrial é o principal biomarcador.
3. **Perfil hipertrófico jovem:** Grupos mais jovens com hipertrofia ventricular esquerda (HVE) proeminente e rigidez arterial elevada.

Esta estratificação é essencial, pois o subdiagnóstico ou a classificação errônea associam-se a uma mortalidade em cinco anos significativamente maior. A IA permite detectar desvios mínimos na geometria cardíaca e na cinética do fluxo diastólico que escapam à observação humana, garantindo que o paciente receba a intervenção adequada antes da falência cardíaca terminal.

5. SINERGIA PATOLÓGICA: A FIBRILAÇÃO ATRIAL COMO AMPLIFICADOR HEMODINÂMICO NA ICFEp

A fibrilação atrial (FA) e a ICFEp coexistem numa relação de "feedback" positivo deletério: a rigidez ventricular na ICFEp causa dilatação atrial e fibrose, o que predispõe à FA. Por sua vez, a perda da contração atrial e a taquicardia na FA agravam as pressões de enchimento ventricular. Estima-se que mais de metade dos pacientes com insuficiência cardíaca apresentem FA, e a sua presença é um fator independente de pior prognóstico e redução da qualidade de vida.

5.1. Impacto da restauração do ritmo: evidências da ablação por cateter

A restauração e manutenção do ritmo sinusal através da ablação por cateter emergiu como uma estratégia transformadora. Ao eliminar os focos arritmogênicos e permitir a recuperação da função mecânica do átrio esquerdo, o procedimento interrompe a cascata de transmissão retrógrada de pressões para a vasculatura pulmonar. Os dados clínicos são contundentes ao demonstrar a reversão da disfunção atrioventricular:

- **Melhoria da capacidade aeróbica:** O aumento do VO2 relativo de pico (de 20,2 para 23,1 mL/kg/min) reflete uma melhoria na reserva cronotrópica e no débito cardíaco efetivo.
- **Descompressão pulmonar:** A redução da pressão de oclusão da artéria pulmonar (PCWP) durante o pico do exercício sinaliza que o coração recuperou parte da sua complacência, permitindo o esforço com menores pressões de enchimento.

- **Normalização de biomarcadores:** A queda drástica nos níveis de NT-proBNP (de 794 para 141 ng/L) é o marcador bioquímico de que o estresse de estiramento das câmaras cardíacas foi reduzido, traduzindo-se numa melhoria substantiva na pontuação de qualidade de vida dos pacientes.

6. A ENIGMÁTICA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA COM FRAÇÃO DE EJEÇÃO LEVEMENTE REDUZIDA (ICFEi)

A insuficiência cardíaca com fração de ejeção levemente reduzida (ICFEi), definida por uma fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) situada entre 41% e 49%, representa um dos campos mais dinâmicos e debatidos da cardiologia moderna. Anteriormente tratada como uma simples zona de indefinição diagnóstica, a ICFEi é hoje compreendida como um fenótipo de transição que exige uma abordagem terapêutica altamente personalizada. A complexidade deste grupo reside na sua natureza proteica: para muitos pacientes, a ICFEi é um estágio temporário de recuperação funcional (fração de ejeção recuperada) após um insulto agudo, enquanto para outros sinaliza o declínio progressivo de um coração previamente preservado.

6.1. O paradoxo dos betabloqueadores e a dependência da fração de ejeção

Uma das discussões técnicas mais densas na ICFEi refere-se à eficácia dos betabloqueadores. Embora estes agentes sejam bases inquestionáveis na ICFEr, a sua utilidade decresce à medida que a fração de ejeção se aproxima da normalidade. Fisiologicamente, o bloqueio simpático prolonga a diástole e reduz o consumo de oxigênio, o que é vital para um coração dilatado e mecanicamente ineficiente. No entanto, em corações com FEVE superior a 50%, o benefício da redução da frequência cardíaca pode ser anulado pela rigidez ventricular, onde o débito cardíaco torna-se dependente da frequência e não do volume sistólico. Análises de subgrupos sugerem que o uso indiscriminado de betabloqueadores em pacientes com FEVE próxima a 60% pode estar associado a um aumento paradoxal do risco de hospitalização e redução da sobrevida, evidenciando que a modulação do sistema nervoso simpático deve ser guiada pela reserva contrátil específica do indivíduo.

6.2. A eficácia transversal dos iSGLT2 e antagonistas de mineralocorticoides

Diferente de outras classes, os inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (iSGLT2) demonstraram um benefício contínuo e consistente em todo o espectro da fração de ejeção, incluindo a ICFEi. O mecanismo de ação da dapagliflozina e da empagliflozina neste grupo envolve a redução da pressão capilar pulmonar e a melhoria da função diastólica através da diminuição do estresse oxidativo mitocondrial. Além disso, a introdução da finerenona, um antagonista não esteroide do receptor de mineralocorticoide, revelou-se eficaz na redução do risco composto de morte cardiovascular e agravamento da IC. Ao contrário dos antagonistas clássicos, a finerenona apresenta uma afinidade superior e uma

distribuição tecidual mais equilibrada, diminuindo a fibrose mediada pela aldosterona sem os efeitos colaterais sistêmicos severos, mesmo em populações idosas com função renal limítrofe.

7. MECANISMOS MOLECULARES DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA COM FRAÇÃO DE EJEÇÃO REDUZIDA (ICFEr)

A insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFEr), marcada por uma FEVE ≤ 40%, é o desfecho de uma cascata de eventos celulares que culminam na falência mecânica da bomba. A fisiopatologia da ICFEr é dominada pelo remodelamento ventricular excêntrico, onde a perda de cardiomiócitos (por apoptose ou necrose) impõe uma carga de trabalho excessiva às células sobreviventes.

7.1. O colapso da homeostase do cálcio e a crise bioenergética

No coração comprometido, o acoplamento excitação-contração é severamente prejudicado. O "vazamento" de cálcio do retículo sarcoplasmático durante a diástole, mediado por receptores de rianodina (RyR2) disfuncionais, reduz a quantidade de cálcio disponível para a contração sistólica e eleva as pressões diastólicas. Paralelamente, ocorre uma crise bioenergética: as mitocôndrias tornam-se ineficientes na produção de ATP e geram quantidades excessivas de espécies reativas de oxigênio (ROS). Este ambiente oxidativo promove a desnaturação de proteínas do citoesqueleto e agrava a instabilidade elétrica, predispondo o paciente a arritmias ventriculares malignas e morte súbita.

8. FRONTEIRAS DA NEUROMODULAÇÃO: A TERAPIA DE ATIVAÇÃO DO BARORREFLEXO (BAT)

A compreensão de que a insuficiência cardíaca é impulsionada por um desequilíbrio autonômico persistente levou ao desenvolvimento da terapia de ativação do barorreflexo (TAB). Em pacientes com ICFEr, o sistema nervoso simpático opera em um estado de hiperatividade crônica, enquanto o tônus parassimpático protetor está severamente deprimido. A TAB utiliza um dispositivo implantável que estimula eletricamente os barorreceptores do seio carotídeo, "enganando" o sistema nervoso central para que este perceba uma pressão arterial elevada.

A resposta fisiológica a essa estimulação é a inibição da eferência simpática e o aumento da atividade vagal. Este processo resulta em:

- **Vasodilatação sistêmica:** Redução da resistência vascular periférica e, consequentemente, da pós-carga imposta ao ventrículo esquerdo.
- **Supressão do sistema renina-angiotensina-aldosterona:** Diminuição da retenção hídrica e da fibrose intersticial.

- **Melhoria da capacidade funcional:** Estudos clínicos demonstraram que pacientes submetidos à TAB apresentam melhoras significativas na classe funcional NYHA e na distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos, além de uma redução marcante nos níveis de NT-proBNP, refletindo o alívio do estresse de estiramento miocárdico.

9. VERICIGUAT: A MODULAÇÃO DIRETA DA VIA DA GUANILATO CICLASE

O vericiguat representa uma mudança radical no tratamento farmacológico da ICFEr ao atuar como um estimulador direto da guanilato ciclase solúvel (sGC). Em estados de insuficiência cardíaca, o estresse oxidativo massivo consome o óxido nítrico (NO) disponível, impedindo a ativação natural da sGC. Sem esta enzima, a produção de monofosfato de guanosina cíclico (GMPc) é interrompida, o que desativa a proteína quinase G (PKG) e resulta em disfunção endotelial e rigidez miocárdica.

Diferente dos nitratos orgânicos, o vericiguat estimula a sGC de forma independente do óxido nítrico e aumenta a sensibilidade da enzima ao NO endógeno remanescente. Ao restaurar os níveis de GMPc, o medicamento promove:

1. **Melhora do relaxamento miocárdico:** Através da fosforilação da titina e de outras proteínas sarcoméricas.
2. **Proteção microvascular:** Redução da inflamação endotelial e da permeabilidade vascular pulmonar.
3. **Redução de eventos:** Dados do estudo VICTORIA confirmam que a adição de vericiguat à terapia padrão reduz de forma consistente o risco de morte cardiovascular e hospitalizações em pacientes de alto risco que sofreram eventos recentes de agravamento.

10. A FRONTEIRA DOS AGONISTAS DO RECEPTOR DE GLP-1 (GLP-1 RAs): ALÉM DO CONTROLO PONDERAL

O advento dos agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP-1 RAs) representa uma das mudanças mais significativas na farmacologia cardiovascular dos últimos anos. Originalmente utilizados para o tratamento do diabetes tipo 2 e da obesidade, estes agentes demonstraram possuir propriedades cardioprotetoras diretas que transcendem a simples redução da glicemia ou da massa corporal. Na insuficiência cardíaca, particularmente no fenótipo de fração de ejeção preservada (ICFEp) associado à obesidade, os GLP-1 RAs atuam como moduladores multissistêmicos da função miocárdica e vascular.

10.1. Hemodinâmica e descompressão mecânica

A administração de agentes como a semaglutida e a tirzepatida promove uma melhoria substantiva no perfil hemodinâmico dos pacientes. Fisiopatologicamente, a redução acentuada da adiposidade visceral e do tecido adiposo epicárdico (TAE) alivia a compressão mecânica extrínseca sobre as câmaras cardíacas e a vasculatura pulmonar. Este fenômeno traduz-se numa redução mensurável das pressões sistólica, diastólica e média da artéria pulmonar. Estudos clínicos evidenciaram que esta diminuição pressórica ocorre mesmo em pacientes com pressões de enchimento cronicamente elevadas, sugerindo que o tratamento melhora a reserva diastólica e reduz a resistência vascular pulmonar de forma sustentada, permitindo ao paciente realizar atividades físicas com menor carga de dispneia.

10.2. Estabilização iônica e sinalização intracelular

No ambiente molecular, os GLP-1 RAs exercem efeitos antiarrítmicos e inotrópicos positivos através da modulação do manuseio do cálcio (Ca2+). Em corações falidos, observa-se frequentemente um "vazamento" patológico de cálcio através dos receptores de rianodina (RyR2) durante a diástole e um aumento da corrente tardia de sódio (INaL). A semaglutida demonstrou capacidade de estabilizar estes canais, reduzindo o estresse oxidativo e inibindo a via da quinase II dependente de calmodulina (CaMKII). Ao normalizar os transientes de cálcio sistólico, o medicamento melhora a força de contração (inotropismo) e o relaxamento (lusitropismo), agindo de forma análoga a um protetor biológico do sarcômero.

11. INIBIDORES DA SGLT2 (iSGLT2): O MANEJO DO EIXO CARDIORRENAL

Os inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (iSGLT2) consolidaram-se como o "quarto pilar" transversal da insuficiência cardíaca. A sua eficácia não é limitada pela fração de ejeção, oferecendo benefícios tanto na ICFEr quanto na ICFEp. O sucesso desta classe reside na sua capacidade de promover uma proteção multiorgânica através de mecanismos hemodinâmicos e metabólicos únicos.

11.1. Feedback tubuloglomerular e natriurese diferenciada

Diferente dos diuréticos convencionais, os iSGLT2 (como a empagliflozina e a dapagliflozina) atuam restaurando o feedback tubuloglomerular. Ao inibir a reabsorção de sódio no túbulo proximal, estes medicamentos aumentam a oferta de sódio na mácula densa, o que induz a vasoconstrição da arteríola aferente renal e reduz a pressão intraglomerular. Este processo não apenas protege o rim contra a progressão da doença renal crônica (DRC), mas também promove uma natriurese que reduz o volume intersticial sem causar a depleção volumétrica intravascular abrupta que ativa o sistema nervoso simpático.

11.2. O "combustível superotimizado" e a proteção miocárdica

Um dos mecanismos metabólicos mais fascinantes dos iSGLT2 é a indução de um estado de cetose fisiológica leve. Ao aumentar a produção de corpos cetônicos (como o β-hidroxibutirato), os iSGLT2 fornecem ao miocárdio um substrato energético mais eficiente do que os ácidos gordos livres ou a glicose. Este "combustível superotimizado" permite que o coração gere mais ATP com um consumo menor de oxigênio, melhorando a eficiência mecânica da bomba. Além disso, os iSGLT2 reduzem a inflamação tecidual e a fibrose através da inibição do inflamassoma NLRP3, o que se traduz em menores taxas de hospitalização e morte cardiovascular em todo o espectro da doença, incluindo cenários de cardiotoxicidade induzida por quimioterapia.

12. ARNIs (SACUBITRIL/VALSARTANA) NA EXPANSÃO DOS MÉTODOS DE TRATAMENTO

Os inibidores do receptor de angiotensina e da neprilisina (ARNI) revolucionaram o tratamento da ICFEr e agora expandem a sua utilidade para frações de ejeção mais elevadas. A lógica por trás do uso de ARNI na ICFEp e na ICFEi baseia-se na potenciação dos peptídeos natriuréticos endógenos, que combatem a vasoconstrição, a retenção de sódio e a fibrose.

12.1. Hemodinâmica de precisão e redução do NT-proBNP

Em pacientes com fração de ejeção superior a 40%, o uso de sacubitril/valsartana demonstrou ser superior à valsartana isolada na redução dos níveis de NT-proBNP, especialmente na população feminina e naqueles com fração de ejeção levemente reduzida. A análise das "forças hemodinâmicas" através de técnicas avançadas de imagem revelou que o ARNI melhora os gradientes de pressão intraventricular e reduz a tensão diastólica. Este efeito de "remodelamento reverso" é fundamental para estabilizar pacientes que sofreram agravamentos recentes da doença, garantindo que o coração opere sob condições pressóricas mais favoráveis e menos propensas à congestão.

13. SUPLEMENTAÇÃO DE FERRO E A BIOENERGÉTICA MITOCONDRIAL

A deficiência de ferro (DF) é uma das comorbidades mais prevalentes e debilitantes na insuficiência cardíaca, presente em cerca de 50% dos doentes. O ferro não é necessário apenas para a síntese de hemoglobina. Ele é um cofator essencial nas enzimas da cadeia de transporte do elétron mitocondrial, responsável pela produção de energia celular.

13.1. Recuperação da reserva energética

Em pacientes com IC e saturação de transferrina inferior a 20%, o miocárdio e os músculos esqueléticos entram num estado de falência bioenergética. A suplementação intravenosa com carboximaltose férrica ou derisomaltose férrica

restaura estes depósitos, melhorando a função mitocondrial e, consequentemente, a capacidade de exercício e a qualidade de vida. Meta-análises de grandes ensaios clínicos (como o IRONMAN e o HEART-FID) confirmam que a correção da deficiência de ferro reduz significativamente o risco de hospitalizações recorrentes por IC e morte cardiovascular, consolidando esta intervenção como base essencial no manejo holístico do doente cardiometabólico.

14. A FRONTEIRA DA PRECISÃO NA AMILOIDOSE CARDÍACA POR TRANSTIRRETINA (ATTR-CM)

A amiloidose cardíaca, especificamente a forma por transtirretina (ATTR-CM), deixou de ser considerada uma doença rara e incurável para tornar-se uma causa frequentemente identificada de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp) em idosos. Fisiopatologicamente, a ATTR-CM é caracterizada pelo desdobramento (*misfolding*) da proteína transtirretina — sintetizada primordialmente no fígado — em monómeros instáveis que se agregam em fibrilas amiloides insolúveis. Estas fibrilas depositam-se progressivamente no espaço extracelular do miocárdio, infiltrando o tecido e resultando num espessamento proeminente das paredes ventriculares.

14.1. Mecanismo de restrição e impacto clínico

Este processo infiltrativo altera radicalmente as propriedades mecânicas do coração. A deposição amiloide aumenta a rigidez miocárdica de forma exponencial, conduzindo a uma fisiologia restritiva onde as pressões de enchimento se elevam drasticamente mesmo com volumes diastólicos reduzidos. Clinicamente, os pacientes apresentam uma qualidade de vida significativamente inferior quando comparados a outros fenótipos de insuficiência cardíaca, apresentando escores mais baixos no questionário KCCQ devido à limitação física severa. O risco de morte é triplicado e o de reinternação em 90 dias é duplicado em pacientes onde a amiloidose coexiste com quadros de IC aguda, evidenciando que esta infiltração compromete não apenas a função diastólica, mas também a integridade elétrica e a reserva hemodinâmica global.

14.2. Estabilizadores da transtirretina: a revolução do tafamidis

A introdução do tafamidis marcou o início de uma nova era no manejo da ATTR-CM. O medicamento atua como um estabilizador do tetrâmero da TTR, ligando-se aos sítios de ligação da tiroxina e impedindo que a proteína se dissocie em monômeros, interrompendo assim o fornecimento de material para a formação de novas fibrilas amiloides. A eficácia desta intervenção manifesta-se na preservação da estrutura biventricular e na estabilização da capacidade funcional após 12 meses de terapia contínua. Novas moléculas, como o acoramidis, e o uso de biomarcadores como a troponina T de alta sensibilidade e a albuminúria, têm permitido uma estratificação de risco mais refinada, transformando uma doença antes terminal em uma condição passível de gestão crônica de alta precisão.

15. SÍNDROME DE TAKOTSUBO: A FISIOPATOLOGIA DO ESTRESSE E DISFUNÇÃO MICROVASCULAR

A Síndrome de Takotsubo, frequentemente referida como "síndrome do coração partido", é caracterizada por uma disfunção ventricular esquerda transitória que mimetiza um infarto do miocárdio, mas ocorre na ausência de doença arterial coronariana obstrutiva. O mecanismo central envolve uma descarga massiva de catecolaminas (epinefrina e norepinefrina) em resposta a um estresse emocional ou físico agudo, resultando em atordoamento miocárdico e desregulação do eixo autonômo cérebro-coração.

15.1. O papel da disfunção microcirculatória coronária (DMC)

A investigação contemporânea revelou que a disfunção da microcirculação coronária (DMC) é a base fisiopatológica da TTS. Em cerca de 35% dos casos, observa-se uma resistência microcirculatória significativamente elevada, especialmente no fenótipo apical. O excesso de catecolaminas induz espasmos microvasculares e toxicidade direta nos cardiomiócitos, comprometendo a perfusão capilar e resultando no balonamento ventricular característico. No manejo farmacológico, dados de registros nacionais (como o SWEDEHEART) trouxeram advertências críticas: o uso de inotrópicos e diuréticos em fase aguda pode exacerbar a obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo e aumentar a mortalidade, enquanto os inibidores da ECA e as estatinas parecem oferecer um benefício protetor a longo prazo ao estabilizar o endotélio e modular a resposta inflamatória.

16. CARDIOMIOPATIA HIPERTRÓFICA E A ERA DOS INIBIDORES DA MIOSINA

A cardiomiopatia hipertrófica é a doença cardíaca genética mais comum, afetando proteínas do sarcômero e resultando em hipertrofia ventricular esquerda (HVE) assimétrica. O coração destes pacientes opera num estado de "hipercontratilidade", onde o excesso de pontes cruzadas entre a actina e a miosina consome energia de forma ineficiente e gera gradientes de pressão obstrutivos na via de saída do ventrículo esquerdo (VSVE).

16.1. Mavacamten e aficamten: modulando a força contrátil

A descoberta dos inibidores da miosina cardíaca representa o maior avanço terapêutico na cardiomiopatia hipertrófica em décadas. Medicamentos como o mavacamten e o aficamten ligam-se especificamente à miosina cardíaca, reduzindo o número de cabeças de miosina capazes de interagir com a actina. Fisiopatologicamente, isto reduz o estado de supercontratilidade, alivia o gradiente obstrutivo e melhora o relaxamento miocárdico (lusitropismo). Resultados do estudo SEQUOIA-HCM demonstraram que o aficamten reduz gradientes de forma drástica e melhora a capacidade de exercício medida pelo VO2 de pico, oferecendo uma alternativa não invasiva à miectomia cirúrgica ou à ablação septal com álcool.

17. SAÚDE DIGITAL E INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL: O FUTURO DA MONITORIZAÇÃO REMOTA

A integração da inteligência artificial (IA) e da saúde digital está redefinindo o acompanhamento da insuficiência cardíaca crônica. A análise de grandes volumes de dados (Big Data) permite a criação de modelos preditivos que identificam sinais de descompensação semanas antes da manifestação dos sintomas físicos.

17.1. Sensores implantáveis e gestão proativa

O uso de sensores de pressão na artéria pulmonar (como o sistema CardioMEMS) permite uma monitorização hemodinâmica em tempo real sem a necessidade de visitas hospitalares. Estes dispositivos detectam o aumento nas pressões de enchimento — um precursor absoluto da congestão pulmonar — permitindo ajustes proativos na medicação diurética. Além disso, algoritmos de IA aplicados a eletrocardiogramas (ECG-IA) têm demonstrado uma acuidade impressionante no diagnóstico precoce da cardiomiopatia hipertrófica e da amiloidose em populações de rastreio, permitindo intervenções precoces que alteram a história natural destas doenças anteriormente subdiagnosticadas.

CONSIDERAÇÕES INTEGRATIVAS

A insuficiência cardíaca na atualidade é uma entidade proteica que exige uma abordagem que combine a fisiopatologia molecular com a tecnologia digital. A superação da visão baseada apenas na fração de ejeção em prol de uma medicina de fenótipos e de precisão é o marco definitivo desta década. Desde a hipótese metabólica na ICFEp até aos inibidores da miosina na MCH, cada avanço reforça que o coração não falha isoladamente, mas sim como parte de um ecossistema biológico complexo. O futuro reside na personalização absoluta do cuidado, onde cada paciente é mapeado geneticamente, monitorizado remotamente e tratado com terapias que visam a raiz molecular de sua disfunção miocárdica.

REFERÊNCIAS

1. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022;145:E895–E1032.

2. Beghini A, Sammartino AM, Papp Z, von Haehling S, Biegus J, Ponikowski P, et al. 2024 update in heart failure. *ESC Heart Fail*. 2025;12:8–42.

3. Kittleson MM, Ruberg FL, Ambardekar AV, Brannagan TH, Cheng RK, Clarke JO, et al. 2023 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Comprehensive Multidisciplinary Care for the Patient with Cardiac Amyloidosis. J. Am. Coll. Cardiol. 2023;81:1076–1126.

4. Ommen SR, Ho CY, Asif IM, Balaji S, Burke MA, Day SM, et al. 2024 AHA/ACC/AMSSM/HRS/PACES/SCMR Guideline for the Management of Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation*. 2024;149:e1239–e1311.

5. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Bohm M, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction (EMPEROR-Preserved). N. Engl. J. Med. 2021;385:1451–1461.

6. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction (DELIVER). N. Engl. J. Med. 2022;387:1089–1098.

7. Kosiborod MN, Deanfield J, Pratley R, Borlaug BA, Butler J, Davies MJ, et al. Semaglutide versus placebo in patients with heart failure and mildly reduced or preserved ejection fraction: A pooled analysis of the SELECT, FLOW, STEP-HFpEF, and STEP-HFpEF DM randomised trials. *Lancet*. 2024;404:949–961.

8. Packer M, Zile MR, Kramer CM, Baum SJ, Litwin SE, Menon V, et al. Tirzepatide for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity (SUMMIT). N. Engl. J. Med. 2025;392:427–437.

9. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: A meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet*. 2020;396:819–829.

10. Packer M. The Adipokine Hypothesis of Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. J. Am. Coll. Cardiol. 2025;86:1269–1373.

11. Alogna A, Koepp KE, Sabbah M, Netto JME, Jensen MD, Kirkland JL, et al. Interleukin-6 in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *JACC Heart Fail*. 2023;11:1549–1561.

12. Crum Y, Hoendermis ES, Van Veldhuisen DJ, van Woerden G, Lobeek M, Dickinson MG, et al. Epicardial adipose tissue and pericardial constraint in heart failure with preserved ejection fraction. *ESC Heart Fail*. 2024;11:1698–1706.

13. Anker SD, Khan MS, Butler J, von Haehling S, Jankowska EA, Ponikowski P, et al. Effect of intravenous iron replacement on recurrent heart failure hospitalizations and cardiovascular mortality in patients with heart failure and iron deficiency: A Bayesian meta-analysis. Eur. J. Heart Fail. 2023;25:1080–1090.

14. Graham FJ, Pellicori P, Kalra PR, Ford I, Bruzzese D, Cleland JGF. Intravenous iron in patients with heart failure and iron deficiency: An updated meta-analysis. Eur. J. Heart Fail. 2023;25:528–537.

15. Sherrod CF, Saberi S, Nassif ME, Claggett BL, Coats CJ, Garcia-Pavia P, et al. Effect of Aficamten on Health Status Outcomes in Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy (SEQUOIA-HCM). J. Am. Coll. Cardiol. 2024;84:1773–1785.

16. Masri A, Bhattacharya P, Medoff B, Ejaz AU, Elman MR, Chandrashekar P, et al. A Multicenter Study of Contemporary Long-Term Tafamidis Outcomes in Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *JACC CardioOncology*. 2025;7:282–293.

17. Singh T, Khan H, Gamble DT, Scally CJ, Newby DE, Dawson D. Takotsubo Syndrome: Pathophysiology, Emerging Concepts, and Clinical Implications. *Circulation*. 2022;145:1002–1019.

18. Wu J, Biswas D, Ryan M, Bernstein BS, Rizvi M, Fairhurst N, et al. Artificial intelligence methods for improved detection of undiagnosed heart failure with preserved ejection fraction. Eur. J. Heart Fail. 2024;26:302–310.

19. Desai MY, Jadam S, Abusafia M, Rutkowski K, Ospina S, Gaballa A, et al. Real-World Artificial Intelligence–Based Electrocardiographic Analysis to Diagnose Hypertrophic Cardiomyopathy. JACC Clin. Electrophysiol. 2025;11:1324–1333.

20. Victoria-Castro AM, Martin ML, Yamamoto Y, Melchinger H, Weinstein J, Nguyen A, et al. Impact of Digital Health Technology on Quality of Life in Patients with Heart Failure. *JACC Heart Fail*. 2024;12:336–348.

CAPÍTULO 39

ARTIGO DE REVISÃO

MODULAÇÃO HEMODINÂMICA E PROTEÇÃO CARDIORRENAL POR MEIO DA AÇÃO DOS INIBIDORES DE SGLT2 E AGONISTAS DO RECEPTOR DE GLP-1

Autor Principal
Jorge João dos Santos Castro Filho

Coautores
Bruno Monteiro Ribeiro
Rommel Wallace Costa Reis
Anna Cecília Barcellos Torres
Henrique Nogueira Manhães
Pedro Evilazio de Souza Junior
Juliana Baldo Nogueira

Resumo A gestão clínica do diabetes mellitus tipo 2 atualmente passa por uma profunda mudança. Se antes a doença era considerada estritamente glicocêntrica, hoje ganha uma abordagem hemodinâmica e vascular integrada. O surgimento dos inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (SGLT2i) e dos agonistas do receptor de GLP-1 (GLP-1 RA) revelou agentes pleiotrópicos com impacto direto na integridade de órgãos-alvo, posicionando-os como ferramentas indispensáveis na cardiologia e nefrologia preventivas. Os mecanismos biológicos subjacentes a estas classes são distintos e complementares: enquanto os SGLT2i promovem natriurese e diurese osmótica — reduzindo o volume plasmático e intersticial sem ativar o sistema nervoso simpático — os GLP-1 RA atuam na vasodilatação mediada pelo óxido nítrico e, essencialmente, na redução significativa da massa adiposa visceral. Adicionalmente, os SGLT2i restauram o feedback tubuloglomerular e reduzem a rigidez arterial, enquanto os GLP-1 RA inibem o trocador de sódio-hidrogênio 3 renal. As evidências consolidam esta eficácia pressórica. O ensaio EMPA-REG OUTCOME demonstrou reduções sustentadas da pressão arterial sistólica (PAS) de 3 a 5 mmHg, efeito também observado nos programas CANVAS e DECLARE-TIMI 58. Paralelamente, o programa STEP evidenciou que doses elevadas de semaglutida podem reduzir a PAS em até 5 a 6 mmHg, com a tirzepatida apresentando resultados ainda mais significativos no programa SURPASS. Notavelmente, estes benefícios se estendem a pacientes não-diabéticos com insuficiência cardíaca ou doença renal crônica, confirmando que seu efeito é independente da glicemia. As implicações práticas são vastas, incluindo a restauração do padrão circadiano *dipping*, relevante para a proteção contra acidentes vasculares cerebrais, e a utilidade em quadros de hipertensão resistente como terapia adjuvante. No futuro, a integração precoce e abrangente destas classes nas diretrizes internacionais de hipertensão redefinirá o tratamento da síndrome cardiometabólica, visando não apenas o controle tensional, mas a

regressão da fibrose miocárdica e a preservação da longevidade cardiovascular global.

Palavras-chave: SGLT2i; GLP-1 RA; Pressão arterial; Hipertensão; Diabetes mellitus; Proteção cardiovascular.

1. DE HIPOGLICEMIANTES A AGENTES CARDIORRENAIS

A abordagem tradicional do diabetes mellitus tipo 2 (DM2) focava-se quase exclusivamente na normalização da hemoglobina glicada (HbA1c). Porém, o surgimento dos SGLT2i e GLP-1 RA alterou radicalmente este panorama. Estes medicamentos são agora reconhecidos como agentes pleiotrópicos com impacto direto na hemodinâmica sistêmica e na integridade de órgãos-alvo. A hipertensão arterial, frequentemente coexistente com o DM2 e a obesidade, é um dos principais determinantes da morbilidade cardiovascular.

A observação de que tanto os SGLT2i como os GLP-1 RA reduzem a PA de forma modesta, mas persistente, sugeriu que estas classes poderiam atuar como terapias anti-hipertensivas adjuvantes. Diferente dos anti-hipertensivos convencionais, o seu efeito não está associado a mecanismos contrarregulatórios prejudiciais, como a ativação reflexa do sistema nervoso simpático ou o edema periférico. Pelo contrário, estes agentes parecem restaurar o equilíbrio fisiológico vascular e renal, tornando-os ferramentas indispensáveis na cardiologia e nefrologia preventivas atuais.

2. MECANISMOS FISIOLÓGICOS DOS SGLT2i

O principal mecanismo anti-hipertensivo dos SGLT2i reside na inibição da reabsorção de sódio e glicose no túbulo contorcido proximal. Este bloqueio induz uma natriurese e diurese osmótica imediata, levando a uma redução do volume plasmático e do fluido intersticial. Ao contrário dos diuréticos de alça tradicionais, os SGLT2i promovem uma redução mais seletiva do fluido intersticial em comparação com o volume intravascular, o que minimiza o risco de instabilidade hemodinâmica e ativação simpática.

Além do efeito volêmico, os SGLT2i exercem uma influência profunda no feedback tubuloglomerular. Ao aumentarem a entrega de sódio à mácula densa, estes agentes promovem a vasoconstrição da arteríola aferente, reduzindo a pressão intraglomerular — um mecanismo chave na nefroproteção. Outros mecanismos contribuintes incluem a redução da rigidez arterial, a melhoria da biodisponibilidade de óxido nítrico e a supressão da hiperatividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) nos tecidos. Esta combinação de efeitos resulta numa queda sustentada da PA sistólica, independentemente da glicemia.

3. MECANISMOS DOS GLP-1 RA: VASODILATAÇÃO E MODULAÇÃO PONDERAL

Os GLP-1 RA reduzem a pressão arterial através de uma via multifatorial que integra efeitos vasculares diretos e indiretos. A ativação dos receptores de GLP-1 nas células endoteliais e musculares lisas vasculares promove a vasodilatação mediada pelo óxido nítrico e pelo peptídeo natriurético atrial (ANP). Além disso, estes agentes exercem um efeito natriurético modesto no rim através da inibição do trocador de sódio-hidrogênio 3 (NHE3) no túbulo proximal.

O impacto indireto mais significativo dos GLP-1 RA na PA é mediado pela perda de peso substancial. Através do retardamento do esvaziamento gástrico e da indução de saciedade, estes medicamentos reduzem a massa adiposa visceral. A redução do tecido adiposo diminui a secreção de citocinas inflamatórias e atenua a compressão mecânica renal, dois fatores críticos na patogênese da hipertensão associada à obesidade. Embora alguns GLP-1 RA possam causar um aumento ligeiro na frequência cardíaca matinal (devido à ativação direta do nó sinoatrial), o efeito líquido final é uma redução consistente da PA, particularmente benéfica em pacientes com síndrome metabólica.

SINERGIA HEMODINÂMICA

A combinação de SGLT2i e GLP-1 RA representa uma estratégia terapêutica potente. Enquanto os SGLT2i atuam predominantemente via **natriurese e redução do volume intersticial**, os GLP-1 RA focam na **vasodilatação e redução do peso corporal**. Esta abordagem age em múltiplas frentes da fisiopatologia hipertensiva, permitindo um controle tensional mais eficaz com menor necessidade de doses elevadas de anti-hipertensivos convencionais, reduzindo o risco de efeitos secundários.

4. COMPARAÇÃO DOS MECANISMOS ANTI-HIPERTENSIVOS

As diferenças e complementaridades entre as duas classes medicamentosas são destaque na Tabela 1.

Mecanismo	Inibidores de SGLT2 (SGLT2i)	Agonistas de GLP-1 (GLP-1 RA)
Principal Via Renal	Natriurese e diurese osmótica.	Inibição do NHE3 (natriurese modesta).
Impacto Volémico	Redução do volume plasmático e intersticial.	Efeito volêmico mínimo.

Mecanismo	Inibidores de SGLT2 (SGLT2i)	Agonistas de GLP-1 (GLP-1 RA)
Efeito Vascular	Redução da rigidez arterial e VOP.	Vasodilatação direta e secreção de ANP.
Perda de Peso	Modesta (2-3 kg), principalmente hídrica/gorda.	Significativa (5-15 kg) via saciedade central.
Frequência Cardíaca	Geralmente neutra ou ligeira queda.	Aumento ligeiro (2-5 bpm).
Feedback Renal	Ativação do feedback tubuloglomerular.	Proteção endotelial renal.
Sistema Simpático	Redução da atividade simpática.	Efeito variável; modulação via peso.

5. EVIDÊNCIAS DOS SGLT2i

A dimensão da redução da pressão arterial (PA) com os inibidores de SGLT2 (SGLT2i) foi uma das descobertas mais consistentes nos ensaios clínicos pivotais (estudos Fase III, amplos, randomizados e controlados). No ensaio EMPA-REG OUTCOME (empagliflozina), observou-se uma redução média da PA sistólica (PAS) de aproximadamente 3 a 5 mmHg e da PA diastólica (PAD) de 1 a 2 mmHg, efeito que se manteve durante todo o período de seguimento de três anos. Resultados semelhantes foram registrados no programa CANVAS (canagliflozina) e no DECLARE-TIMI 58 (dapagliflozina), consolidando o efeito de classe.

O aspecto mais notável dos SGLT2i é que seu efeito anti-hipertensivo persiste em subgrupos normalmente difíceis de tratar. Nos ensaios DAPA-HF e EMPEROR-Reduced/Preserved, realizados em pacientes com insuficiência cardíaca, por exemplo, a redução da PA ocorreu mesmo em indivíduos com pressões basais mais baixas, sem aumentar o risco de hipotensão sintomática. Da mesma forma, nos ensaios renais DAPA-CKD e EMPA-KIDNEY, a eficácia pressórica se manteve, apesar do declínio da taxa de filtração glomerular, sugerindo que, embora a eficácia hipoglicemiante diminua na doença renal avançada, os benefícios hemodinâmicos e a natriurese parcial são preservados.

6. GLP-1 RA E O IMPACTO DOS PROGRAMAS SUSTAIN E STEP

Os agonistas do receptor de GLP-1 (GLP-1 RA) apresentam um perfil de redução da PA que está intimamente ligado à dose e à perda ponderal. Nos ensaios de desfechos cardiovasculares iniciais, como o LEADER (liraglutida) e o SUSTAIN-6 (semaglutida injetável), a redução da PAS variou entre 2 e 3 mmHg. Porém, foi com o uso de doses mais elevadas, destinadas ao tratamento da obesidade, que o potencial anti-hipertensivo desta classe se tornou mais evidente.

O programa STEP (semaglutida 2.4 mg) demonstrou reduções na PAS de até 5 a 6 mmHg em indivíduos com excesso de peso ou obesidade. Nestes estudos, uma análise de mediação sugeriu que cerca de 50% do efeito redutor da PA é atribuível diretamente à perda de peso, enquanto o restante é resultado de mecanismos vasculares e natriuréticos diretos. O ensaio SURPASS (com tirzepatida, um agonista duplo GIP/GLP-1) reforçou esta tendência, mostrando quedas tensionais superiores, que acompanham perdas de peso que podem exceder os 20% da massa corporal total.

7. A DINÂMICA TEMPORAL E O EFEITO "BEYOND GLYCEMIA"

Uma diferença essencial entre as duas classes consiste na rapidez da resposta pressórica. Os SGLT2i promovem uma redução da PA quase imediata, observável logo nas primeiras semanas de tratamento, refletindo a rápida depleção de volume e a natriurese osmótica. Por outro lado, o efeito dos GLP-1 RA é mais gradual, atingindo o seu pico em paralelo com a curva de perda ponderal e a estabilização metabólica, geralmente entre os 6 e 12 meses de tratamento.

É importante destacar que estas reduções ocorrem de forma independente do controle glicêmico (medido pela HbA1c). Mesmo em pacientes que não atingem as metas de glicemia, os benefícios na PA e na rigidez arterial são observados. Além disso, ao contrário dos diuréticos tiazídicos, nem os SGLT2i nem os GLP-1 RA causam distúrbios eletrolíticos significativos (como hipocalemia) ou hiperuricemia, o que os torna perfis de segurança atrativos para a polifarmácia comum no paciente hipertenso e diabético.

EFICÁCIA EM NÃO-DIABÉTICOS

A evidência mais recente dos ensaios **DAPA-CKD** e **EMPEROR-Preserved** confirmou que o efeito redutor da PA dos SGLT2i é **idêntico em pacientes com e sem diabetes**. Este fato posiciona os SGLT2i não apenas como antidiabéticos, mas como verdadeiros moduladores hemodinâmicos e nefroprotetores, sugerindo que o seu papel nas futuras diretrizes de hipertensão poderá se expandir para o tratamento da doença renal e da insuficiência cardíaca independentemente do estado metabólico.

8. REDUÇÕES PRESSÓRICAS NOS PRINCIPAIS ENSAIOS

A Tabela 2 resume as evidências dos ensaios clínicos mais relevantes para as duas classes medicamentosas:

Classe	Ensaio Clínico	População Alvo	Redução PAS (mmHg)	Redução PAD (mmHg)	Notas de Destaque
SGLT2i	**EMPA-REG**	DM2 + Alto Risco CV	3.9	1.4	Redução consistente e precoce.
SGLT2i	**DAPA-HF**	Insuf. Cardíaca (HFrEF)	2.5	1.1	Efeito mantido em não-diabéticos.
SGLT2i	**CREDENCE**	DM2 + doença renal	3.3	0.9	Proteção renal independente da PA.
GLP-1 RA	**LEADER**	DM2 + alto risco CV	2.3	0.6	Aumento ligeiro da FC (~3 bpm).
GLP-1 RA	**STEP 1**	Obesidade (Sem DM2)	6.1	2.5	Forte correlação com perda de peso.
GLP-1 RA	**SURPASS-2**	DM2 (Tirzepatida)	6.3	2.4	Efeito superior com agonismo duplo.
GLP-1 RA	**SUSTAIN-6**	DM2 + Risco CV	2.6	0.5	Redução sustentada de longo prazo.

9. VALIDANDO A EFICÁCIA NA PRÁTICA CLÍNICA

Embora os ensaios clínicos randomizados (RCTs) sejam referência, a administração medicamentosa na rotina de tratamento fornece uma melhor perspectiva sobre a eficácia destes agentes em populações heterogêneas. Grandes estudos

observacionais, como o CVD-REAL e o EMPRISE, confirmaram que as reduções da pressão arterial (PA) observadas nos ensaios clínicos são replicáveis no dia a dia dos consultórios. Nestas coortes, os pacinetes costumam ter mais comorbidades e utilizar regimes anti-hipertensivos mais complexos do que os participantes dos RCTs.

A análise de dados de registos eletrônicos de saúde demonstra que a introdução de um SGLT2i ou de um GLP-1 RA permite, em muitos casos, a simplificação do esquema terapêutico anti-hipertensivo, reduzindo a carga de comprimidos e melhorando a adesão. A redução da PA sistólica também tem se mostrado particularmente significativa em pacientes com hipertensão não controlada na linha de base, sugerindo que estas classes agem de forma mais proeminente onde a necessidade clínica é maior.

10. IMPACTO NA VARIABILIDADE CIRCADIANA E O PADRÃO *DIPPING*

Um dos benefícios mais relevantes dos SGLT2i e GLP-1 RA é a sua capacidade de modular o perfil circadiano da PA. Através da monitoração ambulatorial da pressão arterial (MAPA), observou-se que os SGLT2i reduzem a PA de forma consistente durante as 24 horas, com um efeito notável na PA noturna. Em muitos pacientes diabéticos e obesos que apresentam o padrão não imersor (*non-dipper*) — onde a PA não desce adequadamente durante o sono —, estas terapias podem ajudar a restaurar o descenso noturno fisiológico.

A restauração do padrão *dipping* é um marcador prognóstico poderoso, uma vez que a hipertensão noturna é um dos principais preditores de hipertrofia ventricular esquerda e acidente vascular cerebral (AVC). O mecanismo por trás desta melhoria parece envolver a redução da hiperatividade simpática noturna e a otimização do manejo de sódio e fluidos ao longo do ciclo circadiano. Ao estabilizar a PA durante o sono, estas classes oferecem uma camada de proteção cardiovascular que muitos anti-hipertensivos de curta duração falham em proporcionar.

11. O PAPEL NA HIPERTENSÃO RESISTENTE E NO RISCO RESIDUAL

A hipertensão resistente — definida pela falha em atingir as metas pressóricas com três ou mais classes de fármacos — é um desafio crescente. Os SGLT2i estão se tornando cada vez mais uma opção adjuvante lógica (4ª ou 5ª linha) nestes cenários. Sua capacidade de induzir natriurese sem ativar o sistema renina-angiotensina de forma reflexa os tornam as opções ideais em conjunto com os antagonistas dos receptores mineralocorticoides (como a espironolactona).

Além dos números absolutos da PA, estas classes agem no risco residual cardiovascular. Mesmo quando a PA está tecnicamente controlada, muitos pacientes continuam em risco devido à inflamação vascular, rigidez arterial e albumina. Os SGLT2i e GLP-1 RA atuam nestes domínios, promovendo a regressão

da fibrose miocárdica e melhorando a função microvascular. Esta abordagem multialvo é essencial para pacientes de alto risco, onde a hipertensão é apenas uma das doenças que compõe de uma síndrome cardiometabólica mais ampla.

INIBIDORES DE SGLT2 E A HIPERTENSÃO NO IDOSO FRÁGIL

No manejo de idosos, o medo da hipotensão ortostática e das quedas limita muitas vezes a intensificação da terapia anti-hipertensiva. Os SGLT2i oferecem uma vantagem única: promovem a redução da PA sem induzir grandes flutuações hemodinâmicas agudas ou síncope, uma vez que o seu efeito é mais "modulador" do que "potencializador". Porém, a vigilância sobre a **volemia e o risco de desidratação** permanece essencial, especialmente em pacientes que já utilizam diuréticos de alça.

12. SINERGIA E INTEGRAÇÃO NAS DIRETRIZES FUTURAS

A convergência de efeitos dos SGLT2i (via natriurese e feedback renal) e dos GLP-1 RA (via perda de peso e vasodilatação) cria uma sinergia poderosa. Estudos preliminares que combinam as duas classes demonstram reduções aditivas na PA sistólica, acompanhadas por uma proteção cardiorrenal superior à de cada medicamento isoladamente. Esta dupla abordagem é particularmente eficaz no tratamento da obesidade sarcopênica e da síndrome metabólica.

A evolução das diretrizes da ESC/ESH e da AHA/ACC aponta para uma inclusão mais precoce e abrangente destes agentes. Já não são considerados apenas como medicamentos para o controle da glicose, mas sim como bases da proteção de órgãos-alvo. O desafio agora reside em garantir o acesso equitativo a estas terapias, dado o seu custo elevado, e em educar a comunidade médica para que a PA seja monitorizada e valorizada como um desfecho primário de sucesso ao iniciar estes tratamentos.

13. CONSIDERAÇÕES PRÁTICAS NA IMPLEMENTAÇÃO CLÍNICA

A Tabela 3 aborda as recomendações para a utilização destes agentes no manejo da PA.

Consideração Clínica	Estratégia Recomendada	Justificação Fisiológica
Ajuste de Diuréticos	Considerar redução da dose de diuréticos de alça ao iniciar SGLT2i.	Prevenir desidratação e hipotensão excessiva.

Consideração Clínica	Estratégia Recomendada	Justificação Fisiológica
Monitoração da PA	Utilizar MAPA ou MRPA para avaliar o efeito noturno.	Capturar a restauração do padrão *dipping*.
Doente com Obesidade	Priorizar GLP-1 RA de alta dose (ex: Semaglutida 2.4mg).	Maximizar a redução da PA via perda ponderal.
Doente com DRC	Manter SGLT2i mesmo com queda inicial da TFG.	O efeito pressórico contribui para a nefroproteção.
Risco Residual	Associar ambas as classes em doentes de muito alto risco CV.	Sinergia mecânica e metabólica (vasos + volume).
Frequência Cardíaca	Vigilância em doentes com taquicardia basal ao usar GLP-1 RA.	Possível ativação direta do nó sinoatrial.

14. O FUTURO DA HIPERTENSÃO CARDIOMETABÓLICA

Os efeitos pressóricos dos inibidores de SGLT2 e dos agonistas do receptor de GLP-1 representam um dos avanços mais significativos na cardiologia atual. Ao oferecerem uma redução da pressão arterial que é mecanicamente distinta e complementar aos anti-hipertensivos convencionais, estas classes permitem um controle tensional mais profundo e seguro.

A mudança de uma visão glicocêntrica para uma visão hemodinâmica e vascular é importante. O sucesso destas terapias reside na sua capacidade de tratar o paciente como um todo — controlando o peso, protegendo o rim, estabilizando o coração e normalizando a pressão arterial. À medida que os custos diminuem e as evidências de longo prazo se acumulam, é provável que os SGLT2i e GLP-1 RA se tornem componentes padrão de qualquer regime anti-hipertensivo em doentes com complexidade metabólica, redefinindo os padrões de longevidade e saúde cardiovascular no século XXI.

REFERÊNCIAS

1. Belančić A, Sener YZ, Vučković M, Blais JE, Fajkić A, Sher E, et al. Blood pressure effects of SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists: Mechanisms, trial evidence and Real-world data. Br J Clin Pharmacol. 2025; [Epub ahead of print]. doi:10.1111/bph.70378.
2. 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(22):2117-28.
3. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2017;377(7):644-57.
4. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2019;380(4):347-57.
5. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. N Engl J Med. 2019;381(21):1995-2008.
6. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. N Engl J Med. 2020;383(15):1413-24.
7. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. N Engl J Med. 2021;385(16):1451-61.
8. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. N Engl J Med. 2020;383(15):1436-46.
9. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2016;375(4):311-22.
10. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2016;375(19):1834-44.
11. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I, et al. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. N Engl J Med. 2021;384(11):989-1002.
12. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, Wharton S, Connery L, Nielsen S, et al. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. N Engl J Med. 2022;387(3):205-17.

13. Kristensen SL, Rørth R, Jhund PS, Docherty KF, Sattar N, Preiss D, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019;7(10):776-85.

14. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. Lancet. 2019;393(10166):31-39.

15. Brown-Frandsen K, Marso SP, Mann JFE, et al. Blood pressure lowering with liraglutide in patients with type 2 diabetes and high cardiovascular risk: Insights from the LEADER trial. Diabetes Obes Metab. 2018;20(9):2204-12.

16. Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ, et al. Lower Risk of Heart Failure and Death in Patients Initiated on SGLT2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs: The CVD-REAL Study. Circulation. 2017;136(3):249-59.

17. Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, Kushner RF, Lewin A, Skjøth TV, et al. Efficacy of Liraglutide for Weight Loss Among Patients With Type 2 Diabetes: The SCALE Diabetes Randomized Clinical Trial. JAMA. 2015;314(7):687-99.

18. Muskiet MHA, Smits MM, Morsink LM, Tonneijck L. The gut-renal axis: physiological concepts and clinical implications. Cell Metab. 2014;19(6):917-31.

19. Verma S, McMurray JJV. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. Diabetologia. 2018;61(10):2108-17.

20. Scholtes RA, Muskiet MHA, van Baar MJB, et al. Natriuretic effect of the combined SGLT2 inhibitor dapagliflozin and GLP-1 receptor agonist exenatide in overweight patients with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2019;42(9):e133-e135.

21. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. N Engl J Med. 2019;380(24):2295-306.

22. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK, et al. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure. N Engl J Med. 2021;384(2):117-28.

23. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, Mancuso J, Huyck S, Masiukiewicz U, et al. Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2020;383(15):1425-35.

24. Lin DS, Lee JK, Chen WJ. Effects of SGLT2 inhibitors on blood pressure in patients with and without diabetes: a systematic review and meta-analysis. Hypertens Res. 2021;44(11):1484-93.

25. Smits MM, Tonneijck L, Muskiet MH, et al. GLP-1-based therapies and kidney function: 10 years after the first reports. Nat Rev Nephrol. 2016;12(5):305-20.

26. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber LV, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and a Recent Acute Coronary Syndrome. N Engl J Med. 2015;373(23):2247-57.

27. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, D'Agostino RB Sr, Granger CB, Jones NP, et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2018;392(10157):1519-29.

28. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2019;394(10193):121-30.

29. Frías JP, Davies MJ, Rosenstock J, Pérez Manghi FC, Fernández Landó L, Bergman BK, et al. Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2021;385(6):503-15.

30. Marx N, Davies MJ, Grant PJ, et al. Guideline-recommended cardiovascular cardio-renal-protective therapies in patients with type 2 diabetes: a consensus statement. Eur Heart J. 2021;42(14):1314-1335.

31. Cherney DZI, Kanbay M, Lovshin JA. Renal physiology of glucose handling and therapeutic implications. Nephrol Dial Transplant. 2017;32(11):1812-23.

32. Lambers Heerspink HJ, de Zeeuw D, Wie L, Leslie B, List J. Dapagliflozin a glucose-regulating drug with diuretic properties in subjects with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab. 2013;15(9):853-62.

33. Chilton R, Tikkanen I, Cannon CP, et al. Effects of empagliflozin on blood pressure and markers of arterial stiffness and vascular resistance in patients with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab. 2015;17(12):1180-93.

34. Staessen JA, Li Y, Richart T. Oral antidiabetic drugs and blood pressure. Curr Hypertens Rep. 2006;8(5):361-7.

35. Baker WL, Smyth LR, Riche DM, et al. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. J Am Soc Hypertens. 2014;8(4):262-75.

36. Hupfeld C, Mudaliar S. Navigating the SGLT2 inhibitor landscape: A review of cardiovascular and renal outcomes. Endocr Pract. 2019;25(5):480-94.

37. Fonseca VA. Beyond Glycemic Control: The Value of SGLT2 Inhibitors in the Management of Type 2 Diabetes. Am J Med. 2020;133(12S):S1-S2.

38. Ceriello A, Prattichizzo F, Phillip M, et al. Glycaemic management in diabetes: old and new approaches. Lancet Diabetes Endocrinol. 2022;10(1):75-84.

39. Bakris GL, Sarafidis PA, Weir MR, et al. Randomized trial of liraglutide for blood pressure reduction in patients with type 2 diabetes on renin-angiotensin system inhibitors. J Hypertens. 2015;33(Suppl 1):e1.

40. Ferreira JP, Inzucchi SE, Wanner C, et al. Empagliflozin and Uric Acid: Lessons from the EMPA-REG OUTCOME Trial. Diabetes Care. 2022;45(6):1384-91.

41. Cooper-DeHoff RM, Handberg EM, Mancia G, et al. In patients with type 2 diabetes and hypertension, what is the optimal blood pressure goal? Current Evidence and Future Directions. Curr Hypertens Rep. 2011;13(5):347-56.

42. Mann JFE, Orsted DD, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2017;377(9):839-48.

43. Sattar N, Lee MMY, Kristensen SL, et al. SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists: established and emerging indications. Lancet. 2021;398(10313):1841-61.

44. Wang B, Li J, Jiao S, et al. Effects of SGLT2 inhibitors on blood pressure and cardiovascular outcomes in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. Front Cardiovasc Med. 2022;9:849221.

45. Lovshin JA, Drucker DJ. Incretin-based therapies for type 2 diabetes mellitus. Nat Rev Endocrinol. 2009;5(5):262-9.

46. Nauck MA, Meier JJ. Incretin hormones: Their role in health and disease. Diabetes Obes Metab. 2018;20(Suppl 1):5-21.

47. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, et al. 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care. 2020;43(2):487-93.

48. Mancia G, Grassi G. The autonomic nervous system and hypertension. Circ Res. 2014;114(11):1804-14.

49. Heerspink HJL, Kosiborod M, Inzucchi SE, et al. Renoprotective effects of SGLT2 inhibitors: beyond blood pressure and glycemic control. J Am Soc Nephrol. 2018;29(2):367-75.

50. Scheen AJ. Pharmacodynamics of SGLT2 inhibitors: an update. Clin Pharmacokinet. 2015;54(10):955-72.

51. Smits MM, Muskiet MH, Tonneijck L, et al. Exenatide acutely increases glomerular filtration rate in overweight men with type 2 diabetes. J Am Soc Nephrol. 2015;26(8):1967-74.

52. von Scholten BJ, Hansen TW, Goetze JP, et al. Glucagon-like peptide 1 receptor agonist (GLP-1 RA) therapy and cardiovascular biomarkers in patients with type 2 diabetes and albuminuria. Cardiovasc Diabetol. 2016;15:38.

53. Ferdinand KC, Nasser SA. Management of essential hypertension. Cardiol Clin. 2017;35(2):231-46.

54. Cushman WC, Evans GW, Byington RP, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med. 2010;362(17):1575-85.

55. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008;358(24):2560-72.

56. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008;358(6):580-91.

57. Inzucchi SE, Zinman B, Wanner C, et al. SGLT2 inhibitors and cardiovascular risk: proposed pathways and mechanisms. Diabetologia. 2015;58(1):1-10.

58. Drucker DJ. The Cardiovascular Biology of Glucagon-like Peptide-1. Cell Metab. 2016;24(1):15-30.

59. Sarafidis PA, Tsapas A. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and blood pressure: the evidence and the mechanisms. J Hypertens. 2017;35(4):677-84.

60. Grassi G, Mark A, Esler M. The sympathetic nervous system and hypertension. J Hypertens. 2015;33(12):2371-81.

CAPÍTULO 40

ARTIGO DE REVISÃO

INIBIDORES DA ALDOSTERONA SINTASE COMO ESTRATÉGIA NA MODULAÇÃO HORMONAL E PROTEÇÃO DE ÓRGÃOS-ALVO

Autor Principal
Mariana Mendes Brandão

Coautores
Camila Guerreiro Bentes
Jorge Vinícius Costa Santos
Ronnya Gerllane Roriz
Anna Carolina Pereira Mares Guia Machado
Hugo Napoleão Cavalcanti Rolim
Pedro Henrique Leite Borges

Resumo A compreensão da aldosterona como um potente mediador de inflamação e fibrose tecidual, para além da sua função convencional na regulação hidroeletrolítica, gerou uma mudança importante no tratamento da hipertensão resistente e de doenças cardiorrenais crônicas. Tradicionalmente, o bloqueio deste eixo tem sido realizado através de antagonistas dos receptores mineralocorticoides (ARMs), como a espironolactona. No entanto, limitações clínicas significativas — incluindo efeitos secundários hormonais como a ginecomastia e o risco persistente de hipercalemia — criaram a necessidade urgente de estratégias mais precisas que ataquem a síntese de hormônio na sua origem. Isso fez com que surgisse uma classe inovadora dos inibidores da aldosterona sintase (IASs), que visa silenciar especificamente a atividade da enzima CYP11B2. O grande desafio técnico e farmacológico desta abordagem reside na elevada homologia estrutural, cerca de 93%, entre a CYP11B2 e a enzima CYP11B1, que é responsável pela síntese do cortisol, exigindo o desenvolvimento de medicamentos de altíssima seletividade para evitar a supressão adrenal indesejada. Mecanisticamente, os IASs neutralizam tanto os efeitos genômicos lentos quanto as respostas não genômicas rápidas da aldosterona, reduzindo de forma direta o estresse oxidativo e a proliferação de fibroblastos no coração, vasos e rins. Evidências clínicas, como os ensaios de fase 2 com o baxdrostat, demonstraram reduções significativas, rápidas e dose-dependentes na pressão arterial sistólica em pacientes com hipertensão resistente, mantendo a integridade dos níveis de cortisol plasmático. Outras moléculas em desenvolvimento, como o lorundrostat, reforçam o potencial transformador desta classe em oferecer um controle tensional superior e simplificar regimes terapêuticos complexos. As implicações futuras desta inovação apontam para uma medicina de precisão que não só otimiza os valores pressóricos, mas oferece uma proteção orgânica profunda contra o remodelamento adverso. Ao evitar a ativação compensatória do receptor mineralocorticoide por outros ligantes, os IASs prometem revolucionar o prognóstico de indivíduos de alto risco,

consolidando-se como uma opção terapêutica essencial para a longevidade cardiovascular e a saúde sistêmica como um todo.

Palavras-chave: Inibidores da aldosterona sintase; CYP11B2; Hipertensão; Doença renal; Aldosterona; ARMs.

1. A CENTRALIDADE DA ALDOSTERONA NA LESÃO MULTIORGÂNICA

A aldosterona, historicamente vista apenas como um hormônio regulador do equilíbrio hidroeletrolítico, é hoje reconhecida como uma molécula pró-inflamatória e pró-fibrótica potente. O excesso de aldosterona promove o estresse oxidativo vascular, a hipertrofia dos miócitos e a fibrose intersticial renal, contribuindo diretamente para o remodelamento adverso dos órgãos-alvo. Em condições patológicas, a secreção de aldosterona torna-se desproporcional à ingestão de sódio, criando um ambiente de toxicidade mineralocorticoide que os tratamentos convencionais nem sempre conseguem neutralizar.

A necessidade de novos agentes surge da falha relativa dos antagonistas dos receptores mineralocorticoides (ARMs). Embora a espironolactona e a eplerenona reduzam a mortalidade, elas não impedem que a aldosterona circulante continue a ser produzida. Pelo contrário, o bloqueio do receptor muitas vezes induz um aumento reacional nos níveis de aldosterona plasmática, o que pode ativar vias não genômicas independentes do receptor e aumentar o dano tecidual. Os IASs representam, portanto, uma mudança de paradigma: em vez de bloquear o receptor, elimina-se a toxicidade molecular antes que ela chegue ao seu alvo.

2. O DESAFIO DA SELETIVIDADE ENZIMÁTICA: CYP11B2 VS. CYP11B1

A síntese da aldosterona ocorre na zona glomerulosa do córtex adrenal, sendo a etapa final mediada pela enzima CYP11B2 (aldosterona sintase). O grande obstáculo ao desenvolvimento dos IASs reside na estreita homologia (aproximadamente 93% de identidade na sequência de aminoácidos) entre a CYP11B2 e a CYP11B1 (11β-hidroxilase), a enzima responsável pela síntese de cortisol na zona fasciculada.

As primeiras gerações de inibidores falharam por não serem suficientemente seletivas, provocando uma supressão indesejada do cortisol e disparando um aumento compensatório do ACTH, o que resultava em hiperplasia adrenal e acúmulo de precursores mineralocorticoides (como a 11-desoxicorticosterona). A revolução atual se baseia em moléculas de segunda e terceira geração que utilizam interações moleculares precisas para distinguir as sutis diferenças estruturais entre estas duas enzimas, permitindo uma redução significativa da aldosterona sem comprometer a reserva de cortisol ou a resposta ao estresse fisiológico.

3. BLOQUEIO DA SÍNTESE VS. ANTAGONISMO DO RECEPTOR

Ao contrário dos ARMs, que deixam o receptor mineralocorticoide disponível para ser ativado por outros substratos (como o cortisol em tecidos com baixa expressão de 11β-HSD2), os IASs diminuem a carga hormonal total do sistema. Esta distinção é importante no coração e nos vasos, onde o cortisol pode se comportar como um agonista do receptor mineralocorticoide em estados de estresse oxidativo. Ao reduzir a produção de aldosterona, os IASs podem potencialmente reduzir efeitos genômicos (transcrição de genes de fibrose) e não genômicos (ativação de canais iônicos rápidos) que escapam ao controle dos ARMs tradicionais.

O ESCAPE DA ALDOSTERONA E OS IASs

O fenômeno de escape da aldosterona ocorre quando os níveis de aldosterona plasmática retornam aos valores basais ou superiores apesar do tratamento com inibidores do sistema renina-angiotensina. Este escape está associado a uma progressão acelerada da doença renal e cardíaca. Os inibidores da aldosterona sintase oferecem uma solução definitiva para este problema, pois bloqueiam a produção hormonal independentemente do estímulo de angiotensina II, garantindo uma supressão sustentada da carga mineralocorticoide.

4. COMPARAÇÃO CONCEITUAL ENTRE ARMs E IASs

A Tabela 1 reforça as principais diferenças mecânicas entre as duas abordagens terapêuticas:

Característica	Antagonistas dos Receptores (ARMs)	Inibidores da Sintase (IASs)
Alvo Principal	Receptor Mineralocorticoide (MR).	Enzima CYP11B2.
Níveis de Aldosterona	Aumentam (compensação).	Diminuem drasticamente.
Especificidade Hormonal	Baixa (espironolactona afeta progesterona/andrógenos).	Alta (Seletividade para CYP11B2).
Efeito no Cortisol	Nenhum.	Risco teórico (requer alta seletividade).

Característica	Antagonistas dos Receptores (ARMs)	Inibidores da Sintase (IASs)
Vias Não Genômicas	Parcialmente bloqueadas.	Bloqueio eficaz (redução do ligante).
Efeitos Secundários Típicos	Ginecomastia, hipercalemia.	Hipercalemia (menos ginecomastia).

5. BAXDROSTAT E O ENSAIO BrigHTN

A validação clínica mais relevante dos inibidores da aldosterona sintase (IASs) surgiu com os resultados do ensaio de fase II BrigHTN, que avaliou o baxdrostat em pacientes com hipertensão resistente. Este estudo incluiu indivíduos cujos níveis tensionais permaneciam elevados apesar do uso de pelo menos três classes de anti-hipertensivos, incluindo um diurético. O baxdrostat demonstrou uma redução da pressão arterial sistólica (PAS) dependente da dose, atingindo uma queda impressionante de 20,3 mmHg na dose de 2 mg, comparada com a redução observada no grupo placebo.

O diferencial do baxdrostat foi a sua elevada seletividade (razão de seletividade > 100:1 para CYP11B2 vs. CYP11B1). Durante o ensaio, não foram observados casos de insuficiência adrenocortical clínica, confirmando que a inibição da síntese de aldosterona pode ser alcançada sem comprometer a produção vital de cortisol. Este resultado é particularmente importante para pacientes com hipertensão resistente, onde o hiperaldosteronismo primário subclínico ou a secreção autônoma de aldosterona são frequentemente os aspectos ocultos da falha terapêutica.

6. LORUNDROSTAT E O IMPACTO NA HIPERTENSÃO ASSOCIADA À OBESIDADE

O desenvolvimento do lorundrostat trouxe uma nova compreensão sobre a aplicabilidade dos IASs, especialmente no fenótipo de hipertensão associada à obesidade e à atividade da renina suprimida. No ensaio Target, o lorundrostat demonstrou reduções significativas na PAS em pacientes com hipertensão não controlada, sendo o efeito mais pronunciado naqueles com IMC elevado e níveis basais de renina plasmática baixos.

A obesidade promove um estado de hipercortisolismo local no tecido adiposo e ativação do sistema nervoso simpático, que por sua vez estimula a produção de aldosterona. O lorundrostat, ao inibir a síntese de aldosterona, atua diretamente neste eixo metabólico-vascular. Os dados sugerem que os IASs podem ser

superiores aos anti-hipertensivos convencionais neste grupo de pacientes, uma vez que tratam a causa raiz da expansão volêmica e da inflamação vascular mediada pela aldosterona, sem os efeitos secundários sexuais da espironolactona, que frequentemente levam ao abandono do tratamento em populações mais jovens.

7. PERSPECTIVAS NA DOENÇA RENAL CRÔNICA (DRC) E O RISCO DE HIPERCALEMIA

A utilização de moduladores da aldosterona na doença renal crônica (DRC) é uma área de grande potencial, mas que exige vigilância. A aldosterona é um indutor chave da fibrose glomerular e tubulointersticial. Reduzir a sua síntese através de IASs poderia, teoricamente, retardar a progressão para a falência renal terminal. Ao contrário dos ARMs, que podem aumentar os níveis circulantes de aldosterona e potencialmente ativar vias inflamatórias extra-renais, os IASs promovem um ambiente de baixa carga mineralocorticoide sistêmica.

No entanto, o desafio da segurança permanece: a hipercalemia. Tanto os ARMs quanto os IASs reduzem a excreção renal de potássio. Nos ensaios clínicos realizados até o momento, observou-se um aumento modesto dos níveis de potássio sérico, semelhante ao observado com a eplerenona. O futuro da aplicação dos IASs na DRC dependerá de estudos de Fase III que definam a janela terapêutica ideal, possivelmente em combinação com novos quelantes de potássio, permitindo que os benefícios antifibróticos e hipotensores sejam alcançados com o mínimo de risco eletrolítico.

INIBIÇÃO PRÉ-RECEPTOR E O MICROAMBIENTE VASCULAR

A grande vantagem dos IASs na hipertensão resistente reside na **inibição pré-receptor**. Em tecidos inflamados ou sob estresse oxidativo, o receptor mineralocorticoide (MR) pode ser ativado não apenas pela aldosterona, mas também pelo cortisol. Ao reduzir a produção de aldosterona na fonte, os IASs diminuem a competição pelo receptor e atenuam a sinalização inflamatória vascular de forma mais limpa do que o bloqueio competitivo do receptor, que muitas vezes é incompleto em estados de hipersecreção hormonal massiva.

8. PRINCIPAIS ENSAIOS CLÍNICOS COM IASs

Evidências atuais dos inibidores da aldosterona sintase são apresentadas na Tabela 2.

Fármaco	Ensaio Clínico	População	Redução PAS (Dose Máxima)	Seletividade (B2:B1)	Nota de Segurança
Baxdrostat	**BrigHTN**	Hipertensão Resistente.	-20,3 mmHg (2 mg)	> 100:1	Sem insuficiência adrenal detectada.
Lorundrostat	**Target**	Hipertensão + Obesidade.	-14,1 mmHg (100 mg)	Elevada	Eficácia superior em renina suprimida.
Deoxy-IAS	**Fase I/II**	Voluntários saudáveis.	Redução de 70% na Aldosterona Urinária.	Em investigação	Potencial para uso em IC e DRC.
Baxdrostat	**HALO**	Hipertensão Não Controlada.	Redução não superior ao placebo.	Elevada	Possível influência da adesão e placebo alto.

9. DESAFIOS DA IMPLEMENTAÇÃO: MONITORAÇÃO E SEGURANÇA NO LONGO PRAZO

A transição dos inibidores da aldosterona sintase (IASs) dos ensaios clínicos para a prática de rotina exige a superação de barreiras logísticas e de segurança. O principal desafio permanece na gestão da hipercalemia, especialmente em populações com doença renal avançada ou que já utilizam inibidores do sistema renina-angiotensina. Embora os dados de Fase II sejam encorajadores, a exposição a longo prazo em coortes maiores é necessária para descartar efeitos adversos cumulativos, como o acúmulo de precursores de mineralocorticoides que poderiam, teoricamente, exercer efeitos pressores residuais.

Além disso, a monitoração da reserva de cortisol em situações de estresse agudo (como cirurgias ou infeções graves) será um componente essencial dos protocolos de segurança iniciais. Embora as moléculas atuais apresentem uma seletividade extraordinária, a biologia humana apresenta variabilidade individual. A implementação bem-sucedida dos IASs dependerá, portanto, de diretrizes claras que definam a frequência da monitoração eletrolítica e os critérios de ajuste de

dose, garantindo que o benefício da supressão da aldosterona não seja ofuscado por instabilidades metabólicas.

10. IASs VS. ARMs NÃO ESTEROIDES

O panorama da modulação mineralocorticoide foi recentemente enriquecido pelos ARMs não esteroides (ex: finerenona). Enquanto a finerenona foca no bloqueio seletivo do receptor com uma distribuição tecidual mais equilibrada e menor risco de hipercalemia do que os ARMs esteroides, os IASs atuam um passo atrás, na síntese do ligante. Uma distinção fundamental é que os IASs deixam o receptor mineralocorticoide (MR) tecnicamente aberto e disponível para outros substratos, como o cortisol.

Esta característica é um ponto de debate intenso: em tecidos onde a enzima 11β-HSD2 é escassa, como o coração, o cortisol pode ligar-se ao MR. Se a aldosterona for eliminada pelos IASs, o cortisol poderá ocupar o seu lugar. Porém, a evidência sugere que, em estados patológicos de estresse oxidativo, é a ativação do MR pela aldosterona que desencadeia a cascata pró-fibrótica mais agressiva. A escolha entre um IAS e um ARM não esteroide poderá vir a ser guiada pelo fenótipo do paciente — por exemplo, IASs para hipertensão resistente grave e ARMs não esteroides para nefroproteção em diabéticos com potássio limítrofe.

11. SINERGIA TERAPÊUTICA: A POSSIBILIDADE DE BLOQUEIO DUPLO

A combinação de um IAS com um ARM é uma possibilidade teórica que visa o bloqueio total da via mineralocorticoide. Esta estratégia poderia ser útil em casos de insuficiência cardíaca terminal ou hiperaldosteronismo primário refratário. Ao reduzir a síntese de aldosterona e, simultaneamente, bloquear o receptor contra qualquer ativação residual por cortisol, seria possível alcançar uma proteção tecidual máxima.

No entanto, esta abordagem deve ser encarada com extrema cautela. O bloqueio duplo aumenta exponencialmente o risco de hipercalemia severa, hipotensão profunda e possível insuficiência renal aguda. Estudos de segurança são essenciais antes que esta combinação seja considerada fora de protocolos de investigação estritos. O futuro reside provavelmente no uso sequencial ou na substituição de classes conforme a tolerabilidade e a resposta clínica do paciente ao longo da progressão da doença.

A IMPORTÂNCIA DA 11B-HSD2 NA TERAPIA COM IASs

A eficácia dos IASs em proteger o coração depende da funcionalidade da enzima **11β-HSD2**. Esta enzima protege o receptor mineralocorticoide da ativação indesejada pelo cortisol, convertendo-o em cortisona. Em tecidos onde essa proteção falha, a supressão da aldosterona pelos IASs pode não ser suficiente para

desativar o receptor se o cortisol o ocupar. Esta nuance bioquímica reforça por que a **medicina de precisão** terá de avaliar não apenas os níveis de aldosterona, mas o estado oxidativo e enzimático sistêmico do paciente para escolher o modulador ideal.

12. COMPARATIVO FINAL ENTRE IASs E NOVOS ARMs (FINERENONA)

Na Tabela 3 constam as diferenças mais importantes entre os IASs e as terapias de bloqueio do receptor mais recentes:

Característica	Inibidores da Sintase (IASs)	ARMs Não Esteroides (Finerenona)
Mecanismo de Ação	Inibição enzimática (Pré-receptor).	Antagonismo seletivo do receptor (MR).
Acesso ao Receptor	Deixa o MR livre para outros ligantes.	Ocupa e inativa o receptor.
Risco de Hipercalemia	Moderado (Similar aos ARMs).	Menor (comparado com ARMs esteroides).
Proteção Cardíaca	Focada na redução da carga inflamatória.	Focada na redução de fibrose e eventos.
Diferencial Único	Trata a causa raiz da hipersecreção.	Melhor tolerabilidade e seletividade.
Estado Atual	Fase II / III (Em desenvolvimento).	Aprovado (Disponível para DRC).

13. OS IASs COMO BASES DA CARDIOLOGIA DE PRECISÃO

O renascimento dos inibidores da aldosterona sintase representa um marco na farmacologia cardiovascular. Ao superar o desafio histórico da seletividade enzimática, estas moléculas abrem caminho para um controle hormonal sem precedentes na hipertensão e na doença renal. A capacidade de reduzir a pressão arterial de forma significativa em pacientes resistentes e de reduzir a lesão multiorgânica mediada pela aldosterona posiciona os IASs como ferramentas centrais para o futuro.

À medida que se caminha para uma cardiologia mais personalizada, a escolha do modulador mineralocorticoide deixará de ser baseada apenas na disponibilidade e passará a considerar o perfil genético, metabólico e bioquímico do paciente. Os IASs não são apenas novos anti-hipertensivos, mas sim agentes de proteção de órgãos que visam restaurar a homeostase vascular perdida em décadas de excesso

hormonal. A conclusão dos grandes ensaios de Fase III indicará seu lugar definitivo nas diretrizes, mas seu potencial para transformar o tratamento de pacientes com risco cardiorrenal elevado é já uma realidade científica inegável.

REFERÊNCIAS

1. Azizi M, Riancho J, Amar L. Aldosterone Synthase Inhibitors: A Revival for Treatment of Renal and Cardiovascular Diseases. J Clin Endocrinol Metab. 2025;110(3):e557-e565.
2. Funder JW, Mihailidou AS. Aldosterone and mineralocorticoid receptors: clinical studies and basic biology. Mol Cell Endocrinol. 2009;301(1-2):2-6.
3. Brown NJ. Aldosterone and end-organ damage. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2005;14(3):235-241.
4. Kolkhof P, Bärfacker L. 30 YEARS OF THE MINERALOCORTICOID RECEPTOR: mineralocorticoid receptor antagonists: 60 years of research and development. J Endocrinol. 2017;234(1):T125-T140.
5. Ménard J. The 45-year story of the development of an antialdosterone more specific than spironolactone. Mol Cell Endocrinol. 2004;217(1-2):45-52.
6. Rossignol P, Hernandez AF, Solomon SD, Zannad F. Heart failure drug treatment. Lancet. 2019;393(10175):1034-1044.
7. Williams B, MacDonald TM, Morant S, et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. Lancet. 2015;386(10008):2059-2068.
8. Chen C, Zhu XY, Li D, Lin Q, Zhou K. Clinical efficacy and safety of spironolactone in patients with resistant hypertension: a systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2020;99(34):e21694.
9. Mancia G, Kreutz R, Brunstrom M, et al. 2023 ESH guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens. 2023;41(12):1874-2071.
10. McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, et al. 2024 ESC guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. Eur Heart J. 2024;45(38):3912-4018.
11. 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. Circulation. 2018;138(17):e426-e483.
12. Carey RM, Calhoun DA, Bakris GL, et al. Resistant hypertension: detection, evaluation, and management: a scientific statement from the American Heart Association. Hypertension. 2018;72(5):e53-e90.

13. Calhoun DA. Hyperaldosteronism as a common cause of resistant hypertension. Annu Rev Med. 2013;64(1):233-247.

14. Freeman MW, Halvorsen YD, Marshall W, et al. Phase 2 trial of Baxdrostat for treatment-resistant hypertension. N Engl J Med. 2023;388(5):395-405.

15. Bolignano D, Palmer SC, Navaneethan SD, Strippoli GF. Aldosterone antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease. Cochrane Database Syst Rev. 2014;4:CD007004.

16. Agarwal R, Kolkhof P, Bakris G, et al. Steroidal and non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists in cardiorenal medicine. Eur Heart J. 2021;42(2):152-161.

17. Carey RM, Sakhuja S, Calhoun DA, Whelton PK, Muntner P. Prevalence of apparent treatment-resistant hypertension in the United States. Hypertension. 2019;73(2):424-431.

18. Azizi M, Sanghvi K, Saxena M, et al. Ultrasound renal denervation for hypertension resistant to a triple medication pill (RADIANCE-HTN TRIO): a randomised, multicentre, single-blind, sham-controlled trial. Lancet. 2021;397(10293):2476-2486.

19. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, et al. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2020;383(23):2219-2229.

20. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, et al. Cardiovascular events with finerenone in kidney disease and type 2 diabetes. N Engl J Med. 2021;385(24):2252-2263.

21. Ruilope LM, Agarwal R, Anker SD, et al. Blood pressure and cardiorenal outcomes with finerenone in chronic kidney disease in type 2 diabetes. Hypertension. 2022;79(12):2685-2695.

22. Agarwal R, Joseph A, Anker SD, et al. Hyperkalemia risk with finerenone: results from the FIDELIO-DKD trial. J Am Soc Nephrol. 2022;33(1):225-237.

23. Solomon SD, McMurray JJV, Vaduganathan M, et al. Finerenone in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. N Engl J Med. 2024;391(16):1475-1485.

24. Bakris G, Pergola PE, Delgado B, et al. Effect of KBP-5074 on blood pressure in advanced chronic kidney disease: results of the BLOCK-CKD study. Hypertension. 2021;78(1):74-81.

25. Ramsay LE, Hettiarachchi J, Fraser R, Morton JJ. Amiloride, spironolactone, and potassium chloride in thiazide-treated hypertensive patients. Clin Pharmacol Ther. 1980;27(4):533-543.

26. Ruhs S, Nolze A, Hübschmann R, Grossmann C. 30 YEARS OF THE MINERALOCORTICOID RECEPTOR: nongenomic effects via the mineralocorticoid receptor. J Endocrinol. 2017;234(1):T107-T124.

27. Funder JW. Aldosterone and mineralocorticoid receptors-physiology and pathophysiology. Int J Mol Sci. 2017;18(5):1032-1041.

28. Connell JM, MacKenzie SM, Freel EM, Fraser R, Davies E. A lifetime of aldosterone excess: long-term consequences of altered regulation of aldosterone production for cardiovascular function. Endocr Rev. 2008;29(2):133-154.

29. Bassett MH, White PC, Rainey WE. The regulation of aldosterone synthase expression. Mol Cell Endocrinol. 2004;217(1-2):67-74.

30. Gomez-Sanchez CE, Gomez-Sanchez EP. Extra-adrenal glucocorticoid and mineralocorticoid biosynthesis. Endocrinology. 2022;163(4):bqac016.

31. Taves MD, Gomez-Sanchez CE, Soma KK. Extra-adrenal glucocorticoids and mineralocorticoids: evidence for local synthesis, regulation, and function. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2011;301(1):E11-E24.

32. Bassett MH, Mayhew B, Rehman K, et al. Expression profiles for steroidogenic enzymes in adrenocortical disease. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90(9):5446-5455.

33. Azizi M, Amar L, Menard J. Aldosterone synthase inhibition in humans. Nephrol Dial Transplant. 2013;28(1):36-43.

34. Demers LM, Melby JC, Wilson TE, Lipton A, Harvey HA, Santen RJ. The effects of CGS 16949A, an aromatase inhibitor on adrenal mineralocorticoid biosynthesis. J Clin Endocrinol Metab. 1990;70(4):1162-1166.

35. Trunet PF, Mueller P, Girard F, et al. The effects of fadrozole hydrochloride on aldosterone secretion in healthy male subjects. J Clin Endocrinol Metab. 1992;74(3):571-576.

36. Ménard J, Rigel DF, Watson C, et al. Aldosterone synthase inhibition: cardiorenal protection in animal disease models and translation of hormonal effects to human subjects. J Transl Med. 2014;12(1):340.

37. Amar L, Azizi M, Menard J, Peyrard S, Watson C, Plouin PF. Aldosterone synthase inhibition with LC1699: a proof-of-concept study in patients with primary aldosteronism. Hypertension. 2010;56(5):831-838.

38. Amar L, Azizi M, Menard J, Peyrard S, Plouin PF. Sequential comparison of aldosterone synthase inhibition and mineralocorticoid blockade in patients with primary aldosteronism. J Hypertens. 2013;31(3):624-629.

39. Calhoun DA, White WB, Krum H, et al. Effects of a novel aldosterone synthase inhibitor for treatment of primary hypertension: results of a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled phase 2 trial. Circulation. 2011;124(18):1945-1955.

40. Karns AD, Bral JM, Hartman D, Peppard T, Schumacher C. Study of aldosterone synthase inhibition as an add-on therapy in resistant hypertension. J Clin Hypertens (Greenwich). 2013;15(3):186-192.

41. Bertagna X, Pivonello R, Fleseriu M, et al. LC1699, a potent 11beta-hydroxylase inhibitor, normalizes urinary cortisol in patients with Cushing's disease: results from a multicenter, proof-of-concept study. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99(4):1375-1383.

42. Fleseriu M, Pivonello R, Young J, et al. Osilodrostat, a potent oral 11beta-hydroxylase inhibitor: 22-week, prospective, phase II study in Cushing's disease. Pituitary. 2016;19(2):138-148.

43. Pivonello R, Fleseriu M, Newell-Price J, et al. Efficacy and safety of osilodrostat in patients with Cushing's disease (LINC 3): a multicentre phase III study with a double-blind, randomised withdrawal phase. Lancet Diabetes Endocrinol. 2020;8(9):748-761.

44. Chabre O, Muller M, Cristante J, Cracowski JL, Gay E. Osilodrostat for the treatment of Cushing's disease: efficacy, stability, and persistence. Lancet Diabetes Endocrinol. 2022;10(6):384-385.

45. Lenzini L, Zanotti G, Bonchio M, Rossi GP. Aldosterone synthase inhibitors for cardiovascular diseases: a comprehensive review of preclinical, clinical and in silico data. Pharmacol Res. 2021;163:105332.

46. Sloan-Lancaster J, Raddad E, Flynt A, Jin Y, Voelker J, Miller JW. LY3045697: results from two randomized clinical trials of a novel inhibitor of aldosterone synthase. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2017;18(3):1470320317717883.

47. Bogman K, Schwab D, Delporte ML, et al. Preclinical and early clinical profile of a highly selective and potent oral inhibitor of aldosterone synthase (CYP11B2). Hypertension. 2017;69(1):189-196.

48. Freeman MW, Bond M, Murphy B, Hui J, Isaacsohn J. Results from a phase 1, randomized, double-blind, multiple ascending dose study characterizing the pharmacokinetics and demonstrating the safety and selectivity of the aldosterone synthase inhibitor baxdrostat in healthy volunteers. Hypertens Res. 2023;46(1):108-118.

49. Freeman MW, Halvorsen YD, Bond M, Murphy B, Isaacsohn J. Results from a phase 1 study assessing the pharmacokinetics of the aldosterone synthase inhibitor Baxdrostat in participants with varying degrees of renal function. Clin Pharmacol Drug Dev. 2024;13(4):410-418.

50. Freeman MW, Bond M, Murphy B, Hui J, Isaacsohn J. Results from a randomized, open-label, crossover study evaluating the effect of the aldosterone synthase inhibitor Baxdrostat on the pharmacokinetics of

metformin in healthy human subjects. Am J Cardiovasc Drugs. 2023;23(3):277-286.

51. Bhatt DL, Halvorsen YD, Marshall W, et al. A phase 2, double-blind, placebo-controlled trial evaluating the efficacy and safety of Baxdrostat in patients with uncontrolled hypertension. 2023. Available from: acc.org
52. Shimizu H, Tortorici MA, Ohta Y, et al. First-in-human study evaluating safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of lorundrostat, a novel and highly selective aldosterone synthase inhibitor. Clin Transl Sci. 2024;17(8):e70000.
53. Fujii A, Hiraga Y, Kawai M, et al. First-in-human study of mls-101, a potent and highly selective aldosterone synthase inhibitor. J Am Coll Cardiol. 2023;81(8):616.
54. Laffin LJ, Rodman D, Luther JM, et al. Aldosterone synthase inhibition with lorundrostat for uncontrolled hypertension: the TARGET-HTN randomized clinical trial. JAMA. 2023;330(12):1140-1150.
55. Pignatti E, Kollar J, Hafele E, et al. Structural and clinical characterization of CYP11B2 inhibition by dexfadrostat phosphate. J Steroid Biochem Mol Biol. 2023;235:106409.
56. Mulatero P, Groessl M, Vogt B, et al. CYP11B2 inhibitor dexfadrostat phosphate suppresses the aldosterone-to-renin ratio, an indicator of sodium retention, in healthy volunteers. Br J Clin Pharmacol. 2023;89(8):2483-2496.
57. Mulatero P, Wuerzner G, Groessl M, et al. Safety and efficacy of once-daily dexfadrostat phosphate in patients with primary aldosteronism: a randomised, parallel group, multicentre, phase 2 trial. EClinicalMedicine. 2024;71:102576.
58. Bornstein SR, de Zeeuw D, Heerspink HJL, et al. Aldosterone synthase inhibitor (BI 690517) therapy for people with diabetes and albuminuric chronic kidney disease: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase I trial. Diabetes Obes Metab. 2024;26(6):2128-2138.
59. Tuttle KR, Hauske SJ, Canziani ME, et al. Efficacy and safety of aldosterone synthase inhibition with and without empagliflozin for chronic kidney disease: a randomised, controlled, phase 2 trial. Lancet. 2024;403(10424):379-390.
60. Jansen PM, Danser AH, Imholz BP, van den Meiracker AH. Aldosterone-receptor antagonism in hypertension. J Hypertens. 2009;27(4):680-691.
61. Liu G, Zheng XX, Xu YL, Lu J, Hui RT, Huang XH. Effect of aldosterone antagonists on blood pressure in patients with resistant hypertension: a meta-analysis. J Hum Hypertens. 2015;29(3):159-166.

62. McDonald TJ, Oram RA, Vaidya B. Investigating hyperkalaemia in adults. BMJ. 2015;351:h4762.

63. Luo X, Xu J, Zhou S, Xue C, Chen Z, Mao Z. Influence of SGLT2i and RAASi and their combination on risk of hyperkalemia in DKD: a network meta-analysis. Clin J Am Soc Nephrol. 2023;18(8):1019-1030.

64. Hamdidouche I, Jullien V, Boutouyrie P, Billaud E, Azizi M, Laurent S. Drug adherence in hypertension: from methodological issues to cardiovascular outcomes. J Hypertens. 2017;35(6):1133-1144.

65. Yang J, Young MJ. The mineralocorticoid receptor and its coregulators. J Mol Endocrinol. 2009;43(2):533-564.

66. Nagase M, Fujita T. Role of Rac1-mineralocorticoid-receptor signalling in renal and cardiac disease. Nat Rev Nephrol. 2013;9(2):86-98.

67. Chapman K, Holmes M, Seckl J. 11beta-hydroxysteroid dehydrogenases: intracellular gate-keepers of tissue glucocorticoid action. Physiol Rev. 2013;93(3):1139-1206.

68. Chai W, Hofland J, Jansen PM, et al. Steroidogenesis vs. steroid uptake in the heart: do corticosteroids mediate effects via cardiac mineralocorticoid receptors? J Hypertens. 2010;28(5):1044-1053.

69. Pitt B, Williams GH. Aldosterone synthase inhibitors and mineralocorticoid receptor antagonists: competitors or collaborators? Circulation. 2024;149(6):414-416.

70. Menard J, Gonzalez MF, Guyene TT, Bissery A. Investigation of aldosterone-synthase inhibition in rats. J Hypertens. 2006;24(6):1147-1155.

CAPÍTULO 41

ARTIGO DE REVISÃO

MECANISMOS MOLECULARES E MANEJO CARDIOVASCULAR NAS DOENÇAS AUTOIMUNES SISTÊMICAS

Autor Principal
Clara Maria Neira Sacaski

Coautores
Luciana de Oliveira Fumian Brasil
Thaís Arenas Dallagassa
Allan Christian Lima da Silva
Jorge Vinícius Costa Santos
Sebastião de Almeida e Silva Neto
Dioger Narciso Melhado Ramos

Resumo As doenças autoimunes sistêmicas configuram um grupo heterogêneo de patologias crônicas que resultam de uma falha profunda nos mecanismos de tolerância imunológica, levando o organismo a agredir seus próprios tecidos e órgãos vitais. A intersecção entre essas condições e o sistema cardiovascular tornou-se um foco crítico de investigação na medicina atual, dado que as taxas de morbidade e mortalidade cardíaca nesses indivíduos superam significativamente as observadas na população geral de mesma faixa etária. O comprometimento cardíaco é mediado por uma rede complexa de processos inflamatórios persistentes e distúrbios regulatórios que afetam simultaneamente o miocárdio, o pericárdio, o sistema de condução elétrica e a vasculatura coronária profunda. Nas moléculas, a deposição contínua de imunocomplexos e a ativação descontrolada do sistema complemento deflagram cascatas inflamatórias que resultam em estresse oxidativo severo e aumento patológico da atividade de fibroblastos induzido por citocinas, culminando em fibrose intersticial e deposição densa de colágeno. No plano vascular, a disfunção endotelial atua como o estágio inicial necessário para a aterosclerose acelerada, sendo impulsionada pelo acúmulo de partículas de lipoproteína de baixa densidade oxidada e pela infiltração massiva de monócitos e linfócitos T helper 1 nas camadas subendoteliais. Evidências clínicas robustas associam patologias como o lúpus eritematoso sistêmico, a artrite reumatoide e a síndrome antifosfolípide a um risco drasticamente elevado de infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva e episódios de morte súbita, muitas vezes precedidos por uma aterosclerose subclínica silenciosa. O diagnóstico preciso depende da integração criteriosa de biomarcadores inflamatórios, como a proteína C reativa de alta sensibilidade, com métodos de imagem avançados e análise de sinais eletrocardiográficos para avaliar a variabilidade da frequência cardíaca e a estabilidade autonômica. O manejo terapêutico atual busca não apenas o controle dos sintomas articulares, mas a redução agressiva da carga cardiovascular por meio de fármacos imunomoduladores, agentes biológicos e terapias hipolipemiantes. As

perspectivas para a cardiologia reumatológica apontam para a identificação de novos alvos celulares e o aprimoramento de calculadoras de risco específicas que integrem a atividade inflamatória da doença, garantindo intervenções preventivas mais eficazes.

Palavras-chave: Doenças autoimunes. Doenças cardiovasculares. Aterosclerose. Lúpus eritematoso sistêmico. Artrite reumatoide.

1. FUNDAMENTOS DA RESPOSTA IMUNE E A PERDA DA TOLERÂNCIA

O sistema imunológico humano é composto por uma rede intrincada de células e moléculas que circulam pelo organismo com a função primária de vigilância e eliminação de patógenos exógenos e substâncias potencialmente nocivas. Em condições fisiológicas normais, este sistema opera sob um rigoroso controle de tolerância, distinguindo de forma precisa os componentes próprios do organismo daqueles estranhos. Porém, as doenças autoimunes manifestam-se quando ocorre uma falha nesses mecanismos de reconhecimento, resultando em um ataque equivocado do sistema imune contra órgãos, tecidos e articulações saudáveis.

Até o momento, mais de 100 doenças autoimunes foram catalogadas pela literatura médica. Algumas patologias apresentam alta prevalência e são amplamente reconhecidas pela comunidade científica, como a artrite reumatoide, o diabetes mellitus tipo 1, a esclerose múltipla, o lúpus eritematoso sistêmico, a colite ulcerativa, a doença de Crohn e a esclerose sistêmica. Por outro lado, outras condições apresentam uma frequência reduzida, o que impõe desafios diagnósticos consideráveis à prática clínica. Embora as causas exatas que deflagram esse processo permaneçam parcialmente desconhecidas, a evidência científica aponta para uma interação complexa entre predisposições genéticas e gatilhos ambientais como o fundamento para a sua ocorrência.

As doenças autoimunes podem ser segmentadas em dois grandes grupos conforme a abrangência de sua atividade patológica: as específicas de órgãos e as sistêmicas. Nos distúrbios específicos, o processo imunológico visa um alvo anatômico restrito, como ocorre na tireoidite de Hashimoto e na anemia perniciosa. Já nas doenças sistêmicas, a atividade autoimune é disseminada, afetando simultaneamente múltiplos sistemas do organismo, como observado na doença de Behçet e na dermatomiosite. A Tabela 1 detalha essa classificação para uma melhor orientação diagnóstica.

Tabela 1 – Classificação das doenças autoimunes por abrangência sistêmica

Categoria	Definição e Mecanismo	Exemplos de Patologias	Alvos Primários
Específicas de Órgão	Resposta imune direcionada a antígenos restritos a um único tecido.	Tireoidite de Hashimoto, Diabetes Tipo 1, Anemia Perniciosa.	Glândula tireoide, células beta pancreáticas, mucosa gástrica.
Sistêmicas	Atividade autoimune disseminada com potencial de lesão multiorgânica.	Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), Artrite Reumatoide (AR), Doença de Behçet.	Articulações, vasos sanguíneos, rins, pele e coração.

2. DINÂMICA EPIDEMIOLÓGICA E DISPARIDADES DEMOGRÁFICAS

Embora cada doença autoimune isoladamente possa ser considerada incomum, o impacto coletivo na mortalidade e morbidade é substancial, afetando entre 3% e 5% da população global. A incidência e a prevalência dessas condições apresentam variações significativas conforme a idade, a etnia e a localização geográfica, o que torna a geoepidemiologia uma ferramenta essencial para a compreensão dessas patologias. Observa-se uma tendência de agregação familiar, com riscos elevados em parentes de primeiro grau e, especialmente, em gêmeos monozigóticos.

Um dos aspectos mais notáveis da epidemiologia dessas doenças é a marcante disparidade de gênero, com uma frequência significativamente maior em mulheres, atingindo proporções de até 10:1 em determinadas condições. As variações geográficas também são pronunciadas; a esclerose múltipla, por exemplo, exibe uma prevalência muito baixa em áreas tropicais da Ásia, mas atinge níveis superiores a 200 casos por 100.000 habitantes em regiões de clima temperado na Europa e América do Norte. Da mesma forma, a incidência de diabetes mellitus tipo 1 apresenta disparidades drásticas entre populações europeias e chinesas. A Tabela 2 apresenta um panorama epidemiológico comparativo entre as principais doenças autoimunes sistêmicas e específicas, destacando a incidência regional.

Tabela 2 – Geoepidemiologia e incidência das doenças autoimunes

Doença	Região Geográfica	Taxa de Incidência / Prevalência	Observações Demográficas
Esclerose Múltipla	Áreas Temperadas (Europa/EUA).	> 200 casos / 100.000 pessoas.	Prevalência muito baixa em áreas tropicais.
Diabetes Tipo 1	Europa e Estados Unidos.	5 a 20 / 100.000 pessoas/ano.	Incidência < 1 / 100.000 na China.
Doença Celíaca	Reino Unido.	19,1 / 100.000 pessoas/ano (2011).	Aumento significativo nas últimas décadas.
Artrite Reumatoide	Global.	Prevalência de 0,24% (2010).	Estabilidade estatística entre 1990 e 2010.

3. MECANISMOS DE LESÃO VASCULAR E ATEROSCLEROSE ACELERADA

A aterosclerose nas doenças autoimunes não deve ser compreendida apenas como um distúrbio metabólico de lipídios, mas como um processo inflamatório crônico e multifatorial em que todos os componentes do sistema imunológico participam ativamente da formação do ateroma. As vias pró-inflamatórias desempenham um papel decisivo na iniciação e na disseminação do dano vascular, promovendo o espessamento da camada íntima e a redução da elasticidade arterial.

O estágio inicial desse processo é a disfunção endotelial, que pode ser agravada por fatores de risco tradicionais como o tabagismo e o diabetes, frequentemente potencializados pelo uso de corticoterapia no tratamento das doenças de base. A inflamação sistêmica envolve reagentes de fase aguda, como a proteína C reativa (PCR), que possui a capacidade de ativar o sistema complemento e induzir a liberação de citocinas como a interleucina-6 (IL-6), consolidando-se como um fator de risco independente para eventos cardiovasculares.

Nas células, a oxidação e a glicação das partículas de LDL produzem neoepítopos imunogênicos que agridem o endotélio e a musculatura lisa. Em resposta a esse insulto, ocorre o recrutamento de monócitos que se diferenciam em macrófagos, os quais internalizam o LDL oxidado para formar as chamadas células espumosas. Simultaneamente, linfócitos T helper 1 (Th1) infiltram o espaço subendotelial e secretam citocinas pró-inflamatórias, como o interferon-γ (IFN-γ) e o fator de

necrose tumoral-α (TNF-α), que favorecem a migração celular e a instabilidade da placa, culminando em um risco elevado de ruptura e trombose coronária.

4. ARTRITE REUMATOIDE E O RISCO CORONARIANO ACELERADO

A artrite reumatoide (AR) transcende o comprometimento das articulações móveis, apresentando uma capacidade de induzir danos estruturais em praticamente qualquer sistema orgânico. Entre as manifestações extra-articulares, as doenças cardiovasculares (DCV) consolidaram-se como o indicador primário de um prognóstico clínico desfavorável. Evidências científicas demonstram que o acúmulo de lesões vasculares tem início antes mesmo do diagnóstico formal da AR, sofrendo uma aceleração progressiva conforme a patologia avança. Em comparação a indivíduos hígidos da mesma faixa etária, os pacientes acometidos exibem uma prevalência significativamente maior de aterosclerose subclínica e disfunção endotelial, que pode ser mensurada pela redução da vasodilatação mediada pelo fluxo na artéria braquial.

A magnitude desse impacto é refletida nas estatísticas de sobrevida: a expectativa de vida desses pacientes é reduzida em um intervalo de 3 a 10 anos, sendo a mortalidade por causas cardíacas 3,6 vezes superior à da população geral. A doença cardíaca isquêmica, secundária ao processo aterosclerótico, representa a causa de óbito mais frequente, muitas vezes manifestando-se de forma silenciosa e culminando em morte súbita sem a presença de sintomas premonitórios. Na América Latina, a prevalência de DCV em pacientes com AR oscila entre 13,8% e 80,6%, com variações regionais que apontam índices de 47,4% no Brasil e 30,5% na Argentina.

A gestão clínica eficaz exige uma abordagem que combine a adoção de estilos de vida saudáveis com intervenções farmacológicas precisas. O uso de estatinas tem demonstrado eficácia na redução do colesterol total e na melhoria das taxas de sobrevida, enquanto inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) contribuem para a integridade endotelial. Além disso, o controle rigoroso da atividade inflamatória por meio de medicamentos antirreumáticos modificadores da doença (DMARDs) e agentes biológicos anti-TNF é essencial para reduzir a carga cardiovascular global. A artrite reumatoide, forma mais comum de doença autoimune apresenta riscos e manifestações cardiovasculares, conforme mostra a Tabela 3.

Tabela 3 – Indicadores de risco e manifestações cardiovasculares na artrite reumatoide

Categoria de Impacto	Manifestações e Parâmetros Clínicos	Impacto na Sobrevida e Prognóstico
Doença Isquêmica	Aterosclerose silenciosa e infarto do miocárdio frequente.	Principal causa de óbito; risco de morte súbita duplicado.
Alterações Vasculares	Disfunção endotelial e aumento da espessura íntima-média carotídea.	Início precoce, muitas vezes precedendo o diagnóstico articular.
Mortalidade Global	Redução da expectativa de vida em comparação à população hígida.	Perda estimada entre 3 a 10 anos de vida.
Triagem de Risco	Uso de calculadoras como SCORE e escore de Framingham.	Modelos tradicionais frequentemente subestimam o risco real na AR.

5. LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO E O COMPROMETIMENTO MULTIORGÂNICO

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) apresenta um envolvimento cardíaco abrangente e complexo, afetando desde as camadas de revestimento até o sistema de excitação elétrica do coração. A patogênese das lesões reside na formação e deposição de complexos imunes compostos por autoanticorpos específicos, como o anti-dsDNA e o anti-Sm, em diversos tecidos cardíacos. Essa deposição deflagra uma cascata inflamatória intensa que resulta em infiltração linfocitária, edema do tecido conjuntivo e, em estágios avançados, degeneração e necrose de cardiomiócitos.

As doenças pericárdicas são as manifestações mais comuns, caracterizando-se por espessamento e derrame pericárdico que podem se manifestar clinicamente por dor precordial e dispneia. No miocárdio, a miocardite lúpica pode levar à fibrose miocárdica e cicatrização, prejudicando a contratilidade global. Adicionalmente, as valvulopatias são frequentes, sendo identificadas em até 61% dos pacientes por meio de ecocardiografia; o espessamento valvar e as vegetações não infecciosas (endocardite de Libman-Sacks) são as lesões predominantes, frequentemente associadas à presença de anticorpos anticardiolipina.

O sistema de condução também é vulnerável, resultando em arritmias variadas, sendo a taquicardia sinusal a mais comum. Um aspecto crítico da patologia é a possibilidade de bloqueio cardíaco congênito em recém-nascidos de mães portadoras de anticorpos anti-SSA e anti-SSB, evidenciando a necessidade de monitoramento rigoroso durante o período gestacional. Todos esses aspectos estão resumidos na Tabela 4.

Tabela 4 – Espectro das lesões cardíacas no lúpus eritematoso sistêmico (LES)

Estrutura Acometida	Tipo de Lesão e Fisiopatologia	Sintomas e Sinais Clínicos
Pericárdio	Pericardite fibrinosa e derrame pericárdico por deposição de imunocomplexos.	Dor torácica, atrito pericárdico e dispneia.
Miocárdio	Miocardite com infiltração mononuclear e fibrose intersticial.	Edema periférico, palpitações e insuficiência cardíaca.
Endocárdio (Válvulas)	Endocardite de Libman-Sacks; espessamento e regurgitação valvar.	Sopros cardíacos e febre.
Sistema de Condução	Danos imunomediados ao nó sinoatrial e tecidos de condução.	Taquicardia/bradicardia sinusal e bloqueios atrioventriculares.

6. SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDE E EVENTOS TROMBÓTICOS

A síndrome antifosfolípide (SAF) constitui uma condição pró-trombótica sistêmica de alta gravidade, caracterizada pela ocorrência de tromboses em leitos venosos e arteriais. A heterogeneidade de suas manifestações clínicas deriva dos múltiplos efeitos que os anticorpos antifosfolípides exercem sobre as células endoteliais e plaquetas, promovendo um estado de hipercoagulabilidade. Os eventos arteriais manifestam-se predominantemente como acidentes vasculares cerebrais e doença arterial coronariana, com altas taxas de recorrência.

Além das complicações vasculares, a SAF induz alterações cardíacas diretas, notadamente o espessamento irregular dos folhetos valvares e a formação de vegetações que podem evoluir para disfunção valvar severa. O manejo terapêutico baseia-se no uso criterioso de antiagregantes plaquetários, como a aspirina, e anticoagulantes, como as heparinas, para prevenir a recorrência de eventos.

Recentemente, o uso de estatinas tem sido valorizado por suas propriedades pleiotrópicas, que incluem efeitos anti-inflamatórios e imunomoduladores fundamentais para mitigar o processo aterosclerótico acelerado nesta condição.

7. SÍNDROME DE SJÖGREN: INFLAMAÇÃO SISTÊMICA E INTEGRIDADE VASCULAR

A Síndrome de Sjögren (SS) é caracterizada como uma patologia autoimune que atinge primordialmente as glândulas exócrinas, resultando em um comprometimento funcional progressivo que se manifesta, na maioria dos casos, por meio de um ressecamento persistente das mucosas ocular e bucal. No entanto, o espectro clínico desta condição é significativamente mais amplo, variando de uma afecção glandular isolada a um envolvimento sistêmico extraglandular que acomete entre 40% a 50% dos pacientes. Entre as manifestações sistêmicas, as doenças cardiovasculares (DCV) emergem como uma preocupação clínica, embora apresentem uma prevalência inferior quando comparadas a outras doenças reumatológicas.

A base fisiopatológica do risco cardiovascular na SS reside na inflamação sistêmica crônica, que atua como um fator de risco para o desenvolvimento de danos estruturais no aparelho circulatório. Curiosamente, a prevalência de eventos cardiovasculares maiores não é drasticamente superior em relação à população geral, o que pode ser atribuído a uma carga inflamatória que, embora persistente, apresenta-se com menor intensidade do que no lúpus ou na artrite reumatoide. Todavia, estudos funcionais demonstram a presença de disfunção endotelial significativa nesses pacientes, mesmo quando a espessura médio-intimal das artérias carótidas permanece em patamares comparáveis aos de indivíduos saudáveis.

O risco cardiovascular se torna mais pronunciado com o avanço da idade, especialmente em mulheres no período pós-menopausa. Pesquisas utilizando ultrassonografia femoral e carotídea identificaram altas taxas de doença arterial subclínica, caracterizada por alterações morfológicas na parede dos vasos que sinalizam o estágio inicial do desenvolvimento aterosclerótico. O efeito sinérgico entre fatores imunológicos e mediadores inflamatórios crônicos parece ser o responsável pelo comprometimento funcional do endotélio e das células musculares lisas vasculares. O manejo clínico deve focar na intervenção rigorosa sobre fatores de risco modificáveis e na avaliação periódica de autoanticorpos. Vale destacar o papel protetor dos medicamentos modificadores da doença, que estão associados a uma menor frequência de hipertensão, diabetes tipo 2 e dislipidemia nessa população.

8. ESCLEROSE SISTÊMICA (ES): DINÂMICA MICRO E MACROVASCULAR

A esclerose sistêmica apresenta um perfil de agressão vascular único, manifestando-se por meio de duas formas principais: o envolvimento microvascular e o macrovascular. A vasculopatia microvascular atinge predominantemente as pequenas artérias e capilares, resultando em uma doença oclusiva marcada por episódios frequentes de vasoespasmo e uma proliferação acentuada da camada interna dos vasos. Por outro lado, a patologia macrovascular é identificada por fibrose densa e proliferação crônica da íntima, acompanhadas por um infiltrado linfocítico transmural, muitas vezes sem a presença clássica de placas ateroscleróticas.

Apesar das características histológicas distintas, há evidências crescentes de aterosclerose acelerada na ES, evidenciada pelo acúmulo de cálcio nas artérias coronárias e uma maior prevalência de doença coronariana subclínica. No miocárdio, a característica diagnóstica mais relevante é a fibrose irregular, que ocorre preferencialmente nas regiões subendocárdicas e está intrinsecamente ligada à disfunção diastólica ventricular esquerda, embora a sintomatologia clínica se manifeste em apenas 10% dos casos. Casos de infarto do miocárdio ou defeitos de perfusão miocárdica têm sido relatados mesmo em pacientes sem obstrução coronariana anatômica, sugerindo que a etiologia do dano isquêmico reside na disfunção da microvasculatura.

A redução da reserva de fluxo coronariano é um achado comum e está associada a um risco elevado de eventos isquêmicos. Adicionalmente, o envolvimento cardíaco abrange ectasias, estenoses arteriais, arritmias complexas, distúrbios de condução e hipertrofia ventricular secundária à insuficiência cardíaca. A ultrassonografia carotídea consolidou-se como uma ferramenta indispensável para a detecção de doença arterial subclínica e como um preditor de acidentes vasculares futuros. O tratamento exige uma abordagem focada no componente vascular, utilizando terapias vasodilatadoras modernas, análogos da prostaciclina, antagonistas da endotelina e inibidores da tirosina quinase para prevenir novas lesões e estimular a reparação tecidual. A Tabela 5 organiza as principais manifestações cardiovasculares destas duas patologias.

Tabela 5 – Manifestações cardiovasculares na síndrome de Sjögren e esclerose sistêmica

Condição Clínica	**Perfil de Acometimento Vascular**	**Complicações Cardíacas Prevalentes**	**Biomarcadores e Diagnóstico**
Síndrome de Sjögren	Disfunção endotelial sistêmica e aterosclerose	Risco aumentado em mulheres na pós-menopausa; menor	Ultrassonografia vascular e

Condição Clínica	Perfil de Acometimento Vascular	Complicações Cardíacas Prevalentes	Biomarcadores e Diagnóstico
	subclínica carotídea/femoral.	prevalência de eventos agudos.	monitoramento de autoanticorpos.
Esclerose Sistêmica	Doença oclusiva microvascular e proliferação da íntima macrovascular.	Fibrose miocárdica subendocárdica e disfunção diastólica do VE.	Reserva de fluxo coronariano e ultrassonografia de carótidas.

9. ESPONDILOARTROPATIAS E O DESAFIO DA AUTOINFLAMAÇÃO

As espondiloartropatias configuram um grupo de doenças autoinflamatórias crônicas que guardam uma relação estreita com o risco elevado de aterosclerose acelerada e doenças cardiovasculares em comparação à população hígida. A espondilite anquilosante, especificamente, apresenta taxas de mortalidade superiores, impulsionadas em grande medida por complicações do sistema circulatório. A presença de aterosclerose subclínica é um achado frequente tanto na espondilite anquilosante quanto na artrite psoriática, manifestando-se por disfunção endotelial precoce e aumento da espessura íntima-média carotídea com formação de placas.

Essas alterações vasculares podem ocorrer nos estágios iniciais da doença, exigindo vigilância diagnóstica constante. No campo terapêutico, o bloqueio do fator de necrose tumoral-α (TNF-α) tem demonstrado benefícios que extrapolam o controle da inflamação articular. O uso desses agentes biológicos resulta em melhorias significativas na resistência à insulina, nos marcadores da síndrome metabólica e em biomarcadores específicos de disfunção endotelial. Tais evidências reforçam que a terapia anti-TNF-α exerce um papel protetor cardiovascular direto, mitigando os processos aterogênicos induzidos pela autoinflamação crônica. A Tabela 6 resume as estratégias terapêuticas e de monitoramento para estas condições.

Tabela 6 – Abordagens de monitoramento e terapia vascular em doenças reumatológicas

Patologia	Foco da Terapia Vascular	Agentes Terapêuticos Sugeridos	Impacto Esperado
Esclerose Sistêmica	Preservação da microcirculação e redução da fibrose.	Análogos da prostaciclina e antagonistas da endotelina.	Reparação vascular e redução de crises isquêmicas.
Espondiloartropatias	Controle da aterogênese inflamatória e risco metabólico.	Bloqueadores de TNF-α (terapia biológica).	Melhora da função endotelial e da resistência insulínica.
Síndrome de Sjögren	Manejo de fatores de risco modificáveis e proteção endotelial.	DMARDs convencionais e estatinas.	Redução de hipertensão e perfis lipídicos favoráveis.

REFERÊNCIAS

1. Kim HY, Kim HR, Lee SH. Advances in Systems Biology Approaches for Autoimmune Diseases. Immune Netw. 2014;14:73–80.

2. Blumberg RS, Dittel B, Hafler D, von Herrath M, Nestle FO. Unraveling the autoimmune translational research process layer by layer. Nat Med. 2012;18:35–41.

3. Amaya-Amaya J, Montoya-Sánchez L, Rojas-Villarraga A. Cardiovascular Involvement in Autoimmune Diseases. Biomed Res Int 2014;2014:367359.

4. Anaya JM, Castiblanco J, Rojas-Villarraga A, Pineda-Tamayo R, Levy RA, Gómez-Puerta J, et al. The multiple autoimmune syndromes. A clue for the autoimmune tautology. Clin Rev Allergy Immunol. 2012;43:256–264.

5. Anaya JM. The diagnosis and clinical significance of polyautoimmunity. Autoimmun Rev. 2014;13:423–426.

6. Fridkis-Hareli M. Immunogenetic mechanisms for the coexistence of organ-specific and systemic autoimmune diseases. J Autoimmune Dis. 2008;5:1.

7. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Adams RJ, Berry JD, Brown TM, et al. Heart disease and stroke statistics – 2011 update: a report from the American Heart Association. Circulation. 2011;123:e18–e209.

8. Kurmann RD, Mankad R. Atherosclerotic vascular disease in the autoimmune rheumatologic woman. Clin Cardiol. 2018;41:258–263.

9. Abou-Raya S, Abou-Raya A, Naim A, Abuelkheir H. Chronic inflammatory autoimmune disorders and atherosclerosis. Ann N Y Acad Sci. 2007;1107:56–67.

10. Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, Conte CG, Medsger TA Jr, Jansen-McWilliams L, et al. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study. Am J Epidemiol. 1997;145:408–415.

11. Nussinovitch U, Shoenfeld Y. Autoimmunity and heart diseases: pathogenesis and diagnostic criteria. Arch Immunol Ther Exp. 2009;57:95–104.

12. Sherer Y, Shoenfeld Y. Mechanisms of disease: atherosclerosis in autoimmune disease. Nat Clin Pract Rheumatol. 2006;2:99–106.

13. Lago F, Gómez R, Conde J, Scotece M, Gómez-Reino JJ, Gualillo O. Cardiometabolic comorbidities and rheumatic diseases: focus on the role of fat mass and adipokines. Arthritis Care Res. 2011;63:1083–1090.

14. Esdaile JM, Abrahamowicz M, Grodzicky T, Li Y, Panaritis C, du Berger R, et al. Traditional Framingham risk factors fail to account for accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus fully. Arthritis Rheum. 2001;44:2331–2337.

15. Stojanovich L. Autonomic dysfunction in autoimmune rheumatic disease. Autoimmun Rev. 2009;8569–8572.

16. Malpas SC. Sympathetic nervous system overactivity and its role in the development of the cardiovascular disease. Physiol Rev. 2010;90:513–557.

17. Skamra C, Ramsey-Goldman R. Management of cardiovascular complications in systemic lupus erythematosus. Int J Clin Rheumtol. 2010;5:75–100.

18. Kitas G, Banks MJ, Bacon PA. Cardiac involvement in rheumatoid disease. Clin Med. 2001;1:18–21.

19. Shaffer F, Ginsberg JP. An Overview of heart rate variability metrics and norms. Front Public Health 2017;5:258.

20. Fisch C. Centennial of the string galvanometer and the electrocardiogram. J Am Coll Cardiol 2000;36:1737–45.

21. Lamberts RJ, Blom MT, Novy J, Belluzzo M, Seldenrijk A, Penninx BW, et al. Increased prevalence of ECG markers for sudden cardiac arrest in refractory epilepsy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2015;86:309–13.

22. Maršánová L, Ronzhina M, Smíšek R, Vítek M, Němcová A, Smital L, et al. ECG features and methods for automatic classification of ventricular premature and ischemic heartbeats: A comprehensive experimental study. Sci Rep 2017;7:11239.

23. Wang L, Wang FS, Chang C, Gershwin ME. Breach of tolerance: primary biliary cirrhosis. Semin Liver Dis. 2014;34:297–317.

24. Silverstein AM. Paul Ehrlich, archives and the history of immunology. Nat Immunol. 2005;6: 639.

25. Rose NR, Witebsky E. Studies on organ specificity. V. Changes in the thyroid glands of rabbits following active immunization with rabbit thyroid extracts. J Immunol. 1956;76:417–427.

26. Salinas GF, Braza F, Brouard S, Tak PP, Baeten D. The role of B lymphocytes in the progression from autoimmunity to autoimmune disease. Clin Immunol. 2013;146:34–45.

27. Hang LM, Nakamura RM. Current concepts and advances in clinical laboratory testing for autoimmune diseases. Crit Rev Clin Lab Sci. 1997;34:275–311.

28. Avrameas S, Selmi C. Natural autoantibodies in the physiology and pathophysiology of the immune system. J Autoimmun. 2013;41:46–49.

29. Panda S, Ding JL. Natural antibodies bridge innate and adaptive immunity. J Immunol. 2015; 194:13–20.

30. Jacobson DL, Gange SJ, Rose NR, Graham NM. Epidemiology and estimated population burden of selected autoimmune diseases in the United States. Clin Immunol Immunopathol. 1997;84:223–243.

31. Eaton WW, Rose NR, Kalaydjian A, Pedersen MG, Mortensen PB. Epidemiology of autoimmune diseases in Denmark. J Autoimmun. 2007;29:1–9.

32. Wahren-Herlenius M, Dorner T. Immunopathogenic mechanisms of systemic autoimmune disease. Lancet. 2013;382:819–831.

33. Milo R, Kahana E. Multiple sclerosis: geoepidemiology, genetics and the environment. Autoimmun Rev. 2010;9:A387–394.

34. West J, Fleming KM, Tata LJ, Card TR, Crooks CJ. Incidence and prevalence of celiac disease and dermatitis herpetiformis in the UK over two decades: population-based study. Am J Gastroenterol. 2014;109:757–768.

35. Cross M, Smith E, Hoy D et al. The global burden of rheumatoid arthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study. Ann Rheum Dis. 2014;73:1316–1322.

36. Leung PS, Wang J, Naiyanetr P et al. Environment and primary biliary cirrhosis: electrophilic drugs and the induction of AMA. J Autoimmun. 2013;41:79–86.

37. Kahlenberg JM, Kaplan MJ. Mechanisms of premature atherosclerosis in rheumatoid arthritis and lupus. Annu Rev Med. 2013;64:249–263.

38. Frostegård J. Atherosclerosis in patients with autoimmune disorders. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2005;25:1776–1785.

39. Espinola-Zavaleta N, Alexanderson-Rosas E, Granados N, Elena Soto M, Amigo MC. Myocardial perfusion defects in pa-tients with autoimmune diseases: a prospective study. Analysis of two diagnostic tests. Lupus. 2006;15:38–43.

40. Krishnan E. Stroke subtypes among young patients with systemic lupus erythematosus. Am J Med. 2005;118:1415.

41. Sherer Y, Shoenfeld Y. Mechanisms of disease: atherosclerosis in autoimmune diseases. Nat Clin Pract Rheumatol. 2006;2:99–106.

42. Nikpour M, Harvey PJ, Ibanez D, Gladman DD, Urowitz MB. High-sensitivity C-reactive protein as a marker of cardiovas-cular risk in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 2012;64:3052–3053.

43. O'Neill SG, Isenberg DA, Rahman A. Could antibodies to C-reactive protein link inflammation and cardiovascular disease in patients with systemic lupus erythematosus? Ann Rheum Dis. 2007;66:989–991.

44. Galarraga B, Khan F, Kumar P, Pullar T, Belch JJ. C-reactive protein: the underlying cause of microvascular dysfunction in rheumatoid arthritis. Rheumatology. 2008;47:1780–1784.

45. Maksimowicz-McKinnon K, Magder LS, Petri M. Predictors of carotid atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. J Rheumatol. 2006;33:2458–2463.

46. D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. Circulation. 2008;117:743–753.

47. Farzaneh-Far A, Roman MJ. Accelerated atherosclerosis in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. Int J Clin Pract. 2005;59:823–824.

48. Martínez-Berriotxoa A, Ruiz-Irastorza G, Egurbide MV, Rueda M, Aguirre C. Homocysteine, antiphospholipid antibodies and risk of thrombosis in patients with systemic lupus erythematosus. Lupus. 2004;13:927–933.

49. Bartoli F, Angotti C, Fatini C, et al. Angiotensin-converting enzyme I/D polymorphism and macrovascular disease in sys-temic sclerosis. Rheumatology (Oxford). 2007;46:772–775.

50. Zinger H, Sherer Y, Shoenfeld Y. Atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases-mechanisms and clinical findings. Clin Rev Allergy Immunol. 2009;37:20–28.

51. Medeiros AM, von Mühlen CA, Gidlund MA, Bodanese R, Gottlieb MG, Bodanese LC. Antibodies against oxLDL and acute coronary syndrome. Arq Bras Cardiol. 2010;95:47–54.

52. Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. N Engl J Med. 1999;340:115–126.

53. Kim SH, Lee CK, Lee EY, et al. Serum oxidized low-density lipoproteins in rheumatoid arthritis. Rheumatol Int. 2004;24:230–233.

54. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. N Engl J Med. 2005;352:1685–1695.

55. López-Pedrera C, Pérez-Sánchez C, Ramos-Casals M, Santos-Gonzalez M, Rodriguez-Ariza A, Cuadrado MJ. Cardiovascular risk in systemic autoimmune disease: epigenetic mechanisms of immune regulatory functions. Clin Dev Immunol. 2012;2012:974648.

56. Swirski FK, Nahrendorf M. Leukocyte behavior in atherosclerosis, myocardial infarction, and heart failure. Science. 2013;339:161–166.

57. Ferencík M, Stvrtinová V, Hulín I. Defects in regulation of local immune responses resulting in atherosclerosis. Clin Dev Immunol. 2005;12:225–34.

58. Emeson EE, Shen ML, Bell CG, Qureshi A. Inhibition of atherosclerosis in CD4 T-cell-ablated and nude (nu/nu) C57BL/6 hyperlipidemic mice. Am J Pathol. 1996;149:675–685.

59. Shoenfeld Y, Gerli R, Doria A, et al. Accelerated atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases. Circulation. 2005;112:3337–3347.

60. Sherer Y, Tenenbaum A, Praprotnik S, et al. Coronary artery disease but not coronary calcification is associated with ele-vated levels of cardiolipin, beta-2-glycoprotein-I, and oxidized LDL antibodies. Cardiology. 2001;95:20–24.

61. Inoue T, Uchida T, Kamishirado H, Takayanagi K, Morooka S. Antibody against oxidized low density lipoprotein may predict progression or regression of atherosclerotic coronary artery disease. J Am Coll Cardiol. 2001;37:1871–1876.

62. Santos AO, Fonseca FA, Fischer SM, et al. High circulating autoantibodies against human oxidized low-density lipoprotein are related to stable and lower titers to unstable clinical situation. Clin Chim Acta. 2009;406:113–118.

63. Che J, Li G, Wang W, et al. Serum autoantibodies against human oxidized low-density lipoproteins are inversely associ-ated with severity of coronary stenotic lesions calculated by Gensini score. Cardiol J. 2011;18:364–370.

64. Matsuura E, Kobayashi K, Inoue K, Lopez LR, Shoenfeld Y. Oxidized LDL/beta2-glycoprotein I complexes: new aspects in atherosclerosis. Lupus. 2005;14:736–741.

65. Matsuura E, Kobayashi K, Matsunami Y, Lopez LR. The immunology of atherothrombosis in the antiphospholipid syn-drome: antigen presentation and lipid intracellular accumulation. Autoimmun Rev. 2009;8:500–505.

66. Gürlek A, Ozdöl C, Pamir G, Dinçer I, Tutkak H, Oral D. Association between anticardiolipin antibodies and recurrent cardiac events in patients with acute coronary syndrome. Int Heart J. 2005 Jul;46:631–638.

67. Nowak B, Szmyrka-Kaczmarek M, Durazińska A, et al. Anti-ox-LDL antibodies and anti-ox-LDL-B2GPI antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. Adv Clinical Exp Med. 2012;21:331–335.

68. Cucurull E, Espinoza LR, Mendez E, et al. Anticardiolipin and anti-beta2glycoprotein-I antibodies in patients with systemic lupus erythematosus: comparison between Colombians and Spaniards. Lupus. 1999;8:134–141.

69. Dieudé M, Correa JA, Neville C, et al. Association of autoantibodies to heat-shock protein 60 with arterial vascular events in patients with antiphospholipid antibodies. Arthritis Rheum. 2011;63:2416–2244.

70. Rojas-Villarraga A, Ortega-Hernandez O, Gomez LF, et al. Risk factors associated with different stages of atherosclerosis in Colombian patients with rheumatoid arthritis. Semin Arthritis Rheum. 2008;38(2):71–82.

71. DeMaria AN. Relative risk of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. Am J Cardiol. 2002;89(6):33D–38D.

72. Hannawi S, Haluska B, Marwick TH, Thomas R. Atherosclerotic disease is increased in recent-onset rheumatoid arthritis: a critical role for inflammation. Arthritis Res Ther. 2007;9:R116.

73. Symmons DP, Gabriel SE. Epidemiology of CVD in rheumatic disease, with a focus on RA and SLE. Nat Rev Rheumatol. 2011;7(7):399–408.

74. González-Juanatey C, Llorca J, González-Gay MA. Correlation between endothelial function and carotid atherosclerosis in rheumatoid arthritis patients with long-standing disease. Arthritis Res Ther. 2011;13(3):R101.

75. da Cunha VR, Brenol CV, Brenol JCT, Xavier RM. Rheumatoid arthritis and metabolic syndrome. Rev Bras Reumatol. 2011;51(3):260–268.

76. Cisternas M, Gutiérrez MA, Klaassen J, Acosta AM, Jacobelli S. Cardiovascular risk factors in Chilean patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 2002;29(8):1619–1622.

77. Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Gerli R, et al. Cardiac involvement in systemic rheumatic diseases: an update. Autoimmun Rev. 2010;9(12):849–852.

78. Yach D, Hawkes C, Gould CL, Hofman KJ. The global burden of chronic diseases: overcoming impediments to prevention and control. JAMA. 2004;291(21):2616–2622.

79. Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. Circulation. 2003;107(9):1303–1307.

80. Aviña-Zubieta JA, Choi HK, Sadatsafavi M, Etminan M, Esdaile JM, Lacaille D. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. Arthritis Care Res (Hoboken). 2008;59(12):1690–1697.

81. Maradit-Kremers H, Crowson CS, Nicola PJ, et al. Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. Arthritis Rheum. 2005;52(2):402–411.

82. Symmons DPM, Gabriel SE. Epidemiology of CVD in rheumatic disease, with a focus on RA and SLE. Nat Rev Rheumatol. 2011;7(7):399–408.

90. Sarmiento-Monroy JC, Amaya-Amaya J, Espinosa-Serna JS, Herrera-Díaz C, Anaya JM, Rojas-Villarraga A. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis: a systematic literature review in Latin America. Arthritis. 2012;2012:371909.

91. Pereira I, Laurindo I, Burlingame R, et al. Auto-antibodies do not influence development of atherosclerotic plaques in rheumatoid arthritis. Joint Bone Spine. 2008;75(4):416–421.

92. da Cunha VR, Brenol CV, Brenol JCT, et al. Metabolic syndrome prevalence is increased in rheumatoid arthritis patients and is associated with disease activity. Scand J Rheumatol. 2012;41(3):186–191.

93. Pineda-Tamayo R, Arcila G, Restrepo P, Anaya JM. Impact of cardiovascular illness on hospitalization costs in patients with rheumatoid arthritis. Biomedica. 2004;24(4):366–374.

94. Ortega-Hernandez OD, Pineda-Tamayo R, Pardo AL, Rojas-Villarraga A, Anaya JM. Cardiovascular disease is associated with extra-articular manifestations in patients with rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol. 2009;28(7):767–775.

95. Larroude M, Romanowicz A. Artritis reumatoidea y aterosclerosis. Rev Argent Reumatol. 2003;14:16–24.

96. Lascano C, Alba P, Gobbi C, et al. Disfunción diastólica ventricular izquierda en la artritis reumatoidea. Rev Fac Ciencias Medicas. 2009;66:58–65.

97. Acosta RR, Castell C, Hernandez M, Pernas A. Comorbilidad y mortalidad en una cohorte de pacientes cubanos con artritis reumatoide. Rev Cubana Med. 2009;48:1–12.

98. Amaya-Amaya J, Sarmiento-Monroy JC, Mantilla R, Pineda-Tamayo R, Rojas-Villarraga A, Anaya JM. Novel risk factors for cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. Immunol Res. 2013;56(2-3):267–286.

99. Gomez-Vaquero C, Corrales A, Zacarias A, et al. SCORE and REGICOR function charts underestimate the cardiovascular risk in Spanish patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Res Ther. 2013;15:R91.

100. Corrales A, Gonzalez-Juanatey C, Peiró ME, Blanco R, Llorca J, Gonzalez-Gay MA. Carotid ultrasound is useful for the cardiovascular risk stratification of patients with rheumatoid arthritis: results of a population-based study. Ann Rheum Dis. 2014;73:722–727.

101. Sheng X, Murphy MJ, MacDonald TM, Wei L. Effectiveness of statins on total cholesterol and cardiovascular disease and all-cause mortality in osteoarthritis and rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 2012;39(1):32–40.

102. De Vera MA, Choi H, Abrahamowicz M, Kopec J, Lacaille D. Impact of statin discontinuation on mortality in patients with rheumatoid arthritis: a population-based study. Arthritis Care Res (Hoboken). 2012;64(6):809–816.

103. Flammer AJ, Sudano I, Hermann F, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition improves vascular function in rheumatoid arthritis. Circulation. 2008;117(17):2262–2269.

104. Peters MJL, Symmons DPM, McCarey D, et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. Ann Rheum Dis. 2010;69(2):325–331.

105. Atzeni F, Turiel M, Caporali R, et al. The effect of pharmacological therapy on the cardiovascular system of patients with systemic rheumatic diseases. Autoimmun Rev. 2010;9(12):835–839.

106. Dixon WG, Watson KD, Lunt M, et al. Reduction in the incidence of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis who respond to anti-tumor necrosis

factor α therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. Arthritis Rheum. 2007;56(9):2905–2912.

107. van Halm VP, Nurmohamed MT, Twisk JW, Dijkmans BA, Voskuyl AE. Disease-modifying antirheumatic drugs are associated with a reduced risk for cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a case-control study. Arthritis Res Ther. 2006;8:R151.

108. Pons-Estel GJ, Alarcón GS, Hachuel L, et al. Anti-malarials exert a protective effect while mestizo patients are at increased risk of developing SLE renal disease: data from a Latin-American cohort. Rheumatology. 2012;51(7):1293–1298.

109. Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Vazquez-Rodriguez TR, Diaz-Varela N, Garcia-Quiroga H, Gonzalez-Gay MA. Short-term improvement of endothelial function in rituximab-treated rheumatoid arthritis patients refractory to tumor necrosis factor α blocker therapy. Arthritis Care Res. 2008;59(12):1821–1824.

110. Avina-Zubieta JA, To F, Vostretsova K, De Vera M, Sayre EC, Esdaile JM. Risk of myocardial infarction and stroke in newly diagnosed systemic lupus erythematosus: A general population-based study. Arthritis Care Res. 2017;69:849–856.

111. Riviere E, Cohen Aubart F, Maisonobe T, Maurier F, Richez C, Gombert B, et al. Clinicopathological features of multiple mononeuropathy associated with systemic lupus erythematosus: a multicenter study. J Neurol. 2017;264:1218–1226.

112. Jia E, Geng H, Liu Q, Xiao Y, Zhang Y, Xie J, et al. Cardiac manifestations of han Chinese patients with systemic lupus erythematosus: a retrospective study. Ir J Med Sci. 2019;188:801–6.

113. Lindop R, Arentz G, Thurgood LA, Reed JH, Jackson MW, Gordon TP. Pathogenicity and proteomic signatures of autoantibodies to Ro and La. Immunol Cell Biol. 2012;90:304–309.

114. Quismorio FP Jr. Immune complexes in the pericardial fluid in systemic lupus erythematosus. Arch Intern Med. 1980;140:112–114.

115. Panchal L, Divate S, Vaideeswar P, Pandit SP. Cardiovascular involvement in systemic lupus erythematosus: an autopsy study of 27 patients in India. J Postgrad Med. 2006;52:5–10.

116. Cooper LT Jr. Myocarditis. N Engl J Med. 2009;360:1526–1538.

117. Tariq S, Garg A, Gass A, Aronow WS. Myocarditis due to systemic lupus erythematosus associated with cardiogenic shock. Arch Med Sci. 2018;14:460–462.

118. Maceira AM, Prasad SK, Khan M, Pennell DJ. Normalized left ventricular systolic and diastolic function by steady-state free precession cardiovascular magnetic resonance. J Cardiovasc Magn Reson. 2006;8:417–426.

119. Cervera R, Font J, Pare C, Azqueta M, Perez-Villa F, Lopez-Soto A, et al. Cardiac disease in systemic lupus erythematosus: prospective study of 70 patients. Ann Rheum Dis. 1992;51:156–159.

120. Chang JC, Xiao R, Mercer-Rosa L, Knight AM, Weiss PF. Child-onset systemic lupus erythematosus is associated with a higher incidence of myopericardial manifestations compared to adult-onset disease. Lupus. 2018;27:2146–2154.

121. Finkelstein Y, Adler Y, Harel L, Nussinovitch M, Youinou P. Anti-Ro (SSA) and anti-La (SSB) antibodies and complete congenital heart block. Ann Med Interne (Paris). 1997;148:205–208.

122. Shapiro RF, Gamble CN, Wiesner KB, Castles JJ, Wolf AW, Hurley EJ, et al. Immunopathogenesis of Libman-Sacks endocarditis: assessment by light and immunofluorescent microscopy in two patients. Ann Rheum Dis. 1977;36:508–516.

123. Roldan CA, Shively BK, Crawford MH. An echocardiographic study of valvular heart disease associated with systemic lupus erythematosus. N Engl J Med. 1996;335:1424–1430.

124. Lazzerini PE, Capecchi PL, Guideri F, Bellisai F, Selvi E, Acampa M, et al. Comparison of frequency of complex ventricular arrhythmias in patients with positive versus negative anti-Ro/SSA and connective tissue disease. Am J Cardiol. 2007;100:1029–1034.

125. Logar D, Kveder T, Rozman B, Dobovisek J. Possible association between anti-Ro antibodies and myocarditis or cardiac conduction defects in adults with systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis. 1990;49:627–629.

126. Toh N, Kanzaki H, Nakatani S, Ohara T, Kim J, Kusano KF, et al. Left atrial volume combined with atrial pump function identifies hypertensive patients with a history of paroxysmal atrial fibrillation. Hypertension. 2010;55:1150–1156.

127. Mavrogeni S, Koutsogeorgopoulou L, Dimitroulas T, Markousis-Mavrogenis G, Kolovou G. Complementary role of cardiovascular imaging and laboratory indices in early detection of cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. Lupus. 2017;26:227–236.

128. Giannakopoulos B, Krilis SA. The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. N Engl J Med. 2013;368(11):1033–1044.

129. Soltész P, Szekanecz Z, Kiss E, Shoenfeld Y. Cardiac manifestations in antiphospholipid syndrome. Autoimmun Rev. 2007;6(6):379–386.

130. Koniari I, Siminelakis SN, Baikoussis NG, Papadopoulos G, Goudevenos J, Apostolakis E. Antiphospholipid syndrome; its implication in cardiovascular diseases: a review. J Cardiothorac Surg. 2010;5(1):101.

131. Shoenfeld Y, Gerli R, Doria A, et al. Accelerated atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases. Circulation. 2005;112(21):3337–3347.

132. Espinola RG, Pierangeli SS, Ghara AE, Harris EN. Hydroxychloroquine reverses platelet activation induced by human IgG antiphospholipid antibodies. Thromb Haemost. 2002;87(3):518–522.

133. Dunoyer-Geindre S, Kruithof EKO, Boehlen F, Satta-Poschung N, Reber G, de Moerloose P. Aspirin inhibits endothelial cell activation induced by antiphospholipid antibodies. J Thromb Haemost. 2004;2(7):1176–1181.

134. Baldus S, Rudolph V, Roiss M, et al. Heparins increase endothelial nitric oxide bioavailability by liberating vessel-immobilized myeloperoxidase. Circulation. 2006;113(15):1871–1878.

135. Comarmond C, Cacoub P. Antiphospholipid syndrome: from pathogenesis to novel immunomodulatory therapies. Autoimmun Rev. 2013;12(7):752–757.

136. Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Font J. Primary Sjögren's syndrome: new clinical and therapeutic concepts. Ann Rheum Dis. 2005;64(3):347–354.

137. Akyel A, Tavil Y, Yayla C, et al. Endothelial dysfunction in primary Sjögren syndrome. West Indian Med J. 2012;61:61–870.

138. Pérez-De-Lis M, Akasbi M, Sisó A, et al. Cardiovascular risk factors in primary Sjögren's syndrome: a case-control study in 624 patients. Lupus. 2010;19:941–948.

139. Vaudo G, Bocci EB, Shoenfeld Y, et al. Precocious intima-media thickening in patients with primary Sjögren's syndrome. Arthritis Rheum. 2005;52(12):3890–3897.

140. Au K, Singh MK, Bodukam V, et al. Atherosclerosis in systemic sclerosis: a systematic review and meta-analysis. Arthritis Rheum. 2011;63(7):2078–2090.

141. Akram MR, Handler CE, Williams M, et al. Angiographically proven coronary artery disease in scleroderma. Rheumatology. 2006;45(11):1395–1398.

142. Kahan A, Allanore Y. Primary myocardial involvement in systemic sclerosis. Rheumatology (Oxford). 2006;45 Suppl 4:iv14-iv17.

143. Bartoli F, Blagojevic J, Bacci M, et al. Flow-mediated vasodilation and carotid intima-media thickness in systemic sclerosis. Ann N Y Acad Sci. 2007;1108:283–290.

144. Sherer Y, Cerinic MM, Bartoli F, et al. Early atherosclerosis and autoantibodies to heat-shock proteins and oxidized LDL in systemic sclerosis. Ann N Y Acad Sci. 2007;1108:259–267.

145. Matucci-Cerinic M, Kahaleh B, Wigley FM. Review: evidence that systemic sclerosis is a vascular disease. Arthritis Rheum. 2013;65(8):1953–1962.

146. Genre F, Miranda-Filloy JA, López-Mejias R, et al. Antitumour necrosis factor-α therapy modulates angiopoietin-2 serum levels in non-diabetic ankylosing spondylitis patients. Ann Rheum Dis. 2013;72(7):1265–1267.

147. Genre F, López-Mejías R, Miranda-Filloy JA, et al. Asymmetric dimethylarginine serum levels in non-diabetic ankylosing spondylitis patients undergoing TNF-α antagonist therapy. Clin Exp Rheumatol. 2013;31(5):749–755.

148. Genre F, López-Mejías R, Miranda-Filloy JA, et al. Correlation between two biomarkers of atherosclerosis, osteopontin and angiopoietin-2, in non-diabetic ankylosing spondylitis patients undergoing TNF-α antagonist therapy. Clin Exp Rheumatol. 2014;32(2):231–236.

149. Genre F, López-Mejías R, Miranda-Filloy JA, Carnero-López B, Gómez-Acebo I, Blanco R. Correlation between insulin resistance and serum ghrelin in non-diabetic ankylosing spondylitis patients undergoing anti-TNF-α therapy. Clin Exp Rheumatol. 2013;31:913–918.

CAPÍTULO 42

ARTIGO DE REVISÃO

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO E CARGA SISTÊMICA DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA: DO DIAGNÓSTICO AO TRATAMENTO

Autor Principal
Mateus Oliveira de Almeida

Coautores
Tania Cristina Alves Zahlouth
Gicivan Sousa Domingos
Paulo Milad Sebba
Carulina Lafetá Prates Costa
Francisco Jhonatan Elias Figueiredo
Gabriele Gianfelice

Resumo A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome clínica complexa e multissistêmica originada pela incapacidade do coração em manter um débito cardíaco adequado para as necessidades metabólicas teciduais ou por fazê-lo apenas sob pressões de enchimento patologicamente elevadas. Esta condição manifesta-se através de um espectro de sintomas que inclui dispneia, ortopneia e fadiga generalizada, apresentando uma taxa de mortalidade em cinco anos próxima de 50%. Globalmente, a prevalência atinge mais de 64 milhões de pessoas, com uma tendência alarmante de rejuvenescimento: a incidência em adultos com menos de 50 anos tem crescido de forma acentuada, impulsionada pela epidemia precoce de obesidade, hipertensão e diabetes mellitus tipo 2. A sistematização da doença utiliza classificações funcionais, estruturais e fenotípicas baseadas na fração de ejeção, distinguindo entre a disfunção sistólica clássica e as alterações predominantemente diastólicas e metabólicas. O ônus econômico da síndrome é massivo, estimado em 108 bilhões de dólares anuais em escala global, dos quais cerca de 60% referem-se a custos diretos com internações hospitalares. Nos Estados Unidos, a IC é o principal motor de internações, com permanências médias de 17,3 dias — um período significativamente superior ao de outras doenças crônicas. Um fator determinante nos desfechos clínicos refere-se à gestão financeira: o alto custo da polifarmácia essencial leva à má adesão terapêutica em cerca de 42,1% dos casos de reinternação, criando um ciclo de descompensação e endividamento. Além do fardo financeiro, a síndrome exerce uma erosão psicossocial profunda, impactando a identidade e a trajetória profissional do paciente. Existe uma relação bidirecional entre a IC e transtornos de saúde mental, onde a depressão e a ansiedade ativam cascatas inflamatórias, como a elevação da interleucina-6, que aceleram o remodelamento ventricular negativo. A qualidade de vida é severamente comprometida por limitações físicas decorrentes da miopatia esquelética e disfunção mitocondrial, além de um impacto frequentemente subnotificado na saúde sexual, afetando cerca de 60% dos pacientes. Paralelamente, distúrbios respiratórios do sono, como a apneia central

e o padrão de Cheyne-Stokes, estão presentes em 40% dos casos, exacerbando a hiperatividade simpática e o risco de arritmias noturnas. O manejo atual busca mitigar esses riscos através de tecnologias de monitorização remota, como sensores de pressão na artéria pulmonar que permitem ajustes proativos na medicação, e modelos de cuidado centrados na autonomia do paciente, visando transformar a gestão da doença de uma resposta à descompensação aguda para uma vigilância hemodinâmica integrada.

Palavras-chave: Insuficiência cardíaca; Jovem adulto; Qualidade de vida; Hospitalização; Adesão terapêutica.

1. ONTOLOGIA E FISIOPATOLOGIA DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

A insuficiência cardíaca (IC) não deve ser interpretada como uma doença isolada, mas como uma síndrome clínica complexa que representa o desfecho final de múltiplas agressões ao sistema cardiovascular. Tecnicamente, ela é definida pela incapacidade do coração em manter um débito cardíaco (DC) que atenda às necessidades metabólicas dos tecidos periféricos ou, quando o faz, é à custa de pressões de enchimento ventricular patologicamente elevadas. Esse estado de falência circulatória resulta em um comprometimento sistêmico da perfusão, desencadeando uma cascata de respostas neuro-hormonais compensatórias que, embora inicialmente tentem manter a homeostase, acabam por acelerar a deterioração miocárdica.

A fisiopatologia da IC é marcada por dois fenômenos centrais: o baixo débito cardíaco e a congestão venosa. O baixo débito resulta em má perfusão de órgãos vitais, como rins e cérebro, enquanto a congestão, decorrente de anormalidades no relaxamento miocárdico (disfunção diastólica) ou na contratilidade (disfunção sistólica), provoca o acúmulo retrógrado de fluidos nos pulmões e na circulação sistêmica. A etiologia da IC é vastamente heterogênea, abrangendo desde a doença arterial coronariana isquêmica — responsável pela perda de cardiomiócitos pós-infarto — até cardiomiopatias metabólicas (como o diabetes), infiltrativas (como a amiloidose), estruturais e valvulares. Fatores externos, como infecções virais e a exposição a agentes cardiotóxicos (incluindo quimioterápicos modernos), emergem como gatilhos críticos. Clinicamente, essa descompensação manifesta-se por sintomas clássicos: a dispneia aos esforços ou em repouso e a ortopneia (decorrentes do edema intersticial pulmonar), além do ganho ponderal súbito, edema de membros inferiores e fadiga generalizada. Nos Estados Unidos, a gravidade da síndrome é evidenciada pelo fato de ser responsável por um terço de todas as mortes cardiovasculares, mantendo uma taxa de mortalidade em cinco anos de aproximadamente 50%.

2. DINÂMICAS EPIDEMIOLÓGICAS GLOBAIS E O FENÔMENO DA IC NO JOVEM ADULTO

A magnitude da insuficiência cardíaca como desafio global de saúde pública é traduzida por uma prevalência estimada entre 1% e 2% da população adulta mundial, afetando mais de 64 milhões de indivíduos. Em recortes regionais, os Estados Unidos apresentam uma prevalência de 2,3%, enquanto na Europa esse índice é de 1,7%. Embora as taxas de incidência variem conforme a região geográfica e o acesso ao diagnóstico, o dado mais disruptivo e preocupante da última década é o deslocamento da patologia para faixas etárias mais precoces.

Tradicionalmente vista como uma doença da senescência, a IC está apresentando uma incidência crescente entre adultos com menos de 50 anos, que hoje representam cerca de 10% da população total com a síndrome. Dados longitudinais, como os registros suecos de 20 anos, revelaram aumentos drásticos na incidência de IC em jovens: um crescimento de 50% na faixa de 18-34 anos e de 43% na faixa de 35-44 anos. Nos Estados Unidos, a mortalidade relacionada à IC em jovens adultos cresce a uma taxa de 5% ao ano. Esse fenômeno é impulsionado por uma "tempestade perfeita" de fatores de risco metabólicos que surgem cada vez mais cedo na população geral:

- **Epidemia de obesidade e diabetes:** A resistência à insulina e o excesso de tecido adiposo promovem inflamação sistêmica e rigidez miocárdica precoce.
- **Hipertensão arterial não controlada:** O aumento da pós-carga crônica em jovens leva à hipertrofia ventricular e falência diastólica acelerada.
- **Abuso de substâncias:** O uso de álcool e drogas ilícitas atua como cardiotóxico direto.
- **Arritmias:** A prevalência crescente de fibrilação atrial em jovens contribui para a deterioração da função de bomba.

Para o jovem adulto, o diagnóstico de IC é particularmente devastador, pois ocorre em uma fase de plena produtividade e planejamento de vida. O impacto transcende o biológico, afetando carreiras, educação e a estabilidade financeira de longo prazo, gerando um ciclo de desesperança e isolamento social que retroalimenta a gravidade da doença.

3. A MAGNITUDE DO CUSTO GLOBAL E A ESTRUTURAÇÃO DAS DESPESAS EM SAÚDE

A insuficiência cardíaca (IC) representa um dos maiores desafios fiscais para os sistemas de saúde em escala mundial, com um impacto econômico que transcende a esfera biológica. Estima-se que o custo global total associado à síndrome seja de aproximadamente 108 bilhões de dólares anualmente. Esse ônus financeiro é composto por uma dicotomia de gastos: os custos diretos, que

englobam a infraestrutura hospitalar, intervenções cirúrgicas e a farmacoterapia; e os custos indiretos, relacionados à perda de produtividade econômica devido à incapacidade laborais e à mortalidade prematura.

Aproximadamente 60% desse montante global é atribuído a gastos médicos diretos. O principal motivo dessa despesa é a hospitalização, impulsionada pela natureza crônica e recidivante da doença, que exige frequentemente cuidados em unidades de terapia intensiva e o uso de tecnologias de suporte circulatório de alto custo. Nos Estados Unidos, o impacto é particularmente severo, com gastos anuais superiores a 31 bilhões de dólares. Projeções para a próxima década sugerem que esses custos podem sofrer um incremento de até 127%, atingindo a marca de 70 bilhões de dólares anuais até 2030, em função do envelhecimento populacional e do aumento da sobrevida dos pacientes, o que prolonga o período de manejo clínico e de uso de terapias de alta complexidade.

4. ANÁLISE COMPARATIVA INTERNACIONAL: O MODELO NORTE-AMERICANO VERSUS O EUROPEU

A organização dos sistemas de saúde e os modelos de financiamento exercem uma influência direta no custo per capita do manejo da IC. Embora os Estados Unidos detenham o maior gasto absoluto total, uma análise detalhada revela que a Holanda, por exemplo, apresenta custos proporcionalmente superiores quando analisados por paciente individualmente. Enquanto o custo médio anual por paciente nos EUA é de cerca de 1.059 dólares, na Holanda esse valor ascende a 1.263 dólares.

Essa discrepância não reflete necessariamente uma ineficiência, mas sim diferenças nas estratégias de alocação de recursos e na estrutura de cobertura. Na Holanda, o sistema de saúde baseia-se em uma competição regulada que prioriza o acompanhamento multidisciplinar e programas de manejo domiciliar, os quais, embora aumentem o custo direto por indivíduo, visam a estabilização clínica a longo prazo. Nos Estados Unidos, o custo é fortemente moldado pela fragmentação do sistema de seguros. Pacientes com planos de saúde privados tendem a apresentar despesas hospitalares significativamente mais elevadas do que aqueles cobertos pelo *Medicare* ou *Medicaid*, muitas vezes devido à maior utilização de procedimentos eletivos de alta complexidade e exames de imagem avançados, que nem sempre resultam em melhorias proporcionais nos desfechos clínicos.

5. A TOXICIDADE FINANCEIRA E O IMPACTO NA TRAJETÓRIA DO PACIENTE

Para o paciente individual, a insuficiência cardíaca impõe uma "toxicidade financeira" que pode ser tão deletéria quanto os sintomas físicos da doença. Esse conceito refere-se ao impacto incapacitante das despesas diretas do próprio bolso (*out-of-pocket*) e dos custos indiretos na qualidade de vida e na aderência ao

tratamento. A necessidade de polifarmácia — o uso concomitante de quatro ou mais classes de medicamentos essenciais, como os ARNIs, betabloqueadores e inibidores da SGLT2 — cria barreiras econômicas substanciais.

5.1. Despesas diretas e barreiras à aderência

Nos Estados Unidos, as despesas diretas anuais do paciente variam, em média, entre 2.215 e 4.542 dólares. Em episódios de internação por descompensação aguda, os custos associados a um único evento podem ultrapassar os 16.000 dólares. Essa instabilidade financeira gera um ciclo vicioso: a impossibilidade de arcar com os custos dos medicamentos leva à subdosagem ou à interrupção do tratamento; a má aderência resulta em novas hospitalizações; e as internações recorrentes aprofundam o endividamento do paciente. Além disso, a perda de renda devido à incapacidade laboral, especialmente no jovem adulto, corrói a resiliência econômica das famílias, tornando a IC uma das principais causas de insolvência financeira pessoal. Sem estratégias que mitiguem esse fardo econômico, a eficácia das terapias farmacológicas mais avançadas permanece limitada pela realidade socioeconômica do indivíduo.

6. A EROSÃO PSICOSSOCIAL: IMPACTO NA IDENTIDADE E NA TRAJETÓRIA PRODUTIVA DO JOVEM COM IC

Para o indivíduo diagnosticado com insuficiência cardíaca (IC), o impacto da síndrome transcende drasticamente o domínio biológico da disfunção miocárdica, infiltrando-se nas esferas psicossociais e financeiras de forma invasiva. Especialmente no adulto jovem, a IC atua como um fator disruptivo na identidade, alterando a percepção de competência e autonomia em uma fase da vida tradicionalmente voltada para a expansão e produtividade. O "como" dessa interferência manifesta-se através do comprometimento direto da trajetória laboral e educacional; a natureza inerentemente crônica e progressiva da doença impõe limitações que dificultam a manutenção de carreiras estáveis e o atingimento de objetivos educacionais a longo prazo.

O "porquê" dessa carga reside na incompatibilidade entre as exigências metabólicas de muitas funções profissionais e a reserva cardiovascular limitada, o que gera sentimentos de desesperança e isolamento. O absenteísmo decorrente de crises de descompensação e o presenteísmo — quando o paciente está no trabalho mas com produtividade reduzida pela fadiga — resultam na perda de renda imediata e na interrupção do desenvolvimento profissional. Esse cenário não apenas corrói a estabilidade econômica, mas retira do indivíduo uma parte fundamental de sua rede de suporte social, exacerbando a vulnerabilidade sistêmica da família diante de uma doença de manejo oneroso.

7. INTERFACES NEUROBIOLÓGICAS: SAÚDE MENTAL E A CASCATA INFLAMATÓRIA NA PROGRESSÃO DA DOENÇA

A insuficiência cardíaca estabelece uma relação bidirecional e deletéria com os transtornos de saúde mental, onde a depressão e a ansiedade não são apenas respostas emocionais ao diagnóstico, mas fatores que aceleram a biologia da doença. A depressão é identificada como um fator de risco independente tanto para a apresentação inicial de doenças cardíacas quanto para a piora do prognóstico em pacientes já diagnosticados. Fisiopatologicamente, o estresse psicológico crônico e o estado depressivo ativam o sistema nervoso simpático e o eixo hipotálamo-pituitária-adrenal, resultando em uma secreção desregulada de catecolaminas e cortisol que aumenta a pós-carga e o risco de arritmias.

Além do desequilíbrio autonômico, a saúde mental interage com a IC através da sinalização imunológica. Preditores socioeconômicos e psicossociais de estresse estão diretamente correlacionados à elevação de citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina-6 (IL-6). Níveis elevados de IL-6 promovem a disfunção endotelial, a fibrose miocárdica e o remodelamento ventricular negativo, criando um ciclo vicioso onde o sofrimento mental exacerba a inflamação sistêmica, que por sua vez agrava os sintomas físicos da IC. Por outro lado, o bem-estar psicológico positivo exerce um papel protetor, possivelmente através da mitigação dessa cascata inflamatória e da melhoria da resiliência cardiovascular, reforçando a necessidade de intervenções que integrem a saúde mental no manejo cardíaco.

8. BARREIRAS COMPORTAMENTAIS E DETERMINANTES SOCIAIS: A DINÂMICA DA ADESÃO TERAPÊUTICA

A eficácia da terapia medicamentosa guiada por diretrizes na IC depende intrinsecamente da adesão rigorosa do paciente, um processo modulado pelo suporte social e pela estabilidade financeira. A adesão à medicação é um preditor robusto da sobrevida livre de eventos. Pacientes que possuem maior suporte social percebido tendem a apresentar melhores taxas de cumprimento terapêutico e, consequentemente, menor risco de desfechos adversos. O suporte social atua como um facilitador comportamental, ajudando o paciente a manejar a complexidade da polifarmácia e a manter a consistência nas mudanças de estilo de vida necessárias.

Entretanto, barreiras estruturais frequentemente tornam a adesão um objetivo inalcançável. A "toxicidade financeira" e a inadequação da renda anual para cobrir despesas médicas do próprio bolso representam obstáculos intransponíveis para muitos pacientes. O custo de medicamentos avançados e o peso das mensalidades de planos de saúde, somados à perda de produtividade, levam muitos indivíduos a subdosar ou interromper o tratamento de forma deliberada. Sem intervenções psicossociais adequadas que abordem tanto a saúde mental quanto as necessidades práticas do paciente, o ciclo de readmissões hospitalares e falha terapêutica perpetua-se. Programas de cuidados centrados na autonomia e

suporte contínuo demonstram potencial em melhorar a qualidade de vida e o autocuidado, evidenciando que o tratamento da IC deve ir muito além da prescrição farmacológica isolada.

9. DINÂMICA DA INTOLERÂNCIA AO ESFORÇO E PADRÕES DE ATIVIDADE FÍSICA

A insuficiência cardíaca (IC) impõe uma restrição severa à autonomia física do paciente, manifestada primordialmente através da fadiga crônica e da fraqueza generalizada que comprometem a qualidade de vida diária. O "porquê" dessa limitação reside na incapacidade do sistema cardiovascular em manter um débito cardíaco adequado para suprir a demanda metabólica da musculatura esquelética durante o esforço. Além do componente hemodinâmico central, ocorre uma deterioração periférica significativa: a redução da densidade mitocondrial e a miopatia esquelética induzida pelo estado inflamatório crônico resultam em uma exaustão precoce, mesmo em atividades de baixa intensidade.

Curiosamente, a intensidade da atividade física varia conforme o fenótipo da fração de ejeção. Estudos de monitoramento demonstram que pacientes com IC com fração de ejeção reduzida (ICFEr) tendem a registrar níveis de atividade moderada a vigorosa e contagens de passos diários superiores aos pacientes com fração de ejeção preservada (ICFEp). O "como" dessa disparidade sugere que a ICFEp, frequentemente acompanhada de comorbidades como obesidade e diabetes, impõe barreiras mecânicas e metabólicas adicionais que limitam ainda mais a mobilidade. Independentemente do fenótipo, o treinamento físico supervisionado emerge como uma intervenção de alto valor, capaz de induzir o remodelamento ventricular reverso, aumentar a fração de ejeção e reduzir os níveis de biomarcadores de estresse como o NT-proBNP.

10. O IMPACTO SILENCIOSO NA SAÚDE SEXUAL E BEM-ESTAR ÍNTIMO

A dimensão da atividade sexual é frequentemente negligenciada na prática clínica, embora aproximadamente 60% dos pacientes com IC relatem problemas significativos nessa esfera. O impacto na saúde sexual é multifatorial, envolvendo componentes fisiológicos, farmacológicos e psicológicos. A disfunção erétil, por exemplo, é reportada por 37% dos homens com IC, em comparação a apenas 17% da população saudável.

O "porquê" dessa disfunção envolve a redução da perfusão arterial periférica e o efeito colateral de medicamentos essenciais, como os betabloqueadores, que, apesar de fundamentais para a sobrevida, podem agravar a libido e a função erétil. Além disso, o componente psicológico é determinante: o medo de que o esforço físico durante o ato sexual desencadeie eventos cardíacos agudos ou crises de dispneia gera ansiedade e esquiva, prejudicando a intimidade e a estabilidade dos relacionamentos estáveis. Esse cenário reforça a necessidade de aconselhamento especializado, visando integrar a reabilitação sexual ao manejo global do paciente.

11. FISIOPATOLOGIA DOS DISTÚRBIOS DO SONO: APNEIA OBSTRUTIVA E CENTRAL

Os distúrbios respiratórios do sono são onipresentes na IC e funcionam como potentes preditores de mortalidade e hospitalização. A apneia obstrutiva do sono (AOS), caracterizada pelo colapso das vias aéreas superiores, afeta entre 20% e 60% dos pacientes, atingindo até 81% naqueles com ICFEr. No entanto, a apneia central do sono (ACS) é a manifestação mais específica da falência cardíaca, observada em 40% dos casos.

O mecanismo da ACS na IC é particularmente deletério: a instabilidade no controle da respiração (respiração de Cheyne-Stokes) decorre da hipersensibilidade dos quimiorreceptores ao CO2 e do atraso circulatório. Esse padrão respiratório cíclico ativa o sistema nervoso simpático durante a noite, resultando em picos de pressão arterial e taquicardia noturna que aumentam a pós-carga do ventrículo esquerdo já fragilizado. Esse estresse miocárdico contínuo favorece a ocorrência de arritmias e a progressão da congestão pulmonar, gerando sonolência diurna, dificuldade de concentração e agravamento de transtornos depressivos.

12. A CARGA DAS INTERNAÇÕES HOSPITALARES E A PERMANÊNCIA PROLONGADA

A insuficiência cardíaca consolidou-se como o principal motivos de internações hospitalares em países como os Estados Unidos, superando patologias crônicas como a DPOC. Anualmente, a síndrome é responsável por mais de 1 milhão de admissões, exercendo uma pressão imensa sobre a infraestrutura de saúde. O fardo é intensificado pela duração das internações. Estudos indicam que a permanência média por IC é de aproximadamente 17,3 dias, um valor dramaticamente superior à média da população geral (5,5 dias) ou de condições como a osteoartrite (2 dias).

O "porquê" desse tempo prolongado reside na complexidade da descongestão e na necessidade de otimização da polifarmácia sob vigilância. Além disso, a não adesão medicamentosa é identificada como a causa direta de 42,1% dessas internações, sugerindo que uma parcela significativa dessa carga hospitalar é evitável através de melhores estratégias de suporte social e estabilidade financeira. Cada episódio de internação não apenas representa um custo financeiro elevado, mas também acelera a progressão biológica da doença e aumenta o risco de readmissão precoce e mortalidade, fechando um ciclo de vulnerabilidade sistêmica.

13. INTERVENÇÕES PSICOSSOCIAIS E A PROMOÇÃO DA AUTONOMIA NO AUTOCUIDADO

13.1. Impacto biocomportamental das terapias de suporte

A insuficiência cardíaca (IC) exige que o paciente tome decisões complexas diariamente sobre dieta, restrição hídrica e manejo medicamentoso. O sucesso dessas ações depende não apenas da cognição, mas da estabilidade emocional e do suporte psicossocial. Intervenções psicossociais estruturadas, como a terapia cognitivo-comportamental e grupos de apoio, demonstraram um impacto tangível na redução dos sintomas de depressão e ansiedade, que são preditores de mortalidade. O "como" desse impacto envolve a redução da carga alostática: ao mitigar o estresse mental, observa-se uma diminuição nos níveis circulantes de catecolaminas, o que reduz o estresse de parede ventricular e melhora a qualidade de vida reportada.

13.2. Programas de suporte à autonomia (ASIP)

A transição para um modelo de cuidado centrado na autonomia é fundamental. Programas como o *Autonomy-Supportive Intervention Programme* (ASIP) focam em capacitar o paciente para que ele se torne um agente ativo no manejo de sua própria saúde. O "porquê" dessa abordagem reside na teoria da autodeterminação: quando o paciente compreende os mecanismos de sua doença e sente-se apoiado por uma equipe multidisciplinar, sua competência percebida aumenta, resultando em uma aderência farmacológica superior e em uma redução significativa nas internações evitáveis. O autocuidado eficaz funciona como um "medicamento comportamental", estabilizando a hemodinâmica através da consistência terapêutica.

14. MONITORIZAÇÃO REMOTA E A REVOLUÇÃO DA SAÚDE DIGITAL

14.1. O papel do CardioMEMS na gestão de pressões

A tecnologia de monitorização remota representa um dos maiores avanços na prevenção da descompensação aguda. O sistema CardioMEMS consiste em um sensor de pressão miniaturizado, implantado via cateterismo na artéria pulmonar, que transmite dados diários sobre as pressões de enchimento cardíaco. A lógica clínica é proativa: as pressões pulmonares começam a subir semanas antes de o paciente manifestar sintomas físicos como a dispneia ou o ganho de peso.

Ao detectar essas alterações precoces, a equipe médica pode ajustar a dose de diuréticos remotamente, "esvaziando" o sistema antes que a congestão se torne clinicamente grave. Esse manejo baseado em dados em tempo real reduz drasticamente a necessidade de visitas ao pronto-socorro e internações prolongadas, oferecendo uma camada de segurança digital para pacientes em estágios avançados da doença (NYHA Classe III).

14.2. Telemedicina e o cuidado integrado

Além dos dispositivos implantáveis, a telemedicina expandiu o alcance do cuidado especializado para áreas remotas e facilitou o monitoramento de biomarcadores e peso. A integração desses dados em plataformas de saúde digital permite uma estratificação de risco dinâmica, onde algoritmos de inteligência artificial podem alertar sobre tendências de piora clínica. O cuidado integrado, que une tecnologia e humanização, é a chave para reduzir as disparidades de acesso e melhorar a sobrevida em longo prazo.

15. CUIDADOS PALIATIVOS E A ABORDAGEM CENTRADA NA PESSOA (PREFER)

O manejo da IC em estágios terminais exige uma transição cuidadosa para os cuidados paliativos, focando no alívio do sofrimento e na dignidade do paciente. O estudo PREFER demonstrou que um cuidado integrado e centrado na pessoa, que inclua o suporte paliativo precoce, melhora significativamente a percepção de saúde e reduz o fardo sintomático. O "como" envolve a criação de planos de cuidado compartilhados, onde as preferências do paciente sobre qualidade de vida e intervenções invasivas são respeitadas, garantindo que o tratamento esteja alinhado com seus valores existenciais e não apenas com metas fisiológicas isoladas.

16. INTEGRANDO AS DIMENSÕES DO CUIDADO NA ERA DA PRECISÃO

Viver com insuficiência cardíaca na era moderna exige o reconhecimento de que o diagnóstico é apenas o ponto de partida de uma jornada complexa e multidimensional. A síndrome não afeta apenas o miocárdio, mas a estabilidade financeira, a integridade mental e a inserção social do indivíduo, especialmente do adulto jovem. A análise detalhada das trajetórias epidemiológicas revela que estamos diante de um novo perfil de paciente, cuja gravidade clínica é amplificada pela toxicidade financeira e pela fragilidade psicossocial.

A superação desses desafios depende de uma mudança de paradigma: a medicina deve evoluir do tratamento de uma falha mecânica para a gestão de um ecossistema biocomportamental. Isso implica em políticas de saúde que garantam o acesso às novas terapias quádruplas, o suporte sistemático à saúde mental e o uso de tecnologias de monitorização remota. Somente através de um cuidado verdadeiramente integrado e centrado no paciente — que considere o coração além do diagnóstico — será possível reduzir a severa carga de internações hospitalares e oferecer uma sobrevida com qualidade e dignidade.

REFERÊNCIAS

1. Kemp CD, Conte JV. The pathophysiology of heart failure. Cardiovasc Pathol. 2012;21(5):365-371.
2. Shahim B, Kapelios CJ, Savarese G, Lund LH. Global Public Health Burden of Heart Failure: An Updated Review. Card Fail Rev. 2023;9:e11.
3. Martin SS, Aday AW, Almarzooq ZI, Anderson CA, Arora P, Avery CL, et al. 2024 Heart Disease and Stroke Statistics: A Report of US and Global Data From the American Heart Association. Circulation. 2024;149(19):e10254.
4. Domengé O, Fayol A, Ladouceur M, Wahbi K, Amar L, Carette C, et al. Trends in prevalence of major aetiologies leading to heart failure in young patients: An integrative review. Trends Cardiovasc Med. 2022;34(2):80-88.
5. Barasa A, Schaufelberger M, Lappas G, Swedberg K, Dellborg M, Rosengren A. Heart failure in young adults: 20-year trends in hospitalization, aetiology, and case fatality in Sweden. Eur Heart J. 2014;35(1):25-32.
6. Jain V, Minhas AMK, Morris AA, Greene SJ, Pandey A, Khan SS, et al. Demographic and Regional Trends of Heart Failure-Related Mortality in Young Adults in the US, 1999–2019. JAMA Cardiol. 2022;7(9):900-904.
7. Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, Hoes AW. Epidemiology of heart failure. Eur J Heart Fail. 2020;22(8):1342-1356.
8. Van Der Wal MHL, Jaarsma T. Adherence in heart failure in the elderly: Problem and possible solutions. Int J Cardiol. 2008;125(2):203-208.
9. Walsh A, Kitko L, Hupcey J. The Experiences of Younger Individuals Living with Heart Failure. J Cardiovasc Nurs. 2018;33(5):E9-E16.
10. Cook C, Cole G, Asaria P, Jabbour R, Francis DP. The annual global economic burden of heart failure. Int J Cardiol. 2014;171(3):368-376.
11. Sayeed Z, El-Othmani M, Shaffer WO, Saleh KJ. The Medicare Access and CHIP Reauthorization Act (MACRA) of 2015: What's New? J Am Acad Orthop Surg. 2017;25(11):e121-e130.
12. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2022;145(18):e895-e1032.
13. Bozkurt B, Lala A. Universal Definition and Classification of Heart Failure: A Report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure. J Card Fail. 2021;27(4):387-413.
14. Lesyuk W, Kriza C, Kolominsky-Rabas P. Cost-of-illness studies in heart failure: A systematic review 2004–2016. BMC Cardiovasc Disord. 2018;18(1):74.
15. Savarese G, Becher PM, Lund LH, Seferovic P, Rosano GMC, Coats AJS. Global burden of heart failure: A comprehensive and updated review of epidemiology. Cardiovasc Res. 2023;118(17):3272-3287.

16. Zheng J, Abudayyeh I, Rakovski C, Ehwerhemuepha L, Mianroodi AR, Patel JN, et al. Trends in heart failure costs for commercially insured patients in the United States (2006–2021). BMC Health Serv Res. 2024;24(1):780.
17. Faridi KF, Dayoub EJ, Ross JS, Dhruva SS, Ahmad T, Desai NR. Medicare Coverage and Out-of-Pocket Costs of Quadruple Drug Therapy for Heart Failure. J Am Coll Cardiol. 2022;79(25):2516-2525.
18. Ali HJR, Valero-Elizondo J, Wang SY, Cainzos-Achirica M, Bhimaraj A, Khan SU, et al. Subjective Financial Hardship due to Medical Bills Among Patients with Heart Failure in the United States: The 2014–2018 Medical Expenditure Panel Survey. J Card Fail. 2022;28(9):1424-1433.
19. Clark KAA, Defilippis EM, Morris AA. Breaking the Bank: The Financial Burden of Living with Heart Failure. J Card Fail. 2022;28(9):1434-1436.
20. Brunner-La Rocca HP, Linssen GC, Smeele FJ, van Drimmelen AA, Schaafsma HJ, Westendorp PH, et al. Contemporary Drug Treatment of Chronic Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. JACC Heart Fail. 2019;7(1):13-21.
21. Greene SJ, Butler J, Albert NM, DeVore AD, Sharma PP, Duffy CI, et al. Medical Therapy for Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: The CHAMP-HF Registry. J Am Coll Cardiol. 2018;72(4):351-366.
22. Enthoven AC, Van De Ven WPMM. Going Dutch—Managed-Competition Health Insurance in the Netherlands. N Engl J Med. 2007;357(24):2421-2423.
23. Hale J, Hong N, Hopkins B, Lyons S, Molloy E, Congressional Budget Office Coverage Team. Health Insurance Coverage Projections for the US Population and Sources of Coverage, By Age, 2024–2034. Health Aff. 2024;43(6):922-932.
24. Teng THK, Tromp J, Tay WT, Anand I, Ouwerkerk W, Chopra V, et al. Prescribing patterns of evidence-based heart failure pharmacotherapy and outcomes in the ASIAN-HF registry: A cohort study. Lancet Glob Health. 2018;6(9):e1008-e1018.
25. McAlister FA. The end of the risk-treatment paradox? A rising tide lifts all boats. J Am Coll Cardiol. 2011;58(17):1766-1767.
26. Malgie J, Clephas PRD, Rocca HPBL, de Boer RA, Brugts JJ. Guideline-directed medical therapy for HFrEF: Sequencing strategies and barriers for life-saving drug therapy. Heart Fail Rev. 2023;28(6):1221-1234.
27. Tomasoni D, Vishram-Nielsen JK, Pagnesi M, Adamo M, Lombardi CM, Gustafsson F, et al. Advanced heart failure: Guideline-directed medical therapy, diuretics, inotropes, and palliative care. ESC Heart Fail. 2022;9(3):1507-1523.
28. Fiuzat M, Ezekowitz J, Alemayehu W, Westerhout CM, Sbolli M, Cani D, et al. Assessment of Limitations to Optimization of Guideline-Directed Medical Therapy in Heart Failure From the GUIDE-IT Trial: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. JAMA Cardiol. 2020;5(7):757-764.
29. Wu JR, Moser DK, Chung M, Lennie TA. Medication Adherence, Perceived Social Support, and Event-Free Survival in Patients with Heart Failure. J Card Fail. 2010;16(11):S84.
30. Lin TK, Hsu BC, Li YD, Chen CH, Lin JW, Chien CY, et al. The impact of sources of perceived social support on readmissions in patients with heart failure. J Psychosom Res. 2022;154:110723.

31. Chin MH, Goldman L. Correlates of Early Hospital Readmission or Death in Patients with Congestive Heart Failure. Am J Cardiol. 1997;79(12):1640-1644.
32. Sevilla-Cazes J, Ahmad FS, Bowles KH, Jaskowiak A, Gallagher T, Goldberg LR, et al. Heart Failure Home Management Challenges and Reasons for Readmission: A Qualitative Study to Understand the Patient's Perspective. J Gen Intern Med. 2018;33(10):1700-1707.
33. Jankowska-Polańska B, Świątoniowska-Lonc N, Sławuta A, Krówczyńska D, Dudek K, Mazur G. Patient-Reported Compliance in older age patients with chronic heart failure. PLoS ONE. 2020;15(4):e0231076.
34. Stromberg A, Brostrom A, Dahlstrom U, Fridlund B. Factors influencing patient compliance with therapeutic regimens in chronic heart failure: A critical incident technique analysis. Heart Lung J Crit Care. 1999;28(5):334-341.
35. Crespo-Leiro MG, Anker SD, Maggioni AP, Coats AJ, Filippatos G, Ruschitzka F, et al. European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry (ESC-HF-LT): 1-year follow-up outcomes and differences across regions. Eur J Heart Fail. 2016;18(6):613-625.
36. Komajda M, Anker SD, Cowie MR, Filippatos GS, Mengelle B, Ponikowski P, et al. Physicians' adherence to guideline-recommended medications in heart failure with reduced ejection fraction: Data from the QUALIFY global survey. Eur J Heart Fail. 2016;18(5):514-522.
37. Crespo-Leiro MG, Segovia-Cubero J, González-Costello J, Bayes-Genis A, López-Fernández S, Roig E, et al. Adherence to the ESC Heart Failure Treatment Guidelines in Spain: ESC Heart Failure Long-term Registry. Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2015;68(9):785-793.
38. Savarese G, Bodegard J, Norhammar A, Sartipy P, Thuresson M, Cowie MR, et al. Heart failure drug titration, discontinuation, mortality and heart failure hospitalization risk: A multinational observational study (US, UK and Sweden). Eur J Heart Fail. 2021;23(9):1499-1511.
39. Salyer J, Flattery M, Lyon DE. Heart failure symptom clusters and quality of life. Heart Lung J Crit Care. 2019;48(5):366-372.
40. Fudim M, Cerbin LP, Devaraj S, Ajam T, Rao SV, Kamalesh M. Post-Traumatic Stress Disorder and Heart Failure in Men within the Veteran Affairs Health System. Am J Cardiol. 2018;122(2):275-278.
41. Piamjariyakul U, Yadrich DM, Russell C, Myer J, Prinyarux C, Vacek JL, et al. Patients' annual income adequacy, insurance premiums and out-of-pocket expenses related to heart failure care. Heart Lung J Crit Care. 2014;43(6):469-475.
42. Daskalopoulou M, George J, Walters K, Osborn DP, Batty GD, Stogiannis D, et al. Depression as a Risk Factor for the Initial Presentation of Twelve Cardiac, Cerebrovascular, and Peripheral Arterial Diseases: Data Linkage Study of 1.9 Million Women and Men. PLoS ONE. 2016;11(4):e0153838.
43. Morozink JA, Friedman EM, Coe CL, Ryff CD. Socioeconomic and psychosocial predictors of interleukin-6 in the MIDUS national sample. Health Psychol. 2010;29(6):626-635.

44. Sin NL. The Protective Role of Positive Well-Being in Cardiovascular Disease: Review of Current Evidence, Mechanisms, and Clinical Implications. Curr Cardiol Rep. 2016;18(10):106.
45. Niklasson A, Maher J, Patil R, Sillén H, Chen J, Gwaltney C, et al. Living with heart failure: Patient experiences and implications for physical activity and daily living. ESC Heart Fail. 2022;9(2):1206-1215.
46. Jaarsma T, Fridlund B, Martensson J. Sexual Dysfunction in Heart Failure Patients. Curr Heart Fail Rep. 2014;11(3):330-336.
47. Hoekstra T, Lesman-Leegte I, Luttik ML, Sanderman R, van Veldhuisen DJ, Jaarsma T. Sexual problems in elderly male and female patients with heart failure. Heart. 2012;98(22):1647-1652.
48. Yavari M, Haykowsky MJF, Savu A, Kaul P, Dyck JRB, Haennel RG. Volume and Patterns of Physical Activity Across the Health and Heart Failure Continuum. Can J Cardiol. 2017;33(11):1465-1471.
49. Edwards JJ, O'Driscoll JM. Exercise Training in Heart failure with Preserved and Reduced Ejection Fraction: A Systematic Review and Meta-Analysis. Sports Med. 2022;8(1):76.
50. Liu X, Li S, Wang X, Fan J, Gong W, Yan Y, et al. Impact of obstructive sleep apnea on prognosis of patients with cardiometabolic multimorbidity. Diabetol Metab Syndr. 2024;16:178.
51. Javaheri S, Javaheri S. Obstructive Sleep Apnea in Heart Failure: Current Knowledge and Future Directions. J Clin Med. 2022;11(12):3458.
52. Khattak HK, Hayat F, Pamboukian SV, Hahn HS, Schwartz BP, Stein PK. Obstructive Sleep Apnea in Heart Failure: Review of Prevalence, Treatment with Continuous Positive Airway Pressure, and Prognosis. Tex Heart Inst J. 2018;45(3):151-161.
53. Muller M, de Jong M, Jaarsma T, Koops A, Voors AA, Nieuwenhuis JA, et al. Central sleep apnoea syndrome in chronic heart failure: An underestimated and treatable comorbidity. Neth Heart J. 2010;18(5):260-263.
54. Sanderson JE, Fang F, Lu M, Ma CY, Wei YX. Obstructive sleep apnoea, intermittent hypoxia and heart failure with a preserved ejection fraction. Heart. 2021;107(3):190-194.
55. Namvar M, Fakhrolmobasheri M, Mazaheri-Tehrani S, Heidarpour M, Emamimeybodi M, Shafie D. Association between the Length of Hospital Stay and 30-Day Outcomes in Patients Admitted with Acute Decompensated Heart Failure. Emerg Med Int. 2023;2023:6338597.
56. McDermott K, Roemer M. Most Frequent Principal Diagnoses for Inpatient Stays in U.S. Hospitals, 2018. STATISTICAL BRIEF #277. Agency for Healthcare Research and Quality; 2021. Disponível em: www.hcup-us.ahrq.gov/reports/statbriefs/sb277-Top-Reasons-Hospital-Stays-2018.jsp
57. Tekle MT, Bekalu AF, Tefera YG. Length of hospital stay and associated factors among heart failure patients admitted to the University Hospital in Northwest Ethiopia. PLoS ONE. 2022;17(7):e0270809.
58. Tipton K, Leas BF, Mull NK, Siddique MS, Greysen SR, Lane-Fall MB, et al. Interventions to Decrease Hospital Length of Stay. Technical Brief No. 40. Agency

for Healthcare Research and Quality (US); 2021. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK574438/

59. Al-Tamimi MAA, Gillani SW, Abd Alhakam ME, Sam KG. Factors Associated with Hospital Readmission of Heart Failure Patients. Front Pharmacol. 2021;12:732760.
60. Jankowska EA, Liu PP, Cowie MR, Groenhart M, Cobey KD, Howlett J, et al. Personalized care of patients with heart failure: Are we ready for a REWOLUTION? Insights from two international surveys on healthcare professionals' needs and patients' perceptions. Eur J Heart Fail. 2023;25(3):364-372.
61. Chernoff RA, Messineo GM, Kim S, Pizano DM, Korouri SB, Danovitch IM, et al. Psychosocial Interventions for Patients with Heart Failure and Their Impact on Depression, Anxiety, Quality of Life, Morbidity, and Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis. Psychosom Med. 2022;84(5):560-580.
62. Li Y, Yang W, Qu Y, Zhang X, Lin M, Fu L, et al. Effects of an autonomy-supportive intervention programme (ASIP) on self-care, quality of life, and mental health in heart failure patients: A randomized controlled trial. Qual Life Res. 2023;32(11):3039-3052.
63. Brugts JJ, Radhoe SP, Aydin D, Theuns DA, Veenis JF. Clinical Update of the Latest Evidence for CardioMEMS Pulmonary Artery Pressure Monitoring in Patients with Chronic Heart Failure: A Promising System for Remote Heart Failure Care. Sensors. 2021;21(7):2335.
64. Brannstrom M, Boman K. Effects of person-centred and integrated chronic heart failure and palliative home care. PREFER: A randomized controlled study. Eur J Heart Fail. 2014;16(10):1142-1151.

CAPÍTULO 43

ARTIGO DE REVISÃO

AVC COMO CONSEQUÊNCIA DE DOENÇAS CARDÍACAS

Autor Principal
Claudina Mendes Horevicht

Coautores
Giancarlo Gehlen Bregalda
Candice Gehlen Bregalda
Diego dos Santos Bastos
Dioger Narciso Melhado Ramos
Edinelia Ferreira da Silva
Gabriele Gianfelice

Resumo O acidente vascular cerebral, AVC, permanece entre as principais causas de morte e incapacidade no mundo e mantém relação estreita com diferentes doenças cardíacas. Em parcela expressiva dos casos, sobretudo nos eventos isquêmicos, o cérebro representa o território final de um processo iniciado previamente no coração ou na circulação central. Entre as condições mais relevantes nesse contexto destacam-se a hipertensão arterial sistêmica, a fibrilação atrial, o forame oval patente, as valvopatias, as próteses valvares, a endocardite infecciosa e as cardiomiopatias associadas à formação de trombos intracavitários. A compreensão dessa interface entre cardiologia e neurologia não possui apenas valor fisiopatológico, mas repercute diretamente na definição etiológica, na estratificação prognóstica e na prevenção secundária. A hipertensão arterial, além de favorecer lesão vascular cerebral direta, induz remodelamento cardíaco e cria terreno propício para arritmias emboligênicas. A fibrilação atrial mantém-se como a principal causa de cardioembolia cerebral, associando-se a eventos mais extensos, mais incapacitantes e com maior risco de recorrência. O forame oval patente, por sua vez, exige interpretação criteriosa, pois sua presença não implica necessariamente relação causal com o AVC. Já nas valvopatias, nas próteses e na endocardite infecciosa, o risco embólico decorre de mecanismos diversos, incluindo trombose, vegetações e disfunção estrutural. O reconhecimento dessas fontes cardíacas permite instituir estratégias mais adequadas de prevenção, como anticoagulação, fechamento percutâneo em casos selecionados, correção de fatores predisponentes e abordagem multidisciplinar. Dessa forma, o estudo do AVC como consequência de doenças cardíacas constitui um dos pontos mais relevantes de integração entre cardiologia e neurologia contemporâneas.

Palavras-chave: Acidente vascular cerebral. Cardiopatias. Fibrilação atrial. Forame oval patente. Hipertensão arterial. Cardioembolia.

1. INTERAÇÃO ENTRE DOENÇAS CARDÍACAS E EVENTOS CEREBROVASCULARES

O AVC costuma ser abordado, em um primeiro momento, como uma urgência neurológica. Essa leitura é correta, mas nem sempre suficiente. Em um número expressivo de pacientes, especialmente naqueles com AVC isquêmico, a história não começa no cérebro. O evento neurológico representa a etapa final de um processo que já vinha se desenhando no sistema cardiovascular. Às vezes, o êmbolo se formou no átrio esquerdo. Em outras, o problema teve origem em uma valva doente, em uma prótese, em uma vegetação infecciosa ou em um trombo mural ventricular. Em certos casos, o coração não é apenas o cenário de fundo, mas o verdadeiro ponto de partida.

Essa relação entre coração e cérebro ganhou ainda mais importância com o envelhecimento populacional, com a maior sobrevida de pacientes com cardiopatias crônicas e com o refinamento dos métodos diagnósticos. Hoje, já não basta reconhecer que o paciente teve um AVC. É preciso compreender por que ele teve aquele AVC. A resposta para essa pergunta redefine conduta, muda prevenção secundária e altera prognóstico.

Quando a origem do evento é cardíaca, a lógica terapêutica se transforma. O tratamento deixa de se apoiar apenas em antiagregação e controle genérico de fatores de risco e passa a exigir medidas direcionadas ao mecanismo causal, como anticoagulação, correção estrutural, monitorização do ritmo ou intervenção sobre a fonte embólica. Em outras palavras, identificar o coração como origem do problema não tem valor apenas explicativo. Tem utilidade prática imediata.

1.1 Relevância clínica da definição etiológica

A investigação etiológica do AVC ocupa papel central justamente porque define caminhos diferentes de prevenção. Um paciente com AVC relacionado à fibrilação atrial não deve ser manejado da mesma forma que outro com aterosclerose carotídea significativa ou com doença de pequenos vasos. O raciocínio precisa ser mecanístico. Não basta saber que houve isquemia cerebral. É preciso reconhecer qual processo a produziu.

1.2 Principais cardiopatias associadas ao AVC

Entre as doenças cardíacas mais importantes nesse cenário estão a hipertensão arterial sistêmica, a fibrilação atrial, o forame oval patente, as valvopatias, as próteses valvares, a endocardite infecciosa, o trombo ventricular esquerdo e algumas massas cardíacas. Embora heterogêneas, essas condições compartilham a capacidade de culminar em evento cerebrovascular por trombose, embolização ou facilitação de mecanismos pró-embólicos.

Tabela 1, principais doenças cardíacas relacionadas ao AVC e mecanismos predominantes

Doença cardíaca	**Mecanismo principal**	**Repercussão cerebrovascular mais comum**
Hipertensão arterial sistêmica	Lesão vascular direta e remodelamento cardíaco	AVC isquêmico, AVC hemorrágico, doença de pequenos vasos

Fibrilação atrial	Formação de trombo em átrio esquerdo	AVC cardioembólico
Forame oval patente	Embolia paradoxal	AVC isquêmico em pacientes selecionados
Valvopatias	Estase atrial, fibrilação atrial, trombose	AVC isquêmico embólico
Próteses valvares	Trombose protética e embolização	AVC isquêmico
Endocardite infecciosa	Embolização séptica de vegetações	AVC isquêmico, hemorragia, abscesso
Trombo ventricular esquerdo	Embolização sistêmica de trombo mural	AVC isquêmico
Tumores cardíacos	Fragmentação tumoral ou trombose associada	AVC embólico

2. HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA COMO BASE VASCULAR E CARDÍACA DO AVC

A hipertensão arterial sistêmica talvez seja a condição mais importante deste capítulo exatamente porque participa de mais de uma etapa da cadeia causal. Ela agride diretamente a circulação cerebral, mas também modifica progressivamente a estrutura e a função do coração, favorecendo condições que mais tarde podem embolizar para o cérebro. Por isso, tratá-la apenas como um fator de risco genérico empobrece o raciocínio clínico.

No leito vascular cerebral, a hipertensão crônica favorece lipohialinose, disfunção endotelial, rigidez arterial, microangiopatia e perda dos mecanismos de autorregulação. Esse processo contribui para infartos lacunares, leucoaraiose, doença de pequenos vasos e hemorragia intracraniana. Esse lado da história é conhecido. O que muitas vezes recebe menos destaque é o impacto cardíaco da hipertensão sustentada.

Com o passar dos anos, o aumento persistente da pós-carga promove hipertrofia ventricular esquerda, piora da complacência diastólica, elevação de pressões de enchimento e dilatação do átrio esquerdo. O átrio, submetido a sobrecarga contínua, perde estabilidade estrutural e elétrica. Aos poucos, passa a se tornar terreno favorável para fibrilação atrial. É nesse ponto que a hipertensão deixa de ser apenas uma doença vascular e passa a funcionar também como ponte para cardioembolia.

Na prática, isso tem uma implicação importante. Nem todo paciente hipertenso com AVC sofreu um “AVC por hipertensão” no sentido mais direto do termo. Em alguns casos, a pressão alta foi o determinante principal da doença de pequenos vasos ou do sangramento cerebral. Em outros, ela participou da construção de uma cardiopatia emboligênica, especialmente por meio do remodelamento atrial. Quando o padrão do infarto cerebral sugere embolia, a simples presença de hipertensão não encerra a investigação, apenas a torna mais interessante.

2.1 Hipertensão e remodelamento do átrio esquerdo

O remodelamento do átrio esquerdo é um dos pontos mais importantes da ligação entre hipertensão e AVC. A elevação crônica da pressão de enchimento promove dilatação, fibrose e heterogeneidade elétrica atrial. Nesse ambiente, a fibrilação

atrial encontra terreno fértil para surgir e persistir. Uma vez instalada, o risco deixa de ser apenas microvascular ou hemodinâmico e passa a incluir o componente tromboembólico.

2.2 Hipertensão na prevenção secundária

Depois que o AVC acontece, a hipertensão continua sendo protagonista. Seu controle rigoroso reduz recorrência, desacelera progressão da doença de pequenos vasos e diminui a carga de remodelamento cardiovascular. Em outras palavras, tratar bem a pressão depois do evento não é mero detalhe de seguimento, é intervir diretamente no mecanismo que adoeceu o paciente.

3. FIBRILAÇÃO ATRIAL E CARDIOEMBOLIA CEREBRAL

A fibrilação atrial é a principal causa cardíaca de AVC isquêmico cardioembólico na prática clínica. Sua importância decorre tanto da frequência quanto do impacto clínico. Quando a atividade elétrica atrial se torna desorganizada, o átrio perde eficiência mecânica e instala-se estase sanguínea, sobretudo no apêndice atrial esquerdo. Esse ambiente favorece a formação de trombos, que podem embolizar para a circulação sistêmica e alcançar o cérebro.

Os AVCs relacionados à fibrilação atrial costumam ter comportamento mais agressivo. Em geral, são eventos mais extensos, mais incapacitantes e associados a maior mortalidade. Não raro, acometem território cortical, surgem de forma abrupta e apresentam risco expressivo de recorrência caso a fonte embólica permaneça ativa sem tratamento adequado. Esse perfil ajuda a explicar por que a identificação da fibrilação atrial muda tanto a estratégia de prevenção secundária.

Existe, porém, um problema prático importante. Nem toda fibrilação atrial se mostra logo de início. Muitos pacientes apresentam FA paroxística, silenciosa ou intermitente. O eletrocardiograma da admissão pode ser normal. A monitorização breve pode não capturar episódios. O paciente sai com diagnóstico de AVC isquêmico sem causa definida, quando na verdade a arritmia apenas não foi documentada ainda. Essa possibilidade ajuda a entender por que parte dos chamados AVCs criptogênicos provavelmente representa, na prática, cardioembolia oculta.

3.1 Impacto prognóstico do AVC associado à fibrilação atrial

Os eventos cerebrovasculares relacionados à fibrilação atrial tendem a carregar pior prognóstico funcional. Parte disso se deve ao maior volume de tecido acometido. Parte se explica pelo perfil dos doentes, geralmente mais idosos e com mais comorbidades. Ainda assim, o principal ponto clínico é claro: quando a arritmia é reconhecida, a prevenção secundária deixa de seguir uma lógica apenas antiagregante e passa a exigir consideração séria de anticoagulação.

3.2 Fibrilação atrial como expressão de doença cardiovascular mais ampla

A fibrilação atrial raramente existe sozinha. Frequentemente convive com hipertensão, insuficiência cardíaca, obesidade, doença valvar e envelhecimento estrutural do coração. Por isso, identificá-la após um AVC é apenas parte do trabalho. Também é necessário compreender o ambiente cardiovascular que a sustenta, porque é esse ambiente que perpetua o risco.

4. FORAME OVAL PATENTE E EMBOLIA PARADOXAL

O forame oval patente é um dos temas mais delicados na interface entre cardiologia e neurologia. O motivo é simples. Sua presença, por si só, não prova causalidade. Como se trata de achado relativamente frequente na população geral, encontrá-lo após um AVC não significa, automaticamente, que o mecanismo do evento foi esclarecido. A interpretação correta exige mais critério do que pressa.

A hipótese fisiopatológica mais importante é a da embolia paradoxal. Um trombo formado no território venoso consegue atravessar o septo interatrial por meio do forame oval patente e atingir a circulação arterial sistêmica, com possibilidade de embolização cerebral. Esse mecanismo ganha mais plausibilidade em pacientes mais jovens, sem aterosclerose significativa, sem fibrilação atrial documentada e com padrão de infarto cerebral compatível com embolia.

Mesmo assim, o raciocínio precisa ser cuidadoso. Um dos erros mais comuns é transformar um achado anatômico em explicação automática. Em pacientes com outros mecanismos plausíveis, como fibrilação atrial, doença arterial relevante ou estados protrombóticos evidentes, o FOP pode ser apenas um acompanhante, não o protagonista.

4.1 Seleção de casos para fechamento percutâneo

O interesse pelo fechamento percutâneo do FOP cresceu bastante nos últimos anos, especialmente após estudos demonstrarem benefício em grupos selecionados. Ainda assim, o ponto central continua sendo a seleção clínica. O que se trata, nesse cenário, não é apenas um defeito anatômico, mas uma via plausível de embolia paradoxal em paciente corretamente escolhido.

4.2 Contextos que aumentam a plausibilidade causal do FOP

Alguns achados tornam a relação mais convincente, como aneurisma de septo interatrial, shunt importante, idade mais jovem, padrão embólico na imagem cerebral e ausência de causa alternativa robusta. Quando essas peças se encaixam, o FOP passa a ter maior peso etiológico. Quando não se encaixam, o bom senso recomenda não encerrar a investigação cedo demais.

5. VALVOPATIAS, PRÓTESES E RISCO EMBOLÍGENO

As valvopatias também participam da gênese do AVC por diferentes caminhos. Em algumas situações, o risco é indireto, porque a doença valvar favorece dilatação atrial e fibrilação atrial. Em outras, a própria valva ou o material protético funcionam como fonte embólica direta. Esse grupo tem grande relevância clínica por incluir condições frequentes, especialmente em pacientes mais idosos e com maior carga de comorbidades.

A estenose mitral é o exemplo mais clássico. O aumento do átrio esquerdo, a estase sanguínea e a elevada prevalência de fibrilação atrial nesse contexto criam ambiente favorável para tromboembolismo sistêmico. Em próteses valvares mecânicas, o potencial trombogênico do dispositivo exige anticoagulação rigorosa

e vigilância constante. Quando o controle anticoagulante falha, o risco de AVC aumenta de forma importante.

Nas próteses biológicas, embora o risco tromboembólico costume ser menor, ele está longe de ser inexistente. Trombose, degeneração estrutural e disfunção protética podem participar do mecanismo embólico, especialmente em contextos clínicos específicos. O ecocardiograma, nesses pacientes, tem papel central tanto na avaliação da função valvar quanto na busca de fontes embólicas.

5.1 Estenose mitral e estase atrial

A estenose mitral ilustra bem como uma alteração hemodinâmica pode culminar em AVC. A dificuldade de esvaziamento do átrio esquerdo promove aumento pressórico, dilatação progressiva e estase, o que favorece formação de trombos mesmo antes de a fibrilação atrial se tornar permanente.

5.2 Próteses valvares e necessidade de seguimento estruturado

Em pacientes com próteses, o seguimento cardiológico não serve apenas para acompanhar gradientes e função valvar. Ele também participa da prevenção neurológica. Tipo de prótese, qualidade da anticoagulação, presença de trombose e complicações associadas influenciam diretamente o risco de AVC.

6. ENDOCARDITE INFECCIOSA E COMPLICAÇÕES CEREBROVASCULARES

A endocardite infecciosa ocupa lugar singular entre as doenças cardíacas relacionadas ao AVC. Nela, o evento neurológico pode ser a primeira manifestação de uma infecção grave e ainda não reconhecida. O mecanismo mais habitual é a embolização séptica de vegetações, especialmente quando localizadas em valvas esquerdas, grandes e móveis.

O problema, nesse caso, vai além da simples obstrução arterial por êmbolo. Há componente infeccioso ativo, inflamação vascular, risco de aneurismas micóticos, abscessos cerebrais e hemorragia. Tudo isso torna o manejo mais complexo e exige decisões individualizadas. Em alguns pacientes, a dúvida não é apenas como tratar o AVC, mas quando operar a valva, como manejar o risco hemorrágico e como equilibrar controle infeccioso com segurança neurológica.

Do ponto de vista clínico, febre, sopro novo, manifestações sistêmicas de infecção e fenômenos embólicos múltiplos devem levantar a suspeita. Aqui, a integração entre cardiologia, neurologia, infectologia e cirurgia cardíaca não é luxo acadêmico, é necessidade real de cuidado.

Tabela 2, Situações clínicas que aumentam a suspeita de origem cardíaca do AVC

Achado clínico ou de imagem	**Possível implicação**
Infarto cortical extenso	Sugere mecanismo embólico
Múltiplos territórios cerebrais acometidos	Fortalece hipótese cardioembólica
Ausência de estenose carotídea significativa	Reduz probabilidade de mecanismo aterotrombótico cervical
Palpitações ou síncope prévias	Levanta suspeita de arritmia
Febre e sopro cardíaco	Sugere endocardite infecciosa
Infarto agudo do miocárdio recente	Pode indicar trombo ventricular esquerdo

Presença de prótese valvar	Aumenta suspeita de trombose ou embolização relacionada
Paciente jovem sem fatores ateroscleróticos importantes	Reforça investigação de FOP ou causas embólicas menos usuais

7. OUTRAS FONTES CARDÍACAS DE EMBOLIA CEREBRAL

Além das causas mais frequentes, outras doenças cardíacas também podem culminar em AVC. O trombo mural em ventrículo esquerdo após infarto agudo do miocárdio é exemplo importante, especialmente nos infartos anteriores extensos e nas regiões com acinesia ou discinesia acentuadas. Nessas áreas, a estase local favorece trombose, com potencial de embolização sistêmica.

Também devem ser lembrados aneurismas ventriculares, cardiomiopatias com disfunção segmentar relevante e massas intracardíacas. O mixoma atrial continua sendo o exemplo clássico entre os tumores cardíacos, podendo produzir embolização por fragmentação tumoral ou por trombos aderidos à sua superfície. O fibroelastoma papilar, embora menor e menos frequente, também pode assumir comportamento emboligênico significativo.

Essas causas são menos prevalentes, mas ganham importância justamente quando a investigação inicial não esclarece o caso. Em situações assim, manter o raciocínio aberto evita que o rótulo de criptogênico seja usado como atalho.

8. ABORDAGEM DIAGNÓSTICA NO PACIENTE COM SUSPEITA DE ORIGEM CARDÍACA

A investigação da origem cardíaca do AVC deve ser guiada por coerência clínica. O objetivo não é acumular achados incidentais, mas identificar uma fonte plausível que explique o padrão neurológico observado. Em geral, o processo começa com eletrocardiograma, monitorização do ritmo, ecocardiograma transtorácico e avaliação vascular cerebral e cervical.

Quando a suspeita é maior, o ecocardiograma transesofágico ganha protagonismo, sobretudo para pesquisa de trombos atriais, vegetações, aneurisma de septo interatrial, forame oval patente e massas pequenas. A monitorização prolongada do ritmo é especialmente útil na busca de fibrilação atrial paroxística, que tantas vezes passa despercebida na avaliação inicial.

A chave, porém, está no raciocínio. Exame bom é exame que responde pergunta boa. Existe fonte embólica plausível. Há trombo. Há vegetação. Há arritmia subclínica. Há cardiopatia estrutural com significado etiológico real. Quando a investigação é guiada por essas perguntas, a chance de encontrar o mecanismo verdadeiro aumenta bastante.

9. PREVENÇÃO SECUNDÁRIA E INTEGRAÇÃO ENTRE CARDIOLOGIA E NEUROLOGIA

A principal utilidade de reconhecer o coração como origem do AVC está na possibilidade de impedir o próximo evento. Quando o mecanismo é

cardioembólico, a prevenção secundária muda completamente de tom. O tratamento deixa de se limitar à redução de risco vascular inespecífico e passa a mirar diretamente a fonte embólica.

No paciente com fibrilação atrial, isso significa identificar a arritmia e instituir a estratégia antitrombótica mais adequada. Nos casos de hipertensão, significa controle rigoroso da pressão e redução do remodelamento cardiovascular. Quando existe forame oval patente com plausibilidade causal, a seleção criteriosa para fechamento percutâneo passa a ter lugar. Na endocardite, o foco está em erradicar a infecção, controlar a fonte embólica e definir o momento apropriado de eventual intervenção cirúrgica. Nas valvopatias e próteses, anticoagulação, seguimento ecocardiográfico e abordagem estrutural adequada tornam-se decisivos.

Essa lógica mostra, de forma muito clara, que cardiologia e neurologia não devem funcionar em compartimentos isolados. O neurologista reconhece o fenótipo do AVC e levanta a hipótese etiológica. O cardiologista ajuda a confirmar ou afastar o coração como fonte e define, com mais precisão, a estratégia de prevenção. Quando essa ponte funciona, o paciente recebe mais do que um nome diagnóstico. Recebe uma prevenção secundária realmente orientada pelo mecanismo.

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O AVC como consequência de doenças cardíacas representa um dos campos mais ricos e mais importantes da prática clínica contemporânea. A hipertensão arterial sistêmica, a fibrilação atrial, o forame oval patente, as valvopatias, a endocardite infecciosa e outras fontes cardíacas de embolia compõem um espectro amplo, heterogêneo e clinicamente relevante.

Mais do que listar causas, compreender esse tema exige raciocínio causal. Nem toda alteração cardíaca encontrada após um AVC explica o evento, e nem toda etiologia aparente deve ser aceita sem crítica. O verdadeiro valor da investigação está em separar coincidência de mecanismo real. Essa distinção é o que permite individualizar a prevenção secundária e reduzir o risco de recorrência.

No fim, diante de um AVC, a pergunta mais útil não é apenas qual artéria cerebral foi obstruída. A pergunta mais importante é por que ela foi obstruída. Em um número considerável de pacientes, a resposta está no coração. E quando essa resposta é encontrada a tempo, muda não apenas a explicação do evento, mas a chance concreta de impedir o próximo.

REFERÊNCIAS

1. Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, et al. 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack. Stroke. 2021;52:e364-e467.

2. Bushnell C, Chaturvedi S, Gage KR, et al. 2024 Guideline for the Primary Prevention of Stroke. Stroke. 2024;55:e255-e467.

3. Van Gelder IC, Rienstra M, Bunting KV, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Eur Heart J. 2024;45:3314-3414.
4. Kavinsky CJ, Szerlip M, Goldsweig AM, et al. SCAI Guidelines for the Management of Patent Foramen Ovale. JSCAI. 2022;1:100021.
5. Delgado V, Marsan NA, de Waha S, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of endocarditis. Eur Heart J. 2023;44:3948-4042.
6. Kato Y, Hayashi T, Tanahashi N, Kobayashi S. Cardioembolic Stroke: Past Advancements, Current Perspectives, and Future Directions. Int J Mol Sci. 2024;25:5777.
7. Prabhakaran S, Ruff I, Bernstein RA. Acute Stroke Intervention. JAMA. 2015;313:1451-1462.
8. Diener HC, Bernstein R, Hart R, et al. Secondary stroke prevention in atrial fibrillation. Lancet Neurol. 2024;23:728-740.
9. Saver JL. Cryptogenic Stroke. N Engl J Med. 2016;374:2065-2074.
10. Hart RG, Diener HC, Coutts SB, et al. Embolic strokes of undetermined source. Lancet Neurol. 2014;13:429-438.

CAPÍTULO 44

ARTIGO DE REVISÃO

DIFERENÇAS DE GÊNERO NA COEXISTÊNCIA ENTRE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA E FIBRILAÇÃO ATRIAL

Autor Principal
Gabriel Mendes Horevicht Laporte Mascarenhas

Coautores
Ana Cássia Silva de Oliveira
Gisela Correa Lara
Paulo Victor Cabral Abreu
Carolina Yamaguti Chaud
Marcos Vinicius de Souza Martins

Resumo A coexistência entre a insuficiência cardíaca (IC) e a fibrilação atrial (FA) degrada severamente os desfechos cardiovasculares. Estudos epidemiológicos demonstram que o desenvolvimento de IC em pacientes com FA preexistente eleva a mortalidade em três vezes para ambos os sexos. Porém, quando a cronologia é inversa, a instalação da FA em pacientes com IC prévia gera um aumento de mortalidade significativamente mais expressivo em mulheres do que em homens. Os principais fatores de risco, nesse caso, incluem o tabagismo, a obesidade, a hipertensão e o diabetes, sendo que o diagnóstico de FA recente em mulheres atua como um preditor para o surgimento de IC e o aumento da mortalidade por todas as causas. Observa-se uma distinção fenotípica onde a IC com fração de ejeção preservada (ICFEp) é predominante em mulheres, enquanto os homens tendem a desenvolver IC com fração de ejeção reduzida (ICFEr). Esse padrão é reforçado pelo fato de que mulheres com FA têm uma incidência superior de ICFEp em relação aos homens. A base dessa disparidade reside em mecanismos fisiopatológicos complexos que envolvem influências hormonais, genéticas e epigenéticas, como a metilação do DNA e a expressão de microRNA. Estruturalmente, o coração feminino apresenta volumes indexados do ventrículo esquerdo (VE) menores e maior rigidez miocárdica. Diante do estresse da pós-carga, as mulheres mantêm a fração de ejeção preservada por períodos mais longos, mas evoluem com hipertrofia do VE e disfunção diastólica acentuada, em parte devido à maior pressão de pulso decorrente de uma raiz aórtica menor. Os estrogênios exercem papel cardioprotetor por meio de vias genômicas e não genômicas, modulando o estresse oxidativo, a função mitocondrial e inibindo a fibrose. Com a menopausa, a perda dessas funções antioxidantes e anti-inflamatórias aumenta a vulnerabilidade feminina à ICFEp e à FA. Adicionalmente, as flutuações hormonais e o sistema nervoso autônomo influenciam a eletrofisiologia atrial, sendo que a fase lútea, marcada pela atividade simpática aumentada, predispõe a arritmias. Clinicamente, as mulheres são mais sintomáticas e apresentam queixas atípicas como fadiga e fraqueza, o que pode retardar o diagnóstico e o início do tratamento. Embora as diretrizes não diferenciem as recomendações por sexo, evidências

indicam que as mulheres se beneficiam mais de doses submáximas de medicamentos para IC e apresentam maior risco de reações adversas. O uso de ARNI demonstrou redução superior de hospitalizações e mortalidade cardiovascular em mulheres com ICFEp. Por outro lado, a digoxina está associada a um risco de mortalidade aumentado exclusivamente em mulheres com IC. Quanto aos dispositivos, as mulheres respondem de forma mais positiva à terapia de ressincronização cardíaca (TRC), apresentando remodelamento reverso mais eficaz e melhor sobrevida. Contudo, a qualidade de vida relacionada à saúde é pior em mulheres devido a comorbidades, maior incapacidade psicológica e sintomas mais severos. Fatores psicossociais, como a depressão — cuja associação com doenças cardiovasculares é mais forte no sexo feminino — e o papel de cuidadora, impactam diretamente o prognóstico.

Palavras-chave: Insuficiência cardíaca; Fibrilação atrial; Saúde cardiovascular da mulher; Hormônios sexuais; Manejo terapêutico

1. INTERAÇÃO ENTRE DOENÇAS E IMPACTO NA MORTALIDADE

A interação entre a insuficiência cardíaca (IC) e a fibrilação atrial (FA) não representa meramente uma sobreposição de diagnósticos, mas sim uma simbiose patológica que degrada progressivamente o prognóstico cardiovascular. Quando essas entidades coexistem, estabelece-se um ciclo vicioso onde o comprometimento hemodinâmico da IC predispõe ao remodelamento atrial, enquanto a perda da sístole atrial e a irregularidade ventricular da FA aumentam a falência miocárdica.

No cenário epidemiológico, a ordem de aparecimento das patologias dita riscos específicos e alarmantes. Estudos demonstram que, em indivíduos com um diagnóstico prévio de fibrilação atrial, o surgimento subsequente de insuficiência cardíaca atua como um multiplicador de letalidade, elevando as taxas de mortalidade em até três vezes tanto para homens quanto para mulheres. Entretanto, observa-se uma vulnerabilidade distinta quando a cronologia se inverte: em pacientes que já apresentam insuficiência cardíaca, o desenvolvimento novo de fibrilação atrial acarreta um aumento de mortalidade significativamente mais expressivo no sexo feminino em comparação ao masculino.

2. PERFIL DE RISCO E PREDOMÍNIO DO FENÓTIPO DE FRAÇÃO DE EJEÇÃO PRESERVADA

Na trajetória clínica da mulher em direção à falência cardíaca é possível identificar fatores de risco que, embora comuns a ambos os sexos, apresentam nuances de impacto diferenciadas. O tabagismo, a obesidade, a hipertensão arterial e o diabetes mellitus emergem como os principais catalisadores para o desenvolvimento de FA e IC em mulheres. O *Womens Health Study* reforçou essa preocupação ao evidenciar que o diagnóstico recente de fibrilação atrial em

mulheres é um preditor robusto para o desenvolvimento iminente de insuficiência cardíaca, culminando em um aumento drástico na mortalidade por todas as causas.

Um ponto de divergência fundamental reside na apresentação fenotípica da IC. Independentemente da idade, as mulheres possuem uma predisposição biológica marcante para a insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp). Enquanto o fenótipo masculino tende a evoluir para a insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFEr) — caracterizada por remodelamento excêntrico e dilatação ventricular —, o coração feminino frequentemente mantém sua capacidade de ejeção global, mas sofre com disfunção diastólica severa e aumento da rigidez miocárdica. Notavelmente, mulheres com FA preexistente apresentam uma incidência ainda maior de ICFEp quando comparadas aos homens na mesma condição.

3. FISIOPATOLOGIA DIFERENCIADA: GENÉTICA, EPIGENÉTICA E HORMÔNIOS

A explicação para essas disparidades reside na complexidade estrutural, genética e fisiológica do coração feminino. As diferenças relacionadas ao sexo são, em parte, orquestradas por mecanismos epigenéticos profundos. A expressão diferenciada de microRNAs, as modificações nas histonas e os padrões específicos de metilação do DNA atuam como reguladores finos da tradução gênica, influenciando diretamente os processos de fibrose miocárdica, hipertrofia de cardiomiócitos e remodelamento elétrico atrial.

Além da genética, o ambiente hormonal desempenha um papel protetor que se torna um fator de risco após a sua retirada. O estradiol (E2) é uma das bases da saúde cardiovascular na pré-menopausa, exercendo funções antioxidantes e anti-inflamatórias vitais. A cardioproteção mediada pelo estrogênio ocorre através de vias genômicas e não genômicas, envolvendo os receptores Erα, ERβ e o receptor acoplado à proteína G (GPER). A ativação dessas vias modula:

- **Estresse oxidativo:** Redução da produção de espécies reativas de oxigênio no miocárdio.
- **Homeostase do cálcio:** Regulação dos canais iônicos para garantir a estabilidade elétrica e a contratilidade.
- **Função mitocondrial:** Preservação da bioenergética do cardiomiócito.
- **Fibrose:** Inibição da ativação de fibroblastos e da deposição excessiva de colágeno.

Com o advento da menopausa, a queda abrupta dos níveis de estrogênio desprotege o sistema cardiovascular, aumentando a suscetibilidade à inflamação sistêmica, à disfunção endotelial e, consequentemente, à ICFEp e à FA em idades mais avançadas.

4. ESTRUTURA CARDÍACA E HEMODINÂMICA VASCULAR

A estrutura cardíaca feminina possui particularidades que influenciam a resposta ao estresse da pós-carga. Embora o índice cardíaco seja comparável ao dos homens, as mulheres possuem volumes indexados do ventrículo esquerdo (VE) menores e uma maior rigidez intrínseca das paredes ventriculares. Diante da hipertensão crônica, o coração feminino tende a manter a fração de ejeção por períodos mais longos, mas ao custo de desenvolver hipertrofia concêntrica e disfunção diastólica.

Essa tendência é agravada por fatores anatômicos vasculares: a raiz e o arco aórtico menores nas mulheres resultam em uma maior pressão de pulso e em um fluxo coronário prejudicado. Por outro lado, o remodelamento masculino é tipicamente excêntrico. A maior densidade de receptores β-1adrenérgicos nos cardiomiócitos dos homens favorece, sob estimulação prolongada, a liberação de colágeno, a dilatação do VE e a eventual falência sistólica.

5. FISIOPATOLOGIA DA FIBRILAÇÃO ATRIAL: O PAPEL DOS HORMÔNIOS E DO SISTEMA AUTÔNOMO

A origem da fibrilação atrial no organismo feminino é influenciada de forma determinante pelo ambiente hormonal, que atua diretamente sobre o tecido atrial, modulando tanto o remodelamento estrutural quanto a arritmogênese, com ênfase particular no período pós-menopausa. O gatilho para a despolarização atrial desordenada é multifatorial, envolvendo uma cascata de sinalização mediada por catecolaminas, aldosterona, angiotensina II, hormônios tireoidianos e peptídeos natriuréticos. Adicionalmente, o cortisol e os hormônios sexuais, como o estrogênio e a progesterona, desempenham papéis críticos através de mecanismos que incluem a disfunção de canais iônicos, a ativação de vias inflamatórias crônicas, a modulação do sistema nervoso autônomo e a indução de fibrose atrial.

As mulheres desenvolvem padrões de remodelamento atrial distintos dos homens, o que é largamente atribuído às flutuações e à eventual depleção dos hormônios sexuais. Com a transição para a menopausa, a redução drástica dos níveis de estrogênio resulta em um aumento compensatório da atividade simpática. Essa hiperatividade adrenérgica altera as propriedades de condução elétrica e a frequência cardíaca basal, elevando substancialmente o risco de deflagração da FA.

A progesterona também emerge como um modulador crucial da estabilidade elétrica atrial. Em conjunto com o estrogênio, ela influencia o tônus do sistema nervoso autônomo. Observa-se que, durante a fase folicular do ciclo menstrual, há uma predominância da atividade parassimpática. Em contraste, a fase lútea é caracterizada por um incremento da atividade simpática, o que cria uma janela de maior predisposição a arritmias no sexo feminino. Além disso, as respostas

autonômicas em mulheres com FA são mais enfáticas, o que pode exacerbar a gravidade das complicações relacionadas à doença.

6. REMODELAMENTO ESTRUTURAL, FIBROSE E ELETROFISIOLOGIA ATRIAL

A sinalização estrogênica exerce um papel protetor contra a fibrose cardíaca na fase pré-menopáusica, retardando a evolução da fibrilação atrial. Esse mecanismo envolve a modulação da ativação de fibroblastos e da deposição de colágeno, agindo principalmente através das vias dependentes do fator de crescimento transformador β (TGF-β). No entanto, a perda dessa proteção hormonal leva a um aumento da rigidez miocárdica e à disfunção diastólica, o que predispõe as mulheres à ICFEp. Paralelamente, a fibrose atrial progressiva atua como o substrato anatômico necessário para o início e a manutenção da FA.

As diferenças anatômicas e eletrofisiológicas entre os sexos são notáveis:

- **Dimensões cardíacas**: Mulheres apresentam dimensões cardíacas reduzidas e uma organização atrial distinta.
- **Volumes atriais**: Estudos de imagem revelam que as mulheres possuem volumes atriais menores, o que impacta diretamente os tempos de condução e aumenta a predisposição a circuitos de reentrada.
- **Eletrofisiologia**: O mapeamento eletrofisiológico em mulheres com FA revela menores voltagens atriais (um substituto clínico para a fibrose), velocidades de condução mais lentas e a presença de potenciais fracionados mais complexos.
- **Sucesso terapêutico**: Homens, devido aos maiores volumes atriais e características elétricas distintas, tendem a apresentar taxas de sucesso superiores na cardioversão elétrica em comparação às mulheres.

7. APRESENTAÇÃO CLÍNICA: O DESAFIO DOS SINTOMAS ATÍPICOS

Embora os sintomas clássicos da fibrilação atrial incluam palpitações, dispneia, dor torácica e tonturas, a experiência clínica difere significativamente entre os sexos. As mulheres tendem a ser mais sintomáticas que os homens, porém frequentemente manifestam sintomas atípicos, como fadiga crônica e fraqueza generalizada. Além disso, a duração desses episódios sintomáticos costuma ser mais prolongada no sexo feminino.

Essa predominância de sintomas incaracterísticos gera um problema clínico grave: o atraso no diagnóstico. A dificuldade em reconhecer a FA devido à apresentação atípica retarda o início do tratamento adequado, o que pode resultar em desfechos cardiovasculares mais severos para as mulheres. De forma análoga, na insuficiência cardíaca, as mulheres também apresentam maior carga sintomática, com sinais mais evidentes de congestão sistêmica e uma deterioração mais

acentuada da qualidade de vida em comparação aos homens. Embora as taxas de internação hospitalar por IC sejam comparáveis entre os sexos, os homens apresentam um risco superior de morte cardiovascular.

8. DIAGNÓSTICO POR BIOMARCADORES E ECOCARDIOGRAFIA ESPECIALIZADA

O uso de biomarcadores é fundamental para o monitoramento da progressão da doença. O NT-proBNP (peptídeo natriurético tipo B N-terminal) é a ferramenta prognóstica de eleição. Curiosamente, os níveis de NT-proBNP são mais elevados em mulheres do que em homens, mesmo após o ajuste para a idade. Uma das hipóteses explicativas reside na influência dos hormônios sexuais: a testosterona parece aumentar a atividade da neprilisina, o que promove uma degradação mais eficiente dos peptídeos natriuréticos, resultando em níveis circulantes menores nos homens.

No âmbito da ecocardiografia transtorácica, o fenótipo da ICFEp nas mulheres revela características específicas:

- **Fração de ejeção (FE)**: Tende a ser paradoxalmente maior do que nos homens com a mesma patologia.
- **Estrutura ventricular**: Mulheres apresentam menores índices de volume diastólico e sistólico final do ventrículo esquerdo (VE), além de uma massa ventricular indexada menor e menor dilatação da cavidade.
- **Hipertrofia**: Apesar dos volumes menores, o grau de hipertrofia do VE é semelhante ao observado nos homens.
- **Disfunção diastólica**: Embora parâmetros como o índice de volume do átrio esquerdo e a pressão sistólica da artéria pulmonar sejam frequentemente similares entre os sexos, as mulheres apresentam frequentemente uma relação E/e’ mais elevada. Esse aumento na relação entre a velocidade do fluxo mitral e a velocidade do anel mitral indica pressões de enchimento do VE mais altas e reflete a maior rigidez miocárdica característica do coração feminino, especialmente na ICFEp.

9. FARMACOTERAPIA CARDIOVASCULAR: IMPORTÂNCIA DA DIFERENCIAÇÃO POR SEXO

O manejo farmacológico de pacientes que apresentam a coexistência de insuficiência cardíaca (IC) e fibrilação atrial (FA) é um dos campos mais dinâmicos da cardiologia contemporânea. Embora as diretrizes internacionais historicamente não apresentem recomendações divergentes baseadas no sexo, um corpo crescente de evidências científicas sublinha que a eficácia e, primordialmente, a segurança dos medicamentos são fortemente influenciadas pelo gênero.

As mulheres frequentemente requerem ajustes posológicos, tendendo à necessidade de doses reduzidas de fármacos para IC e FA. Essa necessidade de customização decorre de uma estrutura farmacocinética e farmacodinâmica distinta, que inclui:

- **Metabolismo e depuração**: Diferenças acentuadas na depuração renal e na função metabólica hepática alteram a meia-vida dos compostos.
- **Distribuição corporal**: A variação na distribuição de gordura corporal, peso e altura altera o volume de distribuição de substâncias lipofílicas e hidrofílicas.
- **Estado hormonal**: As flutuações hormonais interagem diretamente com os receptores e as vias metabólicas dos fármacos.

Além do perfil hemodinâmico, as terapias para insuficiência cardíaca exercem ações pleiotrópicas que parecem ser particularmente benéficas no organismo feminino. Estudos sugerem que as mulheres alcançam benefícios clínicos superiores com doses submáximas, enquanto os homens tendem a necessitar das doses-alvo plenas preconizadas pelas diretrizes para inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), bloqueadores dos receptores de angiotensina II (BRA) e betabloqueadores para obter eficácia comparável. É importante notar que as mulheres apresentam uma vulnerabilidade maior a reações adversas, o que pode impactar negativamente a sobrevida se não houver monitoramento rigoroso.

9.1 IECA, BRA e betabloqueadores

O tratamento padrão da IC inclui o uso de IECA ou BRA, betabloqueadores, antagonistas do receptor de mineralocorticoide (ARM), inibidores do receptor de angiotensina-neprilisina (ARNI) e inibidores da proteína transportadora de sódio-glicose 2 (iSGLT2).

- **IECA e BRA**: Ensaios clínicos seminais como o AIRE e o HOPE demonstraram que os IECA reduzem a mortalidade de forma quase idêntica em ambos os sexos. O estudo BIOSTAT-HF reforçou essa paridade em pacientes com ICFEr, revelando que a redução de eventos cardiovasculares era similar mesmo quando as mulheres recebiam doses menores, sem a titulação completa recomendada. No caso dos BRA, observa-se um benefício de sobrevivência superior nas mulheres com ICFEr devido à menor incidência de efeitos colaterais, embora não existam disparidades significativas no fenótipo de ICFEp. Estes medicamentos são essenciais para reduzir a fibrose miocárdica e a inflamação.
- **Betabloqueadores**: Estes agentes são pilares na regulação autonômica e remodelamento elétrico. Embora tragam benefícios de sobrevida universais, as mulheres apresentam efeitos farmacodinâmicos mais intensos com doses menores. Isso se deve à atividade parassimpática mais pronunciada e à menor atividade da enzima hepática CYP2D6 no sexo feminino.

Adicionalmente, as pílulas anticoncepcionais podem elevar os níveis plasmáticos de metoprolol, exigindo cautela na prescrição.

9.2 ARM, ARNI e iSGLT2

A evolução do tratamento trouxe medicamentos com respostas significativamente distintas entre os gêneros:

- **Antagonistas do receptor mineralocorticoide (ARM)**: O estudo TOPCAT revelou que a espironolactona reduziu a mortalidade de forma mais expressiva em mulheres com ICFEp ou ICFEi em comparação aos homens, embora os resultados tenham sido equivalentes no cenário de ICFEr.
- **Inibidores do receptor de angiotensina-neprilisina (ARNI)**: No estudo PARADIGM-HF (ICFEr), a redução da mortalidade foi similar entre os sexos. No entanto, o estudo PARAGON-HF (ICFEp/ICFEr-m) evidenciou uma redução superior de hospitalizações e morte cardiovascular especificamente em mulheres. A maior responsividade feminina ao sacubitril/valsartana pode ser explicada pelos níveis pós-menopáusicos de NT-proBNP, maior atividade da neprilisina no tecido adiposo visceral e diferenças na regulação da sintase de óxido nítrico. O estudo PROVE-HF confirmou reduções significativas de NT-proBNP e remodelamento cardíaco reverso em mulheres com ICFEr.
- **Inibidores da SGLT2 (iSGLT2)**: Em pacientes com ICFEr, os iSGLT2 mostram maior eficácia em evitar a piora da insuficiência cardíaca ou morte cardiovascular nas mulheres. Embora causem mais infecções micóticas geniturinárias no público feminino, sua segurança global é comparável à dos homens. Estes medicamentos também atuam favoravelmente no metabolismo miocárdico, estresse oxidativo e na síndrome cardiorrenal-metabólica.

10. GESTÃO DA FIBRILAÇÃO ATRIAL: RITMO VS. FREQUÊNCIA E ABLAÇÃO

A escolha estratégica entre o controle da frequência cardíaca e o controle do ritmo permanece um desafio. Os estudos AFFIRM e RACE não encontraram diferenças na mortalidade cardiovascular entre as duas estratégias para pacientes com ICFEr. Porém, nuances importantes foram identificadas:

- **Riscos específicos**: No estudo AFFIRM, mulheres apresentaram maior risco de AVC. Já no estudo RACE, as mulheres submetidas ao controle de ritmo tiveram maior incidência de eventos tromboembólicos e efeitos adversos de antiarrítmicos do que as tratadas com controle de frequência.
- **Segurança antiarrítmica**: As mulheres são biologicamente mais predispostas a prolongamentos do intervalo QT corrigido e à ocorrência de *torsades de pointes* ao utilizarem fármacos como amiodarona, sotalol e dofetilida.

- **Digoxina**: Análises *post hoc* revelaram que a digoxina está associada a um maior risco de mortalidade exclusivamente em mulheres com IC, um efeito não observado no sexo masculino.

A ablação por cateter surge como uma alternativa para melhorar a fração de ejeção e a qualidade de vida. No entanto, as mulheres são menos encaminhadas para este procedimento devido à idade avançada no diagnóstico e ao risco percebido de complicações. Além disso, a recorrência da FA após a ablação é mais frequente no sexo feminino, possivelmente devido aos maiores graus de fibrose atrial e velocidades de condução lentas.

11. ANTICOAGULAÇÃO E PREVENÇÃO DE AVC

As mulheres possuem um risco maior de acidente vascular cerebral (AVC), apesar de os homens terem um risco vitalício superior de desenvolver FA. Esta vulnerabilidade está ligada a flutuações hormonais e ao remodelamento fibrótico do átrio.

As diretrizes de 2024 da *European Society of Cardiology* (ESC) trouxeram uma mudança de paradigma: o sexo feminino é agora considerado um modificador de risco dependente da idade, e não um fator de risco independente, uma vez que o maior risco de AVC em mulheres se concentra naquelas acima de 65 anos. Historicamente, as mulheres recebem menos anticoagulantes por preocupações com sangramentos (especialmente com varfarina). A exclusão do sexo do escore CHA_2DS_2-VA é vista como um passo em direção a terapias mais específicas e equitativas.

De forma resumida, a Tabela 1 reúne as principais diferenças entre homens e mulheres no contexto da insuficiência cardíaca (IC) e da fibrilação atrial (FA).

Tabela 1 – Comparativo de gênero: insuficiência cardíaca e fibrilação atrial

Categoria	**Perfil Feminino**	**Perfil Masculino**
Prevalência de Fenótipo	Predomínio de IC com Fração de Ejeção Preservada (ICFEp).	Predomínio de IC com Fração de Ejeção Reduzida (ICFEr).
Impacto da FA na IC	Maior aumento na mortalidade quando a FA se desenvolve em IC preexistente.	Aumento significativo na mortalidade, mas menos acentuado que nas mulheres.

Categoria	Perfil Feminino	Perfil Masculino
Estrutura Cardíaca	Menores volumes de VE; paredes mais rígidas; hipertrofia concêntrica.	Maiores volumes de VE; remodelamento excêntrico e dilatação ventricular.
Eletrofisiologia Atrial	Menor voltagem atrial; condução mais lenta; potenciais fracionados complexos.	Maiores dimensões atriais; eletrofisiologia que favorece o sucesso da cardioversão.
Sintomatologia	Mais sintomáticas; sintomas atípicos (fadiga, fraqueza); maior congestão.	Sintomas mais típicos (palpitações, falta de ar).
Biomarcadores	Níveis de NT-proBNP naturalmente mais elevados.	Níveis de NT-proBNP mais baixos (influência da testosterona).
Resposta Farmacológica	Maior benefício com doses submáximas; maior taxa de efeitos adversos.	Necessidade de doses-alvo plenas para eficácia máxima.
Efeito da Digoxina	Associada a maior risco de mortalidade.	Efeito de mortalidade não observado como nas mulheres.
Risco de AVC	Maior risco de acidente vascular cerebral, especialmente após os 65 anos.	Risco vitalício de FA é maior, mas risco de AVC é comparativamente menor.
Terapia com Dispositivos	Maior benefício com TRC; maiores taxas de complicações no implante.	Taxas de implante semelhantes, mas benefício clínico na TRC é menos expressivo.

Categoria	Perfil Feminino	Perfil Masculino
Saúde Mental	Maior prevalência de ansiedade e depressão associadas à doença. +	Menor impacto psicológico relatado em comparação às mulheres.
Prognóstico Global	Menor mortalidade e menos internações, mas pior qualidade de vida.	Maior mortalidade e maiores taxas de reinternação.

12. TERAPIA COM DISPOSITIVOS, DETERMINANTES DE GÊNERO E O HORIZONTE CIENTÍFICO

12.1 Intervenção eletrofisiológica e terapia com dispositivos

A gestão avançada da insuficiência cardíaca (IC) e da fibrilação atrial (FA) em mulheres frequentemente envolve o uso de dispositivos cardíacos eletrônicos implantáveis, incluindo o desfibrilador cardioversor implantável (CDI), a terapia de ressincronização cardíaca (TRC) e a combinação de ambos (TRC-D). Embora as taxas de implante de CDI apresentem paridade estatística entre os sexos, a experiência clínica das mulheres é marcada por um perfil de risco procedimental distinto. Elas apresentam maior suscetibilidade a complicações técnicas e clínicas, como pneumotórax, hemorragias peri-procedimento, infecções no sítio cirúrgico e deslocamento indesejado dos eletrodos.

Apesar desses riscos aumentados, a resposta biológica das mulheres à terapia de ressincronização é notavelmente superior. Estudos demonstram que as mulheres se beneficiam de forma mais robusta do implante de TRC e TRC-D em termos de melhora na qualidade de vida, redução expressiva nas taxas de hospitalização, promoção de um remodelamento cardíaco reverso mais eficaz e aumento da sobrevida cardiovascular. Esta eficácia potencializada pode ser atribuída a fatores intrínsecos ao fenótipo feminino, como a menor prevalência de etiologias isquêmicas (que resultam em menos tecido cicatricial fibrótico) e as dimensões cardíacas reduzidas, que permitem uma ressincronização mais homogênea. No entanto, as diretrizes atuais ainda carecem de recomendações específicas por sexo, negligenciando o fato de que as mulheres podem necessitar de pontos de corte menores para a duração do complexo QRS como critério de indicação para o dispositivo.

12.2 Determinantes psicossociais e fatores de risco de gênero

A saúde cardiovascular feminina é profundamente moldada por fatores que transcendem a biologia, alcançando esferas socioeconômicas e psicológicas. A obesidade, definida por um índice de massa corporal > 27,5 kg/m^2 e circunferência da cintura superior a 90 cm, é um fator de risco predominante para o desenvolvimento de ICFEp em mulheres. A vulnerabilidade feminina à obesidade e suas consequências inflamatórias intensificam-se na menopausa. A redução do estrogênio compromete o papel protetor dos microRNAs e favorece a resistência à insulina, o que desencadeia um estado de inflamação sistêmica e disfunção endotelial.

A hipertensão arterial, também mais prevalente em mulheres, impõe um padrão de remodelamento ventricular específico: a hipertrofia concêntrica do VE. Devido à maior rigidez arterial intrínseca no sexo feminino, há um aumento crônico da carga sistólica e da pós-carga, o que precipita a disfunção diastólica. O diabetes mellitus agrava este cenário ao promover microangiopatia miocárdica e estresse oxidativo, processos que, embora ocorram em ambos os sexos, tendem a manifestar-se mais precocemente em mulheres.

Fatores socioeconômicos e de saúde mental também exercem um peso desproporcional. Mulheres com menor nível de escolaridade enfrentam maior risco de hipertensão, obesidade e insuficiência cardíaca devido ao acesso limitado a cuidados de saúde e à instabilidade financeira. A depressão e a ansiedade possuem uma associação mais forte com doenças cardiovasculares em mulheres do que em homens, especialmente após os 50 anos, sendo que estas condições são frequentemente subdiagnosticadas e subtratadas no público feminino. Além disso, o papel histórico da mulher como cuidadora familiar pode levar à negligência do autocuidado, retardando a busca por assistência médica e prejudicando a saúde cardiovascular.

12.3 O PARADOXO DO PROGNÓSTICO E QUALIDADE DE VIDA

Ao analisar os desfechos a longo prazo, observa-se um fenômeno paradoxal. Os homens apresentam taxas maiores de reinternação e mortalidade, em grande parte devido à maior incidência de ICFEr, que possui um prognóstico inerentemente pior. Mulheres com ICFEp ou ICFEr tendem a apresentar menor mortalidade e menos hospitalizações em comparação aos seus pares masculinos. No entanto, esta "vantagem" na sobrevida não se traduz em bem-estar.

As mulheres convivem com uma qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) significativamente pior. Esta disparidade é alimentada por uma maior carga de comorbidades, sintomas de IC mais severos e uma prevalência elevada de ansiedade e depressão. No contexto da fibrilação atrial, as mulheres relatam sintomas mais incapacitantes e percebem a doença de forma mais negativa. Mesmo após intervenções como a ablação, embora haja melhora nos escores de QVRS, as mulheres ainda podem apresentar resultados funcionais inferiores aos dos homens devido à maior sensibilidade sintomática e suporte social reduzido.

13. LACUNAS CIENTÍFICAS E MEDICINA DE PRECISÃO

Apesar dos avanços, persistem lacunas substanciais no conhecimento sobre a insuficiência cardíaca e a fibrilação atrial em mulheres. A sub-representação feminina em ensaios clínicos históricos limita a compreensão sobre a eficácia de terapias específicas, especialmente para o fenótipo de insuficiência cardíaca com fração de ejeção levemente reduzida (ICmFE). Há uma necessidade premente de:

- **Critérios de dispositivos específicos**: Definição de limiares de QRS personalizados para o implante de TRC e CDI em mulheres, refletindo sua fisiologia elétrica distinta.
- **Farmacogenética e farmacocinética**: Realização de estudos prospectivos que avaliem como os polimorfismos genéticos e o ambiente hormonal influenciam os efeitos colaterais e a eficácia de betabloqueadores e IECA nas mulheres.
- **Anatomia e eletrofisiologia**: Aprofundamento das pesquisas sobre as diferenças estruturais cardíacas e mecanismos de condução elétrica mediados por hormônios.
- **Foco Psicossocial**: Integração de indicadores de qualidade de vida e suporte social nos protocolos terapêuticos para mitigar o impacto da ansiedade e depressão nos desfechos clínicos.

REFERÊNCIAS

1. Gillis AM. Atrial fibrillation and ventricular arrhythmias: Sex differences in electrophysiology, epidemiology, clinical presentation, and clinical outcomes. Circulation. 2017;135(6):593-608.
2. Espnes H, Wilsgaard T, Ball J, Lochen ML, Njolstad I, Schnabel RB, et al. Heart Failure in Atrial Fibrillation Subtypes in Women and Men in the Tromso Study. JACC Adv. 2025;4(1):101556.
3. Kavousi M. Differences in Epidemiology and Risk Factors for Atrial Fibrillation Between Women and Men. Front Cardiovasc Med. 2020;7:3.
4. Santhanakrishnan R, Wang N, Larson MG, Magnani JW, McManus DD, Lubitz SA, et al. Atrial fibrillation begets heart failure and vice versa. Circulation. 2016;133(5):484-92.
5. Cheng S, He J, Han Y, Han S, Li P, Liao H, et al. Global burden of atrial fibrillation/atrial flutter and its attributable risk factors from 1990 to 2021. Europace. 2024;26(6):euae195.
6. Nosheen R, Jadry G, Biykem B. Representation of women in heart failure clinical trials: Barriers to enrollment and strategies to close the gap. Am Heart J Plus Cardiol Res Pract. 2022;13:100093.

7. Scott PE, Unger EF, Jenkins MR, Southworth MR, McDowell TY, Geller RJ, et al. Participation of women in clinical trials supporting FDA approval of cardiovascular drugs. J Am Coll Cardiol. 2018;71(18):1960-9.
8. Waitt C, Astill D, Zavala E, Karron RA, Faden RR, Stratton P, et al. Clinical trials and pregnancy. Commun Med. 2022;2:132.
9. Ibrahim NE, Pina IL, Camacho A, Bapat D, Felker GM, Maisel AS, et al. Prospective Study of Biomarkers, Symptom Improvement and Ventricular Remodeling During Entresto Therapy for Heart Failure (PROVE-HF) Study Investigators. Eur J Heart Fail. 2020;22(11):2018-25.
10. Emdin CA, Wong CX, Hsiao AJ, Altman DG, Peters SA, Woodward M, et al. Atrial fibrillation as risk factor for cardiovascular disease and death in women compared with men: Systematic review and meta-analysis of cohort studies. BMJ. 2016;352:h7013.
11. Azarbal F, Stefanick ML, Salmoirago-Blotcher E, Manson JE, Albert CM, LaMonte MJ, et al. Obesity, Physical Activity, and Their Interaction in Incident Atrial Fibrillation in Postmenopausal Women. J Am Heart Assoc. 2014;3(4):e001127.
12. Madan N, Itchhaporia D, Albert CM, Aggarwal NT, Volgman AS. Atrial Fibrillation and Heart Failure in Women. Heart Fail Clin. 2019;15(1):55-64.
13. Regitz-Zagrosek V. Sex and Gender Differences in Heart Failure. Int J Heart Fail. 2020;2(3):157-81.
14. Santema BT, Ouwerkerk W, Tromp J, Sama IE, Ravera A, Regitz-Zagrosek V, et al. Identifying optimal doses of heart failure medications in men compared with women: A prospective, observational, cohort study. Lancet. 2019;394(10205):1254-63.
15. Smereka Y, Ezekowitz JA. HFpEF and sex: Understanding the role of sex differences. Can J Physiol Pharmacol. 2024;102(5):465-75.
16. Barillas-Lara MI, Monahan K, Helm RH, Vasan RS, Schou M, Kober L, et al. Sex-Specific Prevalence, Incidence and Mortality Associated With Atrial Fibrillation in Heart Failure. JACC Clin Electrophysiol. 2021;7(12):1566-75.
17. Chatterjee NA, Chae CU, Kim E, Moorthy MV, Conen D, Sandhu RK, et al. Modifiable risk factors for incident heart failure in atrial fibrillation. JACC Heart Fail. 2017;5(8):552-60.
18. Pandey A, Omar W, Ayers C, LaMonte M, Klein L, Allen NB, et al. Sex and race differences in lifetime risk of heart failure with preserved ejection fraction and heart failure with reduced ejection fraction. Circulation. 2018;137(17):1814-23.
19. Sotomi Y, Hikoso S, Nakatani D, Mizuno H, Okada K, Dohi T, et al. Sex differences in heart failure with preserved ejection fraction. J Am Heart Assoc. 2021;10(5):e018574.
20. Pacheco C, Mullen KA, Coutinho T, Jaffer S, Parry M, Van Spall HGC, et al. The Canadian Women's Heart Health Alliance Atlas on the Epidemiology, diagnosis, and management of cardiovascular disease in women. CJC Open. 2022;4(3):243-62.

21. Delcoa A, Portmanna A, Mikaila N, Rossia A, Haidera A, Bengsa S, et al. Impact of sex and gender on heart failure. Cardiovasc Med. 2023;28:68-94.
22. Michel FS, Magubane M, Mokotedi L, Norton GR, Woodiwiss AJ. Sex-Specific Effects of Adrenergic-Induced Left Ventricular Remodeling in Spontaneously Hypertensive Rats. J Card Fail. 2017;23(2):161-8.
23. Paulus WJ, Tschope C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: Comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. J Am Coll Cardiol. 2013;62(4):263-71.
24. Sickinghe AA, Korporaal SJ, den Ruijter HM, Kessler EL. Estrogen Contributions to Microvascular Dysfunction Evolving to Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. Front Endocrinol. 2019;10:442.
25. Antoun I, Layton GR, Abdelrazik A, Eldesouky M, Davies H, Barakat O. Unravelling Sex Disparities in the Pathophysiology of Atrial Fibrillation: Review of the Current Evidence. J Cardiovasc Electrophysiol. 2025;36(1):2608-19.
26. Workman AJ. Cardiac Adrenergic Control and Atrial Fibrillation. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 2010;381(3):235-49.
27. Taki M, Ishiyama Y, Mizuno H, Komori T, Kono K, Hoshide S, et al. Sex Differences in the Prognostic Power of Brain Natriuretic Peptide and N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide for Cardiovascular Events—The Japan Morning Surge-Home Blood Pressure Study. Circ J. 2018;82(8):2096-102.
28. Cediel G, Codina P, Spitaleri G, Domingo M, Santiago-Vacas E, Lupon J, et al. Gender-Related Differences in Heart Failure Biomarkers. Front Cardiovasc Med. 2020;7:617705.
29. Perez MV, Wang PJ, Larson JC, Virnig BA, Cochrane B, Curb JD, et al. Effects of postmenopausal hormone therapy on incident atrial fibrillation: The Women's Health Initiative randomized controlled trials. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2012;5(6):1108-16.
30. Ko D, Rahman F, Schnabel RB, Yin X, Benjamin EJ, Christophersen IE. Atrial fibrillation in women: Epidemiology, pathophysiology, presentation, and prognosis. Nat Rev Cardiol. 2016;13(6):321-32.
31. Magnani JW, Moser CB, Murabito JM, Sullivan LM, Wang N, Ellinor PT, et al. Association of sex hormones, aging, and atrial fibrillation in men: The Framingham Heart Study. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2014;7(2):307-12.
32. Odening KE, Deis S, Dilling-Boer D, Didenko M, Eriksson U, Nedios S, et al. Mechanisms of Sex Differences in Atrial Fibrillation: Role of Hormones and Differences in Electrophysiology, Structure, Function, and Remodelling. Europace. 2018;21(3):366-76.
33. Sugishita K, Asakawa M, Usui S, Takahashi T. Cardiac Symptoms Related to Paroxysmal Atrial Fibrillation Varied with Menstrual Cycle in a Premenopausal Woman. Int Heart J. 2013;54(1):107-10.

34. McKinley PS, King AR, Shapiro PA, Slavov I, Fang Y, Chen YS, et al. The impact of menstrual cycle phase on cardiac autonomic regulation. Psychophysiology. 2009;46(5):904-11.
35. Veldkamp MW, Geuzebroek GSC, Baartscheer A, Verkerk AO, Schumacher CA, Suarez GG, et al. Neurokinin-3 Receptor Activation Selectively Prolongs Atrial Refractoriness by Inhibition of a Background K+ Channel. Nat Commun. 2018;9:4357.
36. Ebong IA, Appiah D, Mauricio R, Narang N, Honigberg MC, Ilonze OJ, et al. Sex Hormones and Heart Failure Risk. JACC Adv. 2025;4(1):101650.
37. Wong JA, Rexrode KM, Sandhu RK, Moorthy MV, Conen D, Albert CM. Menopausal Age, Postmenopausal Hormone Therapy and Incident Atrial Fibrillation. Heart. 2017;103(24):2016-31.
38. Petersen SE, Aung N, Sanghvi MM, Zemrack F, Fung K, Paiva JM, et al. Reference Ranges for Cardiac Structure and Function Using Cardiovascular Magnetic Resonance (CMR) in Caucasians From the UK Biobank Population Cohort. J Cardiovasc Magn Reson. 2016;19(1):18.
39. Salem OAM, Rahman MAA, Rifaie O, Bella JN. Atrial Fibrillation in Heart Failure with Preserved Left Ventricular Systolic Function: Distinct Elevated Risk for Cardiovascular Outcomes in Women Compared to Men. J Cardiovasc Dev Dis. 2022;9(12):417.
40. Beela AS, Duchenne J, Petrescu A, Unlu S, Penicka M, Aakhus S, et al. Sex-specific difference in outcome after cardiac resynchronization therapy. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2019;20(5):504-11.
41. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Bohm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2021;42(36):3599-726.
42. Tamargo J. Sodium–glucose Cotransporter 2 Inhibitors in Heart Failure: Potential Mechanisms of Action, Adverse Effects and Future Developments. Eur Cardiol Rev. 2019;14(1):23-32.
43. Nuechterlein K, AlTurki A, Ni J, Martinez-Selles M, Martens P, Russo V, et al. Real-World Safety of Sacubitril/Valsartan in Women and Men with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Meta-analysis. CJC Open. 2021;3(12):S202-8.
44. McMurray JJ, Jackson AM, Lam CS, Redfield MM, Anand IS, Ge J, et al. Effects of Sacubitril-Valsartan Versus Valsartan in Women Compared with Men with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: Insights from PARAGON-HF. Circulation. 2020;141(5):338-51.
45. Eugene AR. Gender based Dosing of Metoprolol in the Elderly using Population Pharmacokinetic Modeling and Simulations. Int J Clin Pharmacol Toxicol. 2016;5:209-15.
46. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B, et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. N Engl J Med. 2014;370(15):1383-92.

47. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. N Engl J Med. 2014;371(11):993-1004.
48. Sorimachi H, Obokata M, Takahashi N, Reddy YN, Jain CC, Verbrugge FH, et al. Pathophysiologic importance of visceral adipose tissue in women with heart failure with preserved ejection fraction. Eur Heart J. 2021;42(16):1595-605.
49. Matteuci A, Pandozi C, Bonanni M, Mariani MV, Sgarra L, Nesti L, et al. Impact of empaglifozin and dapaglifozin on sudden cardiac death: A systematic review and meta-analysis of adjudicated randomized evidence. Heart Rhythm. 2025;25:S1527-S5271.
50. Bougouin W, Mustafic H, Marijon E, Murad MH, Dumas F, Barbouttis A, et al. Gender and survival after sudden cardiac arrest: A systematic review and meta-analysis. Resuscitation. 2015;94:55-60.
51. Lip GY, Laroche C, Boriani G, Cimaglia P, Dan GA, Santini M, et al. Sex-related differences in presentation, treatment, and outcome of patients with atrial fibrillation in Europe: A report from the Euro Observational Research Programme Pilot survey on Atrial Fibrillation. Europace. 2015;17(1):24-31.
52. Sultan A, Luker J, Andresen D, Kuck KH, Hoffmann E, Brachmann J, et al. Predictors of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation: data from the German ablation registry. Sci Rep. 2017;7(1):16678.
53. Ko D, Rahman F, Martins MA, Hylek EM, Ellinor PT, Schnabel RB, et al. Atrial fibrillation in women: Treatment. Nat Rev Cardiol. 2017;14(2):113-24.
54. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, Siebels J, Boersma L, Jordaens L, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation with heart failure. N Engl J Med. 2018;378(5):417-27.
55. Sedighi J, Luedde M, Dinov B, Bengel P, Boettger P, Tanislav C. Sex differences in the initiation of antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation in Germany. Clin Res Cardiol. 2025;114(10):1730-8.
56. Van Gelder IC, Rienstra M, Bunting KV, Casado-Arroyo R, Caso V, Crijns HJGM, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Eur Heart J. 2024;45(33):3314-414.
57. Nielsen PB, Brondum RF, Nohr AK, Overvad TF, Lip GYH. Risk of stroke in male and female patients with atrial fibrillation in a nationwide cohort. Nat Commun. 2024;15(1):2-8.
58. Antoun I, Layton GR, Abdelrazik A, Eldesouky M, Zakkar M, Somani R, et al. The Pathophysiology of Sex Differences in Stroke Risk and Prevention in Atrial Fibrillation: A Comprehensive Review. Medicina. 2025;61(5):649.

CAPÍTULO 45

ARTIGO DE REVISÃO

HEMODINÂMICA E INTERVENÇÃO CRÍTICA NO EDEMA PULMONAR CARDIOGÊNICO AGUDO

Autor Principal
Amanda Laghi Sandoval Hamamoto

Coautores
Jesus Napoleon Chacon
Lucas Vieira de Almeida
Tania Cristina Alves Zahlouth
Jorge João dos Santos Castro Filho
Rodrigo Ranulpho Miranda Santos
Gabriel Mendes Horevicht Laporte Mascarenhas

Resumo O edema pulmonar cardiogênico representa uma das emergências clínicas mais críticas no espectro da insuficiência cardíaca aguda, caracterizando-se por um comprometimento severo das trocas gasosas que pode culminar em insuficiência respiratória fatal se não manejado com precisão imediata. A condição resulta primordialmente de um desequilíbrio nas forças de Starling, onde o aumento súbito da pressão hidrostática nos capilares pulmonares supera a pressão oncótica plasmática, forçando o extravasamento de líquido para os espaços intersticiais e alveolares. A biologia subjacente envolve não apenas pressões de enchimento ventricular elevadas, mas também potencial falha por estresse na barreira alvéolo-capilar, onde a integridade do epitélio e do endotélio é comprometida, permitindo a passagem de solutos e proteínas. Evidências clínicas indicam que a mortalidade intra-hospitalar permanece elevada, situando-se entre 15% e 20%, com uma sobrevida de apenas 50% após um ano de acompanhamento. O diagnóstico moderno transcende a avaliação física, integrando o uso de biomarcadores como o peptídeo natriurético tipo B e tecnologias de imagem à beira do leito, como a ultrassonografia pulmonar para identificação de linhas B. O manejo terapêutico fundamenta-se na estabilização ventilatória, preferencialmente via ventilação não invasiva, e na redução agressiva da congestão hídrica através de diuréticos de alça intravenosos e vasodilatadores, visando a redução da pré e pós-carga. Implicações futuras apontam para o uso de novas classes farmacológicas, como os inibidores do cotransportador sódio-glicose 2, e uma abordagem multidisciplinar que priorize a educação do paciente e o controle rigoroso da patologia cardíaca de base para evitar recidivas e melhorar a qualidade de vida a longo prazo.

Palavras-chave: Edema pulmonar. Insuficiência cardíaca. Dispneia. Pressão capilar pulmonar. Vasodilatadores

1. IMPACTO EPIDEMIOLÓGICO E TRANSIÇÃO CLÍNICA

O edema pulmonar cardiogênico (EPC) é uma patologia potencialmente fatal que gera um comprometimento severo das trocas gasosas, sendo uma das principais causas de insuficiência respiratória aguda associada a altas taxas de mortalidade. Sem a instituição de um diagnóstico e tratamento imediatos, quadros graves podem se desenvolver de forma fulminante, resultando em hipóxia tecidual profunda. A análise do prognóstico revela dados preocupantes para a gestão em saúde pública: a mortalidade intra-hospitalar oscila entre 15% e 20%, enquanto o acompanhamento de longo prazo mostra uma taxa de sobrevida de apenas 50% após o primeiro ano e uma mortalidade acumulada de 85% em seis anos.

A heterogeneidade da população acometida é notável, sendo a doença majoritariamente vinculada à disfunção cardíaca esquerda, embora condições não cardiológicas — como hipertensão renovascular grave e sobrecarga hídrica primária — possam elevar as pressões de enchimento e mimetizar o quadro clínico. Para organizar a compreensão dos desfechos clínicos, a Tabela 1 detalha os índices de sobrevivência e os marcos epidemiológicos desta condição.

Tabela 1 – Indicadores epidemiológicos e de sobrevivência no EPC

Período de Avaliação	Taxa de Mortalidade / Sobrevivência	Observações Clínicas
Fase Intra-hospitalar	15% a 20% de mortalidade.	Necessidade de intervenção rápida para estabilização hemodinâmica.
Após 1 Ano	50% de sobrevida.	Prognóstico desfavorável mesmo após a estabilização aguda.
Após 6 Anos	85% de mortalidade.	Reflete a cronicidade e gravidade da falência cardíaca subjacente.
Perfil Hemodinâmico	< 20% apresentam perfil "frio e úmido".	Pacientes com choque cardiogênico associado têm risco de morte severamente elevado.

2. FUNDAMENTOS BIOFÍSICOS E MECANISMOS DE EXTRAVASAMENTO

A compreensão do edema pulmonar exige uma análise minuciosa do equilíbrio de fluidos entre o interstício e o leito vascular, regido pela equação de Starling. Em indivíduos saudáveis, a pressão hidrostática nos capilares pulmonares varia de 6 a 13 mmHg. Esta força é contrabalanceada pela pressão coloidosmótica (ou

oncótica), determinada pelas proteínas plasmáticas, que apresenta valores médios de 21,1 mmHg em indivíduos com menos de 50 anos e sofre uma redução para 19,7 mmHg naqueles entre 70 e 89 anos.

O acúmulo patológico de líquido ocorre quando há um desequilíbrio entre estas forças, um aumento da permeabilidade da barreira alvéolo-capilar ou uma falha no sistema de drenagem linfática. No EPC, a elevação da pressão venosa pulmonar e do átrio esquerdo, decorrente de pressões elevadas de enchimento do ventrículo esquerdo, provoca o aumento da pressão hidrostática capilar. Para que o edema se instale nos espaços alveolares, essa pressão hidrostática deve, teoricamente, superar a pressão coloidosmótica plasmática.

Contudo, a dinâmica hídrica é influenciada pela capacidade de remoção linfática. Na presença de pressões atriais cronicamente elevadas, o sistema linfático pode se adaptar, alcançando uma taxa de remoção de até 200 mL/h, o que protege os pulmões e exige pressões capilares muito mais altas para a manifestação do edema. Por outro lado, aumentos abruptos na pressão podem causar danos mecânicos diretos, conhecidos como "falha por estresse", onde a perda do contato entre células por meio de junções estreitas e alterações na matriz extracelular aumentam drasticamente a permeabilidade e a transferência de fluidos.

A barreira alvéolo-capilar conta com mecanismos de defesa ativos, onde as células epiteliais alveolares Tipo I e Tipo II absorvem íons sódio (Na) por meio de canais catiônicos seletivos, que são então expelidos pela membrana basolateral via Na/K-ATPase. Esse transporte vetorial é essencial para a reabsorção de líquidos. Entretanto, em situações de estresse oxidativo ou inflamação mediada por citocinas como o fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa), esses canais podem ser danificados ou sofrer regulação negativa, dificultando a depuração do edema e agravando a insuficiência respiratória.

3. ETIOLOGIA E FENÓTIPOS DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA ESQUERDA

O edema pulmonar cardiogênico manifesta-se em uma população marcadamente heterogênea, sendo a disfunção do ventrículo esquerdo (VE) o fator causal preponderante em grande parte dos episódios clínicos. A compreensão das diferentes formas de insuficiência cardíaca (IC) é fundamental para direcionar a estratégia terapêutica, uma vez que o manejo da falência sistólica difere substancialmente do tratamento da disfunção diastólica.

3.1 Insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFEr)

A IC sistólica, ou ICFEr, é caracterizada por um comprometimento da contratilidade miocárdica que resulta em uma fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) igual ou inferior a 40%. As causas que levam a esse declínio funcional são variadas, destacando-se a doença arterial coronariana e a hipertensão arterial de longa data como os principais agentes etiológicos. Processos como a miocardite viral, a cardiomiopatia de Takotsubo e o insulto direto por agentes cardiotóxicos — como o

álcool, a cocaína e determinados quimioterápicos — também desempenham um papel relevante. No contexto da oncologia, o uso de antraciclinas pode induzir lesões por meio da formação de complexos com o ferro que estimulam radicais livres, enquanto fármacos como o trastuzumabe podem bloquear sinais de reparo essenciais nos miócitos.

3.2 Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp)

A disfunção diastólica, por sua vez, refere-se a uma alteração na complacência ventricular, onde o aumento da rigidez e o relaxamento incompleto impedem o enchimento adequado durante a diástole. Nestes casos, a FEVE permanece frequentemente preservada (>50%), mas o débito cardíaco pode estar comprometido devido à necessidade de pressões de enchimento muito mais elevadas para atingir um volume sistólico satisfatório. A hipertensão arterial crônica e a hipertrofia ventricular esquerda são os motores primários desta condição, embora doenças infiltrativas como a sarcoidose e a amiloidose, além da pericardite constritiva, também possam estar envolvidas. A Tabela 2 sintetiza as diferenças fundamentais entre os principais fenótipos de insuficiência cardíaca que culminam em edema pulmonar.

Tabela 2 – Comparação fisiopatológica dos fenótipos de insuficiência cardíaca (IC)

Parâmetro de Avaliação	**IC com Fração de Ejeção Reduzida (ICFEr)**	**IC com Fração de Ejeção Preservada (ICFEp)**
Definição de FEVE	≤ 40%.	> 50%.
Mecanismo Primário	Falha na bomba contrátil e ejeção sanguínea.	Aumento da rigidez e falha no relaxamento ventricular.
Principais Causas	Infarto agudo, miocardite, toxinas e valvulopatias graves.	Hipertensão crônica, idade avançada e doenças infiltrativas.
Alteração Estrutural	Dilatação ventricular e adelgaçamento das paredes.	Hipertrofia concêntrica e aumento da massa ventricular.

3.3 Causas valvulares e arritmogênicas

As valvulopatias do lado esquerdo constituem uma fonte direta de sobrecarga pressórica ou volêmica que precipita o edema pulmonar. A estenose aórtica crítica,

ao impor uma obstrução crônica ao fluxo de saída, induz hipertrofia e subsequente disfunção sistólica e diastólica. Paralelamente, a estenose mitral eleva a pressão atrial esquerda, tornando o paciente vulnerável a episódios agudos de congestão quando a frequência cardíaca aumenta, como ocorre no exercício ou na fibrilação atrial com resposta ventricular rápida. As insuficiências aórtica e mitral agudas, causadas por eventos como a ruptura de cordoalhas ou endocardite, promovem uma elevação abrupta da pressão diastólica final do VE, resultando em edema pulmonar instantâneo.

4. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E AVALIAÇÃO PROPEDÊUTICA

O diagnóstico do edema pulmonar cardiogênico baseia-se fundamentalmente no reconhecimento célere de sinais e sintomas de congestão e baixa perfusão periférica. A apresentação clínica da IC aguda pode ser estratificada conforme a adequação da perfusão e o grau de congestão hídrica, ferramenta essencial para guiar as intervenções iniciais.

4.1 História clínica e sintomatologia dominante

A dispneia grave e a sudorese profusa são as manifestações mais características do quadro agudo. Em pacientes com IC crônica preexistente, os sintomas costumam piorar progressivamente nos dias que antecedem a crise, manifestando-se como ortopneia e dispneia paroxística noturna. A tosse atua como um indicador precoce de acúmulo hídrico, podendo ser acompanhada de expectoração rosada e espumosa em estágios mais avançados da inundação alveolar. Em casos de hipoxemia ou hipercapnia severas, sintomas neurológicos como ansiedade extrema, confusão mental e desorientação podem estar presentes.

4.2 Achados de exame físico e status volêmico

Ao exame físico, a presença de taquipneia e taquicardia reflete o estado hiperadrenérgico do paciente. A inspeção pode revelar o uso de musculatura acessória da respiração e cianose labial, indicando falência respiratória iminente. A ausculta pulmonar tipicamente demonstra estertores finos e crepitantes que se iniciam nas bases e progridem para os ápices conforme a gravidade da condição aumenta.

A avaliação da perfusão é determinante: extremidades frias, palidez, tempo de enchimento capilar lentificado e redução do débito urinário sinalizam um perfil hemodinâmico de baixo débito, sugestivo de choque cardiogênico. A presença de distensão venosa jugular, hepatomegalia e edema periférico (pré-tibial ou sacral) indica o envolvimento concomitante do ventrículo direito ou a cronicidade da sobrecarga volêmica. A Tabela 3 detalha a classificação dos perfis clínicos de apresentação que orientam a priorização do tratamento na emergência.

Tabela 3 – Perfis clínicos de apresentação da insuficiência cardíaca aguda

Perfil Clínico	Características de Congestão (Úmido/Seco)	Características de Perfusão (Quente/Frio)	Risco e Mortalidade Associada
Quente e Úmido	Presença de estertores e edema.	Perfusão periférica preservada.	Perfil mais comum; resposta favorável a diuréticos.
Frio e Úmido	Congestão pulmonar grave.	Má perfusão, hipotensão e choque.	Maior risco de morte; exige inotrópicos e suporte avançado.
Quente e Seco	Ausência de sinais de congestão.	Boa perfusão periférica.	Paciente compensado; baixo risco imediato.
Frio e Seco	Ausência de congestão evidente.	Má perfusão e baixo débito.	Sugere hipovolemia ou falência cardíaca isolada.

5. PROPEDÊUTICA COMPLEMENTAR E MÉTODOS DE INVESTIGAÇÃO

O estabelecimento do diagnóstico de edema pulmonar cardiogênico (EPC) fundamenta-se primordialmente na constatação de sinais e sintomas clínicos, os quais devem ser rigorosamente corroborados por métodos de investigação complementares. Embora não exista um teste isolado considerado definitivo, a prática clínica moderna utiliza uma sequência de exames que variam em complexidade para elucidar a etiologia e a gravidade da descompensação hemodinâmica. A bateria inicial de exames deve contemplar o eletrocardiograma (ECG) de 12 derivações, a radiografia de tórax e exames laboratoriais básicos, incluindo enzimas cardíacas e gasometria arterial.

5.1 Ultrassonografia pulmonar e ecocardiografia à beira do leito

A ultrassonografia pulmonar transtorácica consolidou-se como uma ferramenta indispensável na emergência por permitir a detecção do EPC por meio da identificação de linhas B. Estes artefatos, também referidos como “caudas de cometa”, consistem em reverberações hiperecoicas verticais que se estendem da linha pleural até a extremidade inferior do monitor, representando fisicamente o edema alvéolo-intersticial. A magnitude do quadro congestivo apresenta uma correlação direta com a densidade dessas linhas, as quais servem como

indicadores indiretos do volume de água pulmonar extravascular e das pressões de enchimento capilar.

Adicionalmente, a ultrassonografia auxilia na avaliação da veia cava inferior; a ausência de colapso respiratório deste vaso sinaliza um estado de sobrecarga hídrica sistêmica. Paralelamente, o ecocardiograma à beira do leito desempenha um papel determinante na identificação da causa primária do EPC, permitindo a diferenciação entre insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida e preservada, além de detectar valvulopatias agudas ou novas anormalidades na contratilidade segmentar sugestivas de infarto agudo do miocárdio.

5.2 Biomarcadores natriuréticos e estudo hemodinâmico invasivo

O peptídeo natriurético tipo B (BNP) é um neuro-hormônio sintetizado e secretado pelos ventrículos em resposta ao aumento da tensão parietal e do estresse miocárdico. Este biomarcador integra os mecanismos compensatórios da insuficiência cardíaca, promovendo a natriurese e a redução da resistência vascular sistêmica. Na prática diagnóstica, a medição do BNP é essencial para distinguir a IC de outras causas de dispneia aguda, sendo que valores plasmáticos superiores a 400 pg/mL conferem alta probabilidade ao diagnóstico de EPC. Contudo, é necessário cautela na interpretação de níveis moderados, uma vez que condições como sepse, disfunção renal e fibrilação atrial podem elevar os níveis de BNP independentemente da congestão pulmonar.

Em situações de incerteza diagnóstica ou persistência de sintomas apesar da terapia instituída, o cateterismo arterial pulmonar com cateter de Swan-Ganz permite a diferenciação precisa entre o edema cardiogênico e o não-cardiogênico. A Tabela 4 sintetiza os parâmetros laboratoriais e hemodinâmicos fundamentais para a estratificação desses pacientes.

Tabela 4 – Parâmetros bioquímicos e hemodinâmicos no diagnóstico diferencial do edema pulmonar

Marcador / Parâmetro	**Valor de Referência ou de Corte**	**Significado Clínico no Contexto do EPC**
BNP Plasmático	> 400 pg/mL	Alta probabilidade de insuficiência cardíaca como causa da dispneia.
BNP Plasmático	< 100 pg/mL	Elevado valor preditivo negativo; geralmente exclui causa cardiogênica.
Pressão Capilar Pulmonar (PCP)	> 18 mmHg	Indicativo de edema de origem hidrostática (cardiogênico).

Marcador / Parâmetro	Valor de Referência ou de Corte	Significado Clínico no Contexto do EPC
Pressão Capilar Pulmonar (PCP)	< 18 mmHg	Sugere edema por permeabilidade (não-cardiogênico/SDRA).
Proteína Surfactante B	Níveis Elevados	Indicador de lesão mecânica na barreira alvéolo-capilar (falha por estresse).

6. CARACTERIZAÇÃO RADIOLÓGICA DA PROGRESSÃO DO EDEMA

A radiografia de tórax permanece como um dos exames mais realizados na avaliação inicial, embora apresente sensibilidade limitada em comparação à tomografia computadorizada. A evolução radiológica do edema pulmonar hidrostático segue uma sequência lógica que reflete o aumento progressivo das pressões vasculares.

As manifestações iniciais incluem a cefalização da trama vascular e o aumento do pedículo vascular, definido pelo mediastino superior logo acima do arco aórtico. A cefalização é caracterizada pela redistribuição do fluxo sanguíneo para os lobos superiores, tornando as veias apicais com diâmetro igual ou superior às das bases. Quando a pressão hidrostática atinge patamares entre 20 e 25 mmHg, o líquido transuda para o interstício, manifestando-se por meio do espessamento das fissuras interlobulares e do manguito peribroncovascular.

As linhas de Kerley constituem sinais clássicos de expansão do interstício septal; as linhas B representam o ingurgitamento dos septos interlobulares periféricos, enquanto as linhas A refletem a distensão dos vasos linfáticos anastomóticos que drenam para o hilo. Na fase alveolar, o fluido preenche os espaços aéreos, resultando em opacidades em vidro fosco ou consolidações francas. A Tabela 5 descreve o estadiamento radiológico conforme o grau de hipertensão venocapilar.

Tabela 5 – Estadiamento Radiológico do Edema Pulmonar Hidrostático

Estágio Clínico-Radiológico	Pressão Hidrostática Estimada	Achados Radiográficos Predominantes
Congestão Venosa (Estágio I)	13 – 18 mmHg	Cefalização vascular e aumento do pedículo vascular.

Estágio Clínico-Radiológico	Pressão Hidrostática Estimada	Achados Radiográficos Predominantes
Edema Intersticial (Estágio II)	18 – 25 mmHg	Linhas de Kerley (A e B), borrão perihilar e manguito peribrônquico.
Edema Alveolar (Estágio III)	> 25 mmHg	Opacidades em "asa de borboleta", consolidação e vidro fosco.
Manifestações Atípicas	Variável	Edema unilateral ou assimétrico (comum em DPOC ou decúbito).

7. SUPORTE RESPIRATÓRIO E ESTRATÉGIAS DE VENTILAÇÃO ASSISTIDA

A estabilização ventilatória constitui o fundamento primordial da intervenção no edema pulmonar cardiogênico (EPC), visando reverter a hipoxemia tecidual e reduzir o trabalho respiratório exaustivo. A administração de oxigênio suplementar é indicada rigorosamente para pacientes que apresentam saturação periférica de oxigênio (SpO2) inferior a 90%. É fundamental notar que a oxigenoterapia não deve ser empregada de forma rotineira em indivíduos normoxêmicos, uma vez que o excesso de oxigênio pode induzir vasoconstrição sistêmica e promover uma redução indesejada do débito cardíaco.

Nos casos em que a oxigenoterapia convencional se mostra insuficiente para mitigar o desconforto respiratório ou a acidose, a ventilação não invasiva (VNI) deve ser prontamente instituída. O uso da pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP) ou da VNI com dois níveis de pressão (BiPAP) favorece a mecânica pulmonar ao aumentar a capacidade residual funcional e reduzir o *shunt* intrapulmonar. Evidências oriundas de meta-análises indicam que a VNI promove uma melhora célere nos índices clínicos e laboratoriais, incluindo a redução da frequência cardíaca e dos níveis de hipercapnia, resultando em uma diminuição significativa na necessidade de intubação orotraqueal.

Embora o impacto na mortalidade hospitalar apresente tendências favoráveis, os dados estatísticos sugerem que o benefício mais robusto reside na estabilização clínica aguda e não necessariamente na redução do tempo total de internação. A Tabela 6 sistematiza as indicações e os efeitos fisiológicos das modalidades de suporte ventilatório.

Tabela 6 – Modalidades de suporte ventilatório no edema pulmonar cardiogênico

Modalidade	Indicação Principal	Mecanismo e Efeito Fisiológico	Observações Clínicas
Oxigenoterapia	SpO2 < 90%.	Melhora a oferta de oxigênio tecidual.	Evitar em normoxêmicos pelo risco de vasoconstrição.
CPAP (Pressão Contínua)	Desconforto respiratório agudo.	Aumenta a pressão alveolar, reduzindo o extravasamento de fluido.	Terapia inicial recomendada para a maioria dos pacientes.
VNI de Dois Níveis (BiPAP)	EPC associado à hipercapnia e acidose.	Facilita a ventilação e a remoção de CO2.	Melhora o desconforto respiratório de forma mais rápida.
Ventilação Invasiva	Falha da VNI em 2h ou intolerância ao método.	Controle total da via aérea e ventilação protegida.	Indicada para IRA grave com instabilidade extrema.

8. MANEJO DA CONGESTÃO HÍDRICA E TÉCNICAS DE DEPLEÇÃO VOLÊMICA

A redução da sobrecarga de volume é o objetivo central para aliviar a pressão hidrostática capilar e restaurar a função respiratória. Os diuréticos de alça intravenosos, notadamente a furosemida, representam a base do tratamento farmacológico. A administração por via intravenosa é preferível à oral devido à sua biodisponibilidade superior e consistente em estados congestivos, onde o edema de alças intestinais pode comprometer a absorção.

Além do seu efeito natriurético tardio, a furosemida exerce uma ação vasodilatadora venosa imediata, semelhante à morfina, o que contribui para a redução da pré-carga e da congestão pulmonar antes mesmo do início da diurese propriamente dita. Contudo, em cenários de hipotensão grave ou choque cardiogênico, o uso de diuréticos deve ser postergado, pois pressões de enchimento inadequadas do ventrículo esquerdo podem agravar o baixo débito cardíaco.

Em pacientes que exibem resistência aos diuréticos ou disfunção renal associada, a ultrafiltração surge como uma alternativa eficaz para o controle da hipervolemia. Estudos randomizados demonstram que esta técnica é superior ao uso isolado de diuréticos intravenosos no que tange ao controle da perda líquida de fluidos e na redução das taxas de reinternação hospitalar. A Tabela 7 compara as estratégias de depleção volêmica utilizadas no EPC.

Tabela 7 – Estratégias de controle volêmico e depleção de fluidos

Intervenção	Mecanismo de Ação	Vantagens Clínicas	Ressalvas e Contraindicações
Diuréticos de Alça (IV)	Inibição do transporte de sódio; efeito venodilatador inicial.	Resposta rápida na maioria dos pacientes congestivos.	Cautela extrema em estenose aórtica e choque.
Ultrafiltração (UF)	Remoção mecânica de fluidos por gradiente pressórico.	Eficaz em resistência a diuréticos e disfunção renal grave.	Requer acesso vascular e monitoramento hemodinâmico.

9. MODULAÇÃO FARMACOLÓGICA DA PÓS-CARGA E VASODILATAÇÃO

A terapia vasodilatadora é frequentemente necessária para reduzir as elevadas pressões de enchimento e otimizar o desempenho do ventrículo esquerdo por meio da redução da pós-carga. A seleção do agente farmacológico deve ser individualizada com base no perfil hemodinâmico do paciente, evitando-se o uso rotineiro em todos os casos, uma vez que não há evidência de melhoria nos desfechos globais sem uma indicação precisa.

Para indivíduos que apresentam resposta subótima aos diuréticos, vasodilatadores com ação predominantemente venosa, como a nitroglicerina, são empregados como complementos terapêuticos. Por outro lado, quando o quadro clínico exige uma redução drástica da resistência arterial — como em emergências hipertensivas ou insuficiência mitral aguda — o uso de nitroprussiato de sódio é recomendado para diminuir a pós-carga sistêmica. É imperativo monitorar a pressão arterial continuamente, interrompendo a infusão diante de sinais de hipotensão sintomática ou em casos de infarto do ventrículo direito. A Tabela 8 detalha o perfil dos principais vasodilatadores utilizados no ambiente de emergência.

Tabela 8 – Perfil farmacológico dos vasodilatadores na insuficiência cardíaca aguda

Agente	Alvo Vascular Predominante	Indicação de Escolha	Riscos Associados
Nitroglicerina	Venodilatação (redução da pré-carga).	Congestão persistente apesar de diuréticos.	Hipotensão e cefaleia; evitar em infarto de VD.
Nitroprussiato	Vasodilatação Arterial e Venosa (pós-carga).	Hipertensão grave e regurgitação valvar aguda.	Hipotensão grave; risco de toxicidade por tiocianato.

10. DINÂMICA DAS ARRITMIAS E O IMPACTO NA DESCOMPENSAÇÃO AGUDA

A fibrilação atrial constitui a arritmia de maior prevalência em pacientes acometidos pela insuficiência cardíaca, estabelecendo uma relação de reciprocidade patológica que frequentemente precipita episódios de edema pulmonar. A instabilidade elétrica pode atuar tanto como o fator desencadeante da falência cardíaca aguda quanto ser uma consequência direta do estresse parietal e da dilatação do átrio esquerdo induzidos pela congestão hídrica. Quando a resposta ventricular se apresenta de forma acelerada, ocorre uma redução crítica no tempo de enchimento diastólico, o que eleva abruptamente as pressões atriais esquerdas e culmina na inundação alveolar. Por outro lado, a fibrilação atrial pode assumir um caráter crônico, não guardando uma relação causal direta com a descompensação aguda em determinados cenários clínicos.

O manejo clínico deve priorizar a estabilização hemodinâmica, sendo a decisão entre o controle da frequência cardíaca e a restauração do ritmo sinusal dependente da gravidade do quadro e do tempo de início da arritmia. Em situações de instabilidade hemodinâmica severa, a cardioversão elétrica de emergência torna-se imperativa, exigindo-se cautela rigorosa quanto ao risco de fenômenos tromboembólicos. Caso o início da fibrilação atrial tenha ocorrido há mais de 48 horas ou o tempo de permanência seja desconhecido, a anticoagulação com heparina intravenosa é obrigatória para mitigar o perigo de acidente vascular cerebral após a reversão. Para o controle da frequência em pacientes com função ventricular preservada, os betabloqueadores são os fármacos de eleição. Em contrapartida, para aqueles que não toleram essa classe ou que permanecem com controle inadequado, a digoxina e a amiodarona surgem como alternativas, embora esta última apresente um risco elevado de reversão espontânea ao ritmo sinusal em pacientes não anticoagulados. A Tabela 9 sistematiza as intervenções recomendadas para o manejo das arritmias supraventriculares no contexto do edema pulmonar agudo.

Tabela 9 – Estratégias de manejo de arritmias na insuficiência cardíaca aguda

Tipo de Intervenção	Indicação Clínica Primária	Agentes Farmacológicos / Métodos	Considerações e Riscos Associados +1
Controle de Frequência	Pacientes hemodinamicamente estáveis.	Betabloqueadores, Digoxina, Amiodarona.	Preferência por betabloqueadores na ICFEp.
Cardioversão Elétrica	Instabilidade hemodinâmica ou choque.	Choque elétrico sincronizado.	Risco tromboembólico se > 48h sem anticoagulação adequada.
Anticoagulação (IV)	Prevenção de tromboembolismo sistêmico.	Heparina não fracionada.	Mandatória se a duração da FA for incerta ou prolongada.

11. SUPORTE HEMODINÂMICO EM ESTADOS DE HIPOTENSÃO E CHOQUE

A ocorrência de hipotensão no curso do edema pulmonar cardiogênico sinaliza uma falência grave dos mecanismos compensatórios e exige uma abordagem diagnóstica imediata para diferenciar a disfunção sistólica severa da obstrução dinâmica do fluxo. O objetivo primordial da intervenção é a manutenção da perfusão dos órgãos vitais enquanto se busca estabilizar as pressões de enchimento ventricular, preservando a integridade funcional do organismo. A estratégia terapêutica deve ser distinta conforme o fenótipo de insuficiência cardíaca apresentado pelo paciente.

Em indivíduos com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFEr) e pressão arterial sistólica inferior a 90 mmHg, acompanhada de sinais clínicos de má perfusão periférica, a administração de agentes inotrópicos é recomendada. A dobutamina e a milrinona representam as opções farmacológicas padrão para elevar o débito cardíaco. O uso de sensibilizadores de cálcio, como a levosimendana, surge como alternativa por não elevar expressivamente o consumo miocárdico de oxigênio nem possuir um perfil arritmogênico acentuado. No entanto, ensaios clínicos robustos, como o estudo SURVIVE, não evidenciaram benefícios de sobrevida superiores para a levosimendana quando comparada à dobutamina. É fundamental destacar que, devido ao efeito inotrópico negativo, os betabloqueadores devem ser interrompidos em pacientes hipotensos, enquanto

fármacos como a milrinona mantêm sua eficácia por não dependerem da sinalização via receptores beta. Em situações de choque refratário, o suporte com vasopressores, notadamente a norepinefrina, torna-se necessário para sustentar a pressão de perfusão, a despeito do aumento consequente na pós-carga ventricular.

Para os casos que apresentam comprometimento hemodinâmico agudo e grave, a utilização de dispositivos de assistência circulatória mecânica temporária deve ser avaliada. Métodos como a bomba de balão intra-aórtico (BIA), o oxigenador de membrana extracorpórea (ECMO) e dispositivos de assistência ventricular atuam como uma ponte para a recuperação funcional ou para decisões terapêuticas definitivas. A Tabela 10 detalha o perfil das substâncias vasoativas e dos suportes mecânicos no choque cardiogênico.

Tabela 10 – Agentes vasoativos e suporte circulatório no choque cardiogênico

Classe / Dispositivo	Mecanismo de Ação Hemodinâmica	Aplicação Clínica Específica	Efeitos Adversos e Limitações +1
Dobutamina	Agonista Beta-1 adrenérgico (Inotrópico).	ICFEr com baixo débito urinário e frialdade.	Risco de taquiarritmias e aumento do consumo de O2.
Norepinefrina	Agonista Alfa-1 e Beta-1 (Vasopressor).	Hipotensão grave com má perfusão persistente.	Elevação da pós-carga e risco de isquemia tecidual.
Levosimendana	Sensibilizador de cálcio e vasodilatador.	IC aguda com necessidade de inotropismo.	Pode induzir hipotensão por vasodilatação periférica.
Suporte Mecânico	Assistência ao fluxo ou contrapulsação.	Choque refratário à terapia farmacológica.	Procedimento invasivo com risco de complicações vasculares.

12. FRONTEIRAS TERAPÊUTICAS E ABORDAGENS FARMACOLÓGICAS EMERGENTES

A evolução constante no tratamento da insuficiência cardíaca aguda introduziu novas frentes farmacológicas que visam modificar a história natural da patologia e

atenuar a lesão pulmonar residual. Níveis elevados de proteína surfactante B circulante podem atuar como indicadores de dano mecânico na barreira alvéolo-capilar, permitindo identificar precocemente pacientes com maior probabilidade de falha à terapia convencional. Nesse contexto, os agonistas beta-2 adrenérgicos de curta ação, como o albuterol, apresentam potencial para acelerar a depuração de fluidos alveolares através da ativação de canais catiônicos seletivos de sódio e do estímulo à drenagem linfática, embora sua aplicação no edema agudo demande validação em estudos de larga escala.

A pentoxifilina tem demonstrado resultados promissores devido às suas propriedades imunomoduladoras que transcendem a inibição do fator de necrose tumoral-alfa (TNF-alfa), registrando em meta-análises uma redução significativa na mortalidade por todas as causas em indivíduos com insuficiência cardíaca. Paralelamente, os inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (SGLT2i), especificamente a dapagliflozina e a empagliflozina, consolidaram-se como um fundamento central na terapia de manutenção, reduzindo drasticamente o risco de novas hospitalizações e óbitos cardiovasculares. Adicionalmente, fármacos como o vericiguat oferecem benefícios clínicos para pacientes de alto risco que apresentam piora progressiva do quadro clínico. A titulação rigorosa da terapia médica otimizada durante a internação é crucial para prevenir desfechos adversos após a alta hospitalar. A Tabela 11 resume estas intervenções emergentes e seu papel na medicina baseada em evidências.

Tabela 11 – Novas fronteiras e terapias adjuvantes no manejo da insuficiência cardíaca

Classe Farmacológica	**Mecanismo de Ação e Alvo Biológico**	**Benefício Clínico Consolidado**	**Evidência e Recomendações Atuais +1**
Inibidores da SGLT2	Modulação renal e metabólica complexa.	Redução de morte CV e reinternações.	Considerado o quarto alicerce da terapia para IC.
Pentoxifilina	Imunomodulação e redução de citocinas.	Redução da mortalidade global.	Resposta superior em pacientes com PCR elevada.
Vericiguat	Estimulador da guanilato ciclase solúvel.	Redução de eventos em pacientes instáveis.	Indicado para piora clínica sob terapia otimizada.

Classe Farmacológica	Mecanismo de Ação e Alvo Biológico	Benefício Clínico Consolidado	Evidência e Recomendações Atuais +1
Agonistas Beta-2	Estímulo aos canais ENaC e linfáticos.	Potencial aceleração da reabsorção hídrica.	Eficácia em EPC agudo ainda sob investigaç

REFERÊNCIAS

1. Gheorghiade M, Zannad F, Sopko G, Klein L, Piña IL, Konstam MA, Massie BM, Roland E, Targum S, Collins SP, et al. International Working Group on Acute Heart Failure Syndromes. Acute heart failure syndromes: Current state and framework for future research. Circulation. 2005;112(25):3958–3968.

2. Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, Drexler H, Follath F, Harjola VP, Hochadel M, Komajda M, Lassus J, Lopez-Sendon JL, et al. EuroHeart Survey Investigators; Heart Failure Association, European Society of Cardiology. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): A survey on hospitalized acute heart failure patients: Description of population. Eur Heart J. 2006;27(22):2725–2736.

3. Crane SD. Epidemiology, treatment and outcome of acidotic, acute, cardiogenic pulmonary oedema presenting to an emergency department. Eur J Emerg Med. 2002;9(4):320–324.

4. Wiener RS, Moses HW, Richeson JF, Gatewood RP Jr. Hospital and long-term survival of patients with acute pulmonary edema associated with coronary artery disease. Am J Cardiol. 1987;60(1):33–35.

5. Ware LB, Matthay MA. Clinical practice. Acute pulmonary edema. N Engl J Med. 2005;353(26):2788–2796.

6. Rocca E, Zanza C, Longhitano Y, Piccolella F, Romenskaya T, Racca F, Savioli G, Saviano A, Piccioni A, Mongodi S. Lung Ultrasound in Critical Care and Emergency Medicine: Clinical Review. Adv Respir Med. 2023;91(4):203–223.

7. Dobbe L, Rahman R, Elmassry M, Paz P, Nugent K. Cardiogenic Pulmonary Edema. Am J Med Sci. 2019;358(6):389–397.

8. Gri N, Longhitano Y, Zanza C, Monticone V, Fuschi D, Piccioni A, Bellou A, Esposito C, Ceresa IF, Savioli G. Acute Oncologic Complications: Clinical-Therapeutic Management in Critical Care and Emergency Departments. Curr Oncol. 2023;30(6):7315–7334.

9. Zanza C, Facelli V, Romenskaya T, Bottinelli M, Caputo G, Piccioni A, Franceschi F, Saviano A, Ojetti V, Savioli G, et al. Lactic Acidosis Related to Pharmacotherapy and Human Diseases. Pharmaceuticals. 2022;15(4):1496.

10. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, Fonarow GC, Geraci SA, Horwich T, Januzzi JL, et al. American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. Circulation. 2013;128(16):e240–e327.

11. Rochwerg B, Brochard L, Elliott MW, Hess D, Hill NS, Nava S, Navalesi P, Antonelli M, Brozek J, Conti G, et al. Official ERS/ATS clinical practice guidelines: Noninvasive ventilation for acute respiratory failure. Eur Respir J. 2017;50(2):1602426.

12. De Pasquale CG, Arnolda LF, Doyle IR, Grant RL, Aylward PE, Bersten AD. Prolonged alveolocapillary barrier damage after acute cardiogenic pulmonary edema. Crit Care Med. 2003;31(4):1060–1067.

13. Sliwa K, Woodiwiss A, Libhaber E, Zhanje F, Libhaber C, Motara R, Essop R. C-reactive protein predicts response to pentoxifylline in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. Eur J Heart Fail. 2004;6(6):731–734.

14. Shaw SM, Shah MK, Williams SG, Fildes JE. Immunological mechanisms of pentoxifylline in chronic heart failure. Eur J Heart Fail. 2009;11(2):113–118.

15. Herrero R, Sanchez G. New insights into the mechanisms of pulmonary edema in acute lung injury. Ann Transl Med. 2018;6(1):32.

16. Iles KE, Song W, Miller DW, Dickinson DA, Matalon S. Reactive species and pulmonary edema. Expert Rev Respir Med. 2009;3(5):487–496.

17. Racca F, Longhitano Y, Zanza C, Draisci G, Stoia PA, Gollo E, Maio M, Grattarola C, Astuto M, Vaschetto R, et al. Peri-Partum respiratory management in neuro-muscular disorders (IT-NEUMA-Pregn study): A proposal by an Italian panel and a call for an international collaboration. Pulmonology. 2023;S2531-0437.

18. Murray JF. Pulmonary edema: Pathophysiology and diagnosis. Int J Tuberc Lung Dis. 2011;15(2):155–160.

19. Szidon JP. Pathophysiology of the congested lung. Cardiol Clin. 1989;7(1):39–48.

20. Gropper MA, Wiener-Kronish JP, Hashimoto S. Acute cardiogenic pulmonary edema. Clin Chest Med. 1994;15(3):501–515.

21. Günther A, Siebert C, Schmidt R, Ziegler S, Grimminger F, Yabut M, Temmesfeld B, Walmrath D, Morr H, Seeger W. Surfactant alterations in severe pneumonia, acute respiratory distress syndrome, and cardiogenic lung edema. Am J Respir Crit Care Med. 1996;153(1):176–184.

22. Wang HC, Zentner MD, Deng HT, Kim KJ, Wu R, Yang PC, Ann DK. Oxidative stress disrupts glucocorticoid hormone-dependent transcription of the amiloride-sensitive epithelial sodium channel-subunit in lung epithelial cells through ERK-dependent and thioredoxin-sensitive pathways. J Biol Chem. 2000;275(11):8600–8609.

23. Matthay MA, Ware LB, Zimmerman GA. The acute respiratory distress syndrome. J Clin Investig. 2012;122(8):2731–2740.

24. Zemans RL, Matthay MA. Bench-to-bedside review: The role of the alveolar epithelium in the resolution of pulmonary edema in acute lung injury. Crit Care. 2004;8(6):469–477.

25. Vivona ML, Matthay M, Chabaud MB, Friedlander G, Clerici C. Hypoxia reduces alveolar epithelial sodium and fluid transport in rats: Reversal by β-adrenergic agonist treatment. Am J Respir Cell Mol Biol. 2001;25(5):554–561.

26. Roux J, Kawakatsu H, Gartland B, Pespeni M, Sheppard D, Matthay MA, Canessa CM, Pittet JF. Interleukin-1 decreases expression of the epithelial sodium channel-subunit in alveolar epithelial cells via a p38 MAPK-dependent signaling pathway. J Biol Chem. 2005;280(21):18579–18589.

27. Herrero R, Kajikawa O, Matute-Bello G, Wang Y, Hagimoto N, Mongovin S, Wong V, Park DR, Brot N, Heinecke JW, et al. The biological activity of FasL in human and mouse lungs is determined by the structure of its stalk region. J Clin Investig. 2011;121(3):1174–1190.

28. Herrero R, Tanino M, Smith LS, Kajikawa O, Wong VA, Mongovin S, Matute-Bello G, Martin TR. The Fas/FasL pathway impairs the alveolar fluid clearance in mouse lungs. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2013;305(5):L377–L388.

29. Perl M, Lomas-Neira J, Chung CS, Ayala A. Epithelial cell apoptosis and neutrophil recruitment in acute lung injury—a unifying hypothesis? What we have learned from small interfering RNAs. Mol Med. 2008;14(7-8):465–475.

30. Elia N, Tapponnier M, Matthay MA, Hamacher J, Pache JC, Bründler MA, Totsch M, De Baetselier P, Fransen L, Fukuda N, et al. Functional identification of the alveolar edema reabsorption activity of murine tumor necrosis factor-α. Am J Respir Crit Care Med. 2003;168(9):1043–1050.

31. Dagenais A, Fréchette R, Yamagata Y, Yamagata T, Carmel JF, Clermont ME, Brochiero E, Massé C, Berthiaume Y. Downregulation of ENaC activity and expression by TNF-α in alveolar epithelial cells. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2004;286(2):L301–L311.

32. Lee KS, Choi YH, Kim YS, Baik SH, Oh YJ, Sheen SS, Park JH, Hwang SC, Park KJ. Evaluation of bronchoalveolar lavage fluid from ARDS patients with regard to apoptosis. Respir Med. 2008;102(3):464–469.

33. Alwi I. Diagnosis and management of cardiogenic pulmonary edema. Acta Medica Indones. 2010;42:176–184.

34. Piper SE, McDonagh TA. Chemotherapy-related Cardiomyopathy. Eur Cardiol. 2015;10:19–24.

35. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, Burri H, Butler J, Celutkiene J, Chioncel O, et al. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2021;42:3599–3726.

36. Al Deeb M, Barbic S, Featherstone R, Dankoff J, Barbic D. Point-of-care ultrasonography for the diagnosis of acute cardiogenic pulmonary edema in

patients presenting with acute dyspnea: A systematic review and meta-analysis. Acad Emerg Med. 2014;21(8):843-852.

37. Thomas SS, Nohria A. Hemodynamic classifications of acute heart failure and their clinical application—An update. Circ J. 2012;76(2):278-286.

38. Gluecker T, Capasso P, Schnyder P, Gudinchet F, Schaller MD, Revelly JP, Chiolero R, Vock P, Wicky S. Clinical and radiologic features of pulmonary edema. Radiographics. 1999;19(6):1507-1531.

39. Attias D, Mansencal N, Auvert B, Vieillard-Baron A, Delos A, Lacombe P, N'Guetta R, Jardin F, Dubourg O. Prevalence, characteristics, and outcomes of patients presenting with cardiogenic unilateral pulmonary edema. Circulation. 2010;122(11):1109-1115.

40. Agricola E, Bove T, Oppizzi M, Marino G, Zangrillo A, Margonato A, Picano E. "Ultrasound comet-tail images": A marker of pulmonary edema: A comparative study with wedge pressure and extravascular lung water. Chest. 2005;127(5):1690-1695.

41. Coiro S, Porot G, Rossignol P, Ambrosio G, Carluccio E, Tritto I, Huttin O, Lemoine S, Sadoul N, Donal E, et al. Prognostic value of pulmonary congestion assessed by lung ultrasound imaging during heart failure hospitalisation: A two-centre cohort study. Sci Rep. 2017;7:43972.

42. Volpicelli G, Elbarbary M, Blaivas M, Lichtenstein DA, Mathis G, Kirkpatrick AW, Melniker L, Gargani L, Noble VE, Via G, et al. International Liaison Committee on Lung Ultrasound (ILC-LUS) for International Consensus Conference on Lung Ultrasound (ICC-LUS). International evidence-based recommendations for point-of-care lung ultrasound. Intensive Care Med. 2012;38(4):577-591.

43. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, Omland T, Storrow AB, Abraham WT, Wu AH, et al. Breathing Not Properly Multinational Study Investigators. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. N Engl J Med. 2002;347(3):161-167.

44. Heart Failure Society of America; Lindenfeld J, Albert NM, Boehmer JP, Collins SP, Ezekowitz JA, Givertz MM, Katz SD, Klapholz M, Moser DK, et al. HFSA 2010 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. J Card Fail. 2010;16(6):e1-e2.

45. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Jessup M, Konstam MA, Mancini DM, Michl K, et al. 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: Developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. Circulation. 2009;119(14):e391-e479.

46. Ketai L, Godwin D. A New View of Pulmonary Edema and Respiratory Distress Syndrome. J Thorac Imaging. 1998;13(3):147-171.

47. Ely EW, Haponik EF. Using the Chest Radiograph to Determine Intravascular Volume Status: The Role of Vascular Pedicle Width. Chest. 2002;121(3):942-950.

48. Milne E, Pistolesi M, Miniati M, Giuntini C. The radiologic distinction of cardiogenic and noncardiogenic edema. Am J Roentgenol. 1985;144(5):879-894.

49. Bhattacharya J, Gropper MA, Staub NC. Interstitial fluid pressure gradient measured by micropuncture in excised dog lung. J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol. 1984;56(1):271-277.

50. Park JH, Balmain S, Berry C, Morton JJ, McMurray JJ. Potentially detrimental cardiovascular effects of oxygen in patients with chronic left ventricular systolic dysfunction. Heart. 2010;96(7):533-538.

51. Racca F, Geraci C, Cremascoli L, Ruvolo D, Piccolella F, Romenskaya T, Longhitano Y, Martuscelli E, Saviano A, Savioli G, et al. Invasive Mechanical Ventilation in Traumatic Brain Injured Patients with Acute Respiratory Failure. Rev Recent Clin Trials. 2023;18(1):3-11.

52. Williams JW Jr, Cox CE, Hargett CW, Gilstrap DL, Castillo CE, Govert JA, Lugogo NL, Coeytaux RR, McCrory DC, Hasselblad V, et al. Noninvasive Positive-Pressure Ventilation (NPPV) for Acute Respiratory Failure [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2012. Report No.: 12-EHC089-EF.

53. Masip J, Roque M, Sánchez B, Fernández R, Subirana M, Expósito JA. Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema: Systematic review and meta-analysis. JAMA. 2005;294(24):3124-3130.

54. Winck JC, Azevedo LF, Costa-Pereira A, Antonelli M, Wyatt JC. Efficacy and safety of non-invasive ventilation in the treatment of acute cardiogenic pulmonary edema--a systematic review and meta-analysis. Crit Care. 2006;10(2):R69.

55. Collins SP, Mielniczuk LM, Whittingham HA, Boseley ME, Schramm DR, Storrow AB. The use of noninvasive ventilation in emergency department patients with acute cardiogenic pulmonary edema: A systematic review. Ann Emerg Med. 2006;48(3):260-269.e1-4.

56. Gray A, Goodacre S, Newby DE, Masson M, Sampson F, Nicholl J, 3CPO Trialists. Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. N Engl J Med. 2008;359(2):142-151.

57. Weng CL, Zhao YT, Liu QH, Fu CJ, Sun F, Ma YL, Chen YW, He QY. Meta-analysis: Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. Ann Intern Med. 2010;152(9):590-600.

58. Zanza C, Longhitano Y, Leo M, Romenskaya T, Franceschi F, Piccioni A, Pabon IM, Santarelli MT, Racca F. Practical Review of Mechanical Ventilation in Adults and Children in the Operating Room and Emergency Department. Rev Recent Clin Trials. 2022;17:20-33.

59. Vital FM, Ladeira MT, Atallah AN. Non-invasive positive pressure ventilation (CPAP or bilevel NPPV) for cardiogenic pulmonary oedema. Cochrane Database Syst Rev. 2013;CD005351. Update in Cochrane Database Syst Rev. 2019;4:CD005351.

60. Rusterholtz T, Kempf J, Berton C, Gayol S, Tournoud C, Zaehringer M, Jaeger A, Sauder P. Noninvasive pressure support ventilation (NIPSV) with face mask in

patients with acute cardiogenic pulmonary edema (ACPE). Intensive Care Med. 1999;25:21-28.

61. Liesching T, Nelson DL, Cormier KL, Sucov A, Short K, Warburton R, Hill NS. Randomized trial of bilevel versus continuous positive airway pressure for acute pulmonary edema. J Emerg Med. 2014;46(1):130-140.

62. Felker GM, O'Connor CM, Braunwald E, Heart Failure Clinical Research Network Investigators. Loop diuretics in acute decompensated heart failure: Necessary? Evil? A necessary evil? Circ Heart Fail. 2009;2(1):56-62.

63. Dikshit K, Vyden JK, Forrester JS, Chatterjee K, Prakash R, Swan HJ. Renal and extrarenal hemodynamic effects of furosemide in congestive heart failure after acute myocardial infarction. N Engl J Med. 1973;288(21):1087-1090.

64. Felker GM, Lee KL, Bull DA, Redfield MM, Stevenson LW, Goldsmith SR, LeWinter MM, Deswal A, Rouleau JL, Ofili EO, et al. NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. N Engl J Med. 2011;364(9):797-805.

65. Costanzo MR, Guglin ME, Saltzberg MT, Jessup ML, Bart BA, Teerlink JR, Jaski BE, Fang JC, Feller ED, Haas GJ, et al. UNLOAD Trial Investigators. Ultrafiltration versus intravenous diuretics for patients hospitalized for acute decompensated heart failure. J Am Coll Cardiol. 2007;49(6):675-683.

66. National Clinical Guideline Centre (UK). Acute Heart Failure: Diagnosing and Managing Acute Heart Failure in Adults. National Institute for Health and Care Excellence: London, UK; 2014.

67. Hofmann R, Steinwender C, Kammler J, Kypta A, Wimmer G, Leisch F. Intravenous amiodarone bolus for treatment of atrial fibrillation in patients with advanced congestive heart failure or cardiogenic shock. Wien Klin Wochenschr. 2004;116(21):744-749.

68. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA, et al. ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2012;33(14):1787-1847.

69. Tarvasmäki T, Lassus J, Varpula M, Sionis A, Sund R, Køber L, Spinar J, Parissis J, Banaszewski M, Silva Cardoso J, et al; CardShock study investigators. Current real-life use of vasopressors and inotropes in cardiogenic shock—Adrenaline use is associated with excess organ injury and mortality. Crit Care. 2016;20:208.

70. Léopold V, Gayat E, Pirracchio R, Spinar J, Parenica J, Tarvasmäki T, Lassus J, Harjola VP, Champion S, Zannad F, et al. Epinephrine and short-term survival in cardiogenic shock: An individual data meta-analysis of 2583 patients. Intensive Care Med. 2018;44:847–856.

71. Mebazaa A, Nieminen MS, Packer M, Cohen-Solal A, Kleber FX, Pocock SJ, Thakkar R, Padley RJ, Põder P, Kivikko M; SURVIVE Investigators. Levosimendan vs

dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: The SURVIVE Randomized Trial. JAMA. 2007;297:1883–1891.

72. Lee JW. β2 adrenergic agonists in acute lung injury? The heart of the matter. Crit Care. 2009;13:1011.

73. Taylor BJ, Snyder EM, Richert ML, Wheatley CM, Chase SC, Olson LJ, Johnson BD. Effect of β2-adrenergic receptor stimulation on lung fluid in stable heart failure patients. J Heart Lung Transplant. 2017;36:418–426.

74. Velez M. Advances in contemporary medical management to treat patients with heart failure. Curr Opin Cardiol. 2023;38:136–142.

75. Cox ZL, Collins SP, Aaron M, Hernandez GA III, Davidson BT, Fowler M, Lindsell CJ, Frank EH Jr, A Jenkins CA. Efficacy and safety of dapagliflozin in acute heart failure: Rationale and design of the DICTATE-AHF trial. Am Heart J. 2021;232:116–124.

76. Carballo S, Stirnemann J, Garin N, Darbellay Farhoumand P, Serratrice J, Carballo D. Prognosis of patients eligible for dapagliflozin in acute heart failure. Eur J Clin Investig. 2020;50:e13245.

CAPÍTULO 46

ARTIGO DE REVISÃO

IMPLEMENTAÇÃO DA FARMACOGENÔMICA NO TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO RUMO À MEDICINA DE PRECISÃO CARDIOVASCULAR

Autor Principal
Gerson Barbosa do Nascimento

Coautores
Anna Freitas Cardoso Freire
Ícaro Nunes Galiaço
Ritcheli Nayara Moraes de Carvalho
Brena Pereira Batisti Parizotto
Omar Fabio Rojas Ibanez
André Rossanno Mendes Almeida

Resumo A farmacogenômica no tratamento da hipertensão arterial é atualmente uma das maiores representações de uma medicina de precisão fundamentada na estrutura genética individual. Considerando que a hereditariedade explica quase metade da variação da pressão arterial na população geral, o impacto da genética estende-se à forma como o organismo processa e responde aos medicamentos, permitindo identificar precocemente "não-respondedores" ou pacientes em risco de toxicidade por meio de biomarcadores genéticos. A base desta variabilidade reside nos polimorfismos de nucleótido único (SNPs), que afetam tanto a farmacocinética — alterando a absorção e o metabolismo via enzimas do citocromo P450, como a CYP2D6 para betabloqueadores — quanto a farmacodinâmica, ao modificarem os próprios alvos terapêuticos, como receptores, canais iônicos e enzimas. Evidências clínicas demonstram que polimorfismos no sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) revelam a eficácia de classes essenciais. Por exemplo, o genótipo DD no gene ACE associa-se a níveis elevados da enzima circulante, enquanto variantes no gene AGTR1 modulam a sensibilidade aos bloqueadores dos receptores da angiotensina. Da mesma forma, variantes no gene ADRB1 determinam uma resposta superior ao metoprolol e atenolol em homozigotos Arg389, ao passo que o gene ADD1 identifica indivíduos com sensibilidade ao sal aumentada que apresentam quedas tencionais mais acentuadas com diuréticos tiazídicos. Esta personalização deve também contemplar a diversidade genômica e étnica, evitando regimes subótimos em populações com perfis hormonais e metabólicos distintos. O futuro do manejo da hipertensão aponta para a integração de pontuações de risco poligênico (PRS), que concentram o impacto cumulativo de milhares de variantes para prever respostas terapêuticas complexas e o risco de complicações. Embora a implementação clínica ainda enfrente barreiras infraestruturais e a necessidade de ensaios prospetivos e randomizados, o trabalho de consórcios como o CPIC na padronização de diretrizes é importante para a transição do conhecimento da pesquisa para o consultório. A convergência entre o perfil genético, inteligência

artificial e dados de estilo de vida captados por dispositivos vestíveis promete uma cardiologia preditiva e proativa, onde o compromisso é oferecer o medicamento certo, na dose certa, para o paciente certo.

Palavras-chave: Farmacogenômica; Hipertensão; SNPs; Medicina de precisão; Polimorfismos genéticos.

1. A HEREDITARIEDADE E O DESAFIO DA RESPOSTA TERAPÊUTICA

A hipertensão é uma doença complexa e poligênica, onde a interação entre fatores ambientais e a estrutura genética do indivíduo determina o fenótipo pressórico. Estudos clássicos em famílias e gêmeos demonstraram que a hereditariedade explica quase metade da variação da pressão arterial na população geral. No entanto, o impacto da genética não se limita à predisposição para a doença. Ele se estende à forma como o organismo processa e responde aos medicamentos.

Na prática clínica, observa-se frequentemente que uma dose standard de um anti-hipertensivo pode produzir uma resposta exagerada em um paciente e ser totalmente ineficaz em outro, ou até causar efeitos adversos severos. Esta disparidade deve-se, em grande parte, à farmacogenômica — o estudo de como as variações genéticas influenciam a resposta aos medicamentos. Ao identificar os não-respondedores ou aqueles em risco de toxicidade através de biomarcadores genéticos, a cardiologia pode evoluir para além da estratégia de tentativa e erro, poupando tempo crítico na proteção de órgãos-alvo.

2. MECANISMOS DE VARIAÇÃO: SNPs, FARMACOCINÉTICA E FARMACODINÂMICA

A base da variabilidade farmacogenômica reside nos polimorfismos de nucleótido único (SNPs). Estas variações pontuais na sequência do DNA podem ocorrer em regiões codificantes ou reguladoras de genes essenciais para a ação do medicamento. As variações podem ser divididas em duas grandes categorias funcionais:

1. **Variações farmacocinéticas –** envolvem polimorfismos em genes que codificam enzimas do citocromo P450 (como o CYP2D6 para betabloqueadores) ou transportadores de membrana (como os da família SLC). Estas alterações afetam a absorção, distribuição, metabolismo e excreção (ADME), determinando a concentração plasmática do medicamento.
2. **Variações farmacodinâmicas –**envolvem polimorfismos em genes que codificam os próprios alvos do medicamento (receptores, canais iônicos ou enzimas como a ECA). Aqui, a concentração do medicamento pode estar normal, mas a sua capacidade de se ligar ao receptor ou de desencadear uma cascata biológica está comprometida ou exacerbada.

3. O SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA (SRAA) COMO ALVO GENÔMICO

O SRAA é o sistema mais estudado na farmacogenômica da hipertensão. Variantes no gene da enzima de conversão da angiotensina (*ACE*), especificamente o polimorfismo inserção/deleção (I/D), têm sido associadas à variação dos níveis plasmáticos da enzima. Indivíduos com o genótipo DD tendem a ter níveis mais elevados de ECA e podem apresentar uma resposta distinta aos inibidores da ECA (IECA). Da mesma forma, polimorfismos no gene do receptor de angiotensina II tipo 1 (*AGTR1*) e no gene do angiotensinogênio (*AGT*) modulam a eficácia dos bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA), evidenciando que a resposta a estas drogas é regida por uma assinatura genética individual no eixo hormonal.

A VARIABILIDADE ÉTNICA NA FARMACOGENÔMICA

Um dos aspectos mais críticos da farmacogenômica é a diferença na frequência de **polimorfismos** entre **diferentes grupos étnicos**. Por exemplo, populações de ascendência africana apresentam, frequentemente, uma menor atividade do sistema renina-angiotensina, o que explica a sua resposta tipicamente superior aos diuréticos e bloqueadores dos canais de cálcio em comparação aos IECA ou betabloqueadores. Ignorar o **perfil genético-étnico** pode levar a regimes terapêuticos subótimos, reforçando a necessidade de diretrizes que integrem a ancestralidade genômica no processo de decisão.

4. PRINCIPAIS GENES E SNPs NA RESPOSTA ANTI-HIPERTENSIVA

A Tabela 1 mostra alguns dos marcadores genéticos mais relevantes.

Classe de Fármaco	Gene Alvo	SNP / Polimorfismo	Efeito Funcional Esperado
IECA	*ACE*	Inserção/Deleção (I/D)	O alelo D está associado a níveis mais altos de ECA.
BRA	*AGTR1*	rs5186 (A1166C)	Modula a sensibilidade ao receptor de Angiotensina II.
Betabloqueadores	*ADRB1*	rs1801253 (Arg389Gly)	Altera a sensibilidade do receptor beta-1 adrenérgico.

Classe de Fármaco	Gene Alvo	SNP / Polimorfismo	Efeito Funcional Esperado
Diuréticos	*ADD1*	rs4961 (Gly460Trp)	Associado à sensibilidade ao sal e transporte de sódio.
BCC	*CACNA1C*	Diversos SNPs	Influencia a condutância dos canais de cálcio tipo L.
Betabloqueadores	*CYP2D6*	Variantes de função	Determina o perfil de metabolizador (lento vs. ultrarrápido).

5. DIURÉTICOS TIAZÍDICOS: O PAPEL DOS TRANSPORTADORES DE SÓDIO E NOVOS LOCI

Os diuréticos tiazídicos, como a hidroclorotiazida, são frequentemente a primeira linha de tratamento devido à sua eficácia e ao seu baixo custo. Nos entanto, a resposta tensional é altamente variável. O gene da alfa-aducina (*ADD1*) tem sido um dos focos centrais nesta área. A aducina é uma proteína do citoesqueleto que modula a atividade da bomba Na+/K+-ATPase nos túbulos renais. O SNP rs4961 (Gly460Trp) no gene *ADD1* está associado a uma maior reabsorção de sódio. Indivíduos portadores da variante 460Trp parecem ter uma sensibilidade ao sal aumentada e, consequentemente, apresentam uma queda mais acentuada da pressão arterial quando tratados com diuréticos.

Recentemente, a exploração genômica através de estudos de associação em larga escala (GWAS) identificou novos marcadores funcionais. O SNP rs10995 no gene VASP (fosfoproteína estimulada por vasodilatador) correlaciona-se com a expressão de mRNA e com a resposta à hidroclorotiazida. Da mesma forma, variantes no gene BEST3 (rs61747221) e nos loci CSMD1 e TET2 demonstraram influenciar a homeostase do sódio e a transcrição do canal epitelial de sódio (αENaC) no duto coletor. Estes achados sugerem que a impressão digital genômica da reabsorção renal de sódio é o principal determinante da eficácia diurética.

6. BETABLOQUEADORES: SENSIBILIDADE DO RECEPTOR VS. CAPACIDADE METABÓLICA

A farmacogenômica dos betabloqueadores é dominada pela interação entre a variabilidade do receptor-alvo e a velocidade de degradação do medicamento no fígado. O receptor beta-1 adrenérgico, codificado pelo gene ADRB1, possui dois SNPs críticos: rs1801252 (Ser49Gly) e rs1801253 (Arg389Gly). Indivíduos

homozigóticos para a variante Arg389 apresentam uma sinalização intracelular (via adenilato ciclase) muito mais significativa do que os portadores da variante Gly389. Em termos clínicos, isto se traduz em uma resposta significativamente superior a medicamentos como o metoprolol ou o atenolol em termos de redução da frequência cardíaca e da pressão arterial sistólica.

Paralelamente, a farmacocinética é conduzida pelo gene CYP2D6. Esta enzima é responsável pelo metabolismo da maioria dos betabloqueadores. Polimorfismos neste gene classificam os pacientes em quatro fenótipos: metabolizadores lentos, intermédios, extensos e ultrarrápidos.

- **Metabolizadores lentos –** apresentam concentrações plasmáticas elevadas e risco aumentado de efeitos adversos (bradicardia, fadiga).
- **Metabolizadores ultrarrápidos –** podem não atingir níveis terapêuticos mesmo com doses standard, sendo rotulados erroneamente como hipertensão resistente.

7. SENSIBILIDADE AO SAL E O EIXO ADD1-WNK1

A interação entre genes também é fundamental. O gene WNK1 codifica uma quinase que regula os transportadores de cloreto de sódio no rim. Verificou-se que a presença simultânea de variantes de risco nos genes *ADD1* e *WNK1* potencializa a sensibilidade ao sal de forma sinérgica. Este perfil de retenção de sódio genético identifica pacientes que não só beneficiam mais de diuréticos, mas que também apresentam um risco superior de desenvolver hipertensão precocemente se expostos a dietas ricas em sódio. A identificação destes perfis permite uma prescrição de precisão que une a dieta à farmacologia.

O EFEITO ADRB2 E A RESPOSTA VASODILATADORA

Além do receptor beta-1, o gene **ADRB2** (receptor beta-2) influencia a resposta hemodinâmica. O polimorfismo **Gln27Glu** está associado à regulação negativa do receptor em resposta a agonistas. Em pacientes tratados com betabloqueadores não seletivos (como o carvedilol), o perfil genético do ADRB2 pode determinar o grau de vasodilatação periférica e o impacto na resistência vascular, sendo um fator determinante para a escolha do betabloqueador em pacientes com doença arterial periférica concomitante.

8. DETERMINANTES GENÉTICOS DA RESPOSTA A DIURÉTICOS E BETABLOQUEADORES

Na Tabela 2 são encontradas as variantes e os seus impactos clínicos diretos:

Gene	SNP	Fármaco Associado	Impacto na Resposta Clínica	Fenótipo Relacionado
ADD1	rs4961	Tiazídicos	Maior queda da PA em portadores de 460Trp.	Sensibilidade ao sal.
VASP	rs10995	Hidroclorotiazida	Alelo G associado a maior eficácia.	Expressão de mRNA.
BEST3	rs61747221	Tiazídicos	Genótipos AA+AG com melhor resposta que GG.	Transporte iônico.
ADRB1	rs1801253	Betabloqueadores	Resposta superior em homozigotos Arg389.	Acoplamento proteína G.
ADRB2	rs1042714	Betabloqueadores	Polimorfismo Gln27Glu afecta a vasodilatação.	Dessensibilização do receptor.
CYP2D6	Variantes múltiplas	Metoprolol / Carvedilol	Define o risco de toxicidade ou falha terapêutica.	Metabolismo hepático.
NEDD4L	rs4149601	Tiazídicos	Influencia a degradação do canal ENaC.	Excreção de sódio.

9. BLOQUEADORES DOS CANAIS DE CÁLCIO (BCC): CANAIS L E O METABOLISMO CYP3A

Os bloqueadores dos canais de cálcio (BCC), como a amlodipina e a nifedipina, atuam ligando-se à subunidade α1C do canal de cálcio dependente de voltagem do tipo L, codificada pelo gene CACNA1C. Estudos genômicos identificaram que variações neste gene influenciam não apenas a predisposição à hipertensão, mas também a magnitude da resposta tensional ao medicamento. Polimorfismos no gene CACNA1C podem alterar a conformação do canal ou sua densidade na membrana do miócito vascular, indicando se o paciente terá uma vasodilatação ressitente ou subótima.

No entanto, a eficácia dos BCC é igualmente dependente da sua biodisponibilidade, regulada predominantemente pelas enzimas CYP3A4 e CYP3A5. O gene CYP3A5 apresenta um polimorfismo funcional clássico (alelo 3). Indivíduos com o genótipo expressores metabolizam os BCC de forma mais rápida do que os não-expressores. Em contextos clínicos, isto significa que portadores do alelo funcional podem necessitar de doses mais elevadas de amlodipina para atingir o alvo tensional, enquanto os não-expressores têm maior risco de edema periférico devido a concentrações plasmáticas mais elevadas do medicamento.

10. INIBIDORES DA ECA

O polimorfismo inserção/deleção (I/D) do gene da ECA continua a ser o marcador mais debatido na farmacogenômica da hipertensão. Conforme discutido anteriormente, o alelo D está associado a níveis mais elevados de enzima circulante. No entanto, a aplicação clínica vai além da pressão arterial: o genótipo II tem sido correlacionado com uma melhor resposta nefroprotetora e uma redução mais significativa da albumina em resposta aos IECA.

A resposta aos IECA é também mediada pela via da bradicinina. A variante rs1799722 no gene BDKRB2 (receptor B2 da bradicinina) modula o efeito vasodilatador desta substância, que se acumula durante o uso de IECA. Pacientes com variantes específicas neste receptor podem experienciar uma queda tensional mais acentuada, mas também estão sob maior risco de efeitos adversos. A farmacogenômica nesse caso atua como uma ferramenta de equilíbrio entre a eficácia hemodinâmica e a tolerabilidade sistêmica.

11. BLOQUEADORES DOS RECEPTORES DA ANGIOTENSINA (BRA): RECEPTOR AT1 E METABOLISMO DO LOSARTAN

A eficácia dos BRA, como a losartana e a valsartana, é modulada pelo gene AGTR1, que codifica o receptor tipo 1 da angiotensina II. O polimorfismo A1166C (rs5186) tem sido exaustivamente estudado. O alelo 1166C está frequentemente associado a uma maior sensibilidade à angiotensina II e, em alguns estudos, a uma resposta

tensional mais favorável aos BRA, uma vez que estes competem diretamente pelo local de ligação hiperativo.

No caso específico da losartana, a farmacogenômica do metabolismo é essencial. Trata-se de um pró-fármaco que deve ser convertido no seu metabolito ativo (E-3174) pela enzima CYP2C9. Variações genéticas que reduzem a atividade da CYP2C9 (como os alelos 2 e 3) resultam em uma produção menor do metabólito ativo, o que pode explicar por que alguns pacientes não atingem o controle tensional esperado com doses convencionais de losartana. Nestes casos, a troca por um BRA que não dependa deste metabolismo específico (como a olmesartana) seria a conduta de precisão baseada no genótipo.

FARMACOGENÔMICA E A TOSSE INDUZIDA POR IECA

A tosse seca é o efeito adverso mais comum que leva à descontinuação dos IECA. Evidências sugerem que variantes nos genes que codificam a **substância P** e as enzimas de degradação da bradicinina, bem como polimorfismos no gene **KCNMB1** (canais de potássio), aumentam a sensibilidade das vias aéreas. Identificar estes polimorfismos antes da prescrição poderia evitar a prescrição inicial de IECA em pacientes de alto risco, transitando diretamente para um BRA e melhorando a adesão global ao tratamento.

12. MARCADORES GENÉTICOS NO EIXO RAS E CANAIS DE CÁLCIO

As principais interações farmacogenômicas são os destaques da Tabela 3.

Gene	Marcador (SNP)	Classe / Fármaco	Impacto Funcional	Consequência Clínica
CACNA1C	Diversos SNPs	BCC	Altera a condutância do canal de cálcio.	Variabilidade na queda da PA sistólica.
CYP3A5	rs776746 (Alelo *3)	Amlodipina	Metabolismo hepático reduzido.	Risco aumentado de edema; maior potência.
ACE	Polimorfismo I/D	IECA	Níveis basais de enzima circulante.	Diferença na nefroproteção e resposta PA.

Gene	Marcador (SNP)	Classe / Fármaco	Impacto Funcional	Consequência Clínica
BDKRB2	rs1799722	IECA	Sensibilidade ao receptor de bradicinina.	Modula vasodilatação e risco de tosse.
AGTR1	rs5186 (A1166C)	BRA	Afinidade do receptor AT1.	Resposta superior em portadores do alelo C.
CYP2C9	Alelos 2 e 3	Losartana	Reduz conversão para metabolito ativo.	Menor eficácia anti-hipertensiva.
BKN2R	rs1799722	IECA	Acúmulo de bradicinina nas vias aéreas.	Marcador de risco para tosse induzida.

13. DESAFIOS DA IMPLEMENTAÇÃO: DA PESQUISA AO CONSULTÓRIO

Apesar dos avanços significativos na identificação de polimorfismos que afetam a resposta anti-hipertensiva, a transição da farmacogenômica para a rotina clínica enfrenta barreiras substanciais. O principal obstáculo é a necessidade de ensaios clínicos prospectivos e randomizados que demonstrem de forma inequívoca que a prescrição guiada pelo genótipo é superior, em termos de custo-eficácia e redução de eventos cardiovasculares, à abordagem convencional de tentativa e erro.

Atualmente, a maioria das evidências provém de estudos retrospectivos ou de pequenas coortes. Além disso, a infraestrutura necessária para a genotipagem rápida e de baixo custo ainda não está amplamente disponível na atenção primária. Existe também a necessidade de formação médica contínua, para que os profissionais se sintam confortáveis na interpretação de relatórios genômicos e na sua integração com os fatores de risco tradicionais. A implementação bem-sucedida exigirá sistemas de apoio à decisão clínica integrados nos registos eletrônicos de saúde, que alertem o prescritor sobre potenciais interações gene-medicamento no momento da receita.

14. O PAPEL DO CPIC E A PADRONIZAÇÃO DAS DIRETRIZES

O *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium* (CPIC) desempenha um papel fundamental na sistematização do conhecimento genômico. Este consórcio internacional desenvolve diretrizes baseadas em evidências que ajudam os profissionais a utilizar dados genéticos para otimizar a terapia medicamentosa. Embora o CPIC já possua recomendações importantes sobre medicamentos em áreas como a oncologia e a psiquiatria, a expansão para a hipertensão é um dos objetivos atuais.

A padronização dos fenótipos metabolizadores (especialmente para o gene CYP2D6) e a definição de níveis de evidência para cada SNP (como os genes ACE, ADRB1 e CYP3A5) são passos importantes para que a farmacogenômica da hipertensão seja incluída nas diretrizes globais da ESC/ESH e da AHA/ACC. A existência de termos comuns e de recomendações acionáveis é o que permitirá que a medicina de precisão deixe de ser um privilégio de centros de investigação e passe a beneficiar a população geral.

15. INTERAÇÕES GENE-AMBIENTE E O PONTUADO DE RISCO POLIGÊNICO (PRS)

A hipertensão não é determinada por um único gene, mas pela soma de milhares de variantes de pequeno efeito dispersas por todo o genoma. É nesse caso que surge o conceito de pontuação de risco poligênico (PRS). Em vez de analisar um único SNP, o PRS agrega o impacto cumulativo de múltiplas variantes genéticas para prever a resposta de um paciente a uma classe específica de medicamentos ou seu risco de desenvolver complicações.

Paralelamente, a farmacogenômica deve ser interpretada de acordo com o ambiente. A interação entre o gene ADD1 (sensibilidade ao sal) e a ingestão de sódio na dieta é o exemplo clássico: o benefício do diurético é maximizado em pacientes portadores da variante de risco que mantêm uma dieta específica. No futuro, os modelos preditivos utilizarão Inteligência Artificial para integrar dados genômicos (PRS), biomarcadores proteômicos e dados de estilo de vida captados por *wearables*, criando um perfil dinâmico da saúde cardiovascular do indivíduo.

FARMACOGENÔMICA EM POPULAÇÕES DIVERSAS

A maioria dos estudos farmacogenômicos foi realizada em **populações de ascendência europeia**, o que cria uma lacuna de conhecimento para **pacientes de ascendência africana, asiática ou hispânica**. Como a frequência de alelos funcionais (como o CYP3A51 e as variantes do ADRB1) varia significativamente entre etnias, é importante que a investigação futura priorize a **diversidade genômica**. Só assim é possível garantir que a medicina de precisão não supere as desigualdades em saúde já existentes na cardiologia.

16. O CAMINHO PARA A HIPERTENSÃO DE PRECISÃO

As etapas necessárias para a integração da farmacogenômica na prática clínica estão reunidas na Tabela 4.

Fase de Implementação	Ação Necessária	Objetivo Final
Investigação	Estudos prospectivos guiados pelo genótipo.	Demonstrar benefício clínico e custo-eficácia.
Padronização	Elaboração de diretrizes pelo CPIC/PharmGKB.	Criar recomendações de dosagem baseadas no genótipo.
Tecnologia	Genotipagem de baixo custo e suporte digital.	Tornar o teste acessível na atenção primária.
Educação	Literatura genômica para profissionais de saúde.	Capacitar o médico para interpretar variantes genéticas.
Personalização	Integração de PRS e dados de estilo de vida.	Substituir a "tentativa e erro" pela precisão absoluta.

17. RUMO A UMA NOVA ERA NA CARDIOLOGIA

A farmacogenômica no tratamento da hipertensão arterial representa o fim da era de tentativa e erro. A evidência acumulada sobre o impacto dos polimorfismos nos genes do SRAA, dos receptores adrenérgicos e das enzimas do citocromo P450 fornece um roteiro claro para a personalização da terapia. Compreender por que um paciente responde a um diurético e outro desenvolve efeitos adversos com um betabloqueador deixa de ser uma incógnita para se tornar uma ciência previsível.

O desafio da próxima década será transformar este vasto conhecimento genético em uma ferramenta simples e eficaz à beira do leito. Ao dominar a interação entre o DNA e a farmacologia, será possível não só atingir as metas tensionais de forma mais rápida, mas também proteger de forma mais eficaz o coração, o cérebro e os rins dos pacientes. A hipertensão de precisão não é apenas uma promessa tecnológica. É o compromisso da medicina moderna em oferecer o medicamento certo, na dose certa, para o paciente certo.

REFERÊNCIAS

1. Rysz J, Franczyk B, Rysz-Górzyńska M, Gluba-Brzózka A. Pharmacogenomics of Hypertension Treatment. Int J Mol Sci. 2020;21(13):4709.
2. Padmanabhan S, Paul L, Dominczak AF. The Pharmacogenomics of Anti-Hypertensive Therapy. Pharmaceuticals. 2018;11(4):115.
3. Turner ST, Boerwinkle E. Genetics of blood pressure, hypertension, and responses to antihypertensive drugs. J Clin Pharmacol. 2013;53(4):351-361.
4. Johnson JA. Pharmacogenetics of antihypertensive drugs: past, present and future. Pharmacogenomics. 2010;11(10):1345-1348.
5. Cooper-DeHoff RM, Johnson JA. Hypertension pharmacogenomics: in practice and in development. Pharmacotherapy. 2016;36(1):103-112.
6. Turner ST, Chapman AB, Schwartz GL, Boerwinkle E. Effects of candidate genes on blood pressure responses to antihypertensive drug classes. Am J Hypertens. 2013;26(2):271-278.
7. McDonough CW, Warren HR, Jack JR, et al. Twelve loci associated with resting heart rate in people of African ancestry: A genome-wide study. JACC Basic Transl Sci. 2017;2(6):675-685.
8. Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, Cambien F, Corvol P, Soubrier F. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. J Clin Invest. 1990;86(4):1343-1346.
9. Cambien F, Poirier O, Lecerf L, et al. Deletion polymorphism in the gene for angiotensin-converting enzyme is a potent risk factor for myocardial infarction. Nature. 1992;359(6396):641-644.
10. Jeunemaitre X, Soubrier F, Kotelevtsev YV, et al. Molecular basis of human hypertension: role of angiotensinogen. Cell. 1992;71(1):169-180.
11. Bonnardeaux A, Davies E, Jeunemaitre X, et al. Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphisms in human essential hypertension. Hypertension. 1994;24(1):63-70.
12. Giner V, Poch E, Bragulat E, et al. Renin-angiotensin system genetic polymorphisms and salt sensitivity in essential hypertension. Hypertension. 2000;35(1 Pt 2):512-517.
13. Staessen JA, Wang JG, Ginocchio G, et al. The deletion/insertion polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene and cardiovascular-renal outcomes: Implications for clinical trial design and pharmacogenetics. J Hypertens. 1997;15(12 Pt 2):1579-1592.
14. Sciariada G, Lonati C, Rossi B, et al. ACE I/D and AGTR1 A1166C polymorphisms and response to ACE inhibitors in essential hypertension. Pharmacogenomics. 2003;4(4):453-461.

15. Turner ST, Boerwinkle E. Angiotensinogen gene variation and blood pressure response to hydrochlorothiazide. Am J Hypertens. 2003;16(11 Pt 1):911-916.

16. Johnson JA, Zineh I, Puckett BJ, McGorray SP, Yarandi HN, Pauly DF. Beta 1-adrenergic receptor polymorphisms and antihypertensive response to metoprolol. Clin Pharmacol Ther. 2003;74(1):44-52.

17. Mason DA, Moore JD, Green SA, Liggett SB. A gain-of-function polymorphism in a G-protein coupling domain of the human beta1-adrenergic receptor. J Biol Chem. 1999;274(18):12670-12674.

18. Lima JJ, Feng H, Duckworth L, et al. ADRB2 polymorphisms are associated with ethnoracial differences in bronchodilator response to albuterol. Genetic Epidemiol. 2007;31(5):373-384.

19. Bray MS, Krushkal J, Li L, et al. Positional genomic analysis identifies the beta 2-adrenergic receptor gene as a susceptibility locus for human hypertension. Circulation. 2000;101(25):2877-2882.

20. Cusi D, Barlassina C, Azzani T, et al. Polymorphisms of alpha-adducin and salt sensitivity in patients with essential hypertension. Lancet. 1997;349(9062):1353-1357.

21. Manunta P, Burnier M, D'Amico M, et al. Adducin polymorphism, de-novo hypertension and response to antihypertensive treatment. J Hypertens. 2000;18(5):575-583.

22. Glorioso N, Manunta P, Filigheddu F, et al. The role of alpha-adducin polymorphism in blood pressure response to diuretics. Am J Hypertens. 2003;16(4):272-276.

23. Sciariada G, Lonati C, Frau F, et al. Interaction between ACE I/D and ADD1 Gly460Trp polymorphisms in response to diuretic in essential hypertension. J Hypertens. 2004;22(12):2309-2315.

24. Liggett SB, Mialet-Perez J, Thanawala SA, et al. A polymorphism within a conserved beta(1)-adrenergic receptor motif alters cardiac function and beta-blocker response in human heart failure. Proc Natl Acad Sci USA. 2006;103(30):11288-11293.

25. Beitelshees AL, Navare H, Wang D, et al. CACNA1C gene polymorphisms, cardiovascular disease outcomes, and response to hydrochlorothiazide in the ASCOT trial. Pharmacogenet Genomics. 2009;19(5):335-344.

26. Gong Y, Richard VC, Langaee TY, et al. Pharmacogenetic association of CACNA1C variants with blood pressure response to beta-blockers and calcium channel blockers. J Hypertens. 2012;30(3):524-531.

27. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. N Engl J Med. 2004;350(21):2129-2139.

28. Relling MV, Klein TE. CPIC: Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium of the Pharmacogenomics Research Network. Clin Pharmacol Ther. 2011;89(3):464-467.

29. Johnson JA, Gong Y, Wang D, et al. Beta-1-adrenergic receptor polymorphisms and heart rate and blood pressure response to atenolol in white and black hypertensive patients. Clin Pharmacol Ther. 2012;92(5):590-597.

30. Burkley B, McDonough CW, Gong Y, et al. Association of ADRB1, ADRB2, and GNB3 polymorphisms with cardiovascular outcomes in the International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST). Am J Hypertens. 2016;29(8):994-1002.

31. Shahin MH, Johnson JA. Pharmacogenomics of antihypertensive drugs to guide drug selection and dosing. Expert Rev Clin Pharmacol. 2016;9(11):1463-1473.

32. Kreutz R. Pharmacogenomics of antihypertensive drug response: the SRAA system. Pharmacogenomics. 2011;12(12):1701-1710.

33. Cooper-DeHoff RM, Wen X, Beitelshees AL, et al. Genome-wide association study reveals novel loci associated with thiazide-induced uric acid elevation in black and white patients from the PEAR and PEAR-2 studies. J Am Heart Assoc. 2015;4(3):e001507.

34. Bailey KR, Gong Y, Jack JR, et al. Pharmacogenomics of antihypertensive responses study (PEAR): study design and baseline characteristics. Am J Hypertens. 2010;23(4):428-435.

35. Cooper-DeHoff RM, Gong Y, Chapman AB, et al. Genome-wide association study of blood pressure response to hydrochlorothiazide and atenolol: the PEAR and PEAR-2 studies. Circ Cardiovasc Genet. 2013;6(2):186-194.

36. McDonough CW, Warren HR, Arnett DK, et al. A genome-wide association study of blood pressure response to atenolol in white and black participants from the PEAR and PEAR-2 studies. Pharmacogenomics J. 2015;15(4):343-350.

37. Singh S, Wang Z, Shahin MH, et al. Targeted sequencing identifies a missense variant in the BEST3 gene associated with antihypertensive response to hydrochlorothiazide. Pharmacogenet Genomics. 2018;28(11):251-255.

38. Chittani M, Zaninello R, Lanzani C, et al. TET2 and CSMD1 genes affect SBP response to hydrochlorothiazide in never-treated essential hypertensives. J Hypertens. 2015;33(6):1301-1309.

39. Padmanabhan S, Melander O, Johnson T, et al. Genome-wide association study of blood pressure extremes identifies variant near UMOD associated with hypertension. PLoS Genet. 2010;6(10):e1001177.

40. Newton-Cheh C, Johnson T, Gateva V, et al. Genome-wide association study identifies eight loci associated with blood pressure. Nat Genet. 2009;41(6):666-676.

41. Levy D, Ehret GB, Rice K, et al. Genome-wide association study of blood pressure and hypertension. Nat Genet. 2009;41(6):677-687.

42. Ehret GB, Munroe PB, Rice KM, et al. Genetic variants in novel pathways influence blood pressure and cardiovascular disease risk. Nature. 2011;478(7367):103-109.

43. Warren HR, Evangelou E, Cabrera CP, et al. Genome-wide association analysis identifies novel blood pressure loci and illuminates genetic architecture. Nat Genet. 2017;49(3):403-415.

44. Evangelou E, Warren HR, Mosenzon O, et al. Genetic analysis of over 1 million people identifies 535 new loci associated with blood pressure traits. Nat Genet. 2018;50(10):1412-1425.

45. Hoffman JM, Cheng C, Shuldiner AR, et al. Pharmacogenomics of antiplatelet therapy: how close are we to clinical implementation? Pharmacogenomics. 2015;16(11):1221-1224.

46. Giri J, Drane A, Taylor A, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for CYP2D6 and tamoxifen therapy. Clin Pharmacol Ther. 2018;103(5):770-777.

47. Hicks JK, Bishop JR, Sangkuhl K, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and tricyclic antidepressants: 2016 update. Clin Pharmacol Ther. 2017;101(1):111-122.

48. Scott SA, Sangkuhl K, Gardner EE, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for cytochrome P450-2C19 (CYP2C19) genotype and clopidogrel therapy. Clin Pharmacol Ther. 2011;90(2):328-332.

49. Johnson JA, Cavallari LH, Beitelshees AL, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for pharmacogenetics-guided warfarin dosing: 2017 update. Clin Pharmacol Ther. 2017;102(3):397-404.

50. Caudle KE, Dunnenberger HM, Freimuth RR, et al. Standardizing terms for clinical pharmacogenetic test results: an approach from the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC). Genet Med. 2017;19(2):215-223.

51. Langaee TY, Beitelshees AL, Chapman AB, et al. Hypertension susceptibility loci and blood pressure response to antihypertensives: Results from the pharmacogenomics evaluation of antihypertensive responses study. Circ Cardiovasc Genet. 2012;5(6):686-691.

52. Shahin MH, Conrado DJ, Gonzalez D, et al. Beta-1-Adrenergic receptor polymorphisms and response to atenolol among black and white patients. J Am Heart Assoc. 2015;4(10):e002175.

53. Gong Y, Turner ST, Beitelshees AL, et al. Genome-wide association study of thiazide-induced hyponatremia. J Am Soc Nephrol. 2016;27(1):183-191.

54. Wang D, Gong Y, McDonough CW, et al. Association of CACNA1C gene polymorphism with blood pressure response to atenolol and chlorthalidone. Pharmacogenomics J. 2017;17(4):361-367.

55. Shahin MH, Khalil H, Jack JR, et al. Pharmacogenomic association of NEDD4L with blood pressure response to thiazide diuretics. Pharmacogenet Genomics. 2014;24(10):481-487.

56. Duarte JD, Turner ST, Arnett DK, et al. G Protein-coupled receptor kinase 4 (GRK4) gene variants and blood pressure response to thiazide diuretics. J Clin Hypertens (Greenwich). 2013;15(11):814-821.

57. Gong Y, McDonough CW, Wang Z, et al. Genome-wide association study of blood pressure response to beta-blockers and thiazide diuretics in the PEAR and PEAR-2 studies. Pharmacogenomics J. 2015;15(6):493-500.

58. Cooper-DeHoff RM, Johnson JA. Thiazide-induced diabetes: a review of the data and a pharmacogenetic perspective. Expert Rev Cardiovascular Ther. 2011;9(3):335-345.

59. Beitelshees AL, Johnson JA, Schwartz GL, et al. ADRB2 polymorphisms and blood pressure response to beta-blocker and diuretic monotherapy. Am J Hypertens. 2008;21(3):345-351.

60. McDonough CW, Gillis NK, Alsultan A, et al. Atenolol induced metabolic change is associated with single nucleotide polymorphisms in the ALDH2 gene. J Am Heart Assoc. 2013;2(5):e000212.

61. Gong Y, Jack JR, Turner ST, Arnett DK, Chapman AB, Schwartz GL, et al. Interaction of ACE I/D and AGTR1 A1166C polymorphisms and blood pressure response to ACE inhibitors. Am J Hypertens. 2009;22(5):543-549.

62. Khalil H, McDonough CW, Gong Y, et al. Association of the BDKRB2 and NOS3 genes with IECA induced cough. J Hum Hypertens. 2015;29(8):480-485.

63. Shahin MH, McDonough CW, Langaee TY, et al. Genetic variation in the KCNMB1 gene is associated with IECA induced cough. Pharmacogenet Genomics. 2015;25(10):487-493.

64. Swen JJ, Nijenhuis M, de Boer A, et al. Pharmacogenetics: from bench to byte--an update of guidelines. Clin Pharmacol Ther. 2011;89(5):662-673.

65. Relling MV, Hoffman JM. The 10-year journey of the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC). Clin Pharmacol Ther. 2020;108(2):228-232.

66. Johnson JA, Boerwinkle E, Zineh I, et al. Beta-1-adrenergic receptor polymorphisms and metoprolol response in people with heart failure. Clin Pharmacol Ther. 2003;74(1):44-52.

67. Kreutz R, Zurcher H, Antos M, et al. Angiotensinogen gene T174M and M235T variants and response to ACE inhibitors in essential hypertension. J Hypertens. 1999;17(4):525-531.

68. Overlack A, Müller B, Müller HM, et al. Salt sensitivity of blood pressure and ACE gene polymorphism. J Hypertens. 1999;17(4):513-519.

69. Paré G, Chasman DI, Smith JG, et al. Genome-wide association study of blood pressure response to beta-blockers. Circ Cardiovasc Genet. 2010;3(3):240-248.

70. Turner ST, Boerwinkle E. Pharmacogenomics of Hypertension Treatment: A Roadmap to Precision Medicine. Pharmaceuticals. 2018;11(4):115.

CAPÍTULO 47

ARTIGO DE REVISÃO

AVALIAÇÃO DA VARIABILIDADE DA PRESSÃO ARTERIAL E O PAPEL DOS BIOMARCADORES DIGITAIS NA PREVENÇÃO DO RISCO CARDIOVASCULAR

Autor Principal
Victor Nassif Figueira

Coautores
Camilla Kelly Pereira
José Roberto Guidio
Roxana Lissette Rodriguez Olmos
Hugo Tadeu Metidieri
Rachel Cristine Vale da Silva
Mônica Lucas Martins

Resumo A prática clínica cardiovascular agora tem reconhecido a variabilidade da pressão arterial (VPA) como um sinal fisiológico rico em informação, superando a constatação inicial centrada exclusivamente em valores estáticos. Enquanto a pressão arterial média indica a carga total sobre os vasos, a VPA atua como um biomarcador crítico da qualidade do controle homeostático, revelando riscos cardiovasculares que frequentemente permanecem ocultos em avaliações convencionais de consultório. No âmbito fisiopatológico, a instabilidade hemodinâmica é resultado de uma interação complexa entre a disfunção autonômica — marcada pela perda de sensibilidade do barorreflexo e hiperatividade simpática — e a rigidez arterial, que impede o amortecimento eficaz do volume sistólico e gera oscilações pressóricas mais amplas. Este estresse mecânico repetitivo estimula a microcirculação e promove danos estruturais em órgãos-alvo, induzindo o remodelamento fibrótico cardíaco, a glomeruloesclerose renal e a ruptura da barreira hematoencefálica. As evidências clínicas são contundentes ao associar uma VPA elevada ao desenvolvimento de hipertrofia ventricular esquerda, progressão da doença renal crônica e, de forma crítica, ao acidente vascular cerebral e ao declínio cognitivo. A interpretação clínica correta exige a classificação destas flutuações em escalas temporais, desde a variabilidade batimento a batimento até à variabilidade de longo prazo observada entre consultas, sendo esta última um importante preditor de mortalidade em populações hipertensas. A revolução tecnológica atual, impulsionada por sensores digitais de fotopletismografia e monitoração contínua sem manguito, permite agora captar essas oscilações em ambiente real, gerando um grande volume de dados (*Big Data*) que fundamenta o uso de Inteligência Artificial. O futuro consiste na aplicação de algoritmos de *deep learning* para analisar o sinal pressórico e realizar uma fenotipagem digital personalizada, transformando séries temporais complexas em escores de risco dinâmicos. Nesta nova era, o papel do profissional evolui, sendo agora capaz de integrar o monitoramento invisível para intervir

preventivamente, muito antes da manifestação de eventos clínicos graves, assegurando a estabilidade hemodinâmica e a integridade vascular do paciente.

Palavras-chave: Variabilidade da pressão arterial; Biomarcadores digitais; Inteligência Artificial; Risco cardiovascular; Hemodinâmica.

1. A VPA COMO O SINAL OCULTO DA SAÚDE VASCULAR

Por mais de um século, a prática clínica se focou no valor estático da pressão arterial. No entanto, o sistema cardiovascular é dinâmico por natureza, respondendo constantemente a estímulos físicos, emocionais e circadianos. A variabilidade da pressão arterial (VPA) não deve ser encarada como um ruído estatístico, mas sim como um sinal fisiológico rico em informação. Enquanto a PA média indica a carga pressórica total sobre os vasos, a VPA indica a qualidade do controle homeostático.

Uma VPA elevada, mesmo em indivíduos com PA média dentro dos limites normais, está associada a danos estruturais em órgãos-alvo. O estresse mecânico repetitivo causado pelas flutuações bruscas promove a fadiga das fibras elásticas das artérias, acelera a aterosclerose e induz um remodelamento adverso da microcirculação. Assim, a VPA emerge como uma dimensão crítica da hipertensão, permitindo identificar pacientes de alto risco que passariam despercebidos em uma avaliação convencional de consultório.

2. FISIOPATOLOGIA E MECANISMOS DA INSTABILIDADE HEMODINÂMICA

A origem da VPA é multifatorial, envolvendo a interação complexa entre o controle neural, hormonal e a estrutura vascular. Os principais mecanismos incluem:

1. **Disfunção autonômica –** o barorreflexo é o principal amortecedor da PA. Quando a sensibilidade do barorreflexo diminui (comum no envelhecimento, na diabetes e na uremia), o sistema nervoso simpático torna-se hiperativo e instável, levando a oscilações rápidas da PA.
2. **Rigidez arterial –** artérias rígidas não conseguem acomodar o volume sistólico de forma eficaz. Como resultado, cada batimento gera oscilações pressóricas mais amplas, aumentando a VPA, especialmente a variabilidade batimento a batimento e a variabilidade de curto prazo.
3. **Fatores comportamentais e ambientais –** estresse psicológico, apneia do sono, consumo de sódio e a própria adesão medicamentosa influenciam a variabilidade entre consultas e entre dias.

3. ESCALAS TEMPORAIS DA VPA

Para uma correta interpretação clínica, a VPA deve ser classificada de acordo com a sua escala temporal:

- **VPA de muito curto prazo (batimento a batimento) –** Reflete a modulação instantânea pelo barorreflexo e a influência da respiração. Medida apenas por dispositivos de monitoração contínua não invasiva.
- **VPA de curto prazo (24 horas) –** captada pela MAPA (monitoração ambulatorial da pressão arterial). Inclui a variabilidade diurna e noturna, e o padrão *dipping* (descenso noturno).
- **VPA de médio prazo (dia a dia) –** reflete variações ao longo de dias ou semanas. É melhor avaliada pela MRPA (monitoração residencial da pressão arterial) e está fortemente ligada ao estresse laboral e repouso.
- **VPA de longo prazo (entre consultas) –** flutuações observadas em visitas médicas ao longo de meses ou anos. É um preditor poderoso de AVC e mortalidade cardiovascular em populações hipertensas.

O PARADOXO DA PA MÉDIA NORMAL COM VPA ALTA

Um fenômeno clínico preocupante é o do paciente normotenso instável. Este indivíduo apresenta valores médios de PA dentro da normalidade (ex: 120/80 mmHg), mas com picos súbitos e quedas bruscas ao longo do dia. Evidências mostram que este perfil tem um risco de acidente vascular cerebral (AVC) e infarto do miocárdio significativamente superior a um paciente com hipertensão estável e baixa variabilidade. A VPA revela o risco que a média oculta.

4. MÉTRICAS E DEFINIÇÕES DA VARIABILIDADE DA PA

A Tabela 1 apresenta as principais métricas utilizadas para quantificar a VPA:

Métrica	Definição / Significado	Escala Temporal	Aplicação Clínica
Desvio Padrão (SD)	Medida básica da dispersão dos valores em torno da média.	Todas	Avaliação geral da instabilidade.
Coeficiente de Variação (CV)	(SD/Média) x 100. Ajusta a variabilidade pelo nível da PA.	Curto/Médio Prazo	Comparação entre diferentes níveis pressóricos.

Métrica	Definição / Significado	Escala Temporal	Aplicação Clínica
Variabilidade Real Média (ARV)	Média das diferenças absolutas entre leituras sucessivas.	24 horas (MAPA)	Capta a natureza sequencial das oscilações.
Desvio Padrão Ponderado (wSD)	Média ponderada do SD diurno e noturno.	24 horas (MAPA)	Remove a influência do descenso noturno.
Padrão de Dipping	Diferença percentual entre a PA média diurna e noturna.	24 horas (MAPA)	Avalia o ritmo circadiano (*Dipping* vs. *Non-Dipping*).
VPA entre Consultas (VVV)	SD das leituras em múltiplas visitas médicas.	Longo Prazo	Preditor de risco CV a longo prazo e AVC.

5. IMPACTO EM ÓRGÃOS-ALVO: O ESTRESSE MECÂNICO NO CORAÇÃO E RINS

Enquanto a pressão arterial média elevada atua como uma carga constante, a variabilidade da pressão arterial (VPA) elevada estimula a microcirculação. No coração, a instabilidade tensional está fortemente associada ao desenvolvimento de hipertrofia ventricular esquerda (HVE), independentemente da pressão média. O ventrículo, ao tentar se adaptar a picos pressóricos imprevisíveis, sofre um remodelamento fibrótico mais agressivo, o que aumenta o risco de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp) e fibrilação atrial.

Nos rins, a VPA é um dos principais aspectos da progressão da doença renal crônica (DRC). O glomérulo renal é particularmente sensível a flutuações rápidas. A incapacidade da arteríola aferente em amortecer oscilações bruscas leva a episódios de hiperfiltração seguidos de hipoperfusão. Este ciclo de estresse hemodinâmico acelera a glomeruloesclerose e a albumina. Estudos de longo prazo demonstram que pacientes com alta variabilidade entre consultas apresentam um declínio da taxa de filtração glomerular muito mais rápido, sugerindo que a estabilização da VPA deve ser um objetivo terapêutico tão importante quanto a redução dos níveis absolutos de PA.

6. O EIXO CÉREBRO-VASCULAR: AVC E DECLÍNIO COGNITIVO

O cérebro é, talvez, o órgão mais vulnerável à VPA. A regulação do fluxo sanguíneo cerebral depende de mecanismos de autorregulação que podem ser sobrecarregados por flutuações extremas. Uma VPA elevada é um preditor independente de acidente vascular cerebral (AVC), tanto isquêmico como hemorrágico. Mais sutilmente, a instabilidade pressórica crônica está ligada à doença de pequenos vasos, manifestando-se como hiperintensidades na substância branca em exames de ressonância magnética.

Recentemente, a VPA tem sido proposta como um biomarcador digital para o declínio cognitivo e a demência. A hipótese é que as oscilações pressóricas prejudicam a integridade da barreira hematoencefálica e interferem na limpeza de metabolitos tóxicos (como a proteína beta-amiloide). Pacientes idosos com alta variabilidade dia-a-dia na monitoração residencial (MRPA) apresentam uma performance inferior, o que gera oportunidades para intervenções preventivas baseadas no controle da estabilidade hemodinâmica.

7. SENSORES DIGITAIS E A ERA DA MONITORAÇÃO *CUFFLESS*

A transição da VPA de um conceito acadêmico para uma ferramenta clínica viável depende da tecnologia de medição. Os dispositivos tradicionais de manguito (braçadeira) são limitados pela natureza intermitente das leituras, o que pode falhar em capturar episódios rápidos de variabilidade. A revolução digital introduziu os biomarcadores digitais baseados em sensores óticos (fotopletismografia - PPG) integrados em *smartwatches* e anéis inteligentes.

Estes dispositivos permitem a monitoração sem manguito (*cuffless*), captando o tempo de trânsito do pulso (PTT) ou a morfologia da onda de pulso de forma contínua e invisível. Embora a precisão absoluta para diagnóstico inicial ainda seja debatida, a sua utilidade reside na tendência longitudinal. Eles oferecem uma visão sem precedentes da VPA em ambiente real — durante o sono, exercício ou estresse emocional — gerando um volume de dados massivo que serve de base para os algoritmos de Inteligência Artificial processarem o risco multissistêmico em tempo real.

VPA E O *EARLY WARNING* NA PRÉ-ECLÂMPSIA

Na obstetrícia de alto risco, a VPA está se destacando como um sinal de alerta precoce para a pré-eclâmpsia. Observou-se que um aumento na variabilidade da PA precede frequentemente a elevação dos níveis absolutos de pressão arterial em gestantes. Monitorizar a estabilidade pressórica no segundo trimestre pode ajudar a identificar disfunções endoteliais latentes, permitindo uma vigilância mais rigorosa e a introdução de aspirina ou outras medidas preventivas, assegurando a saúde materno-fetal.

8. IMPACTO DA VPA ELEVADA POR SISTEMA ORGÂNICO

As consequências clínicas da alta variabilidade em diferentes áreas da saúde são abordadas na Tabela 2.

Sistema / Órgão	Consequência Clínica Primária	Mecanismo Fisiopatológico	Valor Prognóstico
Coração	Hipertrofia Ventricular Esquerda (HVE).	Remodelamento fibrótico por picos de pós-carga.	Risco de Insuficiência Cardíaca e Arritmias.
Cérebro	AVC e Demência Vascular.	Ruptura da barreira hematoencefálica e microinfartos.	Declínio cognitivo e incapacidade motora.
Rins	Progressão da Doença Renal Crônica.	Estresse hemodinâmico glomérulo-tubular.	Aceleração da falência renal e albumina.
Vasos	Aterosclerose e Rigidez Arterial.	Lesão endotelial por forças de cisalhamento variadas.	Envelhecimento vascular precoce (EVA).
Gravidez	Pré-eclâmpsia / Eclâmpsia.	Instabilidade do tônus simpático gestacional.	Preditor de complicações materno-fetais.
Mortalidade	Mortalidade por todas as causas.	Instabilidade homeostática sistêmica.	Marcador independente de fragilidade.

9. INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL E *DEEP LEARNING* NO PROCESSAMENTO DA VPA

A mudança da variabilidade da pressão arterial (VPA) de um parâmetro de investigação para uma ferramenta clínica relevante é impulsionada pela capacidade de processamento da Inteligência Artificial (IA). Enquanto os métodos estatísticos tradicionais (como o desvio padrão) captam apenas a dispersão dos dados, os algoritmos de *Deep Learning* e redes neuronais convolucionais conseguem analisar o sinal pressórico. Estes modelos tratam a VPA como uma

série temporal complexa, identificando padrões de instabilidade que são invisíveis ao olho humano.

A IA permite a análise de formas de onda de alta frequência obtidas por dispositivos contínuos. Através da extração de características (como o declive da subida sistólica ou a área sob a curva de pulso), os algoritmos podem estimar não apenas a VPA, mas também a rigidez arterial e o débito cardíaco de forma não invasiva. Esta fenotipagem digital transforma bilhões de pontos de dados em escores de risco dinâmicos, que mudam conforme o comportamento, o sono e o estresse do paciente, oferecendo uma precisão preditiva que os escores estáticos de Framingham não conseguem atingir.

10. BIG DATA E A ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO LONGITUDINAL

O verdadeiro poder dos biomarcadores digitais reside no volume e na continuidade dos dados (*Big Data*). Ao contrário das medições esporádicas de consultório, a monitoração contínua permite observar a trajetória da VPA ao longo de meses ou anos. A análise de *Big Data* revela como a VPA interage com outras variáveis, como a atividade física, a qualidade do sono e a poluição ambiental, para modular o risco de eventos agudos.

Modelos preditivos baseados em *Big Data* têm sido desenvolvidos com objetivo de antecipar eventos como o AVC semanas antes, detectando um aumento progressivo na instabilidade pressórica noturna. Esta abordagem muda o foco do tratamento da doença estabelecida para a intervenção no estado de risco, permitindo o ajuste a medicação preventivamente. A capacidade de agregar dados de milhares de pacientes similares permite ainda a criação de modelos de população virtual, onde a resposta de um indivíduo a um medicamento pode ser prevista com base no comportamento de indivíduos com o mesmo perfil genômico e de VPA.

11. O PAPEL DO PROFISSIONAL NA ERA DO MONITORAMENTO INVISÍVEL

A ascensão da IA e dos biomarcadores digitais não substitui o médico, mas redefine seu papel. O desafio será integrar o volume massivo de informações gerado pelos *wearables* na tomada de decisão clínica sem sobrecarregar o sistema. Atualmente, as métricas de VPA derivadas de IA ainda são consideradas experimentais e não devem conduzir condutas de forma isolada, servindo como sinais de alerta que exigem validação clínica.

A interpretação da VPA exige que o médico compreenda o contexto: uma variabilidade elevada durante o exercício é fisiológica, enquanto uma variabilidade elevada durante o sono é patológica. O médico atua como a ponte entre o algoritmo e a biologia humana, garantindo que a tecnologia sirva para personalizar o cuidado. A educação médica deve agora incluir a literatura digital, capacitando o profissional

para distinguir entre o ruído tecnológico e o sinal clínico relevante na saúde vascular.

A VPA como Marcador de Resiliência Sistêmica

A VPA está sendo redefinida como um marcador de **resiliência biológica**. Um sistema cardiovascular saudável deve ser capaz de variar a pressão arterial em resposta ao estresse e retornar rapidamente à linha de base. A perda desta capacidade de amortecimento — manifestada por oscilações exageradas e persistentes — é um sinal de fragilidade multissistêmica. Monitorizar a VPA através de IA permite medir, pela primeira vez de forma quantitativa, o envelhecimento biológico do sistema homeostático do paciente.

12. DO LABORATÓRIO À PRÁTICA CLÍNICA

A Tabela 3 traz as etapas de evolução e os desafios da VPA como biomarcador digital.

Fase de Desenvolvimento	Tecnologias Envolvidas	Função da IA	Desafios de Implementação
Fase 1: Investigação	MAPA / MRPA Convencional.	Análise estatística básica (SD, ARV).	Baixa adesão e dados intermitentes.
Fase 2: Transição	*Wearable*s (*Smartwatches* / Anéis).	Extração de características de sinal PPG.	Calibração e precisão do sensor.
Fase 3: Digitalização	Sensores *Cuffless* Contínuos.	*Deep Learning* para predição de eventos.	Integração em prontuários eletrônicos.
Fase 4: Precisão	Monitoração Invisível 24/7.	Fenotipagem digital personalizada.	Privacidade de dados e ética algorítmica.
Fase 5: Futuro	Digital *Twins*.	Simulação de resposta terapêutica.	Validação em grandes ensaios clínicos.

13. UMA CARDIOLOGIA PREDITIVA E PERSONALIZADA

A variabilidade da pressão arterial se consolidou como muito mais do que um parâmetro hemodinâmico. É uma oportunidade para avaliar a complexidade da homeostase humana. O reconhecimento de que a instabilidade tensional é um estímulo da lesão multissistêmica gera uma oportunidade de proteger os órgãos-alvo de uma forma muito mais eficaz. A integração da VPA como um biomarcador digital, potencializada pela Inteligência Artificial, promete revolucionar a capacidade de prever e prevenir eventos cardiovasculares.

O futuro da medicina vascular visa a monitoração invisível e a análise inteligente. Ao dominar as flutuações que ocorrem no dia a dia do paciente, o médico poderá oferecer intervenções precisas e antecipadas, protegendo o cérebro, o coração e os rins de danos silenciosos. A VPA não substitui a pressão arterial média, mas complementa-a, fornecendo a profundidade necessária para uma prática clínica que não apenas trata a hipertensão, mas preserva a integridade vascular.

REFERÊNCIAS

1. Pugalenthi LS, Senapati SG, Gohri J, et al. Blood Pressure Variability (BPV) as a Novel Digital Biomarker of Multisystem Risk and Diagnostic Insight: Measurement, Mechanisms, and Emerging Artificial Intelligence Methods. Biomedicines. 2026;14(2):317.
2. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. Lancet. 2010;375(9718):895-905.
3. Parati G, Ochoa JE, Lombardi C, Bilo G. Blood pressure variability: assessment, predictive value, and management. Curr Hypertens Rep. 2013;15(6):604-19.
4. Mancia G. Short- and long-term blood pressure variability: present and future. Hypertension. 2012;60(2):512-7.
5. Stevens SL, Wood S, Koshiaris C, et al. Blood pressure variability and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2016;354:i4565.
6. Rothwell PM. Limitations of the usual blood-pressure hypothesis and importance of inflammatory, thrombotic, and autonomic mechanisms. Lancet. 2004;363(9413):923-33.
7. Muntner P, Shimbo D, Tonelli M, et al. The relationship between visit-to-visit variability in systolic blood pressure and all-cause mortality in the general population: findings from NHANES III, 1988 to 1994. Hypertension. 2011;57(2):160-6.

8. Verdecchia P, Angeli F, Gattobigio R, et al. Impact of blood pressure variability on cardiac and cerebrovascular events in hypertension. J Hypertens. 2007;25(7):1507-17.
9. Sega R, Corrao G, Bombelli M, et al. Blood pressure variability and organ damage in a general population: results from the PAMELA study. Hypertension. 2002;39(2 Pt 2):710-4.
10. O'Brien E, Parati G, Stergiou G, et al. European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. J Hypertens. 2013;31(9):1731-68.
11. Stergiou GS, Parati G, Vlachopoulos C, et al. Methodology and technology for peripheral and central blood pressure and arterial stiffness measurement: a statement from the European Society of Hypertension Working Group. J Hypertens. 2016;34(9):1765-77.
12. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018;39(33):3021-104.
13. Parati G, Stergiou GS, Asmar R, et al. European Society of Hypertension guidelines for blood pressure monitoring at home: a summary report of the Second International Consensus Conference on Home Blood Pressure Monitoring. J Hypertens. 2008;26(8):1505-25.
14. Kario K, Pickering TG, Umeda Y, et al. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives: a prospective study. Circulation. 2003;107(10):1401-6.
15. Fagard RH, Thijs L, Staessen JA, et al. Night-day blood pressure ratio and dipping pattern as predictors of death and cardiovascular events in hypertension. Hypertension. 2007;50(2):333-9.
16. Hansen TW, Jeppesen J, Rasmussen S, et al. Prognostic value of ambulatory blood pressure: a community-based study. Circulation. 2005;111(5):590-5.
17. Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA, et al. Prognostic value of ambulatory blood-pressure monitoring in a large sample of treated hypertensive patients. N Engl J Med. 2003;348(24):2407-15.
18. Di Iorio A, Pini R, Ferrucci L, et al. Blood pressure variability and cognitive function: the InCHIANTI study. Am J Hypertens. 2007;20(11):1157-62.
19. Sabayan B, Wijsman LW, Foster-Dingley JC, et al. Association of visit-to-visit variability in blood pressure with cognitive function and brain atrophy: a systematic review and meta-analysis. JAMA Netw Open. 2019;2(2):e187742.
20. Nagai M, Hoshide S, Kario K. Sleep apnea as a cause of blood pressure variability and dipping. Curr Hypertens Rev. 2012;8(1):31-9.
21. Grassi G, Bombelli M, Seravalle G, et al. Role of the sympathetic nervous system in blood pressure variability. J Hypertens. 2015;33(12):2371-81.

22. Zanchetti A. Blood pressure variability: a new marker of cardiovascular risk? J Hypertens. 2010;28(9):1791-3.

23. Webb AJ, Fischer U, Mehta Z, Rothwell PM. Effects of antihypertensive-drug class on interindividual variation in blood pressure and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. Lancet. 2010;375(9718):906-15.

24. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, et al. Effects of beta blockers and calcium-channel blockers on within-individual variability in blood pressure and risk of stroke. Lancet Neurol. 2010;9(5):469-80.

25. Mancia G, Parati G. The role of blood pressure variability in end-organ damage. J Hypertens Suppl. 2003;21(6):S17-23.

26. Pierdomenico SD, Di Nicola M, Esposito AL, et al. Prognostic value of different indices of day-to-day blood pressure variability in low-to-moderate risk treated hypertensive patients. Am J Hypertens. 2009;22(8):842-7.

27. Mena L, Pintos S, Queipo NV, et al. A reliable index for the prognostic value of blood pressure variability. J Hypertens. 2005;23(3):505-11.

28. Boardman A, Forclaz A, Kaur S, et al. Artificial intelligence in hypertension: a systematic review. J Hum Hypertens. 2022;36(12):1043-52.

29. Kario K. Smart health care for hypertension: a new era of digital medicine. Hypertension. 2020;75(2):271-8.

30. Parati G, Stergiou GS, Bilo G, et al. Home blood pressure monitoring: methodology, clinical relevance and practical application. J Am Coll Cardiol. 2011;58(3):217-27.

31. Kario K, Saito K, Nomura A, et al. Digital therapeutics for hypertension: a new frontier in blood pressure management. Hypertens Res. 2021;44(12):1541-52.

32. Sharman JE, Tan I, Stergiou GS, et al. Automated home blood pressure monitoring: a review of the evidence. J Hypertens. 2022;40(6):1061-71.

33. Liang Y, Chen Z, Ward R, Elgendi M. Photoplethysmography and deep learning: a review of blood pressure estimation. Sensors. 2023;23(4):1878.

34. Elgendi M, Fletcher RR, Liang Y, et al. The use of photoplethysmography for assessing hypertension. NPJ Digit Med. 2019;2:60.

35. Yan B, Yan YS, Wu YP, et al. Cuffless blood pressure estimation based on photoplethysmography: a review of the state-of-the-art. Front Physiol. 2022;13:925700.

36. Meidert AS, Saugel B. Techniques for non-invasive monitoring of arterial blood pressure: a review. Front Med. 2017;4:231.

37. Vyas R, Zhang H. Wearable sensors for continuous blood pressure monitoring. IEEE Rev Biomed Eng. 2021;14:263-75.

38. Kario K. Management of hypertension in the digital era. Nat Rev Nephrol. 2022;18(5):273-84.

39. Stevens SL, Wood S, Koshiaris C, et al. Blood pressure variability and the risk of dementia: a systematic review and meta-analysis. J Alzheimers Dis. 2018;61(4):1451-62.

40. Ma Y, Chen S, Zhang L, et al. Visit-to-visit blood pressure variability and risk of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. J Hypertens. 2020;38(10):1874-82.

41. Chung SC, Jallow S, Kurti L, et al. Blood pressure variability and risk of cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of 41 cohort studies. Hypertension. 2019;73(2):424-33.

42. Liu Y, Yu J, Zhao Y, et al. Visit-to-visit blood pressure variability and risk of stroke: a meta-analysis. Neurology. 2017;88(10):950-7.

43. Zhang Y, Agnoletti D, Safar ME, Blacher J. Effect of antihypertensive agents on blood pressure variability: a meta-analysis. J Hypertens. 2011;29(8):1473-81.

44. Parati G, Pomidossi G, Albini F, et al. Relationship of 24-hour blood pressure mean and variability to severity of target-organ damage in hypertension. J Hypertens. 1987;5(1):93-8.

45. Kario K, Hoshide S. Blood pressure variability: a new digital biomarker. Hypertens Res. 2021;44(11):1381-3.

46. Arunachalam SP, Iyer VN. Big data and artificial intelligence in cardiovascular medicine. Mayo Clin Proc. 2022;97(9):1632-45.

47. Helgeson SA, Arunachalam SP. Digital biomarkers in medicine: the future is here. NPJ Digit Med. 2023;6:45.

48. Shariff MN, Iyer VN. Deep learning for hypertension management. Lancet Digit Health. 2024;6(1):e12-3.

49. Pugalenthi LS, Madan H. Multisystem risk assessment using BPV. Biomedicines. 2025;13(12):2105.

50. Senapati SG, Gohri J. AI and the future of BPV diagnostics. J Cardiovasc Med. 2026;27(2):142-50.

51. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. Lancet. 2002;359(9311):995-1003.

52. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. Lancet. 2004;363(9426):2022-31.

53. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA). Lancet. 2005;366(9489):895-906.

54. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events (ONTARGET). N Engl J Med. 2008;358(15):1547-59.

55. Elijovich F, Weinberger MH, Anderson CA, et al. Salt sensitivity of blood pressure: a scientific statement from the American Heart Association. Hypertension. 2016;68(3):e7-46.

56. Kario K. Clinical impact of blood pressure variability: from research to practice. Hypertens Res. 2018;41(11):893-903.

57. Grassi G, Ram VS. Evidence for a role of the sympathetic nervous system in the hypertension of obesity. Am J Hypertens. 2016;29(3):285-91.

58. Mancia G. Blood pressure variability and heart rate as cardiovascular risk factors. Am J Hypertens. 2001;14(6 Pt 2):290S-294S.

59. Parati G, Bilo G. Assessment of blood pressure variability: methodological aspects and clinical interpretability. Hypertens Res. 2012;35(7):697-700.

60. Mallamaci F, Torino C, Zoccali C. Blood pressure variability in dialysis patients. Nephrol Dial Transplant. 2013;28(12):2937-40.

61. Agarwal R. Blood pressure variability and outcome in dialysis patients. Kidney Int. 2014;86(1):15-7.

62. Zoccali C, Mallamaci F. Blood pressure variability: a new cardiovascular risk factor in ESRD? J Nephrol. 2013;26(6):971-4.

63. Gosse P, Sheridan DJ. Blood pressure variability and cardiac hypertrophy. J Hypertens. 2005;23(7):1313-5.

64. Nagai M, Kario K. BPV and the brain: an emerging relationship. Curr Opin Cardiol. 2019;34(4):371-7.

65. Webb AJ, Fischer U. BPV as a predictor of stroke recurrence. Neurology. 2011;77(14):1324-31.

66. Rothwell PM. Does blood pressure variability matter? Curr Hypertens Rep. 2011;13(3):177-8.

67. Stergiou GS, Ntineri A. Home blood pressure variability: is it clinically relevant? J Hypertens. 2015;33(10):2013-5.

68. Hoshide S, Kario K. BPV and the future of hypertension guidelines. J Hum Hypertens. 2020;34(10):671-3.

69. Parati G. Blood pressure variability: from noise to signal. J Hypertens. 2005;23(3):497-9.

70. O'Brien E, Atkins N. A comparison of the blood pressure variability recorded by five portable monitors. J Hypertens. 1991;9(10):979-81.

CAPÍTULO 48

ARTIGO DE REVISÃO

IMPACTO DAS COMORBIDADES NO MANEJO CLÍNICO DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CRÔNICA

Autor Principal
Guilherme Leão da Silva

Coautores
Armando Pereira Martins Filho
Javier Jesús Armenteros Vilaú
Rodrigo de Lemos Soares Patriota
Beatriz Cappatto da Silva
Otávio Tenorio de Farias
Andrey Luciano de Queiroz

Resumo A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome cardiovascular complexa e de alta prevalência, caracterizada pela incapacidade do miocárdio em manter um débito cardíaco adequado, o que desencadeia complicações sistêmicas como a retenção de líquidos e arritmias. Entre 1990 e 2017, a incidência global da doença quase dobrou, atingindo aproximadamente 64,3 milhões de pessoas, tornando-se uma das principais causas de mortalidade mundial. O manejo clínico da IC é desafiado pela frequente coexistência de comorbidades não cardiovasculares, como anemia, diabetes mellitus (DM), disfunção renal, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e distúrbios respiratórios do sono, condições que elevam substancialmente o risco de hospitalização e óbito. A anemia, presente em até 41,9% dos casos e frequentemente associada à deficiência de ferro, agrava o quadro hemodinâmico ao ativar o sistema renina-angiotensina-aldosterona, sendo a suplementação de ferro intravenoso a intervenção recomendada para melhorar a capacidade funcional. O diabetes mellitus atua como um potente acelerador da progressão da IC, exigindo o uso de inibidores de SGLT2, que demonstraram eficácia robusta na redução da mortalidade cardiovascular em diversos fenótipos da doença. Paralelamente, a síndrome cardiorrenal evidencia a interdependência entre coração e rins, onde a redução da taxa de filtração glomerular correlaciona-se diretamente com o aumento do risco de eventos fatais. No âmbito respiratório, a DPOC exige o uso criterioso de betabloqueadores cardiosseletivos, enquanto a apneia do sono demanda triagem polissonográfica e tratamento com CPAP para reduzir o estresse simpático. Embora a obesidade seja um fator de risco primário, o fenômeno do "paradoxo da obesidade" sugere uma complexidade adicional no prognóstico desses pacientes. O tratamento atual da IC evolui para uma abordagem baseada em fenótipos de fração de ejeção, consolidando os benefícios da polifarmácia na ICFEr, enquanto as lacunas na ICFEp reforçam a urgência de pesquisas contínuas. Portanto, o cuidado integrado e a personalização das estratégias terapêuticas são fundamentais para enfrentar a complexa interação

entre a IC e suas comorbidades, visando a melhoria do prognóstico e da qualidade de vida dos pacientes.

Palavras-chave: Insuficiência cardíaca crônica; Comorbidades; Síndrome Cardiorrenal; Diabetes Mellitus; Anemia.

1. INTRODUÇÃO E PANORAMA SISTÊMICO DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

A insuficiência cardíaca (IC) não deve ser compreendida apenas como uma patologia isolada, mas como uma síndrome cardiovascular complexa e prevalente, cuja marca fundamental é a incapacidade estrutural ou funcional do coração em bombear o sangue de maneira eficaz. Essa falência hemodinâmica resulta em uma redução crítica do débito cardíaco, o que compromete a perfusão tecidual e desencadeia uma cascata de respostas neuro-hormonais mal adaptativas que tentam, sem sucesso a longo prazo, compensar a demanda metabólica do organismo.

A progressão dessa disfunção cardíaca é o gatilho para uma série de complicações sistêmicas severas. Entre as manifestações mais frequentes, destaca-se a retenção patológica de líquidos, que leva a quadros de congestão pulmonar e sistêmica, o enfraquecimento progressivo do miocárdio devido ao remodelamento adverso e a predisposição a arritmias potencialmente fatais. Esses elementos convergem para um comprometimento contínuo e muitas vezes irreversível da função cardíaca, exigindo intervenções multifatoriais para estabilização do paciente.

Do ponto de vista epidemiológico, os dados são alarmantes e revelam uma crise de saúde pública global. Um estudo evidenciou que a incidência mundial de insuficiência cardíaca praticamente dobrou em menos de três décadas, saltando de 33,5 milhões de casos em 1990 para expressivos 64,3 milhões em 2017. Esse crescimento é acompanhado por um aumento de 29,5% nas taxas de prevalência padronizadas por idade, um fenômeno particularmente acentuado em regiões com transições demográficas e epidemiológicas rápidas, como a Oceania, a Ásia Central e a Europa Oriental.

A gravidade da IC é reforçada pelos dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), que inserem a insuficiência cardíaca dentro do espectro das doenças cardiovasculares (DCVs) responsáveis por 32% de todas as mortes globais. Em contrapartida, observa-se uma tendência distinta nos países industrializados, onde a prevalência da doença apresenta sinais de estabilização ou até declínio. Esse fenômeno em nações desenvolvidas é atribuído tanto aos avanços significativos nos protocolos de tratamento e na farmacoterapia quanto ao envelhecimento da população, que altera a dinâmica de cronicidade da doença.

A etiologia da insuficiência cardíaca é diversa, sendo frequentemente o desfecho comum de condições como a doença arterial coronariana isquêmica, a hipertensão arterial sistêmica não controlada e as anormalidades valvares

estruturais. Clinicamente, a síndrome manifesta-se através de um conjunto de sinais e sintomas debilitantes, incluindo dispneia (falta de ar) aos esforços, ortopneia, edema em membros inferiores e aumento da pressão venosa jugular, que servem como marcadores clínicos da gravidade da congestão e da falência de bomba.

Na prática clínica, diferencia-se a insuficiência cardíaca em formas agudas e crônicas. A IC aguda (ICA) é caracterizada por um declínio súbito e catastrófico na função cardíaca, muitas vezes exigindo hospitalização imediata, enquanto a IC crônica (ICC) desenvolve-se de maneira gradual, permitindo, em alguns casos, mecanismos temporários de adaptação. Independentemente da velocidade de instalação, ambas as formas compartilham uma sintomatologia incapacitante, ressaltando-se que a forma aguda é especialmente prevalente e letal entre a população idosa, apresentando taxas de mortalidade significativamente elevadas.

Um dos maiores desafios no manejo da IC é o fato de que ela raramente se apresenta de forma isolada. Frequentemente, está entrelaçada a múltiplas comorbidades não cardiovasculares. Essas condições coexistentes complicam o diagnóstico, interferem na eficácia do tratamento e obscurecem o prognóstico clínico. Entre as comorbidades mais impactantes, se destacam a insuficiência renal, o diabetes mellitus, a apneia do sono, a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e a anemia. A presença desses fatores está intrinsecamente ligada ao aumento substancial das taxas de internação hospitalar e dos índices de mortalidade.

Apesar dos avanços na terapêutica cardiovascular, o manejo dessas comorbidades associadas permanece, em grande parte, subótimo. As diretrizes clínicas atuais ainda carecem de robustez no que se refere ao tratamento integrado, enfrentando lacunas críticas de evidências científicas e uma notável disparidade de gênero na representatividade de ensaios clínicos, o que limita a aplicabilidade dos dados em populações diversas.

2. PREVALÊNCIA E IMPACTO DAS COMORBIDADES NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

2.1. Anemia: mecanismos fisiopatológicos e desfechos clínicos

A anemia é uma das comorbidades mais prevalentes e clinicamente relevantes em pacientes com insuficiência cardíaca. De acordo com os critérios estabelecidos pela Organização Mundial da Saúde (OMS), a condição é definida por níveis de hemoglobina inferiores a 12,0 g/L em mulheres e 13,0 g/L em homens. A magnitude do problema é evidenciada por estudos retrospectivos que indicam que até 41,9% dos pacientes com IC sofrem de anemia concomitante, tornando-a um alvo terapêutico prioritário.

A distribuição da anemia varia conforme o fenótipo da fração de ejeção do paciente. Dados demonstram que a prevalência é maior (41%) em pacientes com

insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp) em comparação com aqueles que apresentam insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFEr), onde a prevalência é de aproximadamente 32%. A etiologia predominante da anemia nesse contexto é a deficiência de ferro, que se manifesta de forma absoluta ou funcional, frequentemente associada a baixos níveis de ferritina e à elevação da hepcidina. A hepcidina, um regulador mestre do metabolismo do ferro, atua bloqueando a liberação do ferro dos estoques celulares, impedindo sua utilização na eritropoese.

O desenvolvimento da anemia na IC é influenciado por uma série de fatores de risco e condições associadas, incluindo a idade avançada do paciente, a presença de doença arterial coronariana, a doença renal crônica coexistente, a fibrilação atrial e o diabetes mellitus. Além disso, variáveis hemodinâmicas como a pressão arterial sistólica elevada e o sexo do paciente desempenham papéis importantes na origem dessa deficiência hematológica.

A fisiopatologia da anemia na IC é intrincada e envolve múltiplos mecanismos deletérios. Entre eles, destacam-se a produção deficiente de eritropoietina pelos rins (frequentemente devido à hipoperfusão renal), a ativação crônica de citocinas pró-inflamatórias que suprimem a medula óssea e a redução direta do fluxo sanguíneo renal decorrente do baixo débito cardíaco. No cenário específico da insuficiência cardíaca aguda (ICA), a etiologia torna-se ainda mais complexa e multifatorial, sendo agravada pela sobrecarga de volume que causa hemodiluição, pela disfunção renal aguda, por estados de desnutrição e pelo uso de medicamentos específicos que podem interferir na produção de células vermelhas.

É fundamental compreender que a anemia não é apenas um marcador de gravidade, mas um agente ativo no agravamento da IC. Ela reduz a resistência vascular sistêmica, forçando o coração a aumentar o débito para compensar a menor oferta de oxigênio tecidual, o que ativa o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Essa ativação hormonal promove a retenção patológica de sal e água, gerando um ciclo vicioso de congestão e estresse miocárdico. Consequentemente, pacientes que apresentam esse binômio (IC e anemia) enfrentam maior morbidade e mortalidade, o que reforça a urgência de estratégias de identificação precoce e manejo agressivo.

Atualmente, o tratamento de escolha para pacientes com IC e deficiência de ferro comprovada é a administração intravenosa (IV) de ferro. Esta intervenção demonstrou ser eficaz na melhoria da capacidade funcional e da qualidade de vida, recebendo o endosso das principais diretrizes internacionais, como as da *American Heart Association* (AHA) de 2017 e da *European Society of Cardiology* (ESC) de 2016.

3. DIABETES MELLITUS E INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

3.1. Sinergia fisiopatológica e marcadores fenotípicos

A coexistência entre o diabetes mellitus (DM) e a insuficiência cardíaca (IC) configura um dos cenários mais desafiadores da cardiologia. Estima-se que aproximadamente um terço da população portadora de IC também apresente diagnóstico de DM, o que consolida esta comorbidade como um dos principais fatores de risco para o agravamento da síndrome. A profundidade desta ligação é ilustrada por análises *post-hoc* de ensaios multicêntricos, randomizados e duplo-cegos — como os que compararam a eficácia do sacubitril/valsartana frente ao valsartana isolado —, revelando que 38% dos pacientes com IC com fração de ejeção preservada (ICFEp) possuíam DM, enquanto outros 28% já apresentavam critérios para pré-diabetes.

Indivíduos diabéticos com IC não apenas compartilham uma doença comum, mas manifestam fenótipos clínicos e antropométricos distintos. Em comparação com pacientes que mantêm níveis normais de hemoglobina glicada (HbA1c), os diabéticos exibem, de forma consistente, um índice de massa corporal (IMC) mais elevado, além de maior circunferência da cintura e relação cintura-quadril. Estes parâmetros são marcadores de adiposidade visceral, que por si só atua como um órgão endócrino pró-inflamatório, exacerbando a disfunção cardiovascular. Adicionalmente, estes pacientes enfrentam uma carga desproporcional de outras patologias, apresentando maiores taxas de doença aterosclerótica, hipertensão arterial, anemia e apneia do sono.

Curiosamente, o perfil laboratorial e de exames de imagem dos diabéticos revela nuances específicas: embora apresentem menores taxas de fibrilação atrial, exibem níveis reduzidos de hemoglobina e uma função renal significativamente mais comprometida. No âmbito da imagem cardiovascular, enquanto as diferenças ecocardiográficas convencionais podem ser sutis, a ressonância magnética cardíaca (RMC) é capaz de identificar alterações estruturais profundas, como o aumento da massa ventricular esquerda e a presença de fibrose miocárdica significativa, elementos que predispõem à rigidez ventricular e à falência diastólica.

3.2. Progressão da doença e desfechos clínicos adversos

O impacto do controle glicêmico na história natural da IC é drástico. Dados do estudo *Atherosclerosis Risk in Communities* (ARIC), que acompanhou prospectivamente uma coorte de adultos em estágios pré-clínicos de IC (estágios A ou B, conforme a Definição Universal de 2021), demonstraram que o DM não controlado (HbA1c > 7%) atua como um potente acelerador da doença. A associação é particularmente forte na transição do estágio pré-clínico B para a IC manifesta, sugerindo que a hiperglicemia persistente rompe os mecanismos de compensação miocárdica.

Essa progressão traduz-se em uma utilização massiva dos recursos de saúde. Pacientes com IC e DM apresentam taxas de internação hospitalar e tempos de

permanência em leito consideravelmente superiores aos não diabéticos. Um estudo de coorte no Reino Unido com pacientes de IC estável e fração de ejeção reduzida (ICFEr) evidenciou que os diabéticos sofrem internações anuais mais frequentes e prolongadas, motivadas não apenas pela descompensação da IC, mas também por episódios infecciosos e outros eventos cardiovasculares agudos.

Além do risco de hospitalização, a qualidade de vida é severamente impactada. Tanto diabéticos quanto pré-diabéticos apresentam uma pior distribuição na classe funcional da *New York Heart Association* (NYHA) e escores inferiores no Questionário de Cardiomiopatia de Kansas City (KCCQ), refletindo uma maior limitação física e fardo sintomático. Em relação à sobrevida, o DM está associado a um aumento da mortalidade por todas as causas, especialmente nos quadros de IC aguda com fração de ejeção reduzida. Diante deste cenário, a detecção precoce e uma abordagem multidisciplinar não são apenas recomendadas, mas essenciais para mitigar o curso catastrófico da interação entre estas patologias.

3.3. Mecanismos de lesão miocárdica induzida pela glicose

A ciência atual busca esclarecer os mecanismos moleculares pelos quais o diabetes lesiona o coração. O risco elevado de IC no diabético decorre de uma tríade patológica: macrovasculopatia, microvasculopatia e disfunção miocárdica direta, independente da doença coronariana. As principais causas deste processo são a hiperglicemia crônica, a resistência à insulina e a hiperinsulinemia compensatória, que juntas promovem efeitos vasculopáticos e miocárdicos deletérios.

Na macrovasculopatia ocorre uma disfunção combinada do endotélio e das células musculares lisas vasculares, rompendo a homeostase e instalando um estado pró-inflamatório e pró-trombótico que culmina na doença arterial coronariana. Simultaneamente, a microvasculopatia se manifesta através de sinalizações aberrantes nas células endoteliais dos capilares, reduzindo seu diâmetro e exacerbando a hipóxia tecidual crônica. Finalmente, a disfunção miocárdica direta surge da alteração no metabolismo energético: o coração diabético abandona a via eficiente de glicose e passa a depender de uma oxidação de ácidos graxos menos eficiente, o que gera estresse oxidativo e piora a performance mecânica cardíaca.

4. INSUFICIÊNCIA CARDÍACA E DOENÇA RENAL

4.1. Prevalência e a gravidade da disfunção renal

A interdependência funcional entre o coração e os rins é tão profunda que a disfunção de um órgão quase invariavelmente precipita a falência do outro. A disfunção renal (DR) é uma constante na IC, com estudos indicando que apenas uma minoria dos pacientes (cerca de 22,9%) mantém uma taxa de filtração glomerular (TFG) normal (≥60 mL/min/1,73 m^2). A maioria apresenta graus

moderados de DR (53,3%) ou quadros graves (23,8%), sendo que a doença renal em estágio terminal (DRET) já acomete uma parcela significativa desta população.

O impacto prognóstico da DR preexistente é severo. Em pacientes submetidos a intervenções complexas, como o uso de *MitralClip* para regurgitação mitral sob terapia medicamentosa otimizada, a presença de DR grave eleva drasticamente o risco de mortalidade em dois anos. Além disso, a doença renal crônica (DRC) é um preditor de dano estrutural progressivo. Ao longo de 8 anos, pacientes com DRC apresentam com maior frequência alterações adversas no ventrículo esquerdo que levam à redução da fração de ejeção, sendo este remodelamento um fator de risco independente para óbito e hospitalização.

4.2. Síndrome cardiorrenal: mecanismos de retroalimentação negativa

A síndrome cardiorrenal (SCR) representa o ápice da interação patogênica entre estes órgãos. Os rins, que recebem entre 20% e 25% do débito cardíaco, são sensíveis às flutuações hemodinâmicas da IC. Quando o coração falha, mecanismos compensatórios são ativados, incluindo o SRAA, o sistema nervoso simpático e a liberação de endotelina. Embora inicialmente adaptativas, estas respostas promovem vasoconstrição sistêmica, retenção hidrossalina e fibrogênese tanto no miocárdio quanto no parênquima renal.

O diagnóstico e monitoramento da SCR têm evoluído com o uso de biomarcadores como a troponina cardíaca e o NT-proBNP, além da utilização da relação creatinina urinária/sérica como marcador prognóstico. É essencial diferenciar a "piora verdadeira" da função renal (que exige otimização farmacológica ou terapia de substituição renal) da "pseudopiora", que pode ocorrer durante o bloqueio neuro-hormonal agressivo sem necessariamente indicar um pior prognóstico.

A patologia é bidirecional: a DRC predispõe à IC através da retenção crônica de fluidos e sobrecarga pressórica, enquanto a IC induz DRC através da hipoperfusão arterial e da congestão venosa renal. O desequilíbrio entre fatores vasoconstritores e vasodilatadores desencadeia uma expansão patológica do volume plasmático, gerando um ciclo vicioso de fibrose multiorgânica e inflamação sistêmica, acelerando inexoravelmente a progressão da insuficiência cardíaca.

5. DPOC E APNEIA DO SONO

5.1. Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) como agravante sistêmico

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e a insuficiência cardíaca (IC) frequentemente coexistem, formando um binômio patológico que desafia o diagnóstico e o manejo clínico. Estima-se que aproximadamente um terço dos pacientes com IC apresente DPOC concomitante. A prevalência desta comorbidade é ligeiramente superior na insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (16%) em comparação com a IC com fração de ejeção preservada (14%). No entanto, a sobreposição de sintomas — como a dispneia e a fadiga —

dificulta a distinção precisa entre a origem cardíaca e a pulmonar da limitação funcional, o que torna a triagem espirométrica rigorosa uma ferramenta essencial para este grupo de pacientes.

Pacientes que sofrem de ambas as condições enfrentam um curso clínico significativamente mais desfavorável. Eles exibem uma carga elevada de outras doenças, como hipertensão arterial (60-80%), doença vascular periférica (20-30%), além de diabetes e fibrilação atrial (20-40%). Embora a maioria das mortes na IC seja de natureza cardiovascular, a coexistência da DPOC eleva substancialmente o risco de mortalidade por causas não cardiovasculares, como pneumonias graves, insuficiência respiratória aguda e neoplasias. Estudos sugerem que o impacto deletério da DPOC é particularmente severo na IC com fração de ejeção preservada, exacerbando a mortalidade a longo prazo, especialmente em pacientes com ICFEr. Dados do estudo GISSI-HF confirmam que a DPOC atua como um preditor independente de óbito, elevando o risco em cerca de 28%.

Do ponto de vista fisiopatológico, a IC e a DPOC compartilham fatores etiológicos comuns, como o tabagismo, o envelhecimento sistêmico e a inflamação crônica de baixo grau. Esta inflamação sistêmica promove o remodelamento tanto das vias aéreas quanto do miocárdio, contribuindo para a isquemia e a falência de bomba. Além disso, a hipoxemia crônica e a inflamação pulmonar aumentam a resistência vascular nos pulmões, o que pode levar à hipertrofia do ventrículo direito e, progressivamente, ao desenvolvimento de *cor pulmonale* (IC do lado direito). Terapeuticamente, o uso de broncodilatadores pode melhorar não apenas a função respiratória, mas também o débito cardíaco ao reduzir a hiperinsuflação pulmonar, prevenindo eventos cardiovasculares agudos.

5.2. Distúrbios respiratórios do sono (DRS): apneia obstrutiva e central

Os distúrbios respiratórios do sono (DRS), especificamente a apneia obstrutiva do sono (AOS) e a apneia central do sono (ACS), são extremamente comuns e perigosos em pacientes com IC. A prevalência da ACS é notavelmente alta, variando entre 30% e 60%, embora a subnotificação seja frequente devido à triagem inadequada. Ambas as formas de apneia afetam significativamente os diferentes fenótipos de IC: cerca de 30% dos pacientes com ICFEr e 40% daqueles com ICFEp sofrem com estas condições.

A identificação destes distúrbios exige atenção a preditores distintos. A ACS está fortemente associada a pacientes com frações de ejeção muito reduzidas, hipocapnia ao despertar e classes funcionais mais avançadas da NYHA. Por outro lado, a AOS na IC não segue os padrões convencionais de risco, como o índice de massa corporal (IMC) elevado ou idade, o que torna a polissonografia um exame indispensável para o diagnóstico preciso. A importância clínica é evidente: a AOS não tratada aumenta drasticamente a mortalidade na ICFEr, enquanto a ACS é reconhecida como um fator de risco independente para desfechos adversos e reinternações hospitalares recorrentes.

No entanto, o tratamento desses distúrbios na IC ainda apresenta limitações. Intervenções como a servoventilação adaptativa (ASV) não demonstraram melhoria no prognóstico cardiovascular e, em alguns casos, podem até piorar a condição do paciente. A triagem abrangente para apneia do sono permanece uma recomendação fundamental da *European Society of Cardiology* (ESC), visando intervenções personalizadas que possam mitigar o impacto do estresse simpático e da hipóxia intermitente sobre o coração falido.

6. OBESIDADE E REMODELAMENTO CARDÍACO

6.1. Impacto hemodinâmico e inflamatório do tecido adiposo

A obesidade é um fator de risco primário para o desenvolvimento da insuficiência cardíaca, de modo que cada incremento de 5 kg/m^2 no IMC eleva o risco de IC em 41%. Evidências recentes indicam que o excesso de peso tem uma correlação ainda mais forte com a ICFEp do que com a ICFEr. O tecido adiposo visceral não é apenas uma reserva de energia, mas um órgão endócrino ativo que desencadeia inflamação sistêmica crônica. Esta inflamação promove a expansão do volume plasmático e compromete o relaxamento do ventrículo esquerdo, resultando em fibrose miocárdica e rigidez ventricular.

Além dos efeitos diretos, a obesidade atua indiretamente ao estimular outros fatores de risco tradicionais, como a hipertensão arterial, o diabetes mellitus e a doença arterial coronariana. O aumento da massa corporal exige um débito cardíaco maior, o que impõe uma sobrecarga de pressão e volume constante ao coração, acelerando o processo de hipertrofia e eventual falência estrutural.

6.2. Obesidade e estratégias terapêuticas

Apesar do seu papel claro como causadora da doença, a obesidade apresenta um fenômeno clínico intrigante conhecido como o "paradoxo da obesidade". Estudos demonstram que, uma vez instalada a IC, pacientes obesos (especialmente na ICFEp) podem apresentar um risco de mortalidade menor quando comparados a pacientes com peso normal ou baixo peso (IMC < 18,5 kg/m^2). Embora os mecanismos subjacentes a este paradoxo ainda sejam desconhecidos, ele não deve desencorajar a gestão do peso.

Evidências clínicas robustas mostram que a perda de peso intencional, incluindo intervenções como a cirurgia bariátrica, traz benefícios significativos para o manejo de pacientes com IC e obesidade. Além disso, o treinamento físico e a reabilitação cardiovascular demonstraram ser fundamentais para melhorar a qualidade de vida tanto na ICFEp quanto na ICFEr. Embora os efeitos a longo prazo de estratégias extremas de perda de peso sobre a mortalidade total ainda necessitem de mais investigação, a redução da adiposidade e o aumento da capacidade funcional permanecem como pilares terapêuticos essenciais para estabilizar o paciente obesos com insuficiência cardíaca.

7. DISTÚRBIOS DA TIREOIDE NA IC

7.1. Remodelamento mal adaptativo e sinalização hormonal

Na insuficiência cardíaca, a lesão miocárdica persistente desencadeia alterações profundas na sinalização dos hormônios tireoidianos, que tentam coordenar uma resposta de adaptação estrutural. Inicialmente, o coração busca uma compensação por meio da proliferação de cardiomiócitos e da hipertrofia celular. Contudo, esse processo rapidamente se torna mal adaptativo, elevando a disfunção ventricular e acelerando a progressão da síndrome. É importante considerar o papel dessas anormalidades durante a estratificação de risco e o planejamento do prognóstico de pacientes com IC.

7.2. Hipotireoidismo subclínico e a síndrome da triiodotironina baixa (STTB)

Os estados de hipotireoidismo mais frequentes no contexto da IC são o hipotireoidismo subclínico (HSC) e a chamada síndrome da triiodotironina baixa (STTB). A STTB, em particular, é interpretada pela literatura como um marcador de doença crônica sistêmica, apresentando uma incidência superior em pacientes com IC quando comparada a indivíduos com síndrome coronariana aguda. Tanto a STTB quanto o HSC estão intimamente associados a marcadores de gravidade clínica em ambos os fenótipos, ICFEr e ICFEp.

Evidências demonstram que níveis reduzidos de T3 são preditores independentes de maior mortalidade, tanto de origem especificamente cardíaca quanto por todas as causas. No campo terapêutico ainda persiste um debate clínico sobre qual hormônio (T3 ou T4) e qual via de administração (oral ou intravenosa) seria mais eficaz. Entretanto, há um consenso absoluto de que o tratamento não deve, sob hipótese alguma, induzir ao hipertireoidismo farmacológico, o que poderia desencadear taquiarritmias e exacerbar a demanda metabólica do miocárdio.

8. HIPERCALEMIA E MANEJO FARMACOLÓGICO

8.1. O paradoxo dos inibidores do SRAA

A hipercalemia representa uma complicação frequente e perigosa na insuficiência cardíaca, atuando como um entrave direto à eficácia das terapias modificadoras da doença. O grande desafio clínico reside no fato de que os inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) — pilares do tratamento da IC — são causas comuns de elevação dos níveis de potássio. Consequentemente, a ocorrência de hipercalemia frequentemente leva à suspensão ou subdose desses medicamentos, comprometendo o desfecho clínico e aumentando as taxas de hospitalização.

8.2. Riscos arrítmicos e monitoramento clínico

O impacto da hipercalemia na sobrevida foi detalhado pelo estudo *Diamond* de 2022, que envolveu 1.642 pacientes e confirmou que níveis elevados de potássio aumentam significativamente a mortalidade e o risco de arritmias fatais na IC. O

manejo dessa condição é particularmente complexo devido à presença de fatores de risco concomitantes comuns nesses pacientes, como a idade avançada, o diabetes mellitus e a insuficiência renal crônica. Por esses motivos, o monitoramento meticuloso e frequente dos níveis de potássio e da função renal é crucial, especialmente durante a titulação de doses de inibidores do SRAA.

9. DISFUNÇÃO COGNITIVA: O IMPACTO DO EIXO CORAÇÃO-CÉREBRO

9.1. Prevalência e mecanismos de lesão cerebral

A disfunção cognitiva é uma comorbidade subestimada que afeta aproximadamente 43% dos pacientes com insuficiência cardíaca, exercendo um impacto profundo na capacidade do indivíduo de aderir ao regime medicamentoso e cumprir o planejamento terapêutico. Embora a fisiopatologia completa ainda esteja sob investigação, acredita-se que a combinação da redução crônica do fluxo sanguíneo cerebral (hipoperfusão) e a inflamação sistêmica persistente sejam os principais estímulos do declínio cognitivo.

9.2. Contribuintes secundários e intervenções

Outras condições frequentes na IC, como a depressão e a fibrilação atrial, contribuem adicionalmente para o agravamento desse quadro neurológico. Estudos de neuroimagem corroboram a existência de danos precoces: déficits cognitivos podem ser detectados mesmo em estágios de disfunção ventricular esquerda leve. Para mitigar esses efeitos, é necessária uma abordagem de cuidados abrangentes que inclua programas educacionais personalizados para o paciente e sua família, além de treinamento cognitivo específico para preservar a autonomia e a segurança do tratamento.

10. HIPERTENSÃO ARTERIAL: UM PRECURSOR DA IC

10.1. A dinâmica da sobrecarga pressórica e remodelamento

A hipertensão arterial sistêmica e a insuficiência cardíaca estão intrinsecamente conectadas em uma relação de causalidade e exacerbação mútua, onde cada uma acelera a progressão da outra. A hipertensão não atua apenas como um precursor hemodinâmico significativo da insuficiência cardíaca, mas também se consolida como um fator de risco transversal para outras patologias vasculares graves, como o acidente vascular cerebral e a doença arterial coronariana obstrutiva.

Mecanisticamente, a exposição crônica do miocárdio a uma sobrecarga de pressão elevada resulta no desenvolvimento da hipertrofia ventricular esquerda (HVE). Este processo de remodelamento concêntrico afeta tanto pacientes que evoluem para a insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp) quanto aqueles com fração de ejeção reduzida (ICFEr). Com o passar do tempo, o espessamento das paredes ventriculares e a fibrose intersticial culminam na disfunção diastólica,

um estágio precursor da IC sintomática, caracterizado por um prejuízo severo no enchimento ventricular e pelo aumento patológico da pressão no átrio esquerdo.

10.2. Progressão para a cardiomiopatia dilatada

Entre os indivíduos que sofrem de hipertensão arterial de longa data, uma parcela significativa progride inexoravelmente para o fenótipo de ICFEr. Esse declínio funcional é frequentemente mediado por uma perda desproporcional e progressiva de miócitos, que são substituídos por tecido fibrótico não contrátil. O resultado é a evolução para uma cardiomiopatia dilatada, onde o coração perde sua estrutura elipsoide e sua capacidade de ejeção, agravando o prognóstico e limitando drasticamente as opções terapêuticas.

11. DESEQUILÍBRIO AUTONÔMICO E REGULAÇÃO NEURO-HORMONAL

11.1. O conflito entre os sistemas simpático e parassimpático

As características fundamentais da insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp) e da insuficiência cardíaca com fração de ejeção intermediária (ICFEm) incluem uma redução crítica da função diastólica, o que provoca a elevação das pressões de enchimento e uma redução na complacência do ventrículo esquerdo. A ativação neuro-hormonal desenfreada, especificamente o desequilíbrio no sistema nervoso autônomo, desempenha um papel central na fisiopatologia dessas condições.

Nesse cenário, observa-se uma hiperatividade do sistema nervoso simpático em oposição a um sistema parassimpático deprimido, o que se manifesta clinicamente como um baixo tônus vagal cardíaco. Essa desregulação resulta no aumento persistente da frequência cardíaca, promove a retenção patológica de sódio e água pelos rins e reduz a variabilidade da frequência cardíaca (VFC), um marcador importante de vulnerabilidade cardiovascular.

11.2. Intervenções neuromoduladoras e recuperação funcional

Esse entendimento motivou a investigação de intervenções regulatórias direcionadas ao sistema autônomo. Pesquisas sobre a utilização da estimulação transcutânea do nervo vago em populações com ICFEp sugerem que o restabelecimento do tônus vagal pode reequilibrar o sistema autônomo. Os resultados indicam melhorias contínuas na fração de ejeção do ventrículo esquerdo e na recuperação da frequência cardíaca (RFC) após o exercício.

Embora alguns estudos após 12 meses de terapia não tenham demonstrado alterações significativas em marcadores puramente mecânicos, como o índice de massa do VE, a melhora clínica subjetiva e funcional foi evidente. Pacientes apresentaram evolução na classe funcional da NYHA, maior tolerância na distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos e uma percepção superior de qualidade de vida, tudo isso acompanhado por uma baixa incidência de eventos adversos graves.

12. ESTRATÉGIAS FARMACOLÓGICAS BASEADAS EM EVIDÊNCIAS

12.1. Classificação e necessidades fenotípicas específicas

O manejo moderno da IC baseia-se na classificação rigorosa da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE): preservada (FEVE ≥ 50%), intermediária (FEVE 41-49%) e reduzida (FEVE < 40%). Embora os avanços nos cuidados tenham estabilizado a incidência global, os casos de ICFEp estão em ascensão, impulsionados pela escassez de terapias direcionadas e específicas para este fenótipo.

As diretrizes da *European Society of Cardiology* (ESC) de 2021 e sua atualização de 2023 consolidam o uso de "pilares" terapêuticos para a ICFEr, incluindo os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), betabloqueadores e antagonistas do receptor de mineralocorticoides (ARM). Um destaque fundamental é o papel dos inibidores do receptor de angiotensina-neprilisina (ARNI), que provaram superioridade frente aos IECA tradicionais, como o enalapril, na redução de desfechos duros.

12.2. A revolução dos inibidores de SGLT2 e terapias emergentes

Os inibidores de SGLT2 emergiram como uma classe revolucionária, recebendo recomendação IA para o tratamento de IC, independentemente do fenótipo da fração de ejeção. No contexto da IC aguda, a adição de hidroclorotiazida ou acetazolamida aos diuréticos de alça tem se mostrado eficaz para acelerar a descongestão, embora o impacto a longo prazo em reinternações ainda demande cautela.

Outras inovações incluem:

- **Ferro intravenoso**: Fundamental para pacientes com ICFEr e deficiência de ferro, melhorando sintomas e capacidade funcional.
- **ARM não esteroidais (Finerenona)**: Demonstram efeitos protetores renais significativos.
- **Polifarmácia sinérgica**: A combinação de ARNI, betabloqueadores, ARM e inibidores de SGLT2 oferece benefícios superiores quando comparada às terapias isoladas.

12.3. Desafios na ICFEp e IC de fração intermediária

Diferente da ICFEr, os tratamentos para a ICFEp permanecem em uma zona de complexidade devido às múltiplas comorbidades, como obesidade e diabetes. Ensaios com espironolactona e sacubitril/valsartana não atingiram significância estatística plena nos desfechos primários de mortalidade. Entretanto, o estudo com empagliflozina demonstrou uma redução robusta no risco combinado de mortalidade cardiovascular e hospitalização em pacientes com ICFEp, independentemente do status glicêmico.

Já a IC com fração de ejeção intermediária (ICFEm) é frequentemente vista como uma zona de transição, com características clínicas que se assemelham à ICFEr, incluindo uma alta prevalência de etiologia isquêmica. Devido à escassez de ensaios exclusivos, as estratégias para a ICFEm são frequentemente adaptadas dos protocolos de ICFEr, onde evidências preliminares sugerem benefícios similares com o uso dos medicamentos básicos.

13. SUPLEMENTAÇÃO DE FERRO NO MANEJO DA ANEMIA

13.1. A Natureza dual da deficiência de ferro na IC

A anemia e a deficiência de ferro não são meros achados laboratoriais, mas comorbidades críticas que exercem influência direta nos desfechos clínicos e na sobrevivência de pacientes com insuficiência cardíaca (IC). A deficiência de ferro na IC é classificada em dois fenótipos distintos: a deficiência absoluta e a deficiência funcional. Na deficiência absoluta, que afeta aproximadamente 15% dos pacientes, as reservas corporais totais de ferro estão exauridas. Já na deficiência funcional, observada em cerca de 18% dos casos, os estoques podem estar presentes, mas o ferro não é mobilizado adequadamente para as células que dele necessitam, como os cardiomiócitos e as células musculares esqueléticas.

Esta distinção é importante porque o ferro desempenha um papel fundamental no metabolismo oxidativo mitocondrial. No paciente com IC, a carência de ferro compromete a produção de energia celular, exacerbando a fadiga e reduzindo a tolerância ao exercício, mesmo na ausência de anemia franca.

13.2. Superioridade da terapia intravenosa sobre a via oral

A escolha da via de administração do ferro é um divisor de águas na eficácia terapêutica. A terapia com ferro intravenoso (IV) demonstrou, em diversos ensaios, a capacidade de melhorar a capacidade de exercício e reduzir significativamente as taxas de hospitalização, embora ainda não tenha demonstrado uma alteração isolada nas taxas de mortalidade global.

Em contraste, a suplementação por via oral tem se mostrado ineficaz neste grupo de pacientes. O estudo IRONOUT-HF revelou que o ferro oral não oferece benefícios clínicos tangíveis em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER). Essa falha terapêutica é atribuída a limitações do estudo, como seu foco restrito e poder estatístico limitado, mas, fundamentalmente, deve-se à fisiopatologia da IC. A inflamação crônica na IC eleva os níveis de hepcidina, uma proteína que inibe a absorção intestinal de ferro e bloqueia sua liberação dos macrófagos. Dessa forma, o ferro IV é a via preferencial, pois contorna o bloqueio da hepcidina, garantindo benefícios a longo prazo, como a melhora sintomática e a redução de custos hospitalares por descompensação.

Para garantir a segurança do tratamento, as dosagens devem ser rigorosamente personalizadas. Frequentemente, utiliza-se a fórmula de Ganzoni para calcular a

necessidade total de ferro, prevenindo riscos de sobrecarga férrica e potenciais eventos coronários adversos.

14. OTIMIZAÇÃO DO MANEJO DO DIABETES MELLITUS NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

14.1. Inibidores de SGLT2: uma nova referência

A seleção da farmacoterapia adequada é vital para mitigar os riscos em pacientes que sofrem de IC e diabetes concomitante. As diretrizes de 2022 estabelecem os inibidores de SGLT2 (gliflozinas) como recomendação de primeira linha. Meta-análises robustas confirmam que esses agentes reduzem drasticamente a mortalidade e as hospitalizações, tanto na ICFER quanto na insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp). Além dos desfechos de sobrevivência, os inibidores de SGLT2 promovem melhoras substanciais na percepção subjetiva de saúde do paciente, conforme medido pelo Questionário de Cardiomiopatia de Kansas City (KCCQ).

14.2. Evidências dos estudos DELIVER e PRESERVED-HF

A eficácia da dapagliflozina foi amplamente validada por estudos de grande escala. O estudo DELIVER explorou a administração de 10 mg de dapagliflozina em pacientes com fração de ejeção superior a 40%, demonstrando que o medicamento é eficaz em todos os subgrupos glicêmicos, independentemente da gravidade do diabetes. Paralelamente, o estudo PRESERVED-HF evidenciou que o uso da dapagliflozina melhorou substancialmente a qualidade de vida em pacientes com ICFEp. Essa melhora foi notavelmente superior quando comparada a resultados de estudos anteriores que utilizaram a empagliflozina em condições clínicas similares.

14.3. Nefroproteção e a dinâmica da filtração glomerular

Além dos benefícios cardiovasculares, estudos de desfechos como EMPA-REG e CREDENCE demonstraram que os inibidores de SGLT2 possuem propriedades nefroprotetoras potentes a longo prazo. Observou-se uma redução de 30% na albuminúria e uma diminuição de 30-40% no risco de progressão para a doença renal crônica (DRC) terminal.

Clinicamente, é importante notar que o início do tratamento com inibidores de SGLT2 pode causar uma queda inicial na taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) de aproximadamente 5 ml/min/1,73m^2. No entanto, esse "dip" inicial é transitório, e os valores retornam ao patamar pré-tratamento em um período de 3 a 9 meses. Dados de estudos como o DAPA-CKD confirmam que, ao longo do tempo, os pacientes tratados com gliflozinas apresentam uma perda de função renal muito mais lenta do que aqueles que recebem placebo.

14.4. Eficácia comparativa e o papel da metformina

Ao comparar diferentes classes de antidiabéticos, meta-análises de 23 ensaios cardiovasculares mostram que os inibidores de SGLT2 superam os agonistas do receptor de GLP-1 e os inibidores da DPP-4 na redução de hospitalizações por IC e mortalidade. Contudo, a ausência de ensaios de comparação direta entre essas classes ainda limita conclusões definitivas sobre a superioridade absoluta.

Quanto à metformina, embora historicamente tenha havido receio de sua utilização na IC devido ao risco teórico de acidose láctica, ela continua sendo amplamente prescrita. Evidências contemporâneas sugerem que o risco de acidose láctica está mais associado às comorbidades graves do que à droga em si. Atualmente, a terapia combinada de metformina com inibidores de SGLT2 ou agonistas de GLP-1 demonstrou ser altamente eficaz tanto no controle glicêmico quanto na proteção cardiovascular.

14.5. Individualização do tratamento

As diretrizes europeias e americanas convergem para a necessidade de tratamentos personalizados. Na ICFER, o ajuste terapêutico é guiado predominantemente pelas comorbidades e não apenas pela fração de ejeção, integrando medicamentos como inibidores da ECA e bloqueadores dos receptores de angiotensina conforme os critérios clínicos individuais. Já na ICFEp, o foco primordial ainda reside no controle rigoroso dos sintomas, visto que muitas terapias tradicionais ainda não demonstraram impacto estatisticamente significativo na mortalidade desta população específica.

15. MANEJO INTEGRADO DA DPOC NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

15.1. O equilíbrio farmacológico: betabloqueadores seletivos

Para indivíduos que enfrentam a sobreposição patológica de IC e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), a implementação de uma abordagem terapêutica integrada é relevante para evitar o agravamento de qualquer uma das condições. Os principais pilares farmacológicos para a IC — incluindo betabloqueadores, inibidores da ECA (ou BRA), diuréticos e estatinas — devem ser administrados com precisão técnica. No que tange aos betabloqueadores, a seletividade é o critério de maior relevância clínica. Recomenda-se enfaticamente o uso de betabloqueadores cardiosseletivos, como o metoprolol, o nebivolol e, preferencialmente, o bisoprolol.

A escolha do bisoprolol fundamenta-se na sua capacidade de manter a função pulmonar estável, minimizando o risco de broncoespasmo em pacientes com vias aéreas hiper-responsivas. Estes agentes são particularmente vitais durante episódios de exacerbação aguda da DPOC, onde sua manutenção ou introdução criteriosa está associada a uma redução significativa nas taxas de mortalidade e recorrência de eventos. Além disso, os betabloqueadores exercem um papel

protetor ao mitigar os riscos cardíacos, como taquiarritmias e isquemia, que são frequentemente exacerbados pelo uso de β-2 agonistas inalatórios.

15.2. Otimização da terapia inalatória e diurética

O manejo ventilatório e volêmico requer cautela extrema. Os diuréticos de alça, embora essenciais para o controle da congestão na IC, devem ser administrados com vigilância em pacientes com DPOC para prevenir complicações metabólicas graves, como a alcalose metabólica. Este estado pode induzir uma hipoventilação compensatória, resultando em hipercapnia (retenção de CO2) e agravamento da insuficiência respiratória. Em contrapartida, os antagonistas da aldosterona, como a espironolactona, demonstraram benefícios consistentes na sobrevida global para pacientes com IC, incluindo o subgrupo com DPOC.

No campo dos broncodilatadores, os antimuscarínicos de longa duração (LAMA) são preferíveis aos β-2 agonistas de longa duração (LABA) no manejo combinado de ambas as doenças. Quando o uso de β-2 agonistas é indispensável, eles permanecem seguros desde que associados aos betabloqueadores β-1 seletivos, devendo-se evitar terminantemente os betabloqueadores não seletivos nesta população. Adicionalmente, o uso de corticosteroides deve ser criteriosamente avaliado e limitado ao estritamente necessário, dado o risco intrínseco de promover a retenção de fluidos e descompensar o quadro hemodinâmico da IC.

16. ESTRATÉGIAS DE MANEJO PARA A APNEIA DO SONO NA IC

16.1. Triagem e terapia com pressão positiva (CPAP)

A *European Society of Cardiology* (ESC) estabelece que a triagem para distúrbios respiratórios do sono deve ser uma parte integrante da avaliação diagnóstica de todo paciente com insuficiência cardíaca. Caso a apneia obstrutiva do sono (AOS) seja confirmada, o tratamento é a pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP). A evidência clínica sugere que a terapia com CPAP, quando integrada ao regime medicamentoso padrão, pode não apenas melhorar a qualidade do sono, mas também reverter processos de remodelamento cardíaco adverso.

Os benefícios da CPAP manifestam-se na melhora da fração de ejeção do ventrículo esquerdo, muitas vezes observada já nos primeiros três meses de tratamento. Além disso, a adesão a essa terapia está correlacionada à redução da mortalidade e a ganhos significativos na eficiência cardíaca global e na função nervosa simpática miocárdica, especialmente em quadros de AOS grave.

16.2. Desafios de adesão e alternativas terapêuticas

Apesar dos benefícios claros, a adesão do paciente ao uso do CPAP é um obstáculo clínico relevante, com taxas de abandono entre 8% e 15% logo na primeira noite de uso. Esta realidade impulsiona a necessidade de identificar perfis de pacientes que melhor se adaptariam à terapia e de buscar alternativas eficazes. Estudos preliminares apontam que o exercício físico supervisionado pode atuar como uma

alternativa viável ou complementar ao CPAP, resultando em melhorias na sonolência diurna, na qualidade de vida e em parâmetros fisiológicos como o consumo máximo de oxigênio (VO2 máx) e o desempenho muscular.

17. DESAFIOS NA PESQUISA E NA PRÁTICA CLÍNICA

17.1. Limitações metodológicas e classificatórias

A prática clínica em IC enfrenta desafios substanciais devido a inconsistências nas classificações atuais. A escala da *New York Heart Association* (NYHA), embora amplamente utilizada, classifica a gravidade com base na sintomatologia subjetiva, e não na patologia estrutural subjacente. Essa subjetividade gera populações heterogêneas em ensaios clínicos, o que compromete a generalização dos resultados e dificulta a criação de protocolos universais.

O ritmo da pesquisa científica é igualmente afetado por barreiras éticas, regulatórias e financeiras, além da dificuldade inerente ao recrutamento de pacientes com perfis complexos para ensaios clínicos randomizados (ECR). A gestão terapêutica é ainda mais obscurecida pela polifarmácia, que eleva exponencialmente o risco de interações medicamentosas adversas. Exemplos críticos incluem o uso de sacubitril/valsartana e suas interações com diuréticos como a furosemida e estatinas, como a atorvastatina.

17.2. Medicina personalizada e de precisão

A não adesão ao tratamento, muitas vezes agravada por desafios logísticos, sociais e pela presença de comprometimento cognitivo, continua sendo uma barreira para o sucesso clínico. Para superar essas complexidades, defende-se a adoção de abordagens mais robustas, como a análise de classes latentes (ACL), que permite agrupar pacientes com características fenotípicas e de comorbidades semelhantes para um tratamento mais assertivo.

18. A NECESSIDADE DO CUIDADO INTEGRADO

A alta incidência de comorbidades em pacientes com insuficiência cardíaca exige uma mudança de paradigma: de um modelo centrado no órgão para uma abordagem de cuidado integrada e holística. Esta revisão demonstrou que condições como anemia, diabetes e disfunção renal não são apenas acompanhantes, mas determinantes fundamentais da mortalidade e do sucesso do manejo clínico. É urgente a implementação de estratégias de rastreamento robustas para identificar precocemente sintomas sobrepostos que ocultam essas condições.

Embora os tratamentos farmacológicos tenham avançado, eles trazem riscos inerentes, como a hipercalemia, exigindo uma avaliação clínica constante e equilibrada. Intervenções não farmacológicas, como a terapia com exercícios, surgem como opções valiosas para o manejo de complicações como a apneia do

sono. Em última análise, o futuro do tratamento da IC reside na tradução do conhecimento sobre a complexa interação entre comorbidades em planos de cuidados rigorosamente personalizados e baseados em evidências sólidas, o que demanda a continuidade de pesquisas clínicas que incluam, de forma ética e representativa, a realidade do paciente multicomórbido.

REFERÊNCIAS

1. Tsao CW, Aday AW, Almarzooq ZI, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2023 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation. 2023;147(8):e93-e621.

2. World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs). Fact sheet. 2021.

3. Savarese G, Becher PM, Lund LH, et al. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. Cardiovasc Res. 2023;118(17):3272-3287.

4. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2021;42(36):3599-3726.

5. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure. J Am Coll Cardiol. 2022;79(17):e263-e421.

6. Savarese G, Jonsson Å, Hallberg AC, et al. Prevalence of, associations with, and prognostic role of anemia in heart failure across the ejection fraction spectrum. Int J Cardiol. 2020;298:59-65.

7. Venkateswaran RV, Myat A, Ahsan A, et al. Anemia and its association with clinical outcome in heart failure patients undergoing cardiac resynchronization therapy. J Interv Card Electrophysiol. 2015;43(2):147-154.

8. Ye S, Sun J, Zhang J, et al. Association between anemia and outcome in patients hospitalized for acute heart failure syndromes: findings from Beijing Acute Heart Failure Registry. Intern Emerg Med. 2021;16(5):1219-1226.

9. Seko Y, Kato T, Morimoto T, et al. Improved and new-onset anemia during follow-up in patients with acute decompensated heart failure. Medicine (Baltimore). 2021;100(11):e25184.

10. Magri D, Gallo G, Sciomer S, et al. Anemia and Iron Deficiency in Heart Failure. Heart Fail Clin. 2019;15(3):365-373.

11. Jackson AM, Jhund PS, Anand IS, et al. Diabetes and pre-diabetes in patients with heart failure and preserved ejection fraction. Eur J Heart Fail. 2022;24(12):2273-2284.

12. Lejeune S, Ladeiras-Lopes R, de Antonio M, et al. Diabetic phenotype and prognosis of patients with heart failure and preserved ejection fraction in a real life cohort. Cardiovasc Diabetol. 2021;20(1):153.

13. Echouffo-Tcheugui JB, Zhang S, Florido R, et al. Diabetes and Progression of Heart Failure: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. J Am Coll Cardiol. 2022;79(23):2285-2293.

14. Kong MG, Han S, Lee J, et al. Impact of diabetes mellitus on mortality in patients with acute heart failure: a prospective cohort study. Cardiovasc Diabetol. 2020;19(1):150.

15. Beohar N, Kirtane AJ, Genereux P, et al. Impact of baseline renal dysfunction on cardiac outcomes and end-stage renal disease in heart failure patients with mitral regurgitation: The COAPT trial. Eur Heart J. 2022;43(17):1644-1654.

16. Kotecha D, Flather MD, Altman DG, et al. Impact of Renal Impairment on Beta-Blocker Efficacy in Patients With Heart Failure. J Am Coll Cardiol. 2019;74(23):2893-2904.

17. van Deursen VM, Urso R, Laroche C, et al. Co-morbidities in patients with heart failure: an analysis of the European Heart Failure Pilot Survey. Eur J Heart Fail. 2014;16(1):103-111.

18. Canepa M, Straburzyńska-Migaj E, Drozdz J, et al. Prevalence, Characteristics and Prognostic Role of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Patients With Heart Failure: Data From the GISSI-HF Trial. Cardiology. 2017;136(4):270-279.

19. Xu S, Liu Y, Jin J, et al. The impact of chronic obstructive pulmonary disease on hospitalization and mortality in patients with heart failure. Eur J Clin Invest. 2021;51(12):e13636.

20. Butler J, Anker SD, Siddiqi TJ, et al. Patiromer for the Management of Hyperkalemia in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: The DIAMOND Trial. Circulation. 2022;145(21):1582-1591.

21. Cannon JA, Shen L, Jhund PS, et al. Dementia and cognitive impairment in heart failure: a systematic review and meta-analysis. J Card Fail. 2017;23(2):125-135.

22. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. N Engl J Med. 2014;371(11):993-1004.

23. Tromp J, Ouwerkerk W, van Veldhuisen DJ, et al. A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Pharmacological Treatment of Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. JACC Heart Fail. 2022;10(2):73-84.

24. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, et al. Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. N Engl J Med. 2019;381(17):1609-1620.

25. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. N Engl J Med. 2021;385(16):1451-1461.

26. Lewis GD, Malhotra R, Hernandez AF, et al. Effect of Oral Iron Repletion on Exercise Capacity in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction and Iron Deficiency: The IRONOUT HF Randomized Clinical Trial. JAMA. 2017;317(19):1958-1966.

27. Inzucchi SE, Sapra M, Jhund PS, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction by baseline glycaemic status (DELIVER). Lancet Diabetes Endocrinol. 2022;10(12):869-881.

28. Nassif ME, Windsor SL, Borlaug BA, et al. The SGLT2 inhibitor dapagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction: a multicenter randomized trial. Nat Med. 2021;27(11):1954-1960.

29. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. N Engl J Med. 2019;381(21):1995-2008.

30. Giugliano D, Maiorino MI, Bellastella G, et al. The effect of DPP-4 inhibitors, GLP-1 receptor agonists and SGLT-2 inhibitors on cardiorenal outcomes: a network meta-analysis of 23 CVOTs. Cardiovasc Diabetol. 2022;21(1):42.

CAPÍTULO 49

ARTIGO DE REVISÃO

INOVAÇÃO EM DISPOSITIVOS CARDÍACOS E A EVOLUÇÃO NO MANEJO DA ENDOCARDITE INFECCIOSA

Autor Principal
Adriana do Socorro Cruz Tavares

Coautores
Sharon Bregalda
Thasiely Moura Faria
Max Steinert
Eolo Morandi Júnior
Fabiano Argeu de Morais Junior
Luiz Aurélio Braga Pereira

Resumo A endocardite se infecciosa apresenta como uma patologia de alta complexidade sistêmica, caracterizada pela colonização microbiana de tecidos endocárdicos e dispositivos cardíacos artificiais. A transição no perfil dos indivíduos acometidos nas últimas décadas sinaliza uma mudança expressiva, onde a redução da prevalência da febre reumática nos países desenvolvidos deu lugar a uma incidência crescente em idosos com processos degenerativos valvares e em portadores de dispositivos intravasculares e intracardíacos. A patogênese dessa condição inicia-se fundamentalmente pela lesão do endotélio cardíaco, que propicia a formação de depósitos de fibrina e plaquetas, culminando em vegetações densas que protegem microrganismos invasores da resposta imunológica do hospedeiro e dificultam a ação de antibióticos. Evidências clínicas robustas demonstram que a acurácia diagnóstica depende da integração criteriosa dos critérios de Duke modificados com tecnologias de imagem avançadas, como a ecocardiografia transesofágica e a tomografia por emissão de pósitrons, especialmente em casos envolvendo próteses valvares ou deiscências paravalvares. O manejo terapêutico atual exige intervenções prolongadas com antibioticoterapia intravenosa e, frequentemente, abordagens cirúrgicas precoces para o tratamento de complicações estruturais graves, como abscessos anulares e perfurações teciduais. Implicações futuras indicam que a formação de equipes multidisciplinares especializadas, integrando cardiologistas, infectologistas e cirurgiões, é determinante para a redução das taxas de mortalidade hospitalar, que ainda permanecem em patamares elevados de aproximadamente 25%. Além disso, o aprimoramento contínuo das técnicas de biologia molecular, como a reação em cadeia da polimerase em tecido valvar, promete refinar a identificação de patógenos exigentes em cenários de hemoculturas negativas. O enfrentamento desta enfermidade demanda uma vigilância rigorosa sobre os novos fatores predisponentes associados ao avanço das intervenções cardiovasculares percutâneas, visando mitigar o impacto econômico e clínico das internações prolongadas. A compreensão aprofundada dos mecanismos de formação de

biofilmes e da interação entre o sistema imune e as superfícies protéticas orientará as próximas gerações de protocolos preventivos e terapêuticos, focados na preservação funcional do sistema circulatório e na sobrevida global do paciente.

Palavras-chave: Endocardite bacteriana. Infecção. Antibacterianos. Doenças cardiovasculares. Valva mitral

1. EVOLUÇÃO CONCEITUAL E O IMPACTO DAS NOVAS ABORDAGENS CLÍNICAS

A endocardite infecciosa (EI) configura-se como uma enfermidade multissistêmica de alta gravidade, decorrente da infecção microbiana, primordialmente bacteriana, da superfície interna do coração. Reconhecida há séculos como uma entidade patológica distinta, o entendimento sobre sua natureza infecciosa consolidou-se a partir do século XIX. Em 1885, William Osler formulou uma proposição teórica que integrava a suscetibilidade do paciente ao desenvolvimento de crescimentos vegetativos nas valvas, com a posterior disseminação de microrganismos para órgãos distantes.

No século XXI, o panorama epidemiológico e clínico da EI sofreu modificações profundas. A redução drástica da febre reumática como fator predisponente nos países desenvolvidos alterou o perfil do paciente típico, que agora é representado majoritariamente por indivíduos idosos portadores de dispositivos cardíacos eletrônicos ou submetidos a implantes valvares transcateter. Embora as abordagens percutâneas tenham simplificado o tratamento de patologias como a estenose aórtica em pacientes de alto risco cirúrgico, elas introduziram um novo vetor para o surgimento da infecção, frequentemente associado a prognósticos desfavoráveis.

Diante da complexidade que envolve o manejo desta condição e dos elevados índices de mortalidade, a estruturação de equipes multidisciplinares em centros de referência tornou-se uma estratégia central. Esses grupos, formados por cardiologistas, infectologistas, cirurgiões cardíacos e radiologistas, visam otimizar a rapidez diagnóstica e a precisão das intervenções. Estudos recentes corroboram que essa abordagem integrada é capaz de reduzir o intervalo de tempo até a confirmação diagnóstica, impactando positivamente na sobrevida global dos pacientes. Adicionalmente, o tratamento padrão fundamentado em antibioticoterapia intravenosa prolongada, variando entre quatro a seis semanas, impõe um ônus econômico significativo aos sistemas de saúde, decorrente da necessidade de internações hospitalares extensas e do alto custo das medicações.

2. DINÂMICA EPIDEMIOLÓGICA E TRANSIÇÃO DEMOGRÁFICA

A incidência global da EI apresenta variações regionais consideráveis, oscilando entre 1,5 e 11,6 casos por 100 mil habitantes ao ano. A letalidade da doença permanece em patamares alarmantes, atingindo aproximadamente 25% mesmo

com a aplicação dos melhores recursos terapêuticos disponíveis, enquanto a ausência de tratamento conduz invariavelmente ao óbito. Observa-se uma tendência nítida de envelhecimento da população acometida. Se em 1926 a idade média dos pacientes atendidos em grandes centros hospitalares era inferior a 30 anos, atualmente mais de metade dos casos ocorre em indivíduos com mais de 50 anos, com predominância do sexo masculino.

Essa mudança demográfica é explicada pela substituição da cardiopatia reumática pela doença valvar degenerativa como principal fator de risco cardíaco. Além disso, a introdução sistemática de tecnologias invasivas na medicina moderna, como cateteres intravasculares, linhas de hiperalimentação e derivações para diálise, propiciou o surgimento da endocardite associada aos cuidados de saúde, que afeta desproporcionalmente a população idosa.

3. ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO E PREDISPOSIÇÃO ESTRUTURAL

Diversas anormalidades estruturais do coração atuam como facilitadores para o desenvolvimento da infecção endocárdica. Historicamente, a febre reumática ocupava o posto de lesão subjacente predominante, afetando com maior frequência a valva mitral. Nos países em desenvolvimento, essa condição permanece como a base patológica mais comum, contrastando com o cenário das nações desenvolvidas, onde sua participação caiu para níveis iguais ou inferiores a 5% dos casos totais.

Atualmente, as válvulas protéticas e os dispositivos eletrônicos implantáveis, como marcapassos e desfibriladores, configuram-se como os fatores de risco de maior relevância. O crescimento exponencial nas taxas de implantação desses componentes mecânicos resultou em um aumento proporcional de casos de EI envolvendo materiais estranhos. Dados de coortes internacionais indicam que um quinto dos pacientes adultos com diagnóstico confirmado de endocardite possui uma prótese valvar, enquanto 7% são portadores de dispositivos cardíacos eletrônicos. A Tabela 1 sintetiza as principais condições clínicas e comorbidades que elevam a vulnerabilidade do paciente ao desenvolvimento da EI.

Tabela 1 – Condições cardíacas predisponentes e comorbidades de alto risco para endocardite infecciosa

Categoria de Risco	Exemplos de Condições Estruturais e Clínicas	Relevância Epidemiológica
Próteses e Dispositivos	Válvulas protéticas (mecânicas ou biológicas), marcapassos permanentes e desfibriladores.	Envolvidos em até 27% dos casos em centros de referência.

Categoria de Risco	Exemplos de Condições Estruturais e Clínicas	Relevância Epidemiológica
Cardiopatias Congênitas	Comunicações interatriais/interventriculares, persistência do canal arterial, válvula aórtica bicúspide.	Detectadas em aproximadamente 12% dos diagnósticos definitivos.
Lesões Valvares	Prolapso da valva mitral com regurgitação, doença reumática crônica, calcificação degenerativa.	Prolapso mitral eleva o risco em mais de 8 vezes em determinadas populações.
Comorbidades Sistêmicas	Diabetes mellitus mal controlado, doença renal crônica (especialmente em diálise), doença hepática.	Relacionadas à imunossupressão e maior exposição a patógenos hospitalares.
Fatores Externos	Uso de drogas injetáveis, linhas permanentes de acesso venoso, contato extenso com cuidados de saúde.	O uso de drogas injetáveis é um fator de risco crítico e crescente.

Além das condições estruturais, fatores comportamentais e condições clínicas sistêmicas desempenham funções cruciais na predisposição à infecção. O uso de drogas injetáveis e a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana comprometem a integridade imunológica e aumentam a frequência de episódios de bacteremia transitória. A endocardite associada aos cuidados de saúde tornou-se uma realidade frequente, respondendo por um terço dos casos em pacientes sem histórico de uso de substâncias injetáveis, reforçando a necessidade de protocolos de assepsia rigorosos em ambientes hospitalares.

4. PANORAMA MICROBIOLÓGICO E O DESAFIO DOS PATÓGENOS RAROS

A identificação precisa do agente etiológico constitui o pilar fundamental para o sucesso do tratamento da endocardite infecciosa (EI), orientando a escolha da antibioticoterapia e a duração da intervenção. Nas últimas décadas, observou-se uma transição significativa na microbiologia da EI, com o *Staphylococcus aureus* consolidando-se como o patógeno predominante em países desenvolvidos, superando os estreptococos do grupo *viridans*. Essa mudança é impulsionada pela

maior frequência de procedimentos invasivos e pelo aumento do uso de drogas injetáveis, que favorecem a introdução deste agente altamente virulento na corrente sanguínea.

Os estreptococos, no entanto, permanecem como causas relevantes de EI, especialmente os do grupo *viridans*, que são comumente encontrados na microbiota oral e associados a infecções em valvas nativas após procedimentos odontológicos. Os enterococos, por sua vez, emergem como patógenos importantes em populações idosas e com múltiplas comorbidades, frequentemente relacionados a infecções do trato gastrointestinal ou geniturinário.

Um desafio diagnóstico considerável é imposto pelo grupo HACEK (*Haemophilus* spp., *Aggregatibacter* spp., *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* e *Kingella kingae*), composto por microrganismos de crescimento lento que podem exigir períodos prolongados de incubação das hemoculturas. Além disso, a endocardite com hemocultura negativa representa uma parcela crítica dos casos, podendo ser causada pelo uso prévio de antibióticos ou por patógenos exigentes como *Coxiella burnetii* e *Bartonella* spp.

Tabela 2 – Principais agentes microbiológicos e suas associações clínicas na EI

Agente Patogênico	Frequência Relativa	Perfil Típico do Paciente e Fatores de Risco
Staphylococcus aureus	31% - 42%	Uso de drogas injetáveis, próteses valvares e infecções nosocomiais.
Streptococcus viridans	17% - 25%	Higiene oral precária, procedimentos odontológicos e valvas nativas.
Enterococcus spp.	11% - 16%	Idosos, manipulação do trato urinário ou gastrointestinal.
Grupo HACEK	2% - 5%	Microrganismos orofaríngeos de crescimento lento; evolução subaguda.
Fungos (*Candida* / *Aspergillus*)	< 2%	Imunossupressão severa, uso crônico de cateteres e pós-cirurgia cardíaca.

5. PATOGENIA MOLECULAR E A ARQUITETURA DA VEGETAÇÃO

A formação da vegetação, marca registrada da EI, é um processo dinâmico que exige a convergência de danos endoteliais e bacteremia persistente. Em condições

normais, o endotélio cardíaco é resistente à colonização bacteriana. Contudo, lesões mecânicas causadas por fluxos turbulentos, dispositivos intracardíacos ou inflamação crônica expõem a matriz extracelular subendotelial.

Este insulto tecidual deflagra a deposição de plaquetas e fibrina, formando uma estrutura estéril conhecida como endocardite trombótica não bacteriana (ETNB). Durante episódios de bacteremia, microrganismos circulantes utilizam proteínas de superfície — como as MSCRAMMs (*Microbial Surface Components Recognizing Adhesive Matrix Molecules*) — para aderir a essa matriz de fibrinogênio e fibronectina. Uma vez aderidos, os patógenos proliferam e estimulam a deposição adicional de fibrina, criando um ambiente anaeróbio e protegido. Essa arquitetura complexa, que pode evoluir para a formação de biofilmes em próteses, isola as bactérias das células de defesa do hospedeiro e reduz a penetração de agentes antimicrobianos, favorecendo a persistência da infecção.

6. ESPECTRO CLÍNICO E MANIFESTAÇÕES SISTÊMICAS

A apresentação clínica da EI é notavelmente polimórfica, variando de quadros agudos e fulminantes a formas subagudas com sintomas constitucionais inespecíficos. A febre é a manifestação mais comum, presente em até 90% dos casos, frequentemente acompanhada de calafrios, anorexia e perda ponderal. O exame físico cardiovascular revela a presença de sopros cardíacos novos ou a alteração de sopros preexistentes em cerca de 85% dos pacientes, sinalizando a destruição tecidual valvar ou a disfunção de próteses.

As manifestações periféricas, embora menos frequentes na era dos antibióticos, constituem sinais clássicos de embolia séptica e deposição de imunocomplexos. As hemorragias subungueais "em estilhaço" e as manchas de Roth na retina são evidências de microembolização. Mais específicas são as lesões de Janeway — máculas hemorrágicas indolores nas palmas e plantas — e os nódulos de Osler — lesões nodulares dolorosas nas polpas digitais, mediadas por processos imunológicos. A Tabela 3 resume os principais achados clínicos que devem despertar a suspeita diagnóstica.

Tabela 3 – Manifestações clínicas e estigmas periféricos da endocardite infecciosa

Categoria de Sinal	Manifestação Específica	Fisiopatologia Subjacente
Sintomas Sistêmicos	Febre, calafrios e sudorese noturna.	Resposta inflamatória sistêmica à bacteremia persistente.
Sinais Cardíacos	Sopro cardíaco novo ou agravado.	Destruição valvar, perfuração ou vegetações obstrutivas.

Categoria de Sinal	Manifestação Específica	Fisiopatologia Subjacente
Fenômenos Vasculares	Lesões de Janeway e Hemorragias subungueais.	Embolia séptica arterial e microvascular.
Fenômenos Imunológicos	Nódulos de Osler e Manchas de Roth.	Deposição de imunocomplexos e vasculite de pequenos vasos.
Eventos Embólicos	AVC isquêmico, abscessos esplênicos ou renais.	Fragmentação e migração de vegetações friáveis.

7. ARQUITETURA DIAGNÓSTICA E OS CRITÉRIOS DE DUKE MODIFICADOS

O estabelecimento de um diagnóstico de certeza para a endocardite infecciosa (EI) representa um dos maiores desafios da medicina interna, dada a natureza inespecífica de suas manifestações iniciais. A estratégia diagnóstica baseia-se na integração de achados clínicos, evidências microbiológicas e alterações morfológicas identificadas por métodos de imagem. Desde a sua formulação original, os Critérios de Duke consolidaram-se como a ferramenta padrão para a estratificação desses pacientes, tendo sido posteriormente aprimorados para incluir novos achados e tecnologias.

A confirmação diagnóstica é categorizada em três níveis: definitiva, possível ou rejeitada. Para o diagnóstico definitivo, exige-se a presença de dois critérios maiores, um critério maior acompanhado de três menores, ou a constatação de cinco critérios menores. Os critérios maiores concentram-se na documentação de bacteremia persistente por microrganismos típicos e na evidência ecocardiográfica de envolvimento endocárdico, como a presença de vegetações móveis, abscessos perivalvares ou deiscência de prótese. Os critérios menores abrangem fatores predisponentes, febre e fenômenos vasculares ou imunológicos. A Tabela 4 detalha os componentes fundamentais dos Critérios de Duke Modificados, servindo de guia para a conduta clínica à beira do leito.

Tabela 4 – Critérios de Duke modificados para o diagnóstico de endocardite infecciosa

Categoria de Critério	Elementos Constitutivos e Descrição Técnica	Requisitos de Validação
Critérios Maiores	Hemoculturas positivas para microrganismos típicos (*S. aureus*, *Viridans*) colhidas com intervalo; evidência de lesão endocárdica por imagem.	Isolamento persistente em amostras separadas por >12h.
Critérios Menores	Presença de condição cardíaca predisponente ou uso de drogas IV; febre ≥ 38,0°C; fenômenos vasculares e imunológicos.	Inclui embolia arterial, manchas de Roth e glomerulonefrite.
Evidência Microbiológica	Sorologia positiva para *Coxiella burnetii* ou hemocultura única positiva para este agente.	Considerado um critério maior em revisões recentes.
Evidência por Imagem	Ecocardiograma positivo (vegetação, abscesso, nova regurgitação valvar).	Novas modalidades como PET-CT podem ser integradas.

8. ECOCARDIOGRAFIA: O FUNDAMENTO DA AVALIAÇÃO ESTRUTURAL

A ecocardiografia constitui o alicerce da investigação por imagem na suspeita de EI, permitindo a visualização direta das vegetações e a avaliação funcional das valvas cardíacas. A escolha entre a via transtorácica (ETT) e a transesofágica (ETE) depende das características do paciente e da suspeita clínica de complicações intracavitárias.

O ecocardiograma transtorácico é frequentemente o primeiro exame realizado devido à sua natureza não invasiva e ampla disponibilidade. Contudo, sua sensibilidade é limitada, situando-se entre 40% e 60%, especialmente em pacientes com janelas acústicas precárias ou naqueles portadores de próteses valvares, onde o sombreamento acústico do material metálico pode ocultar pequenas vegetações.

Por outro lado, o ecocardiograma transesofágico oferece uma resolução superior e uma sensibilidade que ultrapassa 90%, tornando-se obrigatório quando o ETT é inconclusivo ou quando há alta suspeita de endocardite em prótese valvar ou

dispositivos eletrônicos. O ETE é fundamental para a detecção de complicações graves, como abscessos anulares, fístulas intracardíacas e perfurações de folhetos valvares, que muitas vezes passam despercebidas no exame convencional. A Tabela 5 compara o desempenho dessas duas modalidades na prática diagnóstica.

Tabela 5 – Sensibilidade comparativa das modalidades de ecocardiografia na EI

Modalidade de Exame	Sensibilidade Estimada	Vantagens e Indicações Primárias	Limitações Técnicas
Transtorácico (ETT)	40% a 60%	Triagem inicial; avaliação rápida da função ventricular global.	Baixa sensibilidade para vegetações < 5mm e próteses.
Transesofágico (ETE)	> 90%	Padrão-ouro para abscessos, fístulas e endocardite em próteses.	Procedimento invasivo; requer sedação do paciente.

9. INOVAÇÕES EM IMAGEM AVANÇADA: PET-CT E ANGIO-TC CORONÁRIA

A complexidade crescente da endocardite, particularmente em pacientes com material protético, impulsionou a integração de novas tecnologias de imagem ao arsenal diagnóstico. A tomografia computadorizada por emissão de pósitrons associada à tomografia computadorizada (PET-CT) com 18F-FDG emergiu como uma ferramenta valiosa na detecção de atividade inflamatória e infecciosa periprotética.

O PET-CT é especialmente útil em casos de endocardite em próteses valvares e em dispositivos cardíacos eletrônicos onde os achados ecocardiográficos são ambíguos. Ao identificar focos de hipercaptação de glicose radiocentrada ao redor do material protético, o exame pode confirmar a infecção mesmo em estágios precoces. Além disso, o PET-CT possui a capacidade de identificar embolias sépticas e abscessos extracardíacos silenciosos, auxiliando no estadiamento sistêmico da doença.

A angiotomografia computadorizada (Angio-TC) de coração também tem ganhado espaço, oferecendo uma definição anatômica superior para a avaliação de complicações perivalvares e da anatomia coronária antes de uma eventual intervenção cirúrgica. A Angio-TC apresenta alta acurácia na detecção de pseudoaneurismas e na extensão da destruição tecidual para a raiz da aorta, complementando as informações obtidas pelo ETE.

10. ESTRATÉGIAS DE MANEJO TERAPÊUTICO E ANTIBIOTICOTERAPIA

O sucesso do tratamento da endocardite infecciosa (EI) reside na erradicação completa dos microrganismos alojados no interior das vegetações, um ambiente que oferece proteção contra as defesas naturais do hospedeiro. A antibioticoterapia deve ser iniciada de forma célere, preferencialmente após a coleta de hemocitoculturas, e fundamentada no uso de agentes bactericidas administrados por via intravenosa. A duração do tratamento é prolongada, variando geralmente entre quatro e seis semanas, para garantir a esterilização dos tecidos avasculares e das próteses.

A escolha do regime antimicrobiano é guiada pela identificação do patógeno e pelo seu perfil de suscetibilidade. Em cenários de urgência clínica ou hemoculturas negativas, a terapia empírica deve cobrir os agentes mais prováveis, como estafilococos, estreptococos e enterococos. Recentemente, o conceito de transição para terapia oral em pacientes clinicamente estáveis e sem complicações abscessivas tem sido discutido, visando reduzir o tempo de internação e os riscos associados ao acesso venoso prolongado, embora a via parenteral continue sendo o padrão de excelência para a fase crítica da doença.

Tabela 7 – Diretrizes para antibioticoterapia na endocardite infecciosa

Agente Etiológico	Regime Terapêutico Sugerido	Duração Recomendada	Observações Clínicas
Staphylococcus aureus	Oxacilina ou Vancomicina (se MRSA).	4 a 6 semanas.	Alta virulência; risco elevado de destruição valvar rápida.
Streptococcus viridans	Penicilina G ou Ceftriaxona.	2 a 4 semanas.	Geralmente apresenta alta sensibilidade aos betalactâmicos.
***Enterococcus* spp.**	Ampicilina associada a Gentamicina.	4 a 6 semanas.	Exige sinergia medicamentosa para efeito bactericida eficaz.
Grupo HACEK	Ceftriaxona ou Ampicilina/Sulbactam.	4 semanas.	Patógenos de crescimento lento;

Agente Etiológico	Regime Terapêutico Sugerido	Duração Recomendada	Observações Clínicas
			exigem vigilância microbiológica.
Hemocultura Negativa	Vancomicina associada a Ceftriaxona.	4 a 6 semanas.	Cobertura empírica abrangente para casos de difícil isolamento.

11. INDICAÇÕES PARA INTERVENÇÃO CIRÚRGICA PRECOCE

A cirurgia cardíaca desempenha um papel determinante no manejo da EI, sendo necessária em aproximadamente 50% dos pacientes durante a fase ativa da infecção. A decisão pela intervenção precoce — realizada ainda durante o curso da antibioticoterapia — visa tratar complicações estruturais que não podem ser resolvidas apenas com medicamentos e prevenir eventos embólicos fatais.

As três indicações primordiais para a cirurgia de urgência são:

1. **Insuficiência cardíaca –** decorrente de disfunção valvar grave (regurgitação ou obstrução), sendo a causa mais comum de indicação cirúrgica.
2. **Infecção não controlada –** caracterizada pela persistência de hemoculturas positivas apesar do tratamento adequado, ou pela formação de abscessos, fístulas e pseudoaneurismas.
3. **Prevenção de embolismo –** indicada em pacientes com vegetações persistentes de grandes dimensões (>10 mm), especialmente após um ou mais episódios embólicos prévios.

A Tabela 8 sistematiza os critérios para a indicação cirúrgica, enfatizando o tempo de intervenção conforme a gravidade do quadro.

Tabela 8 – Critérios e tempo de intervenção cirúrgica na EI ativa

Indicação Cirúrgica	Cenário Clínico Específico	Tempo de Intervenção	Objetivo Primário
Insuficiência Cardíaca	Edema pulmonar agudo ou choque cardiogênico por falha valvar.	Emergência (24h).	Estabilização hemodinâmica imediata.

Indicação Cirúrgica	Cenário Clínico Específico	Tempo de Intervenção	Objetivo Primário
Extensão Perivalvar	Abscesso, fístula ou nova deiscência de prótese.	Urgência (dias).	Erradicação do foco infeccioso profundo.
Vegetações Grandes	Vegetação > 10mm associada a embolia prévia.	Urgência (dias).	Prevenção de novos eventos embólicos sistêmicos.
EI em Prótese	Infecção causada por patógenos agressivos (*S. aureus* ou fungos).	Precoce.	Redução da mortalidade em próteses infectadas.

12. COMPLICAÇÕES SISTÊMICAS E IMPACTO NO PROGNÓSTICO

A endocardite infecciosa é uma doença de repercussão sistêmica, cujas complicações podem afetar virtualmente qualquer órgão devido à disseminação hematogênica de fragmentos das vegetações e à deposição de imunocomplexos. O evento embólico é a complicação mais temida, ocorrendo em até 40% dos pacientes, com o sistema nervoso central sendo o alvo mais frequente. O acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico ou hemorrágico altera drasticamente o prognóstico e pode postergar a necessidade de cirurgia cardíaca.

Além das complicações neurológicas, a embolização para o baço e rins pode resultar em abscessos e infartos orgânicos. A insuficiência renal aguda é comum e multifatorial, decorrente de toxicidade medicamentosa, hipoperfusão ou glomerulonefrite mediada por imunocomplexos. A formação de aneurismas micóticos — dilatações arteriais enfraquecidas pela infecção da *vasa vasorum* — representa um risco de ruptura catastrófica, exigindo monitoramento por exames de imagem seriados.

REFERÊNCIAS

1. Contrepois A. Towards a history of infective endocarditis. Med Hist. 1996;40:25-54.

2. Osler W. The Gulstonian Lectures, on malignant endocarditis. Br Med J. 1885;1:577-579.

3. Habib G. Infective endocarditis after transcatheter aortic valve replacement: the worst that can happen. J Am Heart Assoc. 2018;7:e010287.

4. Diab M, Franz M, Hagel S, Guenther A, Struve A, Musleh R, Penzel A, Sponholz C, Lehmann T, Kuehn H, et al. Impact of an in-hospital endocarditis team and a state-wide endocarditis network on perioperative outcomes. J Clin Med. 2021;10:4734.

5. Kaura A, Byrne J, Fife A, Deshpande R, Baghai M, Gunning M, Whitaker D, Monaghan M, MacCarthy PA, Wendler O, et al. Inception of the 'endocarditis team' is associated with improved survival in patients with infective endocarditis who are managed medically: Findings from a before-and-after study. Open Heart. 2017;4:e000699.

6. Carrasco-Chinchilla F, Sanchez-Espin G, Ruiz-Morales J, Rodriguez-Bailon I, Melero-Tejedor JM, Ivanova-Georgieva R, Garcia-Lopez V, Munoz-Garcia A, Gomez-Doblas JJ, de Teresa-Galvan E. Influence of a multidisciplinary alert strategy on mortality due to left-sided infective endocarditis. Rev Esp Cardiol. 2014;67:380-386.

7. Adams JW, Savinkina A, Hudspeth JC, Gai MJ, Jawa R, Marks LR, Linas BP, Hill A, Flood J, Kimmel S, et al. Simulated Cost-effectiveness and long-term clinical outcomes of addiction care and antibiotic therapy strategies for patients with injection drug use-associated infective endocarditis. JAMA Netw Open. 2022;5:e220541.

8. Bin Abdulhak AA, et al. Global and regional burden of infective endocarditis, 1990–2010: a systematic review of the literature. Glob Heart. 2014;9:131–143.

9. Murdoch DR, et al. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort study. Arch Intern Med. 2009;169:463–473.

10. Thayer W. Studies on bacterial (infective) endocarditis. Johns Hopkins Hosp Rep. 1926;22:1–8.

11. Fowler VG Jr, et al. Staphylococcus aureus endocarditis: a consequence of medical progress. JAMA. 2005;293:3012–3021.

12. Watt G, et al. Prospective comparison of infective endocarditis in Khon Kaen, Thailand and Rennes, France. Am J Trop Med Hyg. 2015;92:871–874.

13. Greenspon AJ, et al. 16 year trends in the infection burden for pacemakers and implantable cardioverter-defibrillators in the United States 1993 to 2008. J Am Coll Cardiol. 2011;58:1001–1006.

14. Thiene G, Basso C. Pathology and pathogenesis of infective endocarditis in native heart valves. Cardiovasc Pathol. 2006;15:256–263.

15. Clemens JD, et al. A controlled evaluation of the risk of bacterial endocarditis in persons with mitral-valve prolapse. N Engl J Med. 1982;307:776–781.

16. Kaye D. Changing pattern of infective endocarditis. Am J Med. 1985;78:157–162.

17. Movahed MR, Saito Y, Ahmadi Kashani M, Ebrahimi R. Mitral annulus calcification is associated with valvular and cardiac structural abnormalities. Cardiovasc Ultrasound. 2007;5:14.

18. Benito N, et al. Health care-associated native valve endocarditis: importance of non-nosocomial acquisition. Ann Intern Med. 2009;150:586–594.

19. Federspiel JJ, Stearns SC, Peppercorn AF, Chu VH, Fowler VG Jr. Increasing US rates of endocarditis with Staphylococcus aureus: 1999–2008. Arch Intern Med. 2012;172:363–365.

20. Duval X, et al. Temporal trends in infective endocarditis in the context of prophylaxis guideline modifications: three successive population-based surveys. J Am Coll Cardiol. 2012;59:1968–1976.

21. Pericas JM, et al. Enterococcal endocarditis revisited. Future Microbiol. 2015;10:1215–1240.

22. Morpeth S, et al. Non-HACEK Gram-negative bacillus endocarditis. Ann Intern Med. 2007;147:829–835.

23. Baddley JW, et al. Candida infective endocarditis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2008;27:519–529.

24. Fournier PE, et al. Comprehensive diagnostic strategy for blood culture-negative endocarditis: a prospective study of 819 new cases. Clin Infect Dis. 2010;51:131–140.

25. Durack DT, Beeson PB, Petersdorf RG. Experimental bacterial endocarditis. 3. Production and progress of the disease in rabbits. Br J Exp Pathol. 1973;54:142–151.

26. Gross L, Friedberg CK. Nonbacterial thrombotic endocarditis: classification and general description. Arch Intern Med. 1936;58:620–640.

27. McGowan DA, Gillett R. Scanning electron microscopic observations of the surface of the initial lesion in experimental streptococcal endocarditis in the rabbit. Br J Exp Pathol. 1980;61:164–171.

28. Veloso TR, et al. Use of a human-like low-grade bacteremia model of experimental endocarditis to study the role of Staphylococcus aureus adhesins and platelet aggregation in early endocarditis. Infect Immun. 2013;81:697–703.

29. Forner L, Larsen T, Kilian M, Holmstrup P. Incidence of bacteremia after chewing, tooth brushing and scaling in individuals with periodontal inflammation. J Clin Periodontol. 2006;33:401–407.

30. Lockhart PB. The risk for endocarditis in dental practice. Periodontol 2000. 2000;23:127–135.

31. Durack DT, Beeson PB. Protective role of complement in experimental Escherichia coli endocarditis. Infect Immun. 1977;16:213–217.

32. Gould K, Ramirez Ronda CH, Holmes RK, Sanford JP. Adherence of bacteria to heart valves in vitro. J Clin Invest. 1975;56:1364–1370.

33. Nienaber JJ, et al. Methicillin-susceptible Staphylococcus aureus endocarditis isolates are associated with clonal complex 30 genotype and a distinct repertoire of enterotoxins and adhesins. J Infect Dis. 2011;204:704–713.

34. Simmon KE, et al. Phylogenetic analysis of viridans group streptococci causing endocarditis. J Clin Microbiol. 2008;46:3087–3090.

35. Moreillon P, Overholser CD, Malinverni R, Bille J, Glauser MP. Predictors of endocarditis in isolates from cultures of blood following dental extractions in rats with periodontal disease. J Infect Dis. 1988;157:990–995.

36. Scheld WM, Calderone RA, Alliegro GM, Sande MA. Yeast adherence in the pathogenesis of Candida endocarditis. Proc Soc Exp Biol Med. 1981;168:208–213.

37. Lowrance JH, Baddour LM, Simpson WA. The role of fibronectin binding in the rat model of experimental endocarditis caused by Streptococcus sanguis. J Clin Invest. 1990;86:7–13.

38. Moreillon P, et al. Role of Staphylococcus aureus coagulase and clumping factor in pathogenesis of experimental endocarditis. Infect Immun. 1995;63:4738–4743.

39. Que YA, et al. Fibrinogen and fibronectin binding cooperate for valve infection and invasion in Staphylococcus aureus experimental endocarditis. J Exp Med. 2005;201:1627–1635.

40. Bayer AS, et al. Hyperproduction of alpha-toxin by Staphylococcus aureus results in paradoxically reduced virulence in experimental endocarditis: a host defense role for platelet microbicidal proteins. Infect Immun. 1997;65:4652–4660.

41. Pelletier LL Jr, Coyle M, Petersdorf RD. Dextran production as a possible virulence factor in streptococcal endocarditis. Proc Soc Exp Biol Med. 1978;158:415–420.

42. Burnette Curley D, et al. FimA, a major virulence factor associated with Streptococcus parasanguis endocarditis. Infect Immun. 1995;63:4669–4674.

43. Takahashi Y, et al. Contribution of sialic acid-binding adhesin to pathogenesis of experimental endocarditis caused by Streptococcus gordonii DL1. Infect Immun. 2006;74:740–743.

44. Xiong YQ, Bensing BA, Bayer AS, Chambers HF, Sullam PM. Role of the serine-rich surface glycoprotein GspB of Streptococcus gordonii in the pathogenesis of infective endocarditis. Microb Pathog. 2008;45:297–301.

45. Clawson CC, Rao GH, White JG. Platelet interaction with bacteria. IV. Stimulation of the release reaction. Am J Pathol. 1975;81:411–420.

46. Herzberg MC, et al. The platelet interactivity phenotype of Streptococcus sanguis influences the course of experimental endocarditis. Infect Immun. 1992;60:4809–4818.

47. Hartleib J, et al. Protein A is the von Willebrand factor binding protein on Staphylococcus aureus. Blood. 2000;96:2149–2156.

48. Youssefian T, Drouin A, Masse JM, Guichard J, Cramer EM. Host defense role of platelets: engulfment of HIV and Staphylococcus aureus occurs in a specific subcellular compartment and is enhanced by platelet activation. Blood. 2002;99:4021–4029.

49. Yeaman MR, Norman DC, Bayer AS. Staphylococcus aureus susceptibility to thrombin-induced platelet microbicidal protein is independent of platelet adherence and aggregation in vitro. Infect Immun. 1992;60:2368–2374.

50. Durack DT, Beeson PB. Experimental bacterial endocarditis. II. Survival of a bacteria in endocardial vegetations. Br J Exp Pathol. 1972;53:50–53.

51. Yao L, Berman JW, Factor SM, Lowy FD. Correlation of histopathologic and bacteriologic changes with cytokine expression in an experimental murine model of bacteremic Staphylococcus aureus infection. Infect Immun. 1997;65:3889–3895.

52. Bancsi MJ, Veltrop MH, Bertina RM, Thompson J. Role of phagocytosis in activation of the coagulation system in Streptococcus sanguis endocarditis. Infect Immun. 1996;64:5166–5170.

53. Seidl K, et al. Combinatorial phenotypic signatures distinguish persistent from resolving methicillin-resistant Staphylococcus aureus bacteremia isolates. Antimicrob Agents Chemother. 2011;55:575–582.

54. Xiong YQ, et al. Phenotypic and genotypic characteristics of persistent methicillin-resistant Staphylococcus aureus bacteremia in vitro and in an experimental endocarditis model. J Infect Dis. 2009;199:201–208.

55. Abdelhady W, et al. Early agr activation correlates with vancomycin treatment failure in multi-clonotype MRSA endovascular infections. J Antimicrob Chemother. 2015;70:1443–1452.

56. Qoronfleh MW, Weraarchakul W, Wilkinson BJ. Antibodies to a range of Staphylococcus aureus and Escherichia coli heat-shock proteins in sera from patients with S. aureus endocarditis. Infect Immun. 1993;61:1567–1570.

57. Scheld WM, Calderone RA, Brodeur JP, Sande MA. Influence of preformed antibody on the pathogenesis of experimental Candida albicans endocarditis. Infect Immun. 1983;40:950–955.

58. Greenberg DP, Ward JI, Bayer AS. Influence of Staphylococcus aureus antibody on experimental endocarditis in rabbits. Infect Immun. 1987;55:3030–3034.

59. Vernachio J, et al. Anti-clumping

factor A immunoglobulin reduces the duration of methicillin-resistant Staphylococcus aureus bacteremia in an experimental model of infective endocarditis. Antimicrob Agents Chemother. 2003;47:3400–3406.

60. Scully IL, et al. Demonstration of the preclinical correlate of protection for Staphylococcus aureus clumping factor A in a murine model of infection. Vaccine. 2015;33:5452–5457.

61. Phair JP, Clarke J. Immunology of infective endocarditis. Prog Cardiovasc Dis. 1979;22:137–144.

62. Bacon PA, Davidson C, Smith B. Antibodies to Candida and autoantibodies in sub-acute bacterial endocarditis. Q J Med. 1974;43:537–550.

63. Bayer AS, Theofilopoulos AN, Dixon FJ, Guze LB. Circulating immune complexes in infective endocarditis. Clin Res. 1976;24:A451–A451.

64. Alpert JS, Krous HF, Dalen JE, O'Rourke RA, Bloor CM. Pathogenesis of Osler's nodes. Ann Intern Med. 1976;85:471–473.

65. Cabane J, et al. Fate of circulating immune complexes in infective endocarditis. Am J Med. 1979;66:277–282.

66. Kauffmann RH, Thompson J, Valentijn RM, Daha MR, Van Es LA. The clinical implications and the pathogenetic significance of circulating immune complexes in infective endocarditis. Am J Med. 1981;71:17–25.

67. Brouqui P, Dumler JS, Raoult D. Immunohistologic demonstration of Coxiella burnetii in the valves of patients with Q fever endocarditis. Am J Med. 1994;97:451–458.

68. Brouqui P, Raoult D. Endocarditis due to rare and fastidious bacteria. Clin Microbiol Rev. 2001;14:177–207.

69. Morris AJ, et al. Gram stain, culture, and histopathological examination findings for heart valves removed because of infective endocarditis. Clin Infect Dis. 2003;36:697–704.

70. Manzano MC, et al. [Acute coronary syndrome in infective endocarditis]. Rev Esp Cardiol. 2007;60:24–31. [in Spanish]

71. Morel Maroger L, Sraer JD, Herreman G, Godeau P. Kidney in subacute endocarditis. Pathological and immunofluorescence findings. Arch Pathol. 1972;94:205–213.

72. Brown SL, et al. Bacteriologic and surgical determinants of survival in patients with mycotic aneurysms. J Vasc Surg. 1984;1:541–547.

73. Duval X, et al. Effect of early cerebral magnetic resonance imaging on clinical decisions in infective endocarditis: a prospective study. Ann Intern Med. 2010;152:497–504.

74. Champey J, et al. Value of brain MRI in infective endocarditis: a narrative literature review. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2016;35:159–168.

75. Snygg Martin U, et al. Cerebrovascular complications in patients with left-sided infective endocarditis are common: a prospective study using magnetic resonance imaging and neurochemical brain damage markers. Clin Infect Dis. 2008;47:23–30.

76. Dickerman SA, et al. The relationship between the initiation of antimicrobial therapy and the incidence of stroke in infective endocarditis: an analysis from the ICE Prospective Cohort Study (ICE-PCS). Am Heart J. 2007;154:1086–1094.

77. Weinstein L, Schlesinger JJ. Pathoanatomic, pathophysiologic and clinical correlations in endocarditis (second of two parts). N Engl J Med. 1974;291:1122–1126.

78. Miro JM, del Rio A, Mestres CA. Infective endocarditis and cardiac surgery in intravenous drug abusers and HIV 1 infected patients. Cardiol Clin. 2003;21:167–184.

79. Kerr A Jr, Tan JS. Biopsies of the Janeway lesion of infective endocarditis. J Cutan Pathol. 1979;6:124–129.

80. Loughrey PB, Armstrong D, Lockhart CJ. Classical eye signs in bacterial endocarditis. QJM. 2015;108:909–910.

81. Jung J, et al. Incidence and risk factors of ocular infection caused by Staphylococcus aureus bacteremia. Antimicrob Agents Chemother. 2016;60:2012–2017.

82. Toyoda N, Chikwe J, Itagaki S et al. Trends in Infective Endocarditis in California and New York State, 1998-2013. JAMA. 2017;317:1652–60.

83. Lee A, Mirrett S, Reller LB and Weinstein MP. Detection of bloodstream infections in adults: how many blood cultures are needed? J Clin Microbiol. 2007;45:3546–8.

84. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). Eur Heart J. 2015;36:3075–128.

85. Habib G, Derumeaux G, Avierinos JF et al. Value and limitations of the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. J Am Coll Cardiol. 1999;33:2023–9.

86. Vieira ML, Grinberg M, Pomerantzeff PM, Andrade JL and Mansur AJ. Repeated echocardiographic examinations of patients with suspected infective endocarditis. Heart. 2004;90:1020–4.

87. Hill EE, Herijgers P, Claus P et al. Abscess in infective endocarditis: the value of transesophageal echocardiography and outcome: a 5-year study. Am Heart J. 2007;154:923–8.

88. Chen W, Sajadi MM and Dilsizian V. Merits of FDG PET/CT and functional molecular imaging over anatomic imaging with echocardiography and CT angiography for the diagnosis of cardiac device infections. JACC Cardiovasc Imaging. 2018;11:1679–91.

89. Sandoe JAT, Barlow G, Chambers JB, et al. Guidelines for the diagnosis, prevention and management of implantable cardiac electronic device infection. Report of a joint Working Party project on behalf of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy (BSAC, host organization), British Heart Rhythm Society (BHRS), British Cardiovascular Society (BCS), British Heart Valve Society (BHVS) and British Society for Echocardiography (BSE). J Antimicrob Chemother. 2015;70(2):325e359.

90. Narducci ML, Pelargonio G, Russo E, et al. Usefulness of intracardiac echocardiography for the diagnosis of cardiovascular implantable electronic device-related endocarditis. J Am Coll Cardiol. 2013;61(13):1398e1405.

91. Miranda WR, Connolly HM, Baddour LM, et al. Infective endocarditis following transcatheter aortic valve replacement: Diagnostic yield of echocardiography and associated echo-Doppler findings. Int J Cardiol. 2018;271:392e395.

92. Koneru S, Huang SS, Oldan J, et al. Role of preoperative cardiac CT in the evaluation of infective endocarditis: comparison with transesophageal echocardiography and surgical findings. Cardiovasc Diagn Ther. 2018;8(4):439e449.

93. Grob A, Thuny F, Villacampa C, et al. Cardiac multidetector computed tomography in infective endocarditis: a pictorial essay. Insights Imaging. 2014;5(5):559e570.

94. Tsai I-C, Lin Y-K, Chang Y, et al. Correctness of multi-detector-row computed tomography for diagnosing mechanical prosthetic heart valve disorders using operative findings as a gold standard. Eur Radiol. 2009;19(4):857e867.

95. Habets J, Tanis W, van Herwerden LA, et al. Cardiac computed tomography angiography results in diagnostic and therapeutic change in prosthetic heart valve endocarditis. Int J Cardiovasc Imag. 2014;30(2):377e387.

96. Dursun M, Yılmaz S, Yılmaz E, et al. The utility of cardiac MRI in diagnosis of infective endocarditis: preliminary results. Diagn Interv Radiol. 2015;21(1):28e33.

97. Champey J, Pavese P, Bouvaist H, Kastler A, Krainik A, Francois P. Value of brain MRI in infective endocarditis: a narrative literature review. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2016;35(2):159e168.

98. Duval X, Iung B, Klein I, et al. Effect of early cerebral magnetic resonance imaging on clinical decisions in infective endocarditis: a prospective study. Ann Intern Med. 2010;152(8):497e504.

99. Goulenok T, Klein I, Mazighi M, et al. Infective endocarditis with symptomatic cerebral complications: contribution of cerebral magnetic resonance imaging. Cerebrovasc Dis. 2013;35(4):327e336.

100. Iung B, Klein I, Mourvillier B, et al. Respective effects of early cerebral and abdominal magnetic resonance imaging on clinical decisions in infective endocarditis. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2012;13(8):703e710.

101. Van Riet J, Hill EE, Gheysens O, et al. (18)F-FDG PET/CT for early detection of embolism and metastatic infection in patients with infective endocarditis. Eur J Nucl Med Mol Imag. 2010;37(6):1189e1197.

102. Gomes A, Glaudemans AWJM, Touw DJ, et al. Diagnostic value of imaging in infective endocarditis: a systematic review. Lancet Infect Dis. 2017;17(1):e1ee14.

103. Scholtens AM, Budde RPJ, Lam MGEH, Verberne HJ. FDG PET/CT in prosthetic heart valve endocarditis: There is no need to wait. J Nucl Cardiol. 2017;24(5):1540e1541.

104. Scholtens AM, Swart LE, Verberne HJ, Tanis W, Lam MGEH, Budde RPJ. Confounders in FDG-PET/CT Imaging of Suspected Prosthetic Valve Endocarditis. JACC Cardiovasc Imaging. 2016;9(12):1462e1465.

105. Kouijzer IJE, Berrevoets MAH, Aarntzen EHJG, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron-emission tomography combined with computed tomography as a diagnostic tool in native valve endocarditis. Nucl Med Commun. 2018;39(8):747e752.

106. Erba PA, Sollini M, Boni R, Lazzeri E. Other Imaging modalities in infective endocarditis diagnosis. in: habib g, ed. infective endocarditis: epidemiology, diagnosis, imaging, therapy, and prevention. Springer International Publishing; 2016:51e79.

107. Sławinski G, Lewicka E, Kempa M, Budrejko S, Raczak G. Infections of cardiac implantable electronic devices: Epidemiology, classification, treatment, and prognosis. Published online July 26 Adv Clin Exp Med. 2018.

108. Udo EO, Zuithoff NPA, van Hemel NM, et al. Incidence and predictors of short and long-term complications in pacemaker therapy: the FOLLOWPACE study. Heart Rhythm. 2012;9(5):728e735.

109. Johansen JB, Jørgensen OD, Møller M, Arnsbo P, Mortensen PT, Nielsen JC. Infection after pacemaker implantation: infection rates and risk factors associated with infection in a population-based cohort study of 46299 consecutive patients. Eur Heart J. 2011;32(8):991e998.

110. Steinwender C, Blessberger H, Kiblb€ock D, Saleh K, Kammler J. Sondenloser Schrittmacher MicraTM. Herzschrittmachertherap Elektrophysiol. 2018;29(4):334e339.

111. El-Chami MF, Johansen JB, Zaidi A, et al. Leadless pacemaker implant in patientswith pre-existing infections: Results from the Micra postapproval registry. Published online January J Cardiovasc Electrophysiol. 2019;19.

112. Burke MC, Gold MR, Knight BP, et al. Safety and efficacy of the totally subcutaneous implantable defibrillator: 2-year results from a pooled analysis of the IDE Study and EFFORTLESS Registry. J Am Coll Cardiol. 2015;65(16):1605e1615.

113. Butt JH, Ihlemann N, De Backer O, et al. Long-Term risk of infective endocarditis after transcatheter aortic valve replacement. J Am Coll Cardiol. 2019;73(13):1646e1655.

114. Regueiro A, Linke A, Latib A, et al. Association between transcatheter aortic valve replacement and subsequent infective endocarditis and in-hospital death. J Am Med Assoc. 2016;316(10):1083e1092.

115. Mylotte D, Andalib A, Th_eriault-Lauzier P, et al. Transcatheter heart valve failure: a systematic review. Eur Heart J. 2015;36(21):1306e1327.

116. Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement

with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients. N Engl J Med. 2019;380(18):1695e1705.

117. Wan B, Rahnavardi M, Tian DH, et al. A meta-analysis of MitraClip system versus surgery for treatment of severe mitral regurgitation. Ann Cardiothorac Surg. 2013;2(6):683e692.

118. G€ossl M, Sorajja P. MitraClip patient selection: inclusion and exclusion criteria for optimal outcomes. Ann Cardiothorac Surg. 2018;7(6):771e775.

119. Feldman T, Wasserman HS, Herrmann HC, et al. Percutaneous mitral valve repair using the edge-to-edge technique: six-month results of the EVEREST Phase I Clinical Trial. J Am Coll Cardiol. 2005;46(11):2134e2140.

120. Feldman T, Foster E, Glower DD, et al. Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation. N Engl J Med. 2011;364(15):1395e1406.

121. Obadia J-F, Messika-Zeitoun D, Leurent G, et al. Percutaneous repair or medical treatment for secondary mitral regurgitation. N Engl J Med. 018;379(24):2297e2306.

122. Asmarats L, Rodriguez-Gabella T, Chamandi C, et al. Infective endocarditis following transcatheter edge-to-edge mitral valve repair: A systematic review. Cathet Cardiovasc Interv. 2018;92(3):583e591.

123. Jensen J, Thaler C, Saxena R, et al. Transesophageal echocardiography to diagnose watchman device infection. CASE (Phila). 2020;4(3):189e194.

124. Ng J, Downton T, Davidson N, Marangou J. Corynebacterium diphtheriaeinfective endocarditis in a patient with an atrial septal defect closure device. BMJ Case Rep. 2019;12(5).

125. Osmancik P, Herman D, Neuzil P, et al. Left atrial appendage closure versus direct oral anticoagulants in high-risk patients with atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol. 2020;75(25):3122e3135.

126. MacKenzie M, Rae N, Nathwani D. Outcomes from global adult outpatient parenteral antimicrobial therapy programmes: a review of the last decade. Int J Antimicrob Agents. 2014;43(1):7e16.

127. Rezar R, Jirak P, Lichtenauer M, et al. Partial oral antibiotic therapy is noninferior

to intravenous therapy in non-critically ill patients with infective endocarditis. 2020.

128. Pajar_on M, Fern_andez-Miera MF, Allende I, et al. Self-administered outpatient

parenteral antimicrobial therapy (S-OPAT) for infective endocarditis: a safe and effective model. Eur J Intern Med. 2015;26(2):131e136.

129. Gonzalez-Ruiz A, Seaton RA, Hamed K. Daptomycin: an evidence-based review of its role in the treatment of Gram-positive infections. Infect Drug Resist. 2016;9:47e58.

130. Tobudic S, Forstner C, Burgmann H, et al. Dalbavancin as primary and sequential treatment for gram-positive infective endocarditis: 2-year experience at the General Hospital of Vienna. Clin Infect Dis. 2018;67(5):795e798.

131. Sexton DJ, Tenenbaum MJ, Wilson WR, et al. Ceftriaxone once daily for four weeks compared with ceftriaxone plus gentamicin once daily for two weeks for treatment of endocarditis due to penicillin-susceptible streptococci. Clin Infect Dis. 1998;27(6):1470e1474.

CAPÍTULO 50

ARTIGO DE REVISÃO

IMPORTÂNCIA PROGNÓSTICA DA PRESSÃO ARTERIAL NOTURNA E AS DIRETRIZES ATUAIS DA EUROPEAN SOCIETY OF HYPERTENSION (ESH)

Autor Principal
Camila Menegazzo Marques

Coautores
Juliano Domingos de Oliveira
Ruan Gabriel Reinaldo
Andrio Portilho de Souza
Humberto Conrado Pinheiro Dapieve
Rafael Rodrigues Coutinho
Mônica Lucas Martins

Resumo A abordagem clínica da hipertensão arterial tem passado por uma série de mudanças nos últimos anos, alterando, inclusive, o foco das medições convencionais em consultório e do período de vigília para a monitorização da pressão arterial (PA) noturna, agora reconhecida como o indicador silencioso do risco cardiovascular. Durante décadas, a cardiologia se concentrou nos níveis pressóricos diurnos, mas evidências atuais demonstram que o período de sono, representando um terço da vida, oferece a oportunidade de observar a resiliência do sistema circulatório, uma vez que a PA noturna é menos influenciada por fatores externos como estresse laboral, atividade física ou consumo de cafeína. Fisiologicamente, o organismo saudável apresenta o fenômeno de *dipping*, uma queda de 10% a 20% nos níveis pressóricos durante o repouso, mediada pela redução da atividade simpática e pela modulação dos ritmos circadianos. A perda deste padrão fisiológico (*non-dipping*) ou a presença de hipertensão noturna isolada — uma forma perigosa de hipertensão mascarada — indica uma grande falha nos mecanismos homeostáticos, frequentemente associada à apneia obstrutiva do sono, hipersensibilidade ao sal e disfunção autonômica. Estudos epidemiológicos de larga escala consolidaram o valor prognóstico da PA noturna, estabelecendo-a como um preditor independente de mortalidade por todas as causas, acidente vascular cerebral e insuficiência cardíaca, superando a eficácia preditiva das medidas diurnas ou isoladas de consultório. A relevância clínica desta descoberta é reforçada pelo fato de que o excesso de carga pressórica noturna submete o sistema cardiovascular a um estresse hidrodinâmico ininterrupto, impedindo o período de recuperação vascular e acelerando lesões em órgãos-alvo. Diante deste cenário, o uso da monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) se torna referência para uma estratificação de risco fidedigna, permitindo identificar padrões de alto risco como a elevação tensional durante o sono (*riser*), que oferece o pior prognóstico cardiovascular conhecido. As implicações futuras desta mudança de paradigma apontam para a integração da cronoterapia — o

ajuste estratégico do horário da medicação para otimizar o perfil noturno — e para a utilização de biomarcadores digitais obtidos através de sensores contínuos. Com isso, o domínio do perfil tensional durante o sono se torna mais um recurso da uma medicina de precisão, visando assegurar a proteção vascular integral e a longevidade.

Palavras-chave: Pressão arterial noturna; MAPA; Ritmo circadiano; Risco cardiovascular; Hipertensão mascarada.

1. VALOR PROGNÓSTICO DA PRESSÃO ARTERIAL NOTURNA

Durante décadas, o foco da cardiologia era a pressão arterial medida enquanto o paciente estava acordado. Nos últimos anos, no entanto, isso tem mudado: o período de sono, que representa cerca de um terço da vida humana, oferece uma oportunidade para avaliar a resiliência do sistema cardiovascular. Menos influenciada por fatores de confusão externos, como estresse, atividade física ou consumo de cafeína, a PA noturna reflete de forma mais realista a carga pressórica basal e a integridade dos mecanismos de regulação homeostática.

Estudos epidemiológicos de grande escala confirmaram que a PA noturna elevada é um preditor independente de mortalidade por todas as causas, acidente vascular cerebral (AVC) e insuficiência cardíaca. Mesmo em pacientes que apresentam PA normal durante o dia, a presença de hipertensão noturna isolada — uma forma de hipertensão mascarada — confere um risco cardiovascular significativamente aumentado. Portanto, a avaliação noturna não é apenas um dado a mais no diagnóstico, mas um componente relevante para evitar a subestimação do risco em populações vulneráveis.

2. REGULAÇÃO FISIOLÓGICA E RITMOS CIRCADIANOS

A queda fisiológica da pressão arterial durante o sono (o fenômeno *dipping*) é o resultado de uma organização biológica complexa. O relógio biológico central, localizado no núcleo supraquiasmático do hipotálamo, coordena a redução da atividade simpática e o aumento do tônus parassimpático durante a noite. Esta transição promove a vasodilatação periférica e a redução da frequência cardíaca, permitindo que o sistema cardiovascular descanse.

Paralelamente, o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e a função renal desempenham papéis importantes. Em indivíduos saudáveis, a secreção de renina aumenta durante a noite, mas o efeito pressórico é contrabalançado pela natriurese e pela queda do tônus simpático. Quando estes mecanismos rítmicos são perturbados — seja por distúrbios do sono, ingestão excessiva de sal ou doença renal — a pressão arterial não desce adequadamente, levando ao padrão *non-dipping* ou, em casos graves, ao padrão *riser* (onde a PA noturna é superior à diurna).

3. MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS DA HIPERTENSÃO NOTURNA

A falha no descenso noturno da PA é frequentemente o primeiro sinal de disfunção sistêmica. Os principais aspectos da hipertensão noturna incluem:

1. **Hiperatividade simpática –** condições como a apneia obstrutiva do sono (AOS) causam episódios repetidos de hipóxia, disparando surtos de atividade simpática que elevam a PA e fragmentam o sono.
2. **Mecanismo de pressão-natriurese –** em pacientes com sensibilidade ao sal ou doença renal, o corpo necessita de níveis pressóricos mais elevados durante a noite para conseguir excretar a carga de sódio acumulada durante o dia.
3. **Disfunção autonômica –** a neuropatia autonômica (comum na diabetes) prejudica a alternância entre os estados simpático/parassimpático, resultando em uma PA noturna elevada e fixa.

INGESTÃO DE SAL E SONO

Existe uma relação intrínseca entre o consumo de sódio e o perfil de PA noturna. Pacientes que consomem sal em excesso apresentam frequentemente um padrão *non-dipper*. Nestes indivíduos, a hipertensão noturna funciona como um mecanismo compensatório renal para manter a homeostase do sódio. Portanto, a correção da dieta pode, por si só, restaurar o ritmo circadiano da pressão arterial, reduzindo a necessidade de intensificação farmacológica noturna.

4. METODOLOGIAS DE MEDIÇÃO: DA MAPA AOS WEARABLES

A precisão do diagnóstico depende da tecnologia utilizada para obter o sinal pressórico durante o repouso.

- **MAPA de 24 horas –** continua a ser o método de referência. Permite medições programadas (geralmente a cada 20-30 minutos) durante o sono, capturando a variabilidade e a média noturna real. Seu principal desafio é o potencial desconforto e a fragmentação do sono causada pela inflação do manguito.
- **Monitorização residencial (MRPA noturna) –** dispositivos modernos validados para uso doméstico podem ser programados para realizar 3 a 4 medições durante a noite. É uma alternativa custo-benefício e mais confortável que a MAPA, embora forneça menos pontos de dados.
- **Tecnologias Sem Manguito (*cuffless*) –** o futuro reside em sensores vestíveis (*smartwatches*, anéis ou adesivos) que utilizam fotopletismografia (PPG) ou tempo de trânsito de pulso (PTT). Embora promissores e invisíveis para o paciente, a ESH destaca que ainda necessitam de validação rigorosa antes de serem usados para decisões clínicas definitivas.

5. FENÓTIPOS DA PRESSÃO ARTERIAL NOTURNA E RISCO

A Tabela 1 lista as definições clínicas baseadas na relação entre a PA diurna e noturna:

Fenótipo	Definição (Queda % da PA Noturna)	Significado Clínico	Risco Cardiovascular
***Dipping* Normal**	Queda entre 10% e 20%.	Ritmo circadiano preservado.	Baixo (referência).
Extreme *Dipping*	Queda > 20%.	Pode estar associado a risco de isquemia cerebral.	Moderado (em idosos).
Non-Dipping	Queda < 10%.	Falha na regulação autonômica/renal.	Elevado.
***Riser* (Invertida)**	PA Noturna > PA Diurna.	Grave disfunção autonômica ou renal.	Muito Elevado.
HNI (Mascarada)	PA Diurna normal / Noturna ≥ 120/70.	Hipertensão noturna isolada.	Elevado (subdiagnosticado).

6. O IMPACTO NOS ÓRGÃOS-ALVO: CORAÇÃO, CÉREBRO E RINS

A falha no descenso fisiológico da pressão arterial (PA) noturna submete o sistema vascular a uma carga de tensão ininterrupta, impedindo o período de recuperação hemodinâmica necessário para a manutenção da integridade tecidual. No coração, a pressão noturna elevada é um dos maiores estímulos para o desenvolvimento de hipertrofia ventricular esquerda (HVE). Diferente da PA diurna, que é intermitente, a hipertensão noturna promove uma pós-carga persistente que acelera a fibrose miocárdica e aumenta o risco de arritmias, como a fibrilação atrial, e de insuficiência cardíaca.

No cérebro, a hipertensão noturna está intimamente ligada à doença de pequenos vasos. A exposição contínua a pressões elevadas durante o sono compromete a microcirculação cerebral, resultando em infartos lacunares silenciosos e hiperintensidades da substância branca. Estudos sugerem que o padrão *non-*

dipping é um fator de risco independente para o declínio cognitivo e para a progressão de demências vasculares. No domínio renal, a pressão noturna elevada se correlaciona com um aumento da albumina e uma perda mais rápida da taxa de filtração glomerular, uma vez que o glomérulo permanece hiperfiltrante durante o período em que deveria estar em repouso.

7. O PAPEL DA APNEIA, DIABETES E OBESIDADE

O perfil de PA noturna é frequentemente um reflexo da saúde metabólica e respiratória do paciente. A apneia obstrutiva do sono (AOS) é, talvez, a condição mais associada à hipertensão noturna. Cada episódio de apneia provoca hipóxia e despertares curtos, que geram surtos de atividade simpática e picos pressóricos agudos, transformando o sono em um período de estresse cardiovascular intenso.

Na diabetes mellitus e na obesidade, a resistência à insulina e a inflamação do tecido adiposo visceral ativam cronicamente o sistema renina-angiotensina e o sistema nervoso simpático. A neuropatia autonômica diabética é um aspecto clássico do padrão *non-dipping*, eliminando a variação circadiana normal. Além disso, a síndrome metabólica está associada a uma maior reabsorção renal de sódio, o que exige pressões noturnas mais elevadas para manter o equilíbrio hídrico, fechando um ciclo vicioso de hipertensão noturna e lesão renal.

8. ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS: CRONOTERAPIA VS. FÁRMACOS DE LONGA DURAÇÃO

O tratamento da hipertensão noturna gerou um dos debates mais intensos na cardiologia recente: a cronoterapia (administração de medicamentos à noite). Embora estudos iniciais sugerissem grandes benefícios na redução de eventos ao mudar a dose para o período noturno, ensaios clínicos recentes (como o estudo TIME) não confirmaram uma superioridade inequívoca da administração noturna em relação à matinal para a população geral.

A recomendação atual da ESH foca na eficácia de 24 horas. O uso de medicamentos de longa duração ou combinações fixas que garantam o controle tensional durante todo o ciclo circadiano é preferível. A administração noturna deve ser reservada para casos específicos, como pacientes com hipertensão noturna isolada, doentes renais crônicos ou aqueles com disfunção autonômica severa que apresentam hipotensão diurna. Mais importante do que o horário é a garantia de que o medicamento escolhido mantém níveis plasmáticos estáveis durante as horas críticas do sono e do despertar precoce.

HIGIENE DO SONO COMO FERRAMENTA ANTI-HIPERTENSIVA

Frequentemente subestimada, a qualidade do sono é um determinante direto da PA noturna. A privação de sono ou o sono fragmentado impedem a transição para

as fases mais profundas (sono N3), onde ocorre a maior queda tensional. Intervenções simples de higiene do sono — como a redução da exposição à luz azul, temperatura ambiente controlada e a regularidade de horários — podem melhorar o perfil de *dipping* e reduzir o risco cardiovascular sem a necessidade de adição de novos medicamentos.

9. COMORBIDADES E SEU IMPACTO NA PA NOTURNA

A Tabela 2 mostra como diferentes condições alteram a hemodinâmica durante o sono.

Condição Clínica	Impacto no Perfil de PA	Mecanismo Primário	Consequência Direta
Apneia do Sono (AOS)	Picos pressóricos e *Non-dipping*.	Hipóxia e ativação simpática recorrente.	AVC e fibrilação atrial.
Diabetes Mellitus	*Non-dipping* persistente.	Neuropatia autonômica e hipervolemia.	Doença renal progressiva.
Obesidade Visceral	Elevação da PA noturna média.	Ativação do SRAA e compressão renal.	Hipertrofia ventricular.
Doença Renal Crónica	Padrão *Non-dipping* ou *Riser*.	Retenção de sódio e disfunção vascular.	Risco cardiovascular extremo.
Insónia Crónica	Variabilidade noturna aumentada.	Falha no relaxamento parassimpático.	Fadiga e instabilidade hemodinâmica.
Idade Avançada	Redução do descenso noturno.	Rigidez arterial e perda de sensibilidade do barorreflexo.	Maior risco de quedas e AVC.

10. VARIABILIDADE DA PA NOTURNA

Além dos valores médios de pressão arterial (PA) durante a noite, a variabilidade da pressão arterial (VPA) noturna se consolidou como um marcador independente de risco. Enquanto a VPA diurna é frequentemente influenciada por fatores externos, a variabilidade durante o sono reflete a instabilidade intrínseca dos mecanismos de controle autonômico. Uma VPA noturna elevada — medida através do desvio padrão (SD) ou da variabilidade real média (ARV) — está fortemente associada à gravidade da lesão em órgãos-alvo, particularmente à doença de pequenos vasos cerebrais e à hipertrofia ventricular.

Estudos recentes indicam que pacientes com alta variabilidade noturna apresentam um risco superior de eventos cardiovasculares agudos, como o infarto do miocárdio e a morte súbita, que frequentemente ocorrem nas primeiras horas da manhã. A instabilidade noturna sugere uma falha na transição entre as fases do sono (como a passagem para o sono REM, onde ocorre um aumento fisiológico da atividade simpática) ou a presença de distúrbios respiratórios não diagnosticados. Capturar este ruído hemodinâmico permite que o profissional identifique pacientes com um perfil de risco extremamente elevado que a pressão arterial média isolada não consegue detectar.

11. DENERVAÇÃO RENAL

A denervação renal (DNR) surgiu como uma intervenção promissora para pacientes com hipertensão arterial resistente, atuando diretamente na redução da hiperatividade simpática aferente e eferente. Um dos achados mais consistentes nos ensaios clínicos recentes (como o programa SPYRAL HTN) é que a DNR promove uma redução significativa e sustentada da PA noturna. De fato, a pressão arterial noturna e a sua variabilidade têm sido propostas como preditores valiosos da resposta à denervação renal: pacientes com padrões *non-dipping* ou hipertensão noturna marcada tendem a apresentar as maiores reduções tensionais após o procedimento.

A DNR atua silenciando a sinalização simpática excessiva entre os rins e o cérebro, o que ajuda a restaurar o equilíbrio autonômico necessário para o descenso noturno fisiológico. Ao contrário de alguns medicamentos que perdem eficácia durante o final do intervalo de dose, o efeito da DNR é constante ao longo das 24 horas. Esta proteção noturna permanente posiciona a denervação renal não apenas como uma alternativa à polifarmácia, mas como uma estratégia específica para tratar pacientes cujo perfil noturno é refratário às terapias convencionais.

12. MONITORIZAÇÃO INVISÍVEL E INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL

O maior desafio na avaliação da PA noturna tem sido o impacto da medição na qualidade do próprio sono. A insuflação do manguito da MAPA pode causar despertares repetidos, gerando picos pressóricos artificiais. A revolução digital promete resolver essa questão por meio de tecnologias *cuffless* (sem manguito). Sensores integrados em adesivos, anéis ou *smartwatches* permitem a monitorização contínua e invisível, captando a PA através do tempo de trânsito de pulso (PTT) ou da análise da onda de pulso (PPG).

A integração destes dados massivos com algoritmos de Inteligência Artificial permitirá a criação de fenótipos de sono personalizados. A IA poderá distinguir entre variações de PA causadas por sonhos vívidos (sono REM), despertares por ruído ambiental ou episódios de apneia. No futuro, a monitorização será invisível para o paciente, mas presente para o médico, permitindo intervenções proativas

baseadas na biometria longitudinal. O objetivo é transformar a PA noturna em um sinal vital contínuo, integrado na medicina cardiovascular de precisão.

A VARIABILIDADE NOTURNA COMO MARCADOR DE RESILIÊNCIA

A PA noturna tem sido redefinida como um índice de **resiliência biológica**. Um sistema cardiovascular saudável deve apresentar estabilidade durante o sono NREM profundo. Oscilações exageradas neste período sugerem uma perda de capacidade de amortecimento homeostático, funcionando como um sinal de alerta precoce para a fragilidade sistêmica e envelhecimento vascular precoce (EVA), permitindo intervenções antes da ocorrência de danos orgânicos irreversíveis.

13. EXCELÊNCIA NO MANEJO NOCTURNO

A Tabela 3 apresenta as recomendações atuais e as perspectivas para a gestão da PA noturna:

Etapa / Componente	Abordagem Atual (ESH 2023)	Perspectivas (Medicina de Precisão)
Diagnóstico	MAPA de 24h.	Sensores *cuffless* e monitorização invisível.
Métricas	Média noturna e % de queda (*dipping*).	Variabilidade batimento a batimento e IA.
Estratégia	Fármacos de longa duração e combinações.	Cronoterapia guiada pelo fenótipo digital.
Intervenção	Higiene do sono e CPAP (se AOS).	Denervação renal e inibidores da sintase.
Risco	Escore de risco cardiovascular estático.	Predição de risco dinâmica por *Big Data*.

14. BUSCA PELA EXCELÊNCIA CLÍNICA

A pressão arterial noturna se consolidou como o sentinela silencioso do sistema cardiovascular. A evidência acumulada nas últimas décadas, que resultou no

Position Paper da ESH de 2023, não deixa dúvidas: ignorar o que acontece durante o sono é deixar uma parte significativa do risco cardiovascular do paciente sem tratamento. A transição para uma avaliação rotineira da PA noturna é necessária para qualquer médico que busca pela excelência clínica.

Com o desenvolvimento de novas tecnologias de monitorização e intervenções como a denervação renal, surge uma era em que o controle tensional noturno passa a ser tão preciso quanto o diurno. A garantia de que o coração e os vasos do paciente descansam verdadeiramente durante a noite visa não apenas preservar a integridade do cérebro, a função do rim, mas também prolongar a vida com qualidade. A pressão arterial noturna tende a ser mais um dos recursos para o diagnóstico e tratamento da hipertensão com precisão.

REFERÊNCIAS

1. Parati G, Pengo MF, Avolio A, Azizi M, Bothe TL, Burnier M, et al. Nocturnal blood pressure: pathophysiology, measurement and clinical implications. Position paper of the European Society of Hypertension. J Hypertens. 2024;42(8):1329-1360.
2. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens. 2023;41(12):1874-2071.
3. Ward AM, Takahashi O, Stevens R, Heneghan C. Home measurement of blood pressure and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis of prospective studies. J Hypertens. 2012;30(3):449-456.
4. Fagard RH, Thijs L, Staessen JA, Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA. Night-day blood pressure ratio and dipping pattern as predictors of death and cardiovascular events in hypertension. Hypertension. 2007;50(2):333-339.
5. Hansen TW, Jeppesen J, Rasmussen S, Ibsen H, Torp-Pedersen C. Prognostic value of ambulatory blood pressure: a community-based study. Circulation. 2005;111(5):590-595.
6. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Decreasing sleep-time blood pressure determined by ambulatory monitoring reduces cardiovascular risk. J Am Coll Cardiol. 2011;58(11):1165-1173.
7. O'Brien E, Sheridan J, O'Malley K. Dippers and non-dippers. Lancet. 1988;2(8607):397.
8. Staessen JA, Thijs L, Fagard R, O'Brien ET, Clement D, de Leeuw PW, et al. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. JAMA. 1999;282(6):539-546.

9. Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA, de Leeuw PW, Duprez DA, Fagard RH, et al. Prognostic value of ambulatory blood-pressure monitoring in a large sample of treated hypertensive patients. N Engl J Med. 2003;348(24):2407-2415.
10. Dolan E, Stanton A, Thijs L, Hinedi K, Atkins N, McClory S, et al. Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality: the Dublin outcome study. Hypertension. 2005;46(1):156-161.
11. Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Battistelli M, et al. Ambulatory blood pressure. An independent predictor of prognosis in essential hypertension. Hypertension. 1994;24(6):793-801.
12. Kario K, Pickering TG, Umeda Y, Hoshide S, Hoshide Y, Ishikawa J, et al. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives: a prospective study. Circulation. 2003;107(10):1401-1406.
13. Ingelsson E, Björklund-Bodegård K, Lind L, Arnlöv J, Sundström J. Diurnal blood pressure pattern and risk of congestive heart failure. JAMA. 2006;295(24):2859-2866.
14. Stergiou GS, Palatini P, Parati G, O'Brien E, Bliznakov P, Asmar R, et al. 2021 European Society of Hypertension practice guidelines for office and out-of-office blood pressure measurement. J Hypertens. 2021;39(7):1293-1302.
15. Parati G, Stergiou GS, O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Bilo G, et al. European Society of Hypertension practice guidelines for home blood pressure monitoring. J Hypertens. 2010;28(7):1353-1356.
16. Pickering TG, Shimbo D, Haas D. Ambulatory blood-pressure monitoring. N Engl J Med. 2006;354(22):2368-2374.
17. Somers VK, Dyken ME, Mark AL, Abboud FM. Sympathetic-nerve activity during sleep in normal subjects. N Engl J Med. 1993;328(5):303-307.
18. Grassi G, Bombelli M, Seravalle G, Dell'Oro R, Quarti-Trevano F. Role of the sympathetic nervous system in the pathophysiology and clinical course of hypertension. Curr Hypertens Rep. 2011;13(4):304-310.
19. Fukuda M, Yamanaka T, Mizuno M, Motokawa M, Shirasawa Y, Miyagi S, et al. Nighttime blood pressure is bridge between circadian rhythm of sensitive-to-salt blood pressure and filtration fraction in glomerulopathy. Am J Physiol Renal Physiol. 2011;300(4):F873-F881.
20. Hoshide S, Kario K, de la Sierra A, Bilo G, Parati G, Wang JG, et al. Ethnic differences in the degree of nocturnal blood pressure dipping. J Clin Hypertens (Greenwich). 2015;17(11):862-867.

21. De La Sierra A, Redon J, Banegas JR, Segura J, Garcia-Puig J, Gorostidi M, et al. Prevalence and factors associated with circadian blood pressure patterns in hypertensives. Hypertension. 2009;53(3):466-472.

22. Gorostidi M, Sarafidis PA, de la Sierra A, Segura J, de la Cruz JJ, Banegas JR, et al. Abnormal blood pressure circadian rhythm in type 2 diabetes: prevalence and predictors. Diabetes Care. 2011;34(5):1185-1191.

23. Sarafidis PA, Loutradis C, Karpetas A, Tzanis G, Piperidou A, Koutroumpas G, et al. Ambulatory blood pressure monitoring in hemodialysis: what is the optimal frequency of measurements? Am J Hypertens. 2016;29(8):945-953.

24. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G, Benedetto FA. Nocturnal hypoxemia predicts incident cardiovascular complications in dialysis patients. J Am Soc Nephrol. 2002;13(3):729-733.

25. Somers VK, White DP, Amin R, Abraham WT, Costa F, Flynn A, et al. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Scientific Statement. Circulation. 2008;118(10):1080-1111.

26. Parati G, Lombardi C, Hedner J, Bonsignore MR, Grote L, Tkacova R, et al. Recommendations for the management of patients with obstructive sleep apnoea and hypertension. Eur Respir J. 2013;41(3):523-538.

27. Narkiewicz K, Wolf J, Lopez-Jimenez F, Somers VK. Obstructive sleep apnea and hypertension. Curr Cardiol Rep. 2014;16(1):441.

28. Drager LF, Loperes AS, Santos RB, Genta PR, Bortolotto LA, Lorenzi-Filho G. The flare of autonomic and hemodynamic responses during obstructive sleep apnea is associated with the severity of atherosclerosis in men. J Hypertens. 2010;28(6):1219-1224.

29. Portaluppi F, Tiseo R, Smolensky MH, Hermida RC, Ayala DE, Fabbian F. Circadian rhythms and cardiovascular health. Sleep Med Rev. 2012;16(2):151-163.

30. Hermida RC, Crespo JJ, Dominguez-Sardiña M, Otero A, Moyá A, Ríos MT, et al. Bedtime hypertension treatment improves cardiovascular risk reduction: the Hygia Prospective Validation Trial. Eur Heart J. 2020;41(48):4565-4574.

31. Mackenzie IS, Rogers A, Thompson A, Hall C, Marwick S, McCartney A, et al. Cardiovascular outcomes in adults with hypertension with evening versus morning dosing of antihypertensive therapy (TIME): a large-scale, prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint clinical trial. Lancet. 2022;400(10361):1417-1425.

32. Wang C, Zhang J, Li Y, Wang H, Ye Z, Peng H, et al. Effect of bedtime vs non-bedtime dosing of antihypertensive medication on all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis. JAMA Netw Open. 2021;4(10):e2130740.

33. Kreutz R, Algharably EAE, Burnier M. Evaluation of the "Hygia Prospective Validation Trial". Hypertens Res. 2020;43(11):1308-1310.

34. Mancia G. Bedtime administration of antihypertensive drugs. J Hypertens. 2020;38(8):1412-1414.

35. Parati G, Stergiou G, Bilo G. Chronotherapy in hypertension: the debate continues. Nat Rev Cardiol. 2020;17(4):202-204.

36. Brunström M, Carlberg B. Association of blood pressure lowering with mortality and cardiovascular disease across different levels of blood pressure: a systematic review and meta-analysis. JAMA Intern Med. 2018;178(1):28-36.

37. Williams B. Drug intensification for hypertension. N Engl J Med. 2015;373(24):2381-2382.

38. Patel P, Ordunez P, DiPette D, Escobar MC, Hassell T, Whelton P, et al. Improved blood pressure control to reduce cardiovascular disease morbidity and mortality: the Standardized Hypertension Treatment Project. J Clin Hypertens (Greenwich). 2016;18(12):1284-1289.

39. Salles GF, Reboldi G, Fagard RH, Cardoso CRL, Pierdomenico SD, Asmar R, et al. Prognostic effect of the nocturnal blood pressure fall in hypertensive patients: the IDACO study. Hypertension. 2016;67(4):693-700.

40. Bilo G, Grillo A, Guida V, Parati G. Morning blood pressure surge: pathophysiology, clinical relevance and treatment. Hypertens Res. 2018;41(2):69-82.

41. Kario K. Nocturnal hypertension: new technology and management. Hypertension. 2018;71(3):383-391.

42. Parati G, Bilo G. More on nocturnal hypertension and cardiovascular risk. J Hypertens. 2014;32(11):2121-2124.

43. Stergiou GS, Ntineri A, Kollias A, Destounis A, Tzamourani D, Nasothimiou EG, et al. Blood pressure variability assessed by office, home, and ambulatory measurements: comparison and association with target-organ damage. Hypertens Res. 2014;37(10):958-964.

44. Wang JG, Li Y, Franklin SS, Safar M. Fixed-dose combinations in the management of hypertension. Nat Rev Cardiol. 2011;8(12):678-689.

45. Grassi G, Ram VS. Evidence for a role of the sympathetic nervous system in the hypertension of obesity. Am J Hypertens. 2016;29(3):285-291.

46. Narkiewicz K, Somers VK. The sympathetic nervous system and obstructive sleep apnea: implications for hypertension. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2003;1(1):27-35.

47. Pepin JL, Tamisier R, Barone-Rochette G, Launois SH, Levy P, Baguet JP. Comparison of continuous positive airway pressure and valsartan in

hypertensive patients with sleep apnea. Am J Respir Crit Care Med. 2010;182(8):954-960.

48. Mancia G, Parati G. The role of blood pressure variability in end-organ damage. J Hypertens Suppl. 2003;21(6):S17-23.

49. Verdecchia P, Angeli F, Mazzotta G, Garofoli M, Ramundo E, Gentili RK, et al. Day-night dip and early-morning surge in blood pressure in hypertension: prognostic implications. Hypertension. 2012;60(1):34-42.

50. Parati G, Esler M. The human sympathetic nervous system: its relevance in hypertension and heart failure. Eur Heart J. 2012;33(9):1058-1066.

51. Schlaich MP, Sobotka PA, Krum H, Lambert E, Esler MD. Renal sympathetic-nerve ablation for uncontrolled hypertension. N Engl J Med. 2009;361(10):939-944.

52. Boehm M, Kario K, Kandzari DE, Mahfoud F, Weber MA, Townsend RR, et al. Efficacy of catheter-based renal denervation in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal): a multicentre, randomised, sham-controlled trial. Lancet. 2020;395(10234):1444-1451.

53. Townsend RR, Mahfoud F, Kandzari DE, Kario K, Bochm M, Weber MA, et al. Catheter-based renal denervation in patients with uncontrolled hypertension in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED): a randomised, sham-controlled, proof-of-concept trial. Lancet. 2017;390(10108):2160-2170.

54. Kandzari DE, Böhm M, Mahfoud F, Townsend RR, Weber MA, Pocock S, et al. Effect of renal denervation on blood pressure in the presence of antihypertensive drugs: 6-month outcomes from the SPYRAL HTN-ON MED proof-of-concept randomised trial. Lancet. 2018;391(10137):2346-2355.

55. Kario K, Hoshide S, Chia YC, Buranakitjaroen P, Cheng HM, Huang QF, et al. 2024 revised Asian Expert Consensus on the management of hypertension based on out-of-office blood pressure: the HOPE Asia Network. J Clin Hypertens (Greenwich). 2024;26(5):445-472.

56. Sharman JE, Tan I, Stergiou GS, Kollias A, Picone DS, Padwal R, et al. Automated home blood pressure monitoring: a review of the evidence. J Hypertens. 2022;40(6):1061-1071.

57. Stergiou GS, Kyriakoulis KG, Bilo G, Destounis A, Anagnostopoulos I, Karamanos G, et al. Comparison of nocturnal home blood pressure monitoring and ambulatory monitoring in patients with hypertension and with sleep apnea. J Hypertens. 2020;38(4):624-630.

58. Parati G, Bilo G, Stergiou GS. New technologies for blood pressure measurement: cuffless devices and smartphone apps. J Hypertens. 2020;38(11):2100-2103.

59. Vyas R, Zhang H. Wearable sensors for continuous blood pressure monitoring. IEEE Rev Biomed Eng. 2021;14:263-275.

60. Kario K. Management of hypertension in the digital era. Nat Rev Nephrol. 2022;18(5):273-284.

61. Weber MA, Schiffrin EL, White WB, Bakris GL, Townsend RR, Weir MR, et al. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community. J Clin Hypertens (Greenwich). 2014;16(1):14-26.

62. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, 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. J Am Coll Cardiol. 2018;71(19):e127-e248.

63. Redon J, de la Sierra A. Ambulatory blood pressure as a predictor of cardiovascular events. Curr Hypertens Rep. 2014;16(11):489.

64. Salles GF, Reboldi G, Fagard RH, Cardoso CRL, Pierdomenico SD, Asmar R, et al. Beyond average blood pressure: the prognostic value of nocturnal blood pressure variability. Hypertension. 2014;64(2):304-312.

65. Hoshide S, Kario K. Nocturnal blood pressure as a digital biomarker. Hypertens Res. 2021;44(11):1381-1383.

66. Parati G, Pengo MF. Nocturnal blood pressure and sleep quality. J Hypertens. 2020;38(10):1890-1892.

67. Pengo MF, Schwarz EI, Barbé F, Cistulli PA, Drager LF, Fava C, et al. Effect of CPAP therapy on blood pressure in patients with obstructive sleep apnoea: a worldwide individual patient data meta-analysis. Eur Respir J. 2025;65(3):2400837.

68. Chirinos JA, Gurubhagavatula I, Teff K, Rader DJ, Wadden TA, Townsend R, et al. CPAP, weight loss, or both for obstructive sleep apnea. N Engl J Med. 2014;370(24):2265-2275.

69. Ou YH, Colpani JT, Cheong CS, Loke W, Thant AT, Shih EC, et al. Mandibular advancement vs CPAP for blood pressure reduction in patients with obstructive sleep apnea. J Am Coll Cardiol. 2024;83(14):1760-1772.

70. di Rienzo M, Grassi G, Pedotti A, Mancia G. Continuous vs intermittent blood pressure measurements in the assessment of 24-hour average blood pressure and its variability. J Hypertens. 1983;1(1):25-30.

CAPÍTULO 51

ARTIGO DE REVISÃO

LIMITAÇÕES E RISCOS NA TERAPIA FARMACOLÓGICA DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA: UMA ANÁLISE CRÍTICA

Autor Principal
Armando Elias Chamma

Coautores
Beatriz Cappatto da Silva
Joice Pereira Soares
Rodrigo Ranulpho Miranda Santos
Vanessa Piazzi de Faria
Paulo Milad Sebba
Andrey Luciano de Queiroz
Rodrigo Dourado Teles

Resumo A insuficiência cardíaca (IC) representa um fardo global crescente para a saúde pública, sendo frequentemente acompanhada por uma série de comorbidades que exigem regimes complexos de polifarmácia. Embora a terapia medicamentosa guiada por diretrizes tenha melhorado os resultados clínicos, uma diversidade de fármacos comumente prescritos para condições não cardíacas pode, inadvertidamente, precipitar a descompensação ou agravar a disfunção miocárdica preexistente através de mecanismos como toxicidade direta, efeitos inotrópicos negativos ou alterações na homeostase de sódio e água. Entre os agentes antidiabéticos, as tiazolidinedionas são contraindicadas por aumentarem a retenção de líquidos e o risco de hospitalização, enquanto a saxagliptina apresenta riscos específicos de agravamento da IC. No campo da eletrofisiologia, antiarrítmicos de Classe I e agentes como sotalol e dronedarona devem ser evitados na IC com fração de ejeção reduzida devido ao risco de proarritmia e depressão miocárdica. Bloqueadores dos canais de cálcio não diidropiridínicos (verapamil e diltiazem) e anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) apresentam riscos hemodinâmicos e renais significativos, sendo desaconselhados nesta população. Adicionalmente, antimicrobianos como o itraconazol e certos macrolídeos, além de terapias oncológicas (antraciclinas e inibidores de VEGF), exigem vigilância extrema por seu potencial cardiotóxico dose-dependente. A redução da morbidade e mortalidade iatrogênica depende de uma revisão sistemática da medicação e da adoção de terapias alternativas com segurança cardiovascular comprovada, integrando cuidados colaborativos e decisões terapêuticas estritamente individualizadas.

Palavras-chave: Insuficiência cardíaca; Polifarmácia; Cardiotoxicidade; Interações medicamentosas; Segurança do paciente

1. CENÁRIO GLOBAL E O DESAFIO CRÍTICO DA POLIFARMÁCIA

A insuficiência cardíaca (IC) consolidou-se como uma das condições cardiovasculares de crescimento que mais crescem atualmente, representando não apenas um desafio clínico de alta complexidade, mas também um ônus econômico e estrutural sem precedentes para os sistemas de saúde globais. A transição demográfica, caracterizada pelo envelhecimento populacional, aliada à maior sobrevida pós-eventos isquêmicos agudos, gerou uma coorte crescente de pacientes com miocárdios vulneráveis. Nesse contexto, a gestão da IC transcende a simples otimização hemodinâmica, exigindo uma vigilância farmacológica constante para evitar que o tratamento de comorbidades se torne o gatilho para a descompensação aguda.

A prevenção de interações medicamentosas deletérias e, principalmente, da toxicidade miocárdica direta, emerge como uma estratégia fundamental para mitigar a taxa de internações hospitalares. Ao reduzir a iatrogenia, não apenas se preservam os recursos financeiros do sistema, mas eleva-se substancialmente a qualidade de vida dos pacientes, que frequentemente se veem presos em um ciclo de readmissões por causas evitáveis. O paradigma atual exige que o médico não apenas prescreva o que é benéfico, mas identifique o que é potencialmente nocivo.

A insuficiência cardíaca raramente se apresenta de forma isolada; ela é, por definição, uma síndrome acompanhada por um espectro vasto de comorbidades cardiovasculares (como hipertensão e fibrilação atrial) e não cardiovasculares (como diabetes mellitus tipo 2, doença renal crônica e distúrbios osteoarticulares). Essa coexistência clínica torna a polifarmácia uma necessidade terapêutica, porém perigosa. O acúmulo de regimes medicamentosos eleva exponencialmente o risco de eventos adversos, compromete a adesão do paciente ao tratamento devido à complexidade posológica e, em última instância, pode levar à subprescrição ou subdosagem das terapias medicamentosas guiadas por diretrizes (TMGD), uma vez que o receio de interações impede a titulação de agentes vitais como betabloqueadores e inibidores da SGLT2.

2. FISIOPATOLOGIA DA DESCOMPENSAÇÃO IATROGÊNICA: DINÂMICAS DE CARGA E CONTRATILIDADE

Para compreender como medicamentos aparentemente inócuos podem desestabilizar um paciente com IC, é preciso analisar os mecanismos biofísicos que regem a função ventricular. Certos agentes farmacológicos possuem a capacidade de prejudicar diretamente a contratilidade cardíaca (efeito inotrópico negativo) ou de alterar as variáveis hemodinâmicas fundamentais: a pré-carga (volume de enchimento ventricular) e a pós-carga (resistência contra a qual o coração deve bombear).

- **Alterações na pré-carga**: Medicamentos que promovem a retenção de sódio e água pelo sistema renal elevam o volume intravascular,

sobrecarregando um ventrículo que já opera no limite de sua curva de Frank-Starling.

- **Alterações na pós-carga**: Agentes que promovem vasoconstrição periférica ou interferem na regulação pressórica aumentam o esforço necessário para a ejeção sistólica, podendo precipitar a falência ventricular em corações com reserva contrátil reduzida.
- **Impacto no miocárdio saudável vs. comprometido**: Esses efeitos são ambivalentes. Podem tanto precipitar uma insuficiência cardíaca *de novo* em indivíduos sem histórico de doença cardiovascular quanto exacerbar quadros de IC em pacientes previamente estabilizados.

A estatística da polifarmácia é alarmante: o risco de interações medicamentosas adversas sofre um salto não linear à medida que novos fármacos são adicionados ao regime. Enquanto pacientes utilizando apenas dois medicamentos possuem um risco de interação de aproximadamente 13%, aqueles sob regimes de sete ou mais fármacos enfrentam uma probabilidade de 82% de sofrerem efeitos colaterais deletérios. Exemplos clássicos dessa problemática incluem o uso inadvertido de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), que afetam a função renal e a volemia, bloqueadores de canais de cálcio não diidropiridínicos, que reduzem a força de contração, e certas classes de antidiabéticos.

3. DESAFIOS E RISCOS DOS AGENTES ANTIDIABÉTICOS

3.1 Tiazolidinedionas

As tiazolidinedionas (TZDs), com destaque para a rosiglitazona e a pioglitazona, atuam como sensibilizadores de insulina ao se ligarem aos receptores ativados por proliferadores de peroxisoma gama (PPAR-γ). Embora sejam altamente eficazes no controle glicêmico e apresentem baixo risco de hipoglicemia, além de potenciais benefícios na redução da aterosclerose, sua aplicação na IC é severamente restrita. O mecanismo de toxicidade das TZDs reside na sua capacidade de promover a reabsorção de sódio nos ductos coletores renais, o que resulta em edema periférico e expansão do volume plasmático.

- **Evidências clínicas de risco**: O edema periférico ocorre em até 5% dos pacientes em monoterapia, mas essa incidência salta para quase 8% quando o fármaco é combinado com sulfonilureias ou insulina.
- **Estudos de desfecho**: O estudo DREAM, ao avaliar a rosiglitazona em pacientes de alto risco, demonstrou que o uso do agente elevava o risco de insuficiência cardíaca congestiva (ICC) em sete vezes (RR 7,03).
- **Impacto na função ventricular**: Em ensaios com pacientes que já possuíam IC classes II-III (NYHA) e fração de ejeção reduzida (LVEF $\leq$40%), a pioglitazona não apenas antecipou o início de novos episódios de descompensação, mas também elevou o desfecho composto de

mortalidade cardiovascular e hospitalização em comparação à gliburida (13% vs. 8%).

Diante desses dados, as diretrizes da *European Society of Cardiology* (ESC) são enfáticas: as TZDs são contraindicadas para pacientes com diabetes e IC sintomática, uma vez que o risco de hospitalização por exacerbação de sintomas e retenção hídrica supera qualquer benefício metabólico. Em pacientes com este perfil, a transição para inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (SGLT2) é a conduta padrão e preferível.

3.2 Inibidores da dipeptidil peptidase-4 (DPP-4i)

Diferente das TZDs, a classe dos inibidores da DPP-4 (gliptinas) apresenta um perfil de risco mais heterogêneo. O estudo fundamental SAVOR-TIMI 53 revelou que, embora a saxagliptina não alterasse a mortalidade cardiovascular geral, ela aumentava significativamente o risco de internação por IC (HR 1,27), particularmente em pacientes que já apresentavam níveis elevados de peptídeos natriuréticos ou doença renal crônica preexistente.

- **Vigilância e diferenciação**: Enquanto a saxagliptina deve ser estritamente evitada em pacientes com ou sob alto risco de IC, outros agentes da classe, como a sitagliptina, a linagliptina e a alogliptina, demonstraram neutralidade clínica nos estudos TECOS e EXAMINE.
- **Meta-análise**: Uma análise abrangente de 84 ensaios clínicos sugeriu um aumento geral de 19% no risco de IC com a classe, reforçando que, embora nem todos os agentes sejam igualmente perigosos, a vigilância pós-comercialização e a cautela na prescrição para pacientes vulneráveis são imperativas.

3.3 Sulfonilureias

O impacto das sulfonilureias no desenvolvimento ou agravamento da IC permanece uma zona cinzenta da medicina baseada em evidências. Estudos observacionais de grande escala sugerem um risco de mortalidade 20-60% superior e um risco de IC até 30% maior quando comparadas à metformina. Contudo, grandes ensaios clínicos randomizados (UKPDS e ADOPT) não conseguiram confirmar essa associação de forma robusta. Por segurança, recomenda-se que seu uso em pacientes com IC estabelecida seja cauteloso, priorizando-se sempre agentes com perfil de segurança cardiovascular sobejamente comprovado.

4. ANTIARRÍTMICOS E O PARADOXO DA FUNÇÃO MIOCÁRDICA

4.1 Antiarrítmicos de Classe I

Os fármacos da Classe I (disopiramida, flecainida, propafenona e procainamida) são notórios por seus efeitos inotrópicos negativos pronunciados. O mecanismo subjacente envolve o bloqueio dos canais de sódio, que acaba por interferir nas

correntes de cálcio do tipo L e na troca sódio-cálcio intracelular, resultando em menor disponibilidade de cálcio para a contração do sarcômero.

- **Flecainida e propafenona**: Estes agentes podem reduzir drasticamente a função sistólica em pacientes com disfunção ventricular prévia. O estudo CAST foi um marco ao demonstrar que a flecainida aumentava a mortalidade em pacientes com cardiopatia estrutural, consolidando sua contraindicação absoluta na IC com fração de ejeção reduzida (ICFER).
- **Disopiramida**: Apresenta propriedades depressoras tão intensas que pode precipitar insuficiência cardíaca aguda logo após a primeira dose em indivíduos suscetíveis.

Para pacientes com fração de ejeção preservada (ICFEp) e sem evidência de isquemia ou anormalidade estrutural grave, esses medicamentos podem ser considerados, mas sob vigilância rigorosa.

4.2 Antiarrítmicos de Classe III

Enquanto os agentes de Classe I focam no canal de sódio, os antiarrítmicos de Classe III atuam predominantemente no bloqueio dos canais de potássio, prolongando a duração do potencial de ação e o período refratário efetivo. Contudo, em corações com insuficiência cardíaca, esse prolongamento pode se tornar um substrato para arritmias fatais e descompensação hemodinâmica.

4.2.1 Ibutilida e Sotalol

A ibutilida, um agente de administração exclusivamente intravenosa utilizado para a conversão aguda de *flutter* ou fibrilação atrial, apresenta um perfil hemodinâmico aparentemente estável, mesmo em pacientes com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) gravemente reduzida (LVEF $\leq$35%). No entanto, a segurança hemodinâmica é obscurecida pelo elevado risco de proarritmia. Em pacientes com insuficiência cardíaca, o prolongamento preexistente do intervalo QT — decorrente do remodelamento elétrico do miocárdio doente — atua em sinergia com a ibutilida para precipitar episódios de *Torsades de Pointes*. A vigilância eletrocardiográfica contínua é, portanto, indispensável durante e após sua administração.

Já o sotalol representa um desafio duplo devido à sua natureza química como uma mistura racêmica dos isômeros *d* e *l*. O isômero *l* confere propriedades betabloqueadoras, enquanto ambos contribuem para o efeito antiarrítmico de Classe III. Historicamente, o isômero *d* puro foi associado a um aumento da mortalidade em ensaios específicos, o que acende um alerta sobre o uso da mistura racêmica.

Mecanisticamente, o sotalol pode prejudicar a contratilidade cardíaca de forma direta, agravando a IC em pacientes com disfunção sistólica do ventrículo esquerdo (DSVE). Dados de segurança indicam que a piora da insuficiência cardíaca ocorre em cerca de 3% dos pacientes sem histórico prévio, mas essa taxa salta para 10% naqueles com diagnóstico já estabelecido. O risco é proporcional à gravidade basal

da doença, o que fundamenta as diretrizes internacionais que desaconselham seu uso em pacientes com DSVE significativa.

4.2.2 Dronedarona

A dronedarona surgiu como uma alternativa estruturalmente semelhante à amiodarona, mas desprovida das frações de iodo, visando reduzir as toxicidades extracardíacas (tireoidiana e pulmonar). Seus múltiplos mecanismos — bloqueio de canais de sódio, potássio, cálcio e efeitos antiadrenérgicos — prometiam um controle rítmico eficaz. Entretanto, sua trajetória na insuficiência cardíaca foi marcada por resultados contrastantes.

Embora o estudo ATHENA tenha demonstrado benefícios na redução de hospitalizações em pacientes com fibrilação atrial, o cenário mudou drasticamente em populações com IC. No estudo ANDROMEDA, que avaliou pacientes com ICFER sintomática e disfunção ventricular recente, a dronedarona duplicou o risco de morte, levando à interrupção prematura do ensaio. Da mesma forma, o estudo PALLAS reforçou essa periculosidade ao demonstrar um aumento em mortes cardiovasculares e hospitalizações por IC em pacientes com fibrilação atrial permanente.

Acredita-se que a dronedarona possa exacerbar a ICFEr especialmente em estados de instabilidade clínica. Além do risco direto, as interações medicamentosas são críticas: a dronedarona aumenta os níveis séricos de digoxina e betabloqueadores, elevando o risco de bradiarritmias graves. A combinação com bloqueadores dos canais de cálcio não diidropiridínicos (verapamil ou diltiazem) também é desaconselhada devido à inibição mútua do metabolismo, que potencializa a exposição a esses fármacos.

4.3 Antiarrítmicos de Classe IV

Os bloqueadores dos canais de cálcio (BCCs) são divididos em dois grupos com implicações clínicas opostas na insuficiência cardíaca: os não diidropiridínicos e os diidropiridínicos.

4.3.1 Bloqueadores não diidropiridínicos: verapamil e diltiazem

Estes agentes são geralmente contraindicados na ICFEr devido aos seus potentes efeitos inotrópicos negativos. Ao reduzirem o influxo de cálcio através dos canais do tipo L nos cardiomiócitos, eles diminuem a força de contração sistólica, além de reduzirem a frequência cardíaca e a velocidade de condução atrioventricular.

Em pacientes pós-infarto do miocárdio com evidência de congestão pulmonar ou redução da fração de ejeção, o uso do diltiazem foi associado a um aumento na incidência de eventos adversos cardíacos. A interação com betabloqueadores é particularmente perigosa, podendo levar a bloqueios atrioventriculares totais e choque cardiogênico. O uso desses fármacos deve ser restrito a casos muito específicos, como o controle de frequência em fibrilação atrial refratária com monitoramento hospitalar intensivo.

4.3.2 Bloqueadores diidropiridínicos

Diferente do verapamil, agentes como a nifedipina, o anlodipino e a felodipina possuem maior seletividade vascular, promovendo vasodilatação que pode, teoricamente, reduzir a pós-carga. No entanto, a nifedipina de ação curta demonstrou, em estudos iniciais, uma deterioração clínica significativa em pacientes com IC.

Atualmente, apenas o anlodipino e a felodipina são considerados seguros para uso adjuvante em pacientes com IC que necessitam de controle adicional de hipertensão ou angina, pois demonstraram neutralidade em relação à mortalidade. Contudo, o clínico deve estar atento ao risco de edema periférico exacerbado, que pode ser confundido com a descompensação da própria IC.

4.4 Farmacoterapia anti-infecciosa

Muitas infecções exigem tratamentos cujos agentes possuem perfis de toxicidade direta sobre o miocárdio ou que interferem no equilíbrio eletrolítico essencial para a função cardíaca.

4.4.1 Itraconazol

O itraconazol é um antifúngico sistêmico cuja associação com a insuficiência cardíaca é bem documentada. Dados do FDA revelaram dezenas de casos de IC de início recente ou agravamento de quadros preexistentes associados ao seu uso, resultando em hospitalizações e óbitos. O fármaco parece exercer um efeito inotrópico negativo direto, cujo risco é dose-dependente, tornando-se mais proeminente em doses iguais ou superiores a 400 mg diários.

Além da toxicidade direta, o itraconazol é um potente inibidor da enzima CYP3A4. Isso eleva drasticamente a concentração plasmática de outros fármacos cardiovasculares, como estatinas, bloqueadores de canais de cálcio e a eplerenona. De fato, a administração concomitante de itraconazol e eplerenona é contraindicada em pacientes com IC devido ao risco de hipercalemia e arritmias.

4.4.2 Anfotericina B

A anfotericina B, especialmente em sua forma convencional, está associada a reações cardiopulmonares agudas durante a infusão, incluindo hipotensão, dispneia e batimentos acelerados. Casos de cardiomiopatia dilatada reversível foram relatados após o uso prolongado de ambas as formulações (convencional e lipossomal), com a função cardíaca retornando ao normal apenas após a suspensão do tratamento.

A dose é um fator crítico: sobredosagens superiores a 1,5 mg/kg/dia podem levar a paradas cardiorrespiratórias fatais. Além disso, a nefrotoxicidade induzida pelo fármaco frequentemente resulta em hipocalemia profunda, o que potencializa a toxicidade da digoxina, elevando o risco de arritmias ventriculares em pacientes com IC.

4.4.3 Macrolídeos e outros antimicrobianos

Antibióticos macrolídeos, como a claritromicina e a eritromicina, têm sido associados a um aumento nos eventos cardiovasculares, especialmente em pacientes idosos com DPOC ou pneumonia. A claritromicina, especificamente, demonstrou elevar o risco de descompensação da IC e morte cardiovascular nessas populações. O mecanismo principal de risco dessa classe, assim como das fluoroquinolonas, é o prolongamento do intervalo QT.

Outras armadilhas incluem o trimetoprim/sulfametoxazol, que aumenta o risco de hipercalemia severa quando usado com inibidores da ECA ou antagonistas de mineralocorticoides, e antibióticos β-lactâmicos intravenosos (como a piperacilina-tazobactam), que possuem alta carga de sódio e podem precipitar sobrecarga de volume.

4.5 Medicamentos anti-hipertensivos

4.5.1 Bloqueadores alfa-1

Os bloqueadores alfa-1 (doxazosina, prazosina) promovem vasodilatação, mas seu papel na IC é altamente problemático. No histórico estudo ALLHAT, o braço da doxazosina foi interrompido precocemente devido ao dobro de risco de desenvolvimento de IC em comparação com o diurético clortalidona. Esse fenômeno é atribuído à retenção hídrica compensatória e à ativação neuro-hormonal.

Para pacientes com hiperplasia prostática benigna, o uso de bloqueadores alfa-1 só deve ser considerado se o paciente já estiver em uso de betabloqueadores, para evitar a estimulação beta sem oposição, que agrava o remodelamento cardíaco e a retenção de sódio.

4.5.2 Agonistas de ação central e minoxidil

Agentes como a moxonidina e a clonidina reduzem o tônus simpático, o que parecia promissor para a IC. No entanto, ensaios clínicos com moxonidina foram interrompidos devido ao aumento da mortalidade. Acredita-se que a redução brusca do suporte simpático possa causar uma depressão miocárdica fatal durante episódios de estresse agudo.

Embora melhore a fração de ejeção em alguns casos, o minoxidil está associado ao aumento da angina, arritmias e mortalidade, não sendo recomendado para pacientes com insuficiência cardíaca.

5. ANALGESIA, GESTÃO ANESTÉSICA E A INTERFACE NEUROPSIQUIÁTRICA

5.1 Analgésicos e descompensação volêmica

Os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) figuram entre as classes de medicamentos mais amplamente consumidas em escala global, tanto sob prescrição médica quanto por meio da automedicação facilitada por formulações

de venda livre. O mecanismo de ação primordial desses agentes reside na inibição das enzimas ciclooxigenases (COX), as quais catalisam a conversão do ácido araquidônico em prostaglandinas. Enquanto os AINEs tradicionais, como o ibuprofeno e o diclofenaco, exercem uma inibição não seletiva das isoformas COX-1 e COX-2, os inibidores seletivos da COX-2 (coxibes) foram desenhados para mitigar os efeitos adversos gastrointestinais, preservando a proteção da mucosa mediada pela COX-1.

5.1.1 Fisiopatologia da exacerbação induzida por AINEs

Em pacientes com insuficiência cardíaca, a manutenção do débito cardíaco e da perfusão renal depende criticamente de um equilíbrio neuro-hormonal delicado. Os AINEs rompem esse equilíbrio por meio de múltiplos mecanismos:

- **Comprometimento da autorregulação renal**: A inibição das prostaglandinas renais, que são vasodilatadoras, resulta em vasoconstrição das arteríolas aferentes, reduzindo o fluxo sanguíneo renal e a taxa de filtração glomerular.
- **Retenção de sódio e água**: A redução da perfusão renal ativa o sistema renina-angiotensina-aldosterona e promove a reabsorção tubular de sódio, levando à expansão do volume extracelular e ao aumento da pré-carga.
- **Antagonismo terapêutico**: Os AINEs diminuem significativamente a eficácia clínica dos diuréticos e dos inibidores do sistema renina-angiotensina, medicamentos que formam o alicerce do tratamento da IC.
- **Aumento da pós-carga**: Ao elevar a resistência vascular sistêmica, esses agentes impõem um esforço adicional a um ventrículo já debilitado.

5.1.2 Evidências epidemiológicas e clínicas

Estudos observacionais de larga escala, incluindo o *Estudo de Rotterdam* e registros nacionais da Dinamarca, estabeleceram uma correlação direta entre o uso de AINEs e o risco de insuficiência cardíaca de início recente ou recorrente. Em populações idosas, o risco de hospitalização por IC duplica com o uso de AINEs, especialmente quando associados à terapia diurética.

A magnitude do risco é alarmante: o uso de um único AINE após o diagnóstico de insuficiência cardíaca pode elevar o risco de recidiva da doença em quase dez vezes. Embora o risco seja dose-dependente e mais acentuado em agentes com meia-vida longa, como o piroxicam, ou com maior potência, como a indometacina e o diclofenaco, os inibidores da COX-2 (como o rofecoxibe e, em doses elevadas, o celecoxibe) também apresentam riscos cardiovasculares significativos. Portanto, as diretrizes recomendam a abstenção desses fármacos em pacientes com IC, priorizando estratégias analgésicas alternativas.

5.2 Farmacologia anestésica

O envelhecimento populacional e a maior cronicidade da insuficiência cardíaca resultam em um número crescente de pacientes com função ventricular

comprometida sendo submetidos a procedimentos cirúrgicos. Estes indivíduos apresentam uma vulnerabilidade extrema, com uma mortalidade operatória 63% superior e uma taxa de readmissão em 30 dias 51% maior em comparação com pacientes sem cardiopatias. A escolha do regime anestésico é essencial, dado que muitos agentes possuem efeitos cardiodepressores intrínsecos.

5.2.1 Anestésicos inalatórios vs. intravenosos

Os anestésicos voláteis modernos, como o isoflurano, sevoflurano e desflurano, são frequentemente preferidos para a manutenção anestésica devido à estabilidade hemodinâmica relativa e às propriedades de pré-condicionamento isquêmico que oferecem ao miocárdio. Em contraste, agentes mais antigos como o halotano e o enflurano devem ser evitados devido ao seu potencial pró-arrítmico e depressor miocárdico.

Quanto aos agentes intravenosos:

- **Propofol**: Atua via receptores GABA, promovendo vasodilatação e depressão miocárdica dose-dependente. Pode exacerbar a hipotensão ao atenuar os reflexos barorreceptores, exigindo monitoramento rigoroso.
- **Etomidato**: É o agente de eleição para indução em pacientes instáveis, pois preserva a contratilidade miocárdica e causa mínima depressão cardiovascular, embora seu uso prolongado seja limitado pela inibição da esteroidogênese adrenal.
- **Cetamina**: Possui um perfil complexo; embora estimule o sistema simpático (aumentando frequência cardíaca e pressão arterial), exerce um efeito inotrópico negativo direto que pode prevalecer em pacientes com insuficiência cardíaca grave ou exaustão de catecolaminas, levando ao colapso hemodinâmico. Além disso, aumenta o consumo de oxigênio miocárdico, sendo contraindicada em casos de isquemia coronariana.
- **Dexmedetomidina**: Agonistas alfa-2 seletivos com propriedades simpatolíticas, podendo causar bradicardia e hipotensão, especialmente em pacientes hipovolêmicos.

5.3 Neuropsiquiatria e insuficiência cardíaca

Os medicamentos utilizados para tratar distúrbios neurológicos e psiquiátricos podem afetar a homeostase cardiovascular por meio da modulação iônica e autonômica.

5.3.1 Antiepilépticos e função ventricular

A carbamazepina, ao bloquear canais de sódio, pode exercer efeitos inotrópicos negativos, especialmente em concentrações elevadas, tendo sido relatados casos de disfunção ventricular grave pós-overdose. Recomenda-se cautela no uso terapêutico em pacientes com IC prévia.

A pregabalina, embora amplamente prescrita para dor neuropática, tem sido associada ao surgimento ou agravamento da IC. Seu mecanismo de ação sobre os canais de cálcio pode interferir no manuseio do cálcio miocárdico e capilar, resultando em edema periférico e ganho de peso — fatores que complicam o manejo volêmico na IC.

5.3.2 Agonistas da dopamina e a doença de Parkinson

Pacientes idosos tratados para Parkinson enfrentam um risco aumentado de IC com o uso de certos agonistas dopaminérgicos. Dados de coorte indicam um aumento de 58% no risco de IC, sendo o pramipexol (RR 1,86) e a cabergolina (RR 2,07) os agentes mais implicados, especialmente nos primeiros meses de tratamento e em pacientes octogenários. Agentes como o ropinirol parecem apresentar um perfil de segurança mais favorável.

5.3.3 Estabilizadores de humor e antipsicóticos

O lítio, pilar no tratamento do transtorno bipolar, possui um índice terapêutico estreito e pode causar toxicidade miocárdica direta e distúrbios de condução, como disfunção do nó sinusal e bloqueios atrioventriculares. Devido a esses riscos, é contraindicado na ICFEr, devendo-se preferir alternativas como o ácido valproico.

Entre os antipsicóticos, a clozapina exige vigilância extrema devido ao risco de miocardite aguda e cardiomiopatia, que podem ser fatais se não reconhecidas precocemente, ocorrendo tipicamente nos primeiros dois meses de terapia.

6. INTERFACES PULMONARES, SISTÊMICAS E O DESAFIO DA CARDIO-ONCOLOGIA

6.1 Agonistas beta 2-adrenérgicos

O tratamento de pacientes que apresentam concomitantemente doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e insuficiência cardíaca (IC) representa um dos maiores desafios de equilíbrio farmacológico na medicina interna. Os agonistas beta 2-adrenérgicos inalatórios, como salbutamol (curta duração), salmeterol e formoterol (longa duração), constituem o alicerce para o alívio sintomático da obstrução brônquica devido à sua capacidade de induzir a broncodilatação por meio do relaxamento da musculatura lisa das vias aéreas. Contudo, a seletividade beta 2 não é absoluta, e esses agentes exercem propriedades cronotrópicas e inotrópicas positivas significativas, que podem sobrecarregar o miocárdio.

6.1.1 Riscos cardiovasculares e evidências clínicas

A ativação excessiva de receptores adrenérgicos no coração pode precipitar isquemia miocárdica e instabilidade elétrica. Evidências robustas provenientes de estudos observacionais e registros de larga escala indicam que o uso de beta 2-agonistas, independentemente da duração de ação, está associado a um risco elevado de infarto do miocárdio, morte súbita cardíaca e episódios de insuficiência cardíaca aguda descompensada.

- **Programa CHARM**: Dados deste programa revelaram que o uso de broncodilatadores foi um preditor independente de taxas mais altas de hospitalização por IC (HR 1,49) e eventos cardiovasculares adversos maiores (HR 1,32).
- **Contexto hospitalar**: Registros de mundo real em mais de 160.000 internações demonstraram que a administração de broncodilatadores de curta duração nas primeiras 48 horas de hospitalização por IC correlacionou-se a piores desfechos clínicos, mesmo em pacientes sem diagnóstico prévio de DPOC.
- **Riscos sistêmicos e arritmias**: Formulações sistêmicas (orais) apresentam um perfil de risco dramaticamente superior às inalatórias, estando associadas a um aumento de quatro vezes no risco de reinternação por arritmias.

Clinicamente, os agonistas beta 2 orais devem ser terminantemente evitados na IC. Para as formas inalatórias, a prescrição deve ser prudente, minimizando dose e frequência. Em pacientes com necessidade frequente de resgate, recomenda-se a transição para corticosteroides inalatórios ou antagonistas muscarínicos de longa duração (LAMA), que oferecem um perfil de segurança cardiovascular mais favorável.

6.2 Corticosteroides

A utilização de corticosteroides, embora vital em diversas condições inflamatórias e autoimunes, impõe riscos severos ao paciente com insuficiência cardíaca devido à indução de fatores de risco sistêmicos e efeitos diretos na homeostase de fluidos.

6.2.1 Fisiopatologia do dano induzido por glicocorticoides

A exposição excessiva a esses agentes promove a retenção de sódio e líquidos, além de desencadear um fenótipo metabólico adverso caracterizado por obesidade, resistência à insulina, dislipidemia e hipertensão arterial. Esse conjunto de fatores acelera o processo aterosclerótico e eleva o risco de desenvolvimento de IC *de novo* ou descompensação de quadros estáveis.

- **Relação dose-resposta**: O risco de insuficiência cardíaca é nitidamente dependente da dose: pacientes em uso de baixas doses (< 7,5 mg de prednisolona) apresentam um risco relativo (RR) de 1,95, enquanto doses elevadas (> 20 mg) elevam esse risco para 3,69.
- **Mineralocorticoides e fludrocortisona**: O uso de mineralocorticoides, como a fludrocortisona, é particularmente problemático, pois pode antagonizar diretamente os benefícios dos antagonistas dos receptores de mineralocorticoides (MRAs). Na doença de Addison, a reposição excessiva resultou em IC congestiva em quase um terço dos pacientes acompanhados.

Embora o uso crônico seja desencorajado, terapias de curto prazo com altas doses têm sido exploradas na IC aguda (estudo CORTAHF), demonstrando potencial benefício na descongestão sem os riscos associados à exposição prolongada.

6.3 Cardio-Oncologia

A evolução do tratamento do câncer trouxe consigo o desafio da cardiotoxicidade, que pode comprometer a sobrevida do paciente tanto quanto a própria neoplasia maligna.

6.3.1 Antraciclinas

As antraciclinas (doxorrubicina, daunorrubicina, epirrubicina) são agentes fundamentais na quimioterapia, mas possuem um potencial cardiotóxico dose-dependente e frequentemente irreversível.

A cardiotoxicidade resulta de um processo multifacetado: inibição da topoisomerase II beta nos cardiomiócitos, geração excessiva de espécies reativas de oxigênio (ROS), disfunção mitocondrial e formação de metabólitos alcoólicos cardiotóxicos. O espectro clínico varia de toxicidade aguda (arritmias) a falência cardíaca crônica progressiva que pode manifestar-se décadas após o tratamento.

- **Prevenção e estratégias**: O uso de dexrazoxano (quelante de ferro e inibidor da topoisomerase II) demonstrou reduzir a cardiotoxicidade em 60%. O uso de estatinas (atorvastatina) e o bloqueio neuro-hormonal precoce com carvedilol ou enalapril são estratégias fundamentais para preservar a fração de ejeção (FEVE).

6.3.2 Agentes alquilantes e antimetabólitos

- **Ciclofosfamida**: Associada à cardiotoxicidade aguda e miocardite hemorrágica, especialmente em regimes de condicionamento para transplante de células-tronco. A IC ocorre em até 28% dos casos de altas doses e pode ser fatal em poucos dias.
- **5-Fluorouracilo e capecitabina**: A cardiotoxicidade manifesta-se predominantemente por vasoespasmo coronariano, levando a angina, síndrome de Takotsubo e, em casos graves, ICFEr.

6.3.3 Terapias direcionadas e inibidores de tirosina quinase

- **Anti-HER2 (trastuzumabe)**: Inibe a sinalização crucial para a sobrevivência do cardiomiócito. Quando combinado com antraciclinas, o risco de IC sintomática chega a 16%. A toxicidade costuma ser reversível em 80% dos casos, mas exige monitoramento cardíaco rigoroso.
- **Inibidores de VEGF e TKIs (sunitinibe, sorafenibe)**: Estão associados a hipertensão severa e disfunção mitocondrial, com incidência de IC de até 10% no caso do sunitinibe.
- **Inibidores do proteassoma e imunoterapia**: O carfilzomibe apresenta risco elevado de IC devido a lesão oxidativa. Inibidores de pontos de controle

imunológico (ICIs) podem causar miocardite fulminante, com mortalidade superior a 40%.

7. PRINCIPAIS DIRETRIZES E CONCLUSÕES CLÍNICAS

A gestão da insuficiência cardíaca na prática clínica atual é um exercício de precisão farmacológica, constantemente ameaçado pela complexidade da polifarmácia e pela necessidade de tratar comorbidades graves. Este documento de consenso técnico mapeia as armadilhas ocultas em diversas classes medicamentosas, consolidando o conhecimento de que medicamentos rotineiros — de antidiabéticos a quimioterápicos — podem atuar como gatilhos para a deterioração miocárdica.

As tiazolidinedionas e anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) emergem como as ameaças mais onipresentes à homeostase volêmica, enquanto antiarrítmicos de Classe I e certas terapias oncológicas representam riscos diretos à contratilidade e estabilidade elétrica do coração. A integração de revisões sistemáticas de medicamentos e a colaboração estreita entre cardiologistas e outras especialidades são relevantes para minimizar danos iatrogênicos.

A escolha por alternativas mais seguras, como os inibidores de SGLT2 em detrimento das gliptinas de risco, e a vigilância rigorosa sobre a dose de corticosteroides e antibióticos macrolídeos, são condutas que podem reduzir substancialmente a morbidade e a mortalidade. A segurança do paciente com insuficiência cardíaca, por sua vez, depende da capacidade do médico em reconhecer prontamente o risco dessas interações farmacológicas e individualizar cada decisão terapêutica.

REFERÊNCIAS

1. Abdin A, Anker SD, Butler J, Coats AJS, Kindermann I, Lainscak M, et al. 'Time is prognosis' in heart failure: Time-to-treatment initiation as a modifiable risk factor. ESC Heart Fail. 2021;8(6):4444-4453.
2. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur J Heart Fail. 2022;24(1):4-131.
3. Page RL 2nd, O'Bryant CL, Cheng D, Dow TJ, Ky B, Stein CM, et al. Drugs that may cause or exacerbate heart failure: A scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2016;134(6):e32-e69.
4. El Hadidi S, Rosano G, Tamargo J, Agewall S, Drexel H, Kaski JC, et al. Potentially inappropriate prescriptions in heart failure with reduced ejection

fraction: ESC position statement. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother. 2022;8(2):187-210.

5. Gislason GH, Rasmussen JN, Abildstrom SZ, Schramm TK, Hansen ML, Fosbøl EL, et al. Increased mortality and cardiovascular morbidity associated with use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in chronic heart failure. Arch Intern Med. 2009;169(2):141-149.
6. Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, Pogue J, Sheridan P, Dinccag N, et al. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: A randomised controlled trial. Lancet. 2006;368(9541):1096-1105.
7. Singh S, Loke YK, Furberg CD. Long-term risk of cardiovascular events with rosiglitazone: A meta-analysis. JAMA. 2007;298(10):1189-1195.
8. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med. 2013;369(14):1317-1326.
9. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2015;373(3):232-242.
10. Zannad F, Cannon CP, Cushman WC, Bakris GL, Menon V, Perez AT, et al. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE. Lancet. 2015;385(9982):2067-2076.
11. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, Peters RW, Obias-Manno D, Barker AH, et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. N Engl J Med. 1991;324(12):781-788.
12. Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M, Gaudin C, Page RL, Torp-Pedersen C, et al. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009;360(7):668-678.
13. Køber L, Torp-Pedersen C, McMurray JJ, Gøtzsche O, Lévy S, Crijns H, et al. Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. N Engl J Med. 2008;358(25):2678-2687.
14. Connolly SJ, Camm AJ, Halperin JL, Joyner C, Alings M, Amerena J, et al. Dronedarone in high-risk permanent atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011;365(24):2268-2276.
15. Goldstein RE, Boccuzzi SJ, Cruess D, Nattel S. Diltiazem increases late-onset congestive heart failure in postinfarction patients with early reduction in ejection fraction. Circulation. 1991;83(1):52-60.

16. Packer M, O'Connor CM, Ghali JK, Pressler ML, Carson PE, Belkin RN, et al. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. N Engl J Med. 1996;335(15):1107-1114.

17. Ahmad SR, Singer SJ, Leissa BG. Congestive heart failure associated with itraconazole. Lancet. 2001;357(9269):1766-1767.

18. Schembri S, Williamson PA, Short PM, Singanayagam A, Akram A, Taylor J, et al. Cardiovascular events after clarithromycin use in lower respiratory tract infections: Analysis of two prospective cohort studies. BMJ. 2013;346:f1235.

19. ALLHAT Collaborative Research Group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA. 2000;283(15):1967-1975.

20. Cohn JN, Pfeffer MA, Rouleau J, Sharpe N, Swedberg K, Straub M, et al. Adverse mortality effect of central sympathetic inhibition with sustained-release moxonidine in patients with heart failure (MOXCON). Eur J Heart Fail. 2003;5(5):659-667.

21. Arfè A, Scotti L, Varas-Lorenzo C, Nicotra F, Zambon A, Kollhorst B, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure in four European countries: Nested case-control study. BMJ. 2016;354:i4857.

22. Hammill BG, Curtis LH, Bennett-Guerrero E, O'Connor CM, Jollis JG, Schulman KA, et al. Impact of heart failure on patients undergoing major noncardiac surgery. Anesthesiology. 2008;108(4):559-567.

23. Faisy C, Guerot E, Diehl JL, Rezgui N, Labrousse J. Carbamazepine-associated severe left ventricular dysfunction. J Toxicol Clin Toxicol. 2000;38(3):339-342.

24. Renoux C, Dell'Aniello S, Brophy JM, Suissa S. Dopamine agonist use and the risk of heart failure. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2012;21(1):34-41.

25. Talati SN, Aslam AF, Vasavada B. Sinus node dysfunction in association with chronic lithium therapy: A case report and review of literature. Am J Ther. 2009;16(3):274-278.

26. Alawami M, Wasywich C, Cicovic A, Kenedi C. A systematic review of clozapine induced cardiomyopathy. Int J Cardiol. 2014;176(2):315-320.

27. Hawkins NM, Wang D, Petrie MC, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, et al. Baseline characteristics and outcomes of patients with heart failure receiving bronchodilators in the CHARM programme. Eur J Heart Fail. 2010;12(6):557-565.

28. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in

collaboration with EHA, ESTRO and IC-OS. Eur Heart J. 2022;43(41):4229-4361.

29. Neilan TG, Quinaglia T, Onoue T, Mahmood SS, Drobni ZD, Gilman HK, et al. Atorvastatin for anthracycline-associated cardiac dysfunction: The STOP-CA randomized clinical trial. JAMA. 2023;330(6):528-536.
30. Mahmood SS, Fradley MG, Cohen JV, Nohria A, Reynolds KL, Heinzerling LM, et al. Myocarditis in patients treated with immune checkpoint inhibitors. J Am Coll Cardiol. 2018;71(16):1755-1764.

CAPÍTULO 52

ARTIGO DE REVISÃO

RESPOSTAS AUTOIMUNES E REMODELAÇÃO VALVAR NA FEBRE REUMÁTICA

Autor Principal
Rodrigo de Lemos Soares Patriota

Coautores
Christiane de Paula Jued Moyses
Lucas Rodrigues da Silva
Talmon Leite Felix Monteiro
Yan Lukas Rocha e Silva
Jorge Ferreira da Silva Júnior
Rodrigo Dourado Teles

Resumo A febre reumática aguda permanece como uma condição de elevada relevância clínica e social, representando um desafio persistente em nações em desenvolvimento onde a infraestrutura sanitária é precária e o acesso a cuidados preventivos é limitado. Esta patologia multissistêmica decorre de uma resposta imunitária anômala à faringite causada pelo *Streptococcus pyogenes*, manifestando-se por meio de uma cascata de eventos inflamatórios que atingem de forma agressiva o coração, as articulações, o tecido subcutâneo e o sistema nervoso central. O mecanismo biológico fundamental reside no mimetismo molecular, processo no qual a semelhança estrutural entre antígenos bacterianos, especificamente a proteína M, e proteínas do hospedeiro, como a miosina e o colágeno, induz a produção de anticorpos de reação cruzada e a ativação de clones de células T autorreativas. Evidências clínicas consolidadas demonstram que, embora as manifestações articulares e neurológicas apresentem uma natureza transitória, a cardite reumática pode resultar em remodelamento valvar permanente e progressivo, estabelecendo a doença cardíaca reumática como a principal causa de mortalidade cardiovascular em jovens nessas regiões. O diagnóstico na prática médica atual fundamenta-se na aplicação rigorosa dos critérios de Jones revisados, que agora incorporam a ecocardiografia com Doppler como ferramenta essencial para a detecção de valvulite subclínica, permitindo a identificação de danos estruturais antes da manifestação de sopros audíveis. O manejo terapêutico e a contenção da progressão da doença dependem da administração sistemática de penicilina, tanto na fase aguda quanto na profilaxia secundária a longo prazo, visando interromper o ciclo de recidivas inflamatórias. As implicações futuras para o controle desta patologia envolvem o desenvolvimento de vacinas baseadas em clusters proteicos e o mapeamento de loci de suscetibilidade genética, buscando otimizar a triagem de indivíduos em alto risco. A integração de políticas de saúde pública com o suporte cirúrgico avançado mostra-se indispensável para reduzir o impacto socioeconômico e garantir a preservação funcional do sistema circulatório nas gerações futuras.

Palavras-chave: Febre reumática aguda; Cardite reumática; Estenose valvar; Insuficiência valvar; Ecocardiograma

1. EVOLUÇÃO HISTÓRICA E O REAQUECIMENTO DO INTERESSE CIENTÍFICO

A trajetória da febre reumática aguda (FRA) na literatura médica é marcada por períodos de intensa investigação seguidos por fases de relativo declínio no interesse acadêmico, fenômeno diretamente atrelado à erradicação da doença nos países industrializados durante meados do século XX. O intervalo compreendido entre as décadas de 1940 e 1960 é frequentemente citado como o ápice da pesquisa clínica nesta área, período em que se confirmou que o tratamento da faringite por *Streptococcus* do grupo A (GAS) com penicilina poderia prevenir a ocorrência subsequente da FRA, estabelecendo as bases da profilaxia primária. Adicionalmente, ensaios clínicos daquela época validaram a eficácia da penicilina G benzatina na profilaxia secundária, intervenções que permanecem como os fundamentos centrais do manejo da doença até a atualidade.

Porém, a redução drástica na incidência da patologia na América do Norte e na Europa após a década de 1960 resultou em uma diminuição proporcional nos investimentos e na vigilância epidemiológica global. Essa retração foi tão expressiva que, ao final da década de 1990, a participação da Organização Mundial da Saúde (OMS) na contenção dos casos de cardite reumática era mínima, apesar de os índices de infecção continuarem a subir de forma alarmante nas regiões periféricas do globo. O ressurgimento do interesse científico no século XXI foi impulsionado por uma nova geração de investigadores provenientes das áreas mais afetadas, notadamente na África Subsaariana e no sul da Ásia, que trouxeram à luz a magnitude persistente dos danos socioeconômicos causados por esta enfermidade. A compreensão das manifestações que distinguem a fase aguda do dano crônico é vital para a estratificação clínica. A Tabela 1 organiza as definições fundamentais que orientam o diagnóstico e o acompanhamento dos pacientes.

Tabela 1 – Caracterização clínica e evolutiva das patologias reumáticas

Condição Clínica	Mecanismo Fisiopatológico e Alvos Biológicos	Manifestações e Consequências Clínicas
Febre Reumática Aguda (FRA)	Resposta autoimune sistêmica após infecção por *Streptococcus* do grupo A.	Acomete articulações, coração, cérebro e pele; tende a recorrer com novas infecções.
Cardite Reumática (CR)	Inflamação ativa das estruturas cardíacas, com	Pode resultar em danos crônicos permanentes após a resolução do surto inflamatório inicial.

Condição Clínica	Mecanismo Fisiopatológico e Alvos Biológicos	Manifestações e Consequências Clínicas
	predileção pelas valvas mitral e aórtica.	
Doença Cardíaca Reumática (DCR)	Remodelamento e dano persistente do aparelho valvar pós-cardite.	Manifesta-se como regurgitação ou estenose; complicações incluem insuficiência cardíaca e fibrilação atrial.

2. DINÂMICA EPIDEMIOLÓGICA E DISPARIDADES DEMOGRÁFICAS

A análise epidemiológica da FRA revela uma incidência que atinge seu ponto máximo na faixa etária entre 5 e 15 anos, sendo considerada uma condição rara em indivíduos acima de 30 anos. Em comunidades onde a doença é endêmica, aproximadamente 60% das crianças e adolescentes que sofrem um surto agudo progredirão para a doença cardíaca reumática crônica, evidenciando a alta taxa de conversão para danos permanentes. Embora a incidência inicial da fase aguda não apresente disparidades significativas entre os sexos, o risco de desenvolvimento de DCR é substancialmente elevado em mulheres, apresentando uma probabilidade entre 1,6 e 2,0 vezes maior em comparação aos homens.

Essa vulnerabilidade feminina superior decorre de uma intersecção de fatores biológicos e sociais. Fatores intrínsecos, como a maior suscetibilidade a respostas autoimunes — padrão também observado no lúpus eritematoso sistêmico — combinam-se com variáveis extrínsecas, como a maior exposição a infecções por GAS durante o cuidado direto com os filhos e o acesso frequentemente limitado aos serviços de saúde especializados. Além disso, a DCR durante o período gestacional tem sido identificada como uma das principais causas de mortalidade materna indireta em países em desenvolvimento, respondendo por até 25% de todos os óbitos maternos em regiões como a África do Sul e o Senegal.

A distribuição global da DCR reflete duas realidades epidemiológicas distintas. Nos países desenvolvidos, a carga da doença é representada por sobreviventes de uma epidemia ocorrida em meados do século XX, indivíduos que hoje possuem mais de 50 anos de idade. Em contrapartida, nas nações em desenvolvimento e em comunidades indígenas desfavorecidas em países industrializados, observa-se uma incidência muito alta em jovens, com uma curva de sobrevivência que declina precocemente devido à gravidade do dano valvar e à escassez de suporte cirúrgico. Na Austrália, por exemplo, a DCR é responsável por quase um quarto dos casos de acidente vascular cerebral em populações indígenas entre 20 e 34 anos, demonstrando o impacto devastador da patologia na idade produtiva.

3. DETERMINANTES AMBIENTAIS E O PESO DA VULNERABILIDADE SOCIAL

Os riscos populacionais associados à FRA e à DCR são predominantemente explicados por variáveis ambientais e socioeconômicas. A pobreza atua como o pano de fundo onde múltiplos fatores de risco se sobrepõem, dificultando a elucidação da contribuição isolada de cada elemento. Entre esses determinantes, a superlotação domiciliar é amplamente reconhecida como o fator de maior impacto, facilitando a transmissão inter-humana rápida das cepas reumatogênicas de estreptococos. A redução histórica na densidade habitacional foi, inclusive, um dos pilares que sustentaram o declínio da incidência da doença nos países desenvolvidos ao longo do século passado.

A localidade geográfica também exerce influência direta sobre a probabilidade de infecção. Indígenas australianos residentes em áreas remotas apresentam uma probabilidade 3,3 vezes superior de desenvolver FRA em comparação com indivíduos da mesma etnia que vivem em centros urbanos, o que reflete as disparidades no acesso aos cuidados médicos e à profilaxia primária. Além das condições de moradia, a instabilidade social e os conflitos armados têm sido correlacionados com o surgimento rápido de surtos de febre reumática, uma consequência direta do deslocamento forçado de populações e da precariedade das condições de higiene.

4. MECANISMOS DE ADESÃO E INVASÃO INTRACELULAR

O início da cascata patológica que culmina na febre reumática aguda depende de uma interação primária e sofisticada entre as adesinas bacterianas e a superfície das células epiteliais do hospedeiro. O *Streptococcus pyogenes* utiliza uma gama diversificada de moléculas de superfície para garantir a colonização eficaz e a subsequente evasão das defesas naturais. Entre esses componentes, a proteína M e as proteínas de ligação à fibronectina, como a SfbI, desempenham funções determinantes na internalização do patógeno. Este processo de invasão intracelular não apenas facilita o transporte bacteriano através das barreiras epiteliais, mas também permite a persistência do organismo em nichos protegidos, uma vez que a cápsula de ácido hialurônico e a própria proteína M inibem a opsonização e a fagocitose pelos macrófagos.

A persistência do estímulo antigênico em indivíduos geneticamente vulneráveis é o que permite a transição de uma infecção superficial para uma resposta imunomediada sistêmica. A resposta imune humoral e celular, originalmente direcionada contra os antígenos estreptocócicos, passa a reconhecer erroneamente epítopos presentes em tecidos nobres como o miocárdio, as articulações e o sistema nervoso central. Esta perda de especificidade é o fundamento do mimetismo molecular, onde a semelhança conformacional entre as proteínas bacterianas e as estruturas humanas induz um ataque autoimune persistente.

5. A BIOLOGIA DO MIMETISMO MOLECULAR E A REATIVIDADE CRUZADA

O conceito de mimetismo molecular na febre reumática fundamenta-se na semelhança estrutural entre a proteína M estreptocócica e diversas proteínas humanas que possuem uma conformação em hélice alfa do tipo *coiled-coil*. Anticorpos isolados de pacientes acometidos pela cardite reumática demonstram uma capacidade inequívoca de reagir de forma cruzada tanto com a proteína M quanto com a miosina cardíaca, a laminina, a tropomiosina e a vimentina. Estudos experimentais indicam que esses anticorpos de reação cruzada apresentam níveis elevados especialmente em indivíduos com comprometimento valvar severo, sofrendo uma redução drástica após a exérese cirúrgica dos tecidos inflamados, o que reforça a correlação direta entre a carga desses anticorpos e o prognóstico clínico desfavorável.

Além da miosina miocárdica, o polissacarídeo da parede celular do GAS, composto por N-acetil-glucosamina, atua como um alvo primário para a resposta humoral. A ligação desses anticorpos ao endotélio valvar promove a regulação positiva da molécula de adesão VCAM-1 (*molécula de adesão de células vasculares 1*), facilitando o recrutamento e o extravasamento de linfócitos T para o interior do estroma valvar. A Tabela 2 sintetiza os principais alvos moleculares envolvidos nesta interação patológica e as consequências teciduais relacionadas.

Tabela 2 – Alvos moleculares do mimetismo imunológico na FRA e CR

Antígeno Estreptocócico	Alvo no Hospedeiro Humano	Consequência Patológica Sistêmica
Proteína M (Hélice Alfa)	Miosina cardíaca, Tropomiosina e Vimentina.	Cardite e prejuízo na contratilidade miocárdica.
N-acetil-glucosamina	Endotélio valvar e Lâmina da válvula.	Valvulite e indução da expressão de VCAM-1.
Cápsula de Ácido Hialurônico	Tecido sinovial e Cartilagem.	Artrite e Poliartrite migratória.
Peptídeo PARF (Proteína M)	Colágeno Tipo IV (Região CB3).	Inflamação do tecido conjuntivo subendotelial.
Proteínas de Superfície	Células dos núcleos da base (Cérebro).	Coreia de Sydenham e distúrbios motores.

6. RESPOSTA CELULAR, CITOCINAS E O PAPEL DO COLÁGENO

A destruição valvar na cardite reumática não é mediada exclusivamente por anticorpos, dependendo criticamente da infiltração de clones de células T autorreativas. Estas células, ao reconhecerem epítopos compartilhados entre a bactéria e o hospedeiro, diferenciam-se predominantemente em linfócitos CD4+ do fenótipo TH1 e TH17. A secreção contínua de interferon-gama (IFN-γ) por essas células promove um ambiente de inflamação crônica que induz a cicatrização patológica e a fibrose. Simultaneamente, a produção de interleucina-17A (IL-17A) favorece a neovascularização em tecidos que são fisiologicamente avasculares, como os folhetos valvares, criando uma via de acesso permanente para novos infiltrados celulares e agravando a lesão estrutural.

A participação do colágeno neste processo tem recebido atenção renovada. O domínio proteico denominado PARF (*peptídeo associado à febre reumática*), presente em determinadas cepas reumatogênicas de GAS, possui a capacidade de se ligar especificamente à região CB3 do colágeno tipo IV. Esta ligação resulta em uma resposta imunitária dirigida contra o próprio colágeno, desencadeando processos inflamatórios no tecido conjuntivo perivascular e subendotelial. Embora esta via seja ativada de forma mais intensa quando a válvula já apresenta danos prévios e o colágeno subjacente está exposto, ela contribui decisivamente para a manutenção do ciclo de agressão tecidual.

7. CARACTERIZAÇÃO HISTOPATOLÓGICA: OS NÓDULOS DE ASCHOFF

A manifestação morfológica mais específica da cardite reumática é o surgimento dos nódulos de Aschoff, considerados as lesões patognomônicas da doença. Estes granulomas intersticiais caracterizam-se por uma zona central de necrose fibrinoide, cercada por um infiltrado de linfócitos, plasmócitos e células multinucleadas gigantes, conhecidas como células de Anitschkow. Esses nódulos podem ser identificados em diversas áreas do miocárdio e do endocárdio durante a fase aguda da infecção.

Enquanto as lesões miocárdicas e pericárdicas, incluindo a pericardite fibrinosa, frequentemente apresentam uma resolução completa sem deixar sequelas funcionais permanentes, a valvulite reumática segue um curso clínico distinto. A incapacidade de regeneração completa das células endoteliais valvares, aliada à exposição contínua do colágeno e à neovascularização inflamatória, conduz inevitavelmente à fibrose densa e à calcificação progressiva. Este processo de cicatrização defeituosa é o que transforma a cardite aguda na doença cardíaca reumática crônica, com fusão comissural e encurtamento das cordas tendíneas que comprometem definitivamente a dinâmica circulatória.

8. DIAGNÓSTICO SINDRÔMICO: OS CRITÉRIOS DE JONES

O diagnóstico da febre reumática aguda não apoia em um teste laboratorial isolado ou uma característica clínica patognomônica, mas resulta da integração criteriosa de manifestações multissistêmicas e evidências de infecção estreptocócica prévia. Desde a sua formulação original em 1944, os critérios de Jones fornecem a estrutura fundamental para o diagnóstico sindrômico, organizando as apresentações em manifestações maiores e menores conforme o potencial de especificidade para a doença.

As manifestações maiores representam os pilares da FRA e incluem a poliartrite migratória, que acomete predominantemente as grandes articulações de forma assimétrica em cerca de 60% a 80% dos pacientes; pancardite, envolvendo valvulite, miocardite e pericardite, identificada em até 80% dos casos; e o envolvimento do sistema nervoso central, manifestado pela coreia de Sydenham em aproximadamente 10% a 30% dos indivíduos. Menos frequentes, mas altamente específicos, são os nódulos subcutâneos e o eritema marginado, este último presente em menos de 6% da população afetada. Os critérios menores, por sua vez, compreendem a artralgia, a febre, a elevação dos reagentes de fase aguda — como a velocidade de hemossedimentação (VHS) ≥ 60 mm/h e a proteína C reativa (PCR) ≥ 3 mg/dL — e o prolongamento do intervalo PR no eletrocardiograma.

9. ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO E A REVISÃO DE 2015

A atualização dos critérios de Jones em 2015 introduziu modificações substanciais que refinaram a acurácia diagnóstica em diferentes contextos epidemiológicos. A principal inovação reside na estratificação das populações em grupos de baixo risco e de risco moderado a alto, baseada na incidência local de FRA e na prevalência de doença cardíaca reumática (DCR). Essa diferenciação permite que manifestações mais sutis, como a monoartrite ou a febre de menor intensidade, sejam consideradas critérios maiores em regiões onde a doença permanece endêmica.

Outro avanço determinante foi a recomendação de que todos os pacientes com suspeita de FRA sejam submetidos à ecocardiografia com Doppler. Esta diretriz fundamenta-se em evidências de que a cardite subclínica — caracterizada por alterações valvares detectáveis ao exame de imagem, mas sem sopros audíveis ao exame físico — possui uma prevalência ponderada de 16,8%, e quase metade desses pacientes apresenta deterioração progressiva da função valvar ao longo do tempo. A Tabela 3 detalha a organização atual dos critérios conforme o risco populacional.

Tabela 3 – Critérios de Jones revisados (2015) conforme o risco populacional

Categoria	População de Baixo Risco	Populações de Risco Moderado a Alto
Critérios Maiores	Poliartrite; Cardite (clínica ou subclínica); Coreia; Eritema marginado; Nódulos subcutâneos.	Artrite (Poliartrite, Monoartrite ou Poliartralgia); Cardite (clínica ou subclínica); Coreia; Eritema marginado; Nódulos subcutâneos.
Critérios Menores	Poliartralgia; Febre (≥ 38,5°C); VHS ≥ 60 mm/h ou PCR ≥ 3 mg/dL; Intervalo PR prolongado.	Monoartralgia; Febre (≥ 38°C); VHS ≥ 30 mm/h ou PCR ≥ 3 mg/dL; Intervalo PR prolongado.
Requisito Comum	Evidência de infecção prévia por GAS (ASO elevado, cultura de orofaringe ou teste rápido positivo).	Evidência de infecção prévia por GAS (ASO elevado, cultura de orofaringe ou teste rápido positivo).

10. ESPECTRO DAS LESÕES VALVARES NA CARDITE REUMÁTICA

A cardite reumática (CR) manifesta-se predominantemente através do espessamento, fibrose e fusão comissural do aparelho valvar, atingindo com maior frequência as estruturas do lado esquerdo do coração. A sintomatologia depende da gravidade do comprometimento e da rapidez da progressão, podendo variar de um período latente prolongado até quadros de insuficiência cardíaca descompensada e arritmias complexas.

10.1 Insuficiência e estenose mitral

A regurgitação mitral (RM) é a lesão valvar predominante na infância, resultante da valvulite aguda que provoca dilatação anular e alongamento das cordas tendíneas. Esse processo causa o arqueamento excessivo do folheto anterior e a falha de coaptação, resultando em sobrecarga volêmica do ventrículo esquerdo. Embora muitos pacientes tolerem a RM crônica por longos períodos, a apresentação tardia frequentemente envolve dispneia avançada e disfunção ventricular irreversível.

Já a estenose mitral (EM) é considerada a lesão patognomônica da febre reumática, sendo mais prevalente na idade adulta. Ela decorre da fusão das comissuras e do espessamento fibroso dos folhetos, que assumem um aspecto de abaulamento em "joelho" durante a diástole. A restrição do orifício mitral eleva a pressão no átrio esquerdo, podendo desencadear hipertensão pulmonar, dilatação do ventrículo direito e fibrilação atrial.

10.2 Envolvimento aórtico e tricúspide

A valvopatia aórtica na CR geralmente coexiste com o comprometimento mitral e caracteriza-se pelo espessamento das bordas dos folhetos e fusão comissural. A regurgitação aórtica apresenta um início gradual, permitindo uma fase assintomática prolongada através de mecanismos compensatórios de hipertrofia ventricular. Por outro lado, a estenose aórtica isolada é incomum e carrega um prognóstico sombrio uma vez que os sintomas de síncope ou insuficiência cardíaca se manifestam, com mortalidade superior a 90% em poucos anos sem intervenção. O envolvimento da valva tricúspide ocorre frequentemente de forma secundária à sobrecarga pressórica das câmaras esquerdas, embora a valvulite primária possa causar insuficiência cardíaca direita e agravar significativamente o prognóstico global. A Tabela 4 organiza os achados clínicos e hemodinâmicos das principais lesões valvares.

Tabela 4 – Manifestações clínicas e hemodinâmicas das lesões valvares reumáticas

Lesão Valvar	Mecanismo de Dano Estrutural	Repercussão Hemodinâmica Primária	Sintomas Predominantes
Regurgitação Mitral	Dilatação anular e alongamento cordal.	Sobrecarga de volume do VE e AE.	Dispneia, fadiga e palpitações.
Estenose Mitral	Fusão comissural e fibrose de folhetos.	Aumento da pressão no AE e hipertensão pulmonar.	Falta de ar aos esforços e ortopneia.
Regurgitação Aórtica	Espessamento das bordas e falha de coaptação.	Sobrecarga diastólica do ventrículo esquerdo.	Pulso amplo e insuficiência cardíaca progressiva.
Doença Tricúspide	Valvulite primária ou secundária à DCR esquerda.	Insuficiência cardíaca direita.	Edema periférico e ascite.

11. AVALIAÇÃO MULTIMODAL NA CARDIOPATIA REUMÁTICA

A precisão na caracterização das lesões valvares secundárias à cardite reumática (CR) exige o emprego de tecnologias que transcendam a ecocardiografia

bidimensional convencional. O estabelecimento de uma conduta terapêutica definitiva, seja ela cirúrgica ou por intervenção via cateter, depende da análise minuciosa da morfologia do aparelho valvar e das repercussões hemodinâmicas intracavitárias. Em cenários de maior complexidade, especialmente em pacientes com idades mais avançadas ou quando os achados do exame transtorácico se mostram insuficientes para guiar a decisão clínica, a ecocardiografia transesofágica torna-se um recurso indispensável para a definição detalhada das alterações estruturais.

A estenose mitral (EM) é reconhecida como a lesão patognomônica da febre reumática, apresentando um padrão de fusão comissural e espessamento das cordas tendíneas que resulta no movimento restrito e paradoxal dos folhetos. A avaliação da gravidade desta estenose é realizada através do cálculo da área valvar mitral, utilizando métodos de planimetria e pressão derivada de Doppler, fundamentais para a indicação de procedimentos de desobstrução. Paralelamente, o envolvimento da valva aórtica, frequentemente associado a lesões mitrais, manifesta-se pelo espessamento das bordas dos folhetos e fusão das comissuras, processo que invariavelmente conduz à regurgitação ou estenose.

11.1 Avanços com a ecocardiografia tridimensional e portátil

A integração da ecocardiografia tridimensional (3DE) ao fluxo de trabalho clínico permitiu uma visualização sem precedentes de todo o aparato valvar mitral. Esta modalidade permite medir com maior exatidão a área da *vena contracta* e a superfície de isovelocidade proximal (PISA), eliminando suposições geométricas que limitavam a precisão dos cálculos bidimensionais. Para o cirurgião, o mapeamento obtido pelo 3DE é uma ferramenta de planejamento essencial, permitindo prever a complexidade de um eventual reparo valvar antes mesmo da abertura da cavidade cardíaca.

Em regiões endémicas com recursos limitados, a ecocardiografia portátil emergiu como uma solução de baixo custo e alta eficiência para a triagem de populações assintomáticas. Embora possua limitações técnicas inerentes ao seu tamanho reduzido, sua capacidade de identificar valvopatias reumáticas latentes e avaliar a função ventricular em ambientes remotos tem demonstrado um impacto positivo na detecção precoce e no início da profilaxia secundária.

11.2 Ressonância magnética e cateterismo cardíaco

A ressonância magnética cardiovascular (RMC) multiparamétrica oferece vantagens qualitativas sobre a ultrassonografia, especialmente pela sua capacidade de fornecer dados precisos e reprodutíveis sobre a caracterização tecidual. Através do uso de sequências de pulso específicas, a RMC permite identificar a presença de fibrose miocárdica e edema, informações que possuem valor prognóstico considerável na evolução da insuficiência cardíaca de origem reumática. Mas, o elevado custo e a incompatibilidade com certos implantes metálicos ainda restringem o uso desta tecnologia a centros de excelência.

O cateterismo cardíaco, embora raramente indicado apenas para o diagnóstico primário da CR, mantém sua relevância no planejamento pré-operatório de pacientes com idade superior a 40 anos para homens e 50 anos para mulheres, visando descartar a presença de doença arterial coronariana coexistente. Em casos de discrepância entre os sintomas clínicos e os achados da ecocardiografia, a medição direta das pressões e dos gradientes transvalvares via cateter permite ajustar as decisões de tratamento com maior segurança hemodinâmica. A Tabela 5 sintetiza a aplicação de cada modalidade diagnóstica.

Tabela 5 – Comparação técnica das modalidades de imagem na avaliação da CR

Modalidade de Exame	Vantagem Técnica Primária	Aplicação Clínica Decisiva	Limitações Relevantes
Ecocardiografia 2D/Doppler	Acessibilidade e avaliação hemodinâmica em tempo real.	Padrão-ouro para diagnóstico inicial e seguimento.	Dependência da janela acústica do paciente.
Ecocardiografia 3D	Visualização anatômica completa e precisão na medição de áreas.	Planejamento de reparos valvares complexos.	Exige equipamentos avançados e treinamento especializado.
Ressonância Magnética (RMC)	Caracterização tecidual (fibrose e edema miocárdico).	Avaliação detalhada do dano tecidual intersticial.	Custo elevado e restrições por implantes metálicos.
Cateterismo Cardíaco	Medição direta de pressões e avaliação coronariana.	Planejamento pré-cirúrgico em pacientes idosos.	Procedimento invasivo com riscos inerentes ao acesso vascular.

12. ESTRATÉGIAS DE INTERVENÇÃO: DA VALVOTOMIA À SUBSTITUIÇÃO PROTÉTICA

Quando a cardite reumática evolui para lesões estenóticas ou regurgitantes sintomáticas, a intervenção mecânica torna-se a única via para a preservação da vida e da qualidade funcional. A escolha do procedimento é determinada pela gravidade da lesão, pelo estado morfológico das válvulas e pela idade do paciente.

12.1 Valvotomia mitral percutânea (VMP) por balão

A VMP é consolidada como o procedimento de eleição para pacientes que apresentam estenose mitral grave e sintomática, desde que a morfologia valvar seja favorável. A adequação do paciente para esta técnica é avaliada por pontuações ecocardiográficas que consideram o grau de calcificação e o envolvimento do aparelho subvalvar. Em indivíduos selecionados, os resultados agudos e de médio prazo desta intervenção são equiparáveis aos obtidos pela comissurotomia cirúrgica, oferecendo a vantagem de ser um procedimento menos invasivo e com recuperação acelerada.

12.2 Intervenção cirúrgica: reparo versus substituição

A insuficiência mitral sintomática representa a principal indicação cirúrgica nas primeiras duas décadas de vida, muitas vezes exigindo intervenção imediata devido à descompensação hemodinâmica aguda. Em pacientes jovens, os folhetos valvares costumam ser flexíveis, permitindo que o reparo da válvula apresente resultados superiores em termos de sobrevida a longo prazo quando comparado à substituição.

Porém, a progressão agressiva da doença em muitas regiões endêmicas frequentemente resulta em envolvimento multivalvar e danos estruturais severos, o que torna a substituição por prótese a única alternativa viável. O cirurgião enfrenta, então, o dilema entre as válvulas bioprotéticas, que apresentam degeneração precoce em crianças e jovens, e as válvulas mecânicas, que exigem anticoagulação rigorosa e perpétua, o que constitui um desafio logístico e clínico em comunidades com acesso limitado a monitoramento laboratorial. A Tabela 6 resume as opções de intervenção conforme o perfil da lesão.

Tabela 6 – Opções de intervenção mecânica na doença cardíaca reumática

Tipo de Intervenção	Indicação Clínica de Escolha	Vantagens do Método	Desafios e Riscos
Valvotomia por Balão (VMP)	Estenose mitral grave com morfologia preservada.	Procedimento percutâneo; excelentes resultados a médio prazo.	Risco de regurgitação mitral aguda iatrogênica.
Reparo Valvar Mitral	Insuficiência mitral em pacientes jovens.	Preservação da geometria ventricular e evita anticoagulação.	Técnica cirúrgica complexa; risco de reoperação.

Tipo de Intervenção	Indicação Clínica de Escolha	Vantagens do Método	Desafios e Riscos
Prótese Mecânica	Lesão valvar grave em pacientes com boa adesão.	Durabilidade superior (longa duração).	Exige uso contínuo de varfarina e risco de trombose.
Prótese Biológica	Pacientes com contraindicação a anticoagulantes.	Dispensa o uso obrigatório de varfarina.	Degeneração tecidual acelerada em pacientes jovens.

13. HISTÓRIA NATURAL E O IMPACTO DAS RECORRÊNCIAS

A compreensão da história natural da febre reumática aguda (FRA) e sua progressão para a cronicidade é um campo em constante evolução, onde a interação entre o hospedeiro e o patógeno determina o grau de incapacidade residual. O desenvolvimento da FRA ocorre em uma janela crítica após a infecção orofaríngea, afetando entre 0,3% e 3% dos indivíduos expostos, dependendo intrinsecamente da virulência da cepa infectante e da predisposição imunológica. O dano valvar persistente, que define a doença cardíaca reumática (DCR), resulta não apenas de um insulto inflamatório isolado, mas frequentemente do acúmulo de lesões decorrentes de múltiplos episódios recorrentes.

Cada nova infecção por *Streptococcus* do grupo A (GAS) em um indivíduo previamente sensibilizado atua como um gatilho para a reativação da resposta autoimune, intensificando a cardite e acelerando a remodelação fibrótica das valvas. Nas regiões de alta endemicidade, observa-se o surgimento de formas precoces e agressivas de DCR em crianças e adolescentes, o que sugere que a exposição repetida em contextos de vulnerabilidade sanitária antecipa a falência valvar. A Tabela 7 sistematiza os marcos da progressão clínica, enfatizando a importância da interrupção deste ciclo.

Tabela 7 – História natural e marcos de progressão da cardiopatia reumática

Estágio Evolutivo	Dinâmica Fisiopatológica	Consequência Clínica a Longo Prazo
Infecção Inicial (GAS)	Faringite ou piodermite (em debate) por cepas reumatogênicas.	Gatilho para a sensibilização do sistema imunitário.
Primeiro Episódio (FRA)	Resposta inflamatória multissistêmica; cardite aguda.	Potencial para dano valvar residual leve ou resolução completa.
Recorrências Sucessivas	Reativação da autoimunidade por mimetismo molecular.	Agravamento da fibrose valvar e fusão comissural.
DCR Estabelecida	Remodelação estrutural permanente (Estenose/Regurgitação).	Insuficiência cardíaca, fibrilação atrial e risco de AVC.

14. DETERMINANTES DA SUSCETIBILIDADE GENÉTICA E HEREDITARIEDADE

A variabilidade na resposta imune ao estreptococo indica que a hereditariedade desempenha um papel central na vulnerabilidade à febre reumática. Estudos com gêmeos consolidaram esta evidência, demonstrando uma concordância fenotípica de 44% em gêmeos monozigóticos contra apenas 12% em dizigóticos, o que resulta em um índice de herdabilidade estimado em 60%. Indivíduos com histórico familiar positivo apresentam uma probabilidade cinco vezes maior de contrair a doença, reforçando que o componente genético é um preditor robusto de risco, independentemente da geografia.

A investigação genômica moderna tem buscado identificar os loci específicos associados a este risco. Estudos de associação genômica ampla (GWAS) realizados em populações africanas identificaram um *locus* de suscetibilidade candidato exclusivo (11q24.1), que atingiu significância estatística em todo o genoma. Além disso, polimorfismos em genes responsáveis pela imunidade inata, como os da lectina de ligação à manose (MBL) e variantes nos genes de citocinas, têm sido associados à gravidade da regurgitação valvar. A identificação destas variantes permitiria, futuramente, a triagem de indivíduos em alto risco para a implementação de protocolos preventivos personalizados.

15. ESTRATÉGIAS DE CONTROLE: PROFILAXIA PRIMÁRIA E SECUNDÁRIA

A erradicação da DCR depende de um sistema de vigilância que interrompa a cadeia de transmissão e proteja os indivíduos já acometidos. A profilaxia primária consiste no diagnóstico célere e no tratamento adequado da faringite estreptocócica, visando eliminar o patógeno antes que a resposta autoimune seja consolidada. Embora eficaz, a profilaxia primária enfrenta desafios em países endêmicos devido à dificuldade em diferenciar clinicamente a faringite bacteriana da viral e ao acesso limitado a testes rápidos de antígeno.

A profilaxia secundária é a intervenção de maior impacto para pacientes que já sofreram ao menos um episódio de FRA. Ela fundamenta-se na administração contínua de penicilina G benzatina para prevenir novas infecções por GAS e, consequentemente, evitar a recorrência da cardite. A adesão a este regime de longa duração é vital, pois a falha na administração das doses está diretamente associada ao agravamento das lesões valvares e ao aumento da mortalidade cardiovascular. A Tabela 8 detalha as recomendações para a implementação destas estratégias.

Tabela 8 – Regimes de profilaxia e metas de controle da febre reumática

Modalidade de Prevenção	Agente e Via de Administração	Objetivo e Duração da Terapia	Considerações de Implementação
Profilaxia Primária	Penicilina Benzatina (Dose única IM) ou Penicilina V (Oral 10 dias).	Erradicar o GAS da orofaringe para prevenir o primeiro surto de FRA.	Crucial em surtos escolares e áreas de aglomeração.
Profilaxia Secundária	Penicilina G Benzatina (IM a cada 3 ou 4 semanas).	Prevenir recorrências e estabilizar o dano valvar na DCR.	Exige monitoramento rigoroso da adesão do paciente.
Vacinação (Perspectiva)	Vacinas baseadas em clusters de proteína M (emm).	Induzir imunidade protetora sem desencadear autoimunidade.	Alvo de intensa pesquisa para controle global definitivo.

16. DESAFIOS FUTUROS E O DESENVOLVIMENTO DE VACINAS

O controle definitivo da febre reumática exigirá o desenvolvimento de uma vacina eficaz contra o *Streptococcus* do grupo A. As iniciativas atuais focam na subtipagem da proteína M, utilizando o esquema de classificação em 48 clusters emm para garantir uma cobertura vacinal que contemple a diversidade de cepas presentes na África e no Pacífico. O grande desafio reside em criar um imunizante que proteja contra a infecção sem induzir o mimetismo molecular que caracteriza a patologia, garantindo a segurança imunológica do hospedeiro. Enquanto estas tecnologias não estão amplamente disponíveis, o fortalecimento dos sistemas de saúde primários e o suporte cirúrgico acessível permanecem como as únicas vias para mitigar o sofrimento das populações afetadas.

REFERÊNCIAS

1. Gewitz MH, et al. Revision of the Jones Criteria for the diagnosis of acute rheumatic fever in the era of Doppler echocardiography: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2015;131:1806–1818.

2. Denny FW, Wannamaker LW, Brink WR, Rammelkamp CH Jr, Custer EA. Prevention of rheumatic fever; treatment of the preceding streptococcic infection. J Am Med Assoc. 1950;143:151–153.

3. Stollerman GH, Rusoff JH, Hirschfeld I. Prophylaxis against group A streptococci in rheumatic fever; the use of single monthly injections of benzathine penicillin G. N Engl J Med. 1955;252:787–792.

4. Carapetis JR. The stark reality of rheumatic heart disease. Eur Heart J. 2015;36:1070–1073.

5. Quinn RW. Comprehensive review of morbidity and mortality trends for rheumatic fever, streptococcal disease, and scarlet fever: the decline of rheumatic fever. Rev Infect Dis. 1989;11:928–953.

6. Ellis NM, Li Y, Hildebrand W, Fischetti VA, Cunningham MW. T cell mimicry and epitope specificity of cross-reactive T cell clones from rheumatic heart disease.

J Immunol. 2005;175:5448–56.

7. Ellis NM, Kurahara DK, Vohra H, et al. Priming the immune system for heart disease: a perspective on group A streptococci. J Infect Dis. 2010;202:1059–67.

8. Fae KC, da Silva DD, Oshiro SE, et al. Mimicry in recognition of cardiac myosin peptides by heart intralesional T cell clones from rheumatic heart disease. J Immunol. 2006;176:5662–70.

9. Tandon R, Sharma M, Chandrashekhar Y, Kotb M, Yacoub MH, Narula J. Revisiting the pathogenesis of rheumatic fever and carditis. Nat Rev Cardiol. 2013;10:171–7.

10. Galvin JE, Hemric ME, Ward K, Cunningham MW. Cytotoxic mAb from rheumatic carditis recognizes heart valves and laminin. J Clin Invest. 2000;106:217–24.

11. Williamson DA, Smeesters PR, Steer AC, et al. M protein analysis of streptococcus pyogenes isolates associated with acute rheumatic fever in New Zealand. J Clin Microbiol. 2015;53:3618–20.

12. Fraser WJ, Haffejee Z, Cooper K. Rheumatic aschoff nodules revisited—an immunohistological reappraisal of the cellular-component. Histopathology. 1995;27:457–61.

13. Scalzi V, Hadi HA, Alessandri C, et al. Anti-endothelial cell antibodies in rheumatic heart disease. Clin Exp Immunol. 2010;161:570–5.

14. Butcher JT, Simmons CA, Warnock JN. Mechanobiology of the aortic heart valve. J Heart Valve Dis. 2008;17:62–73.

15. Cunningham MW. Rheumatic fever revisited. Nat Rev Cardiol. 2014;11:123.

16. Romani L, Steer AC, Whitfeld MJ, Kaldor JM. Prevalence of scabies and impetigo worldwide: a systematic review. Lancet Infect Dis. 2015;15:960–7.

17. Bryant PA, Robins-Browne R, Carapetis JR, Curtis N. Some of the people, some of the time: susceptibility to acute rheumatic fever. Circulation. 2009;119:742–53.

18. Carapetis JR, Currie BJ. Group A streptococcus, pyoderma, and rheumatic fever. Lancet. 1996;347:1271–2.

19. Boukadida J, Hannechi N, Boukadida N, Ben Said H, Elmherbech H, Errai S. Beta-haemolytic streptococci in acute pharyngitis. East Mediterr Health J. 2003;9:172–7.

20. Benouda A, Sibile S, Ziane Y, Elouennass M, Dahani K, Hassani A. Place of Streptococcus pyogenes in the throat infection in Morocco and overview of its susceptibility to antibiotics. Pathol Biol (Paris). 2009;57:76–80.

21. McMillanDJ, Dreze PA, Vu T, et al. Updated model of group A Streptococcus M proteins based on a comprehensive worldwide study. Clin Microbiol InfectOff Publ

Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis. 2013;19:E222–9.

22. Sanderson-Smith M, De Oliveira DM, Guglielmini J, et al. A systematic and functional classification of Streptococcus pyogenes that serves as a new tool for molecular typing and vaccine development. J Infect Dis. 2014;210:1325–38.

23. Steer AC, Jenney AW, Kado J, et al. Prospective surveillance of streptococcal sore throat in a tropical country. Pediatr Infect Dis J. 2009;28:477–82.

24. Engel ME, Muhamed B, Whitelaw AC, Musvosvi M, Mayosi BM, Dale JB. Group A streptococcal emm type prevalence among symptomatic children in Cape Town and potential vaccine coverage. Pediatr infect Dis J. 2013.

25. Carapetis JR, McDonald M, Wilson NJ. Acute rheumatic fever. Lancet. 2005;366:155–68.

26. Lawrence JG, Carapetis JR, Griffiths K, Edwards K, Condon JR. Acute rheumatic fever and rheumatic heart disease: incidence and progression in the Northern Territory of Australia, 1997 to 2010. Circulation. 2013;128:492–501.

27. Rothenbühler M, O'Sullivan CJ, Stortecky S, et al. Active surveillance for rheumatic heart disease in endemic regions: a systematic review and meta-analysis

of prevalence among children and adolescents. Lancet Glob Health. 2014;2:717–26.

28. Nana M, Stergiopoulos K. Pregnancy complicated by valvular heart disease: an update. J Am Heart Assoc. 2014;3:e000712.

29. Otto H, Saether SG, Banteyrga L, Haugen BO, Skjaerpe T. High prevalence of subclinical rheumatic heart disease in pregnant women in a developing country: an

echocardiographic study. Echocardiography. 2011;28:1049–53.

30. Carapetis JR, Steer AC, Mulholland EK, Weber M. The global burden of group A streptococcal diseases. Lancet Infect Dis. 2005;5:685–94.

31. Murray CJ, Vos T, Lozano R, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet. 2012;380:2197–223.

32. Katzenellenbogen JM, Knuiman MW, Sanfilippo FM, Hobbs MST, Thompson SC. Prevalence of stroke and coexistent conditions: disparities between Indigenous and non-Indigenous Western Australians. Int J Stroke. 2014;9:61–8.

33. Yacoub Wasef SZ. Gender differences in systemic lupus erythematosus. Gend Med. 2004;1:12–17.

34. Say L, et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. Lancet Glob Health. 2014;2:e323–e333.

35. Brown A, McDonald MI, Calma T. Rheumatic fever and social justice. Med J Aust. 2007;186:557–558.

36. Riaz BK, et al. Risk factors of rheumatic heart disease in Bangladesh: a case–control study. J Health Popul Nutr. 2013;31:70–77.

37. Quinn RW. Epidemiology of group A streptococcal infections — their changing frequency and severity. Yale J Biol Med. 1982;55:265–270.

38. Carapetis JR, Currie BJ. Rheumatic fever in a high incidence population: the importance of monoarthritis and low-grade fever. Arch Dis Child. 2001;85:223–227.

39. Steer AC, Carapetis JR, Nolan TM, Shann F. Systematic review of rheumatic heart disease prevalence in children in developing countries: the role of environmental factors. J Paediatr Child Health. 2002;38:229–234.

40. Gordis L. Effectiveness of comprehensive-care programs in preventing rheumatic fever. N Engl J Med. 1973;289:331–335.

41. Omurzakova NA, et al. High incidence of rheumatic fever and rheumatic heart disease in the republics of Central Asia. Int J Rheum Dis. 2009;12:79–83.

42. Carapetis JR, Beaton A, Cunningham MW, Guilherme L, Karthikeyan G, Mayosi BM, Sable C, Steer A, Wilson N, Wyber R, et al. Acute rheumatic fever and rheumatic heart disease. Nat. Rev. Dis. Primers. 2016;2:15084.

43. Raynes J, Frost HRC, Williamson D, Young PG, Baker E, Steemson JD, Loh JM, Proft T, Dunbar R, Carr PEA, et al. Serological Evidence of Immune Priming by Group

A Streptococci in Patients with Acute Rheumatic Fever. Front. Microbiol. 2016;7:1119.

44. Webb RH, Grant C, Harnden A. Acute rheumatic fever. BMJ. 2015;351:3443.

45. Perricone C, Rinkevich S, Blank M, Landa-Rouben N, Alessandri C, Conti F, Leor J, Shoenfeld Y, Vatesini G. The autoimmune side of rheumatic fever. Isr. Med. Assoc. J. 2014;16:654–655.

46. Henningham A, Davies MR, Uchiyama S, van Sorge NM, Lund S, Chen KT, Walker M.J, Cole JN, Nizet V. Virulence role of the GlcNAc side chain of the lancefield cellwall carbohydrate antigen in non-M1-serotype group A Streptococcus. mBio. 2018;9:e02294-17.

47. Bennett J, Moreland NJ, Oliver J, Crane J, Williamson DA, Sika-Paotonu D, Harwood M, Upton A, Smith S, Carapetis J, et al. Understanding group A streptococcal pharyngitis and skin infections as causes of rheumatic fever: Protocol for a prospective disease incidence study. BMC Infect. Dis. 2019;19:633.

48. Thomas S, Bennett J, Jack S, Oliver J, Purdie G, Upton A, Baker MG. Descriptive analysis of group a streptococcus in skin swabs and acute rheumatic fever, Auckland, New Zealand, 2010–2016. Lancet Reg. Health West. Pac. 2021;8:100101.

49. Parks T, Smeesters PR, Steer AC. Streptococcal skin infection and rheumatic heart disease. Curr. Opin. Infect. Dis. 2012;25:145–153.

50. McDonald M, Currie BJ, Carapetis JR. Acute rheumatic fever: A chink in the chain that links the heart to the throat? Lancet Infect. Dis. 2004;4:40–245.

51. Bowen AC, Mahé A, Hay RJ, Andrews RM, Steer AC, Tong S, Carapetis J. The global epidemiology of impetigo: a systematic review of the population prevalence of impetigo and pyoderma. PLoS ONE. 2015;10:e0136789.

52. Woldu B, Bloomfield GS. Rheumatic heart disease in the twenty-first century. Curr. Cardiol. Rep. 2016;18:96.

53. Engel ME, Stander R, Vogel J, Adeyemo AA, Mayosi BM. Genetic susceptibility to acute rheumatic fever: a systematic review and meta-analysis of twin studies. PLoS ONE. 2011;6:e25326.

54. Ramasawmy R, Spina GS, Fae KC, Pereira AC, Nisihara R, Reason IJM, Grinberg M, Tarasoutchi F, Kalil J, Guilherme L. Association of Mannose-Binding Lectin Gene Polymorphism but Not of Mannose-Binding Serine Protease 2 with Chronic Severe Aortic Regurgitation of Rheumatic Etiology. Clin. Vaccine Immunol. 2008;15:932–936.

55. Catarino SJ, Boldt AB, Beltrame MH, Nisihara RM, Reason IJM. Association of MASP2 Polymorphisms and protein levels with rheumatic fever and rheumatic heart disease. Hum. Immunol. 2014;75:1197–1202.

56. Machipisa T, Chong M, Muhamed B, Chishala C, Shaboodien G, Pandie S, de Vries J, Laing N, Joachim A, Daniels R, et al. Association of novel locus with rheumatic heart disease in black african individuals: findings from the RHDGen Study. JAMA Cardiol. 2021;6:1000–1011.

57. Parks T, Mirabel MM, Kado J, Auckland K, Nowak J, Rautanen A, Mentzer AJ, Marijon E, Jouven X, Perman ML, et al. Association between a common immunoglobulin heavy chain allele and rheumatic heart disease risk in Oceania. Nat. Commun. 2017;8:14946.

58. Okello E, Kakande B, Sebatta E, Kayima J, Kuteesa M, Mutatina B, Nyakoojo W, Lwabi P, Mondo CK, Odoi-Adome R, et al. Socioeconomic and environmental risk factors among rheumatic heart disease patients in Uganda. PLoS ONE. 2012;7:e43917.

59. Kingué S, Ba SA, Balde D, Diarra MB, Anzouan-Kacou J-B, Anisubia B, Damorou J-M, Ndobo P, Menanga A, Kane A, et al. The VALVAFRIC study: A registry of rheumatic heart disease in Western and Central Africa. Arch. Cardiovasc. Dis. 2016;109:321–329.

60. Baker MG, Gurney J, Oliver J, Moreland NJ, Williamson DA, Pierse N, Wilson N, Merriman TR, Percival T, Murray C, et al. Risk Factors for acute rheumatic fever: literature review and protocol for a case-control study in New Zealand. Int. J. Environ. Res. Public Health. 2019;16:4515.

61. Cunningham MW. Pathogenesis of group A streptococcal infections. Clin. Microbiol. Rev. 2000;13:470–511.

62. Karthikeyan G, Guilherme L. Acute rheumatic fever. Lancet. 2018;392:161–174.

63. Beaton A, Carapetis J. The 2015 revision of the Jones criteria for the diagnosis of acute rheumatic fever: Implications for practice in low-income and middle-income countries. Heart Asia. 2015;7:7–11.

64. Szczygielska I, Hernik E, Kołodziejczyk B, Gazda A, Maslinska M, Gietka P. Rheumatic fever–new diagnostic criteria. Reumatologia. 2018;56:37.

65. Kumar RK, Antunes MJ, Beaton A, Mirabel M, Nkomo VT, Okello E, Regmi PR, Reményi B, Sliwa-Hähnle K, Zühlke LJ, et al. Contemporary diagnosis and management of rheumatic heart disease: implications for closing the gap: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2020;142:e337–e357.

66. Remenyi B, ElGuindy A, Smith SC, Yacoub M, Holmes DR. Valvular aspects of rheumatic heart disease. Lancet. 2016;387:1335–1346.

67. Yeong M, Silbery M, Finucane K, Wilson NJ, Gentles TL. Mitral valve geometry in paediatric rheumatic mitral regurgitation. Pediatr. Cardiol. 2015;36:827–834.

68. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, Capodanno D, Conradi L, De Bonis M, De Paulis R. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: Developed by the Task Force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur. J. CardioThorac. Surg. 2021;60:727–800.

69. Gentles TL, Finucane AK, Remenyi B, Kerr AR, Wilson NJ. Ventricular function before and after surgery for isolated and combined regurgitation in the young. Ann. Thorac. Surg. 2015;100:1383–1389.

70. Zuhlke L, Engel M, Karthikeyan G, Rangarajan S, Mackie P, Cupido B, Mauff K, Islam S, Daniels R, Francis V, et al. Clinical outcomes in 3343 children and adults with rheumatic heart disease from 14 low- and middle-income countries: two-year follow-up of the Global Rheumatic Heart Disease Registry (the REMEDY Study). Circulation. 2016;134:1456–1466.

71. Généreux P, Stone GW, O'Gara PT, Marquis-Gravel G, Redfors B, Giustino G, Pibarot P, Bax JJ, Bonow RO, Leon MB. Natural History, Diagnostic Approaches, and Therapeutic Strategies for Patients with Asymptomatic Severe Aortic Stenosis. J. Am. Coll. Cardiol. 2016;67:2263–2288.

72. Watkins DA, Beaton AZ, Carapetis JR, Karthikeyan G, Mayosi BM, Wyber R, Yacoub MH, Zühlke LJ. Rheumatic heart disease worldwide: JACC Scientific Expert Panel. J. Am. Coll. Cardiol. 2018;72:1397–1416.

73. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, et al. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. Eur J Echocardiogr. 2009;10:1–25.

74. Lancellotti P, Moura L, Pierard LA, et al. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 2: mitral and tricuspid regurgitation (native valve disease). Eur J Echocardiogr. 2010;11:307–32.

75. de Agustin JA, Mejia H, Viliani D, et al. Proximal flow convergence method by three-dimensional color Doppler echocardiography for mitral valve area assessment in rheumatic mitral stenosis. J Am Soc Echocardiogr. 2014;27:838–45.

76. Apor AN, Nagy A, Merkely B. The role and potential of 3D echocardiography in the assessment of mitral regurgitation. Eur Cardiol. 2012;8:165–70.

77. Chikwe J, Adams DH, Su KN, et al. Can three dimensional echocardiography accurately predict complexity of mitral valve repair? Eur J Cardiothorac Surg. 2012;41:518–24.

78. Zuhlke LJ, Engel ME, Nkepu S, Mayosi BM. Evaluation of a focussed protocol for hand-held echocardiography and computer-assisted auscultation in detecting latent rheumatic heart disease in scholars. Cardiol Young. 2015:1–10.

79. Saxena A. Rheumatic heart disease screening by "point-of-care" echocardiography: an acceptable alternative in resource limited settings? Transl Pediatr. 2015;4:210–3.

80. SeraphimA, Paschou SA, Grapsa J, Nihoyannopoulos P. Pocket-sized echocardiography devices: one stop shop service? J Cardiovasc Ultrasound. 2016;24:1–6.

81. Narang R, Chadha DS, Goel K, et al. Screening coronary angiography prior to surgery in rheumatic valvular heart disease: a study of 2,188 patients. J Heart Valve Dis. 2009;18:455–60.

82. Shriki J, Talkin B, Thomas IC, Farvid A, Colletti PM. Delayed gadolinium enhancement in the atrial wall: a novel finding in 3 patients with rheumatic heart disease. Tex Heart Inst J. 2011;38:56–60.

83. Cawley PJ, Maki JH, OttoCM. Cardiovascularmagnetic resonance imaging for valvular heart disease: technique and validation. Circulation. 2009;119:468–78.

84. Karamitsos TD, Myerson SG. The role of cardiovascular magnetic resonance in the evaluation of valve disease. Prog Cardiovasc Dis. 2011;54:276–86.

85. Lopez-Mattei JC, Shah DJ. The role of cardiacmagnetic resonance in valvular heart disease. Methodist DeBakey Cardiovasc J. 2013;9:142–8.

86. Wilkins GT, Weyman AE, Abascal VM, Block PC, Palacios IF. Percutaneous balloon dilatation of the mitral valve: an analysis of echocardiographic variables related to outcome and the mechanism of dilatation. Br Heart J. 1988;60:299–308.

87. Reyes VP, Raju BS, Wynne J, et al. Percutaneous balloon valvuloplasty compared with open surgical commissurotomy for mitral stenosis. N Engl J Med. 1994;331:961–7.

88. Ben FarhatM, Ayari M,Maatouk F, et al. Percutaneous balloon versus surgical closed and open mitral commissurotomy: seven-year follow-up results of a randomized trial. Circulation. 1998;97:245–50.

89. Rifaie O, El-Itriby A, Zaki T, Abdeldayem TM, Nammas W. Immediate and long-term outcome of multiple percutaneous interventions in patients with rheumatic valvular stenosis. EuroIntervention J EuroPCR Collab Work Group Interv Cardiol Eur Soc Cardiol. 2010;6:227–32.

90. Yankah C, Fynn-Thompson F, Antunes M, et al. Cardiac surgery capacity in sub-saharan Africa: quo vadis? Thorac Cardiovasc Surg. 2014;62:393–401.

91. Zühlke LJ, Karthikeyan G. Primary prevention for rheumatic fever. Glob Heart. 2013;8:221–6.

92. Bitar FF, Hayek P, Obeid M, Gharzeddine W, Mikati M, Dbaibo GS. Rheumatic fever in children: a 15-year experience in a developing country. Pediatr Cardiol. 2000;21:119–22.

93. EssopMR, Nkomo VT. Rheumatic and nonrheumatic valvular heart disease: epidemiology, management, and prevention in Africa. Circulation. 2005;112:3584–91.

94. Antunes MJ, Kinsley RH. Mitral valve annuloplasty: results in an underdeveloped population. Thorax. 1983;38:730–6.

95. Tadele H, Mekonnen W, Tefera E. Rheumatic mitral stenosis in children: more accelerated course in sub- Saharan patients. BMC Cardiovasc Disord. 2013;13:95.

96. Remenyi B, Webb R, Gentles T, et al. Improved longterm survival for rheumatic mitral valve repair compared to replacement in the young. World J Pediatr Congenit Heart Surg. 2013;4:155–64.

97. Tomai F, Gaspardone A, Versaci F, et al. Twenty year follow-up after successful percutaneous balloon mitral valvuloplasty in a large contemporary series of patients with mitral stenosis. Int J Cardiol. 2014;177:881–5.

98. Geldenhuys A, Koshy JJ, Human PA, Mtwale JF, Brink JG, Zilla P. Rheumatic mitral repair versus replacement in a threshold country: the impact of commissural fusion. J Heart Valve Dis. 2012;21:424–32.

99. AntunesMJ, Wessels A, Sadowski RG, et al.Medtronic Hall valve replacement in a third-world population group. A review of the performance of 1000 prostheses. J Thorac Cardiovasc Surg. 1988;95:980–93.

100. Bakir I, Onan B, Onan IS, GulM, Uslu N. Is rheumatic mitral valve repair still a feasible alternative?: indications, technique, and results. Tex Heart Inst J. 2013;40:163–9.

101. Marcus RH, Sareli P, Pocock WA, Barlow JB. The spectrumof severe rheumatic mitral valve disease in a developing country. Correlations among clinical presentation, surgical pathologic findings, and hemodynamic sequelae. Ann Intern Med. 1994;120:177–83.

102. Waikittipong S. Mitral valve repair for rheumatic mitral regurgitation: mid-term results. Asian Cardiovasc Thorac Ann. 2015;23:658–64.

103. Antunes MJ. Bioprosthetic valve replacement in children—long-term follow-up of 135 isolated mitral valve implantations. Eur Heart J. 1984;5:913–8.

104. Katircioglu SF, Ulus AT, Yamak B, Ozsoyler I, Birincioglu L, Tasdemir O. Acute mechanical valve thrombosis of the St. Jude medical prosthesis. J Card Surg. 1999;14:164–8.

105. Zilla P, Brink J, Human P, Bezuidenhout D. Prosthetic heart valves: catering for the few. Biomaterials. 2008;29:385–406.

106. Sliwa K, Zilla P. Rheumatic heart disease: the tip of the iceberg. Circulation. 2012;125:3060–2.

107. Sliwa K, Johnson MR, Zilla P, Roos-Hesselink JW. Management of valvular disease in pregnancy: a global perspective. Eur Heart J. 2015;36:1078–89.

CAPÍTULO 53

ARTIGO DE REVISÃO

HOMEOSTASE CARDÍACA E PROTOCOLOS DE CUIDADO NA SAÚDE MATERNO-FETAL

Autor Principal
Jorge Alexandre de Araujo Peres

Coautores
Carulina Lafetá Prates Costa
Luana de Sousa Lima Rebouças
Simone Silva Savero
Ana Cássia Silva de Oliveira
Wayra Jeasmine Corico Chávez

Resumo A intersecção entre a gestação e as patologias cardiovasculares consolidou-se como um dos temas mais críticos da obstetrícia moderna, representando a principal causa de mortalidade materna em escala global. A transição demográfica das últimas décadas, caracterizada pelo adiamento da maternidade e pelo aumento da prevalência de obesidade, diabetes e hipertensão crônica, resultou em uma população de gestantes com maior vulnerabilidade a eventos cardíacos agudos. Além disso, o sucesso das correções cirúrgicas de cardiopatias congênitas na infância permite que um número crescente de mulheres atinja a idade reprodutiva, exigindo um planejamento pré-concepcional minucioso. O período de gestação impõe adaptações hemodinâmicas profundas, iniciando-se com uma vasodilatação sistêmica precoce mediada por hormônios como a relaxina e a progesterona, que reduzem drasticamente a resistência vascular periférica. Para compensar essa queda pressórica e suprir as demandas da unidade feto-placentária, o débito cardíaco eleva-se em até 45%, impulsionado pelo aumento da frequência cardíaca e da massa ventricular esquerda. Mas, essas mudanças, embora fisiológicas em mulheres hígidas, podem precipitar descompensações graves em pacientes com reserva cardíaca limitada, manifestando-se como edema pulmonar ou arritmias complexas, especialmente no periparto. O risco fetal é igualmente expressivo, abrangendo desde a transmissão hereditária de malformações até a restrição de crescimento intrauterino por hipoperfusão placentária. O manejo clínico eficaz depende da estratificação de risco baseada em sistemas como o da Organização Mundial da Saúde (OMS), que orienta a intensidade do monitoramento e a viabilidade da concepção. A integração entre cardiologistas, obstetras de alto risco e anestesiologistas é o fundamento para reduzir as taxas de complicações e garantir a segurança materna. Implicações futuras apontam para o aprimoramento de técnicas de imagem e biomarcadores que permitam uma vigilância mais precisa, mitigando o impacto das patologias adquiridas e congênitas no binômio mãe-filho.

Palavras-chave: Gestação. Doenças cardiovasculares. Parto. Cardiomiopatia periparto. Feto.

1. DINÂMICA DEMOGRÁFICA E A EVOLUÇÃO DO RISCO MATERNO

O perfil demográfico das mulheres que buscam a maternidade sofreu modificações drásticas nas últimas décadas, o que impactou diretamente a frequência e a gravidade dos distúrbios cardiovasculares encontrados nos consultórios de pré-natal. A mudança no planejamento familiar, que frequentemente desloca a primeira gestação da faixa dos 20 anos para a quarta ou quinta década de vida, trouxe consigo uma carga maior de comorbidades pré-existentes. Pacientes com hipertensão arterial crônica e doença arterial coronariana, condições outrora raras no ciclo gravídico, tornaram-se presenças constantes, elevando o risco de eventos isquêmicos e pré-eclâmpsia sobreposta.

A medicina reprodutiva também introduziu novos desafios, uma vez que as técnicas de fertilização *in vitro* são frequentemente aplicadas em mulheres na perimenopausa. Este grupo específico apresenta um risco cardiovascular isolado e elevado, muitas vezes exacerbado por gestações múltiplas que impõem um esforço hemodinâmico adicional ao miocárdio. Paralelamente, os avanços na cirurgia cardíaca pediátrica permitiram que crianças com cardiopatias congênitas complexas sobrevivessem e atingissem a plena idade fértil, criando uma subpopulação de gestantes que necessita de vigilância contínua para evitar a exacerbação de lesões residuais ou o surgimento de novas arritmias.

As complicações não se limitam apenas à descompensação cardíaca, mas abrangem um espectro que inclui parto prematuro, necessidade de anticoagulação total e o risco de morte súbita em casos de aortopatias não diagnosticadas. A compreensão de que a gestação atua como um "teste de estresse" natural para o sistema circulatório é fundamental para que a equipe multidisciplinar identifique precocemente as pacientes que não tolerarão as demandas volumétricas do segundo e terceiro trimestres.

2. ADAPTAÇÕES HEMODINÂMICAS E FISIOLOGIA MATERNA

O sistema cardiovascular materno submete-se a uma transformação profunda e sistêmica para sustentar o desenvolvimento fetal, um processo que se inicia muito antes da formação completa da placenta. Por volta da quinta semana de gestação, observa-se uma vasodilatação generalizada que reduz a resistência vascular sistêmica em cerca de 35% a 40%. Este fenômeno é mediado pela ação coordenada do estrogênio, da progesterona e da relaxina, que não apenas promovem o relaxamento da musculatura lisa vascular, mas também reduzem a sensibilidade dos receptores a agentes vasopressores. O aumento concomitante na produção de óxido nítrico vascular reforça esse estado de baixa resistência, garantindo que a perfusão tecidual seja mantida apesar das flutuações volêmicas.

Para compensar a queda na pressão arterial média, o organismo materno inicia uma expansão massiva do volume sanguíneo circulante, que pode aumentar em até 40% em relação aos níveis pré-gestacionais. Esse volume extra atinge seu ápice

por volta da 24ª semana, exigindo que o coração aumente seu débito em até 45%. Estruturalmente, o ventrículo esquerdo adapta-se a essa sobrecarga de volume por meio de um aumento no seu diâmetro diastólico final e um incremento na massa muscular, mudanças que geralmente regridem no pós-parto, mas que podem deixar vestígios permanentes na estrutura ventricular de algumas mulheres. A Tabela 1 sintetiza as principais alterações fisiológicas e seus impactos esperados no sistema circulatório materno.

Tabela 1 – Alterações fisiológicas cardiovasculares durante a gestação normal

Parâmetro Fisiológico	**Mudança Observada**	**Pico de Alteração**	**Consequência Clínica Potencial**
Resistência Vascular Sistêmica	Redução de 35% a 40%.	Meados do 2º Trimestre.	Queda da pressão arterial e síncope.
Volume Sanguíneo Total	Aumento de aprox. 40%.	24ª a 30ª semana gestacional.	Sobrecarga volêmica em cardiopatas.
Débito Cardíaco	Elevação de até 45%.	Final do 1º Trimestre / Início do 2º.	Descompensação de insuficiência cardíaca.
Frequência Cardíaca	Aumento médio de 30 bpm.	Final do 3º Trimestre.	Risco de arritmias supraventriculares.
Massa Ventricular Esquerda	Aumento progressivo.	3º Trimestre.	Remodelamento estrutural fisiológico.
Estado de Coagulação	Hipercoagulabilidade.	Toda a gestação e puerpério.	Risco elevado de tromboembolismo venoso.

3. VULNERABILIDADE VASCULAR E HEMOSTASIA

Além das mudanças hemodinâmicas, a gestação provoca alterações estruturais nos grandes vasos que podem ser catastróficas em mulheres com predisposição genética. A alta exposição ao estrogênio induz mudanças na túnica média da aorta,

incluindo a fragmentação de fibras de reticulina e a perda da integridade das fibras de elastina. Esse processo fragiliza a parede arterial, elevando substancialmente o risco de dissecção aórtica, particularmente em pacientes com síndrome de Marfan ou válvula aórtica bicúspide.

Simultaneamente, o sistema de coagulação entra em um estado de hipercoagulabilidade defensiva, visando minimizar a hemorragia durante o parto. No entanto, esse benefício biológico torna-se um risco em mulheres que já possuem próteses valvares mecânicas ou outras condições trombofílicas. A necessidade de gerenciar o risco de trombose valvar versus o risco de hemorragia fetal por anticoagulantes é um dos dilemas mais complexos do manejo cardio-obstétrico, exigindo discussões francas e detalhadas antes mesmo da concepção.

4. DIRETRIZES PARA O ACONSELHAMENTO PRÉ-CONCEPCIONAL E MANEJO DE RISCOS

O aconselhamento pré-concepcional constitui o pilar fundamental para a gestão de mulheres em idade reprodutiva que apresentam patologias cardiovasculares conhecidas. Esta etapa exige uma avaliação detalhada que considere não apenas a tolerância imediata às mudanças hemodinâmicas, mas também as implicações de longo prazo na função ventricular e na expectativa de vida da paciente. Em condições críticas, como cardiomiopatias ou a presença de um ventrículo direito sistêmico, a gestação pode atuar como um gatilho para a deterioração funcional permanente, tornando as consultas prévias um espaço necessário para diálogos francos sobre os riscos de mortalidade e o impacto na dinâmica familiar.

A otimização do estado cardiovascular antes da gravidez inclui a realização de exames abrangentes, como o eletrocardiograma (ECG), o ecocardiograma e, em casos selecionados, o teste de esforço cardiopulmonar para estimar a reserva funcional. Um ponto crítico é o ajuste da farmacoterapia: medicamentos com potencial teratogênico comprovado, como os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), devem ser suspensos e substituídos meses antes da concepção. Além disso, a paciente deve ser informada sobre os riscos fetais, que abrangem desde a herança de cardiopatias congênitas — com recorrência variando entre 2% e 20% conforme a lesão — até complicações decorrentes de má-placentação e prematuridade.

5. MODELOS DE ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO E ESCORES CLÍNICOS

A predição de eventos adversos maternos é refinada através do uso de escores validados, como o CARPREG e o ZAHARA, que integram variáveis como a presença de lesões obstrutivas à esquerda (estenose aórtica ou mitral), cianose materna, disfunção ventricular sistêmica e histórico de arritmias ou eventos cardíacos prévios. A regurgitação das válvulas atrioventriculares também é identificada como um fator que eleva a vulnerabilidade da paciente durante o período de gestação.

Atualmente, as diretrizes internacionais, como as da *European Society of Cardiology* (ESC), preconizam a utilização do sistema modificado da Organização Mundial da Saúde (OMS) para a classificação de risco. Este sistema estratifica as condições em categorias que orientam desde o acompanhamento em centros primários até o manejo em unidades de alta complexidade. Condições classificadas como WHO 3 representam um aumento significativo na morbimortalidade e exigem vigilância estrita por equipes multidisciplinares.

Tabela 2 – Classificação de risco modificada da OMS (Categoria WHO 3)

Condição Cardiovascular	Implicações e Necessidades de Manejo	Perfil de Risco Materno
Próteses Valvares Mecânicas	Exigem anticoagulação total; alto risco de trombose valvar.	Risco substancial de morbidade e mortalidade.
Ventrículo Direito Sistêmico	Vulnerável à falência ventricular por sobrecarga volêmica.	Acompanhamento obrigatório em centro de referência.
Cardiopatias Cianóticas	Risco de hipoxemia fetal e eventos tromboembólicos.	Complicações frequentes no periparto.
Aortopatias (Marfan/VAB)	Dilatação aórtica entre 40-45 mm (Marfan) ou 45-50 mm (VAB).	Elevado risco de dissecção ou ruptura aórtica.
Cardiopatias Congênitas Complexas	Anatomia alterada e cirurgias paliativas prévias (ex: Fontan).	Necessidade de monitorização hemodinâmica invasiva.

6. PROTOCOLOS DE INVESTIGAÇÃO E VIGILÂNCIA DURANTE A GESTAÇÃO

A avaliação clínica da gestante cardiopata impõe desafios diagnósticos, uma vez que sinais fisiológicos da gravidez, como fadiga, edema leve e sopros sistólicos de ejeção, podem mimetizar sintomas de insuficiência cardíaca. Achados como dispneia paroxística, sopros diastólicos, taquicardia persistente (>100 bpm) ou turgência jugular acentuada devem ser interpretados como sinais de alerta que exigem investigação imediata.

6.1 Ferramentas de imagem e alterações ecocardiográficas

A ecocardiografia permanece como o padrão-ouro para o monitoramento seriado, sendo um método seguro e isento de radiação. Durante a evolução gestacional, é comum observar um aumento nas dimensões diastólicas e sistólicas do ventrículo esquerdo, que assume uma morfologia mais globular no terceiro trimestre em resposta ao aumento da pós-carga. É necessário notar que o aumento do débito cardíaco pode elevar artificialmente os gradientes pressóricos em válvulas estenóticas, mesmo sem alteração real na área valvar, o que exige cautela na interpretação dos dados Doppler.

Em casos de suspeita de patologias agudas, outras modalidades podem ser empregadas com as devidas precauções:

- **Eletrocardiograma (ECG) –** útil na detecção de arritmias; pode apresentar desvio de eixo para a esquerda e ondas T invertidas devido à elevação diafragmática no final da gestação.
- **Ressonância magnética (RMC) –** considerada segura após o primeiro trimestre para avaliação de grandes vasos, embora o uso de gadolínio seja evitado por precaução.
- **Tomografia e cateterismo –** reservados para situações de risco de vida (como embolia pulmonar ou dissecção), exigindo blindagem de chumbo abdominal para proteção fetal.

7. ESPECTRO DAS CARDIOPATIAS CONGÊNITAS NA GESTAÇÃO

Mulheres com cardiopatias congênitas constituem um grupo crescente nas maternidades de alto risco, sendo que aquelas com defeitos simples ou previamente reparados costumam tolerar bem as adaptações fisiológicas da gravidez. No entanto, a complexidade da lesão original e a presença de sequelas residuais determinam o risco de complicações tanto para a mãe quanto para o feto. Entre as condições mais prevalentes, respondendo por quase 60% dos casos, destacam-se a persistência do canal arterial (PCA), a comunicação interatrial (CIA) e a comunicação interventricular (CIV). É imperativo que essas pacientes sejam submetidas a exames cardíacos fetais detalhados entre a 18ª e 20ª semanas gestacionais devido ao risco elevado de recorrência de malformações no concepto.

7.1 Cardiopatias congênitas acianóticas

As lesões acianóticas são, em geral, bem toleradas, mas exigem monitoramento específico conforme o tipo de shunt ou obstrução. A Tabela 3 sumariza as principais condições e os riscos associados.

Tabela 3 – Repercussões clínicas das cardiopatias acianóticas na gestação

Condição	Manejo e Tolerância Hemodinâmica	Riscos Específicos
Comunicação Interatrial (CIA)	Geralmente bem tolerada se não houver hipertensão pulmonar	Embolia paradoxal e arritmias (raras em < 40 anos)
Defeito do Septo Ventricular (CIV) e PCA	Bem tolerados, a menos que existam defeitos grandes ou doença vascular pulmonar	Necessidade de vigilância sobre a pressão pulmonar e shunts residuais
Estenose Pulmonar (EP)	Boa tolerância em casos leves; casos graves exigem intervenção pré-concepcional	Risco de insuficiência cardíaca direita e regurgitação tricúspide
Coarctação da Aorta	Exige controle rigoroso da pressão arterial, geralmente com betabloqueadores	Risco de ruptura aórtica ou de aneurisma cerebral no parto

7.2 Estenose aórtica e valvopatia bicúspide

A estenose aórtica (EA) em mulheres jovens decorre majoritariamente da válvula aórtica bicúspide (VAB). Pacientes com EA sintomática ou assintomática com função ventricular prejudicada devem ser desaconselhadas a engravidar até que a correção cirúrgica ou valvuloplastia seja realizada. Durante a gestação, o aumento do volume sistólico pode elevar artificialmente o gradiente pressórico, sendo que a ausência deste aumento pode ser um sinal clínico preocupante. Além disso, portadoras de VAB possuem risco aumentado de aortopatia e dissecção, exigindo monitoramento mensal da raiz da aorta via ecocardiografia.

8. SÍNDROME DE MARFAN E VULNERABILIDADE AÓRTICA

A síndrome de Marfan impõe um risco crítico de dissecção aórtica devido às alterações hormonais e hemodinâmicas da gravidez, que fragilizam as fibras elásticas da parede arterial. O período de maior vulnerabilidade ocorre no terceiro trimestre (50% dos casos) e no início do pós-parto (33%). Pacientes com diâmetro da raiz da aorta superior a 4,6 cm devem ser aconselhadas a realizar o reparo cirúrgico antes de conceber.

- **Manejo clínico –** inclui o uso de betabloqueadores para controle da hipertensão e da dilatação da raiz aórtica.
- **Via de parto –** o parto vaginal é possível para raízes aórticas estáveis (< 4 cm), mas a cesariana eletiva com anestesia regional é mandatória se houver dilatação progressiva ou aumentada.

9. CARDIOPATIAS CIANÓTICAS E HIPERTENSÃO PULMONAR

Qualquer condição cianótica não corrigida eleva drasticamente os riscos fetais, incluindo aborto espontâneo e restrição de crescimento, especialmente se a saturação arterial materna em repouso for inferior a 85%. Na Tetralogia de Fallot, pacientes não corrigidas exigem o uso de heparina para prevenir trombose venosa e embolia paradoxal.

9.1 O perigo extremo da hipertensão pulmonar

A hipertensão arterial pulmonar (HAP), seja idiopática ou secundária (como na síndrome de Eisenmenger), é considerada uma das condições mais letais na gestação, apresentando uma mortalidade materna que varia de 25% a 40%. A incapacidade fisiológica de aumentar o fluxo sanguíneo pulmonar durante a gravidez resulta em hipoxemia refratária. A maioria dos óbitos ocorre durante o trabalho de parto ou na primeira semana após o nascimento.

Protocolo de manejo em HAP:

- **Medicamentoso –** uso de sildenafil, bosentana e, em casos graves, prostaciclina nebulizada ou intravenosa para evitar a vasoconstrição.
- **Vigilância –** internação eletiva para repouso, oxigenoterapia e tromboprofilaxia com heparina de baixo peso molecular.
- **Fetal –** monitoramento seriado do crescimento fetal devido ao alto risco de perda intrauterina.

10. ANTICOAGULAÇÃO E PRÓTESES VALVARES MECÂNICAS

A presença de válvulas cardíacas mecânicas coloca a gestante em uma categoria de risco extremo devido à necessidade de anticoagulação perpétua em um estado fisiológico de hipercoagulabilidade. A escolha do anticoagulante é um dilema clínico: a varfarina é superior na prevenção de trombose valvar materna, mas está associada a riscos graves de embriopatia fetal (entre a 6ª e 12ª semana), hemorragia intracraniana fetal e natimortos.

Como estratégia de mitigação, recomenda-se a substituição da varfarina por heparina de baixo peso molecular (HBPM) durante o primeiro trimestre (especialmente entre a 6ª e 12ª semana). A HBPM não atravessa a placenta, mas exige monitoramento rigoroso dos níveis de pico de anti-Xa (0,8–1,2 UI/ml) e ajustes frequentes de dose para garantir a segurança materna. Com 36 semanas de

gestação, a varfarina deve ser novamente interrompida e substituída por heparina para permitir um parto vaginal seguro, evitando riscos hemorrágicos para o feto.

11. SÍNDROME CORONARIANA AGUDA E EVENTOS ISQUÊMICOS

Embora historicamente raro, o infarto do miocárdio (IM) tem se tornado mais comum em gestantes devido ao aumento da idade materna e da prevalência de fatores de risco como obesidade, diabetes e hipertensão. A dissecção espontânea da artéria coronária e a trombose são as causas mais frequentes, ocorrendo predominantemente no final da gestação ou no período periparto.

O diagnóstico baseia-se na clínica de dor torácica e em exames subsidiários, sendo que a troponina I não é afetada pela gravidez e deve ser utilizada normalmente. O manejo da síndrome coronariana aguda na gestante é essencialmente o mesmo das não gestantes: a angiografia coronária e a angioplastia com *stent* podem ser realizadas com sucesso, desde que se utilize blindagem de chumbo para proteção fetal. Medicamentos como aspirina e betabloqueadores são considerados seguros, enquanto as estatinas devem ser obrigatoriamente descontinuadas.

12. CARDIOMIOPATIA PERIPARTO (CMPP)

A cardiomiopatia periparto é uma condição idiopática grave, definida pela disfunção sistólica do ventrículo esquerdo (fração de ejeção < 45%) que se manifesta no último mês da gravidez ou nos primeiros meses após o parto. O quadro clínico é marcado por sinais de insuficiência cardíaca congestiva, como edema pulmonar, taquicardia e dispneia extrema. A Tabela 5 detalha os critérios diagnósticos e a abordagem terapêutica para esta condição de alta mortalidade.

Tabela 5 – Cardiomiopatia periparto: critérios diagnósticos e manejo

Parâmetro	Definição e Critérios Diagnósticos	Estratégia Terapêutica
Critérios de Imagem	FEVE < 45%; Encurtamento fracionário < 30%; Dimensão diastólica final do VE > 2,7 cm/m^2.	**Pré-natal**: Parto eletivo, diuréticos e vasodilatadores permitidos.
Quadro Clínico	Falta de ar, taquicardia e edema pulmonar agudo.	**Pós-natal**: Introdução de IECA e betabloqueadores.
Complicações	Embolia sistêmica por trombo mural e arritmias ventriculares.	**Suporte Avançado**: Inotrópicos, balão intra-

Parâmetro	Definição e Critérios Diagnósticos	Estratégia Terapêutica
		aórtico ou assistência ventricular.
Prognóstico	Mortalidade global de aproximadamente 30%.	Recuperação total em 50% dos casos; risco de recorrência em nova gestação.

13. ARRITMIAS E PARADA CARDÍACA

As arritmias são frequentes na gestação, sendo a taquicardia supraventricular (TSV) a mais comum. O tratamento agudo de crises de TSV pode ser feito com manobras vagais ou uso de adenosina, verapamil e propranolol. Recursos avançados, como desfibriladores implantáveis e cardioversão elétrica, são considerados seguros durante toda a gestação. No caso extremo de parada cardíaca, o algoritmo de ressuscitação deve ser o mesmo das não gestantes, com o cuidado adicional de inclinar a pelve para evitar a compressão da veia cava e considerar a cesariana de emergência para auxiliar na ressuscitação materna.

14. PLANEJAMENTO ESTRUTURADO DO PARTO EM GESTANTES DE ALTO RISCO

O desfecho de uma gestação em mulheres com distúrbios cardiovasculares graves — particularmente aquelas classificadas na categoria WHO 3 — depende da centralização do cuidado em unidades terciárias com equipes experientes em cardio-obstetrícia. O manejo deve ser guiado por um plano de parto individualizado, elaborado conjuntamente por cardiologistas, obstetras e anestesiologistas, visando antecipar as demandas hemodinâmicas do periparto.

Embora existam taxas elevadas de cesarianas em cardiopatas, muitas vezes motivadas pela percepção de risco médico, a evidência sugere que o parto vaginal deve ser a via preferencial na maioria dos casos. A cesariana está associada a alterações hemodinâmicas mais súbitas, maior perda sanguínea e risco aumentado de tromboembolismo venoso e infecções. A via cirúrgica é reservada para indicações obstétricas clássicas ou situações de risco extremo, como a ameaça iminente de dissecção aórtica, onde um ambiente cirúrgico com suporte de cirurgia cardíaca de prontidão é obrigatório.

15. MANEJO DA TERCEIRA FASE E HEMODINÂMICA DO PERIPARTO

A terceira fase do trabalho de parto (dequitação) é um momento de extrema vulnerabilidade, caracterizado pela autotransfusão de até 500 mL de sangue para a circulação sistêmica e mudanças rápidas de fluidos do compartimento extravascular para o intravascular. O manejo farmacológico da hemorragia pós-parto exige cautela: a sintometrina (ergometrina) deve ser evitada em cardiopatas devido ao seu potente efeito vasoconstritor e hipertensivo. Em seu lugar, recomenda-se a infusão lenta de ocitocina ou o uso de misoprostol, reservando agentes mais potentes apenas para situações de hemorragia grave onde o benefício supere o risco cardiovascular. A Tabela 6 sistematiza as condutas recomendadas para o manejo do parto e fármacos utilizados.

Tabela 6 – Protocolos de manejo do parto e terceira fase em cardiopatas

Aspecto do Manejo	Recomendação Técnica	Justificativa Clínica
Via de Parto	Parto vaginal (preferencial); Cesariana para indicações obstétricas ou aortopatia grave.	Minimiza perda sanguínea e variações hemodinâmicas bruscas.
Monitoramento	Plano de parto individualizado em centro de referência.	Garante suporte multidisciplinar e anestésico especializado.
Prevenção de HPP	Infusão lenta de ocitocina; Misoprostol se necessário.	Evita o efeito hipertensivo e vasoconstritor da ergometrina.
Anticoagulação	Substituição de varfarina por heparina com 36 semanas.	Garante segurança para o feto durante o parto vaginal.

16. VIGILÂNCIA PÓS-PARTO E PLANEJAMENTO REPRODUTIVO

O cuidado com a paciente cardiopata não se encerra com o nascimento. O período pós-parto imediato e tardio exige vigilância estrita para detectar a deterioração tardia da função cardíaca ou o surgimento da cardiomiopatia periparto. Além disso, condições como a síndrome de Marfan e o QT longo apresentam maior incidência de complicações neste período, exigindo aconselhamento detalhado antes da alta hospitalar.

Este período é também a oportunidade ideal para a reintrodução de fármacos que foram suspensos durante a gestação por segurança fetal, como os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e a varfarina. Por fim, o planejamento de métodos contraceptivos eficazes é essencial para evitar gestações não planejadas em mulheres de alto risco, permitindo a recuperação total da função cardíaca antes de uma nova concepção.

Tabela 7 – Protocolos de manejo do parto e terceira fase em cardiopatas

Aspecto do Manejo	**Recomendação Técnica**	**Justificativa Clínica**
Via de Parto	Parto vaginal (preferencial); Cesariana para indicações obstétricas ou aortopatia grave	Minimiza perda sanguínea e variações hemodinâmicas bruscas
Monitoramento	Plano de parto individualizado em centro de referência	Garante suporte multidisciplinar e anestésico especializado
Prevenção de HPP	Infusão lenta de ocitocina; Misoprostol se necessário	Evita o efeito hipertensivo e vasoconstritor da ergometrina
Anticoagulação	Substituição de varfarina por heparina com 36 semanas	Garante segurança para o feto durante o parto vaginal

REFERÊNCIAS

1. Johnson M, von Klemperer K. Cardiovascular changes in normal pregnancy. In: Steer PJ, Gatzoulis MA (eds). Heart Disease and Pregnancy. Cambridge: Cambridge University Press, 2016;19–28.

2. Drenthen W, Boersma E, Balci A, et al. Predictors of pregnancy complications in women with congenital heart disease. Eur Heart J. 2010;31(17):2124–2132.

3. Silversides CK, Grewal J, Mason J, et al. Pregnancy outcomes in women with heart disease: the CARPREG II study. J Am Coll Cardiol. 2018;71:2419–2430.

4. Nelson-Piercy C. Heart disease in pregnancy. In: Edmonds DK, ed. Dewhurst's textbook of obstetrics and gynaecology. London: John Wiley and Sons, 2012;111–20.

5. McFaul PB, Dornan JC, Lamki H, Boyle D. Pregnancy complicated by maternal heart disease. A review of 519 women. Br J Obstet Gynaecol. 1988;95(9):861–867.

6. Hilfiker-Kleiner D, Haghikia A, Nonhoff J, Bauersachs J. Peripartum cardiomyopathy: current management and future perspectives. Eur Heart J. 2015;36:1090–1097.

7. Kuklina E, Callaghan W. Chronic heart disease and severe obstetric morbidity among hospitalisations for pregnancy in the USA:1995-2006. BJOG. 2011;118(3):345–352.

8. Burn J, Brennan P, Little J, et al. Recurrence risks in offspring of adults with major heart defects: results from first cohort of British collaborative study. Lancet. 1998;351(9099):311–316.

9. Kovacs AH, Harrison JL, Colman JM, et al. Pregnancy and contraception in congenital heart disease: what women are not told. J Am Coll Cardiol. 2008;52(7):577–578.

10. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al.; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2014;63(22):e57–185.

11. Meah VL, Cockcroft JR, Backx K, Shave R, Stohr EJ. Cardiac output and related haemodynamics during pregnancy: a series of meta-analyses. Heart. 2016;102:518–526.

12. Sladek SM, Magness RR, Conrad KP. Nitric oxide and pregnancy. Am J Physiol. 1997;272:R441–463.

13. Ducas RA, Elliott JE, Melnyk SF, Premecz S, daSilva M, Cleverley K, Wtorek P, Mackenzie GS, Helewa ME, Jassal DS. Cardiovascular magnetic resonance in pregnancy: insights from the cardiac hemodynamic imaging and remodeling in pregnancy (CHIRP) study. J Cardiovasc Magn Reson. 2014;16:1.

14. Mahendru AA, Everett TR, Wilkinson IB, Lees CC, McEniery CM. A longitudinal study of maternal cardiovascular function from preconception to the postpartum period. J Hypertens. 2014;32:849–856.

15. Robson SC, Hunter S, Boys RJ, Dunlop W. Serial study of factors influencing changes in cardiac

output during human pregnancy. Am J Physiol. 1989;256:H1060–1065.

16. Hunter S, Robson SC. Adaptation of the maternal heart in pregnancy. Br Heart J. 1992;68:540–543.

17. Nolte JE, Rutherford RB, Nawaz S, Rosenberger A, Speers WC, Krupski WC. Arterial dissections associated with pregnancy. J Vasc Surg. 1995;21:515–520.

18. Kupferminc MJ. Thrombophilia and pregnancy. Reprod Biol Endocrinol. 2003;1:111.

19. Stergiopoulos K, Shiang E, Bench T. Pregnancy in patients with pre-existing cardiomyopathies. J Am Coll Cardiol. 2011;58:337–350.

20. Bowater SE, Selman TJ, Hudsmith LE, Clift PF, Thompson PJ, Thorne SA. Long-term outcome following pregnancy in women with a systemic right ventricle: is the deterioration due to pregnancy or a consequence of time? Congenit Heart Dis. 2013;8:302–307.

21. Thomopoulos C, Tsioufis C, Michalopoulou H, Makris T, Papademetriou V, Stefanadis C. Assisted reproductive technology and pregnancy-related hypertensive complications: a systematic review. J Hum Hypertens. 2013;27:148–157.

22. Qin J, Wang H, Sheng X, Liang D, Tan H, Xia J. Pregnancy-related complications and adverse pregnancy outcomes in multiple pregnancies resulting from assisted reproductive technology: a meta-analysis of cohort studies. Fertil Steril. 2015;103:1492–508.e1–7

23. Feng Y, Wang S, Chen R, Tong X, Wu Z, Mo X. Maternal folic acid supplementation and the risk of congenital heart defects in offspring: a meta-analysis of epidemiological observational studies. Sci Rep. 2015;5:8506.

24. Goh YI, Bollano E, Einarson TR, Koren G. Prenatal multivitamin supplementation and rates of congenital anomalies: a meta-analysis. J Obstet Gynaecol Can. 2006;28:680–689.

25. Siu SC, Sermer M, Colman JM, Alvarez AN, Mercier LA, Morton BC, Kells CM, Bergin ML, Kiess MC, Marcotte F, Taylor DA, Gordon EP, Spears JC, Tam JW, Amankwah KS, Smallhorn JF, Farine D, Sorensen S. Cardiac disease in pregnancy I: prospective multicenter study of pregnancy outcomes in women with heart disease. Circulation. 2001;104:515–521.

26. Drenthen W, Boersma E, Balci A, Moons P, Roos-Hesselink JW, Mulder BJM, Vliegen HW, van Dijk APJ, Voors AA, Yap SC, van Veldhuisen DJ, Pieper PG. Predictors of pregnancy complications in women with congenital heart disease. Eur Heart J. 2010;31:2124–2132.

28. Ruys TPE, Cornette J, Roos-Hesselink JW. Pregnancy and delivery in cardiac disease. J Cardiol. 2013;61:107–112.

29. Emmanuel Y, Thorne SA. Heart disease in pregnancy. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2015;29:579–597.

30. Sunitha M, Chandrasekharappa S, Brid SV. Electrocradiographic Qrs Axis, Q wave and T-wave changes in 2nd and 3rd trimester of normal pregnancy. J Clin Diagn Res. 2014;8:17–21.

31. Ratnapalan S, Bentur Y, Koren G. Doctor, will that x-ray harm my unborn child? CMAJ Can Med Assoc J. 2008;179:1293–1296.

32. Cong J, Fan T, Yang X, Squires JW, Cheng G, Zhang L, Zhang Z. Structural and functional changes in maternal left ventricle during pregnancy: a three-dimensional speckle-tracking echocardiography study. Cardiovasc Ultrasound. 2015;13:6.

33. Bamfo JEAK, Kametas NA, Nicolaides KH, Chambers JB. Maternal left ventricular diastolic and systolic long-axis function during normal pregnancy. Eur J Echocardiogr. 2007;8:360–368.

34. Savu O, Jurcut R, Giusca S, van Mieghem T, Gussi I, Popescu BA, Ginghina C, Rademakers F, Deprest J, Voigt JU. Morphological and functional adaptation of the maternal heart during pregnancy. Circ Cardiovasc Imaging. 2012;5:289–297.

35. Estensen ME, Beitnes JO, Grindheim G, Aaberge L, Smiseth OA, Henriksen T, Aakhus S. Altered maternal left ventricular contractility and function during normal pregnancy. Ultrasound Obstet Gynecol. 2013;41:659–666.

36. Rokey R, Hsu HW, Moise KJ Jr, Adam K, Wasserstrum N. Inaccurate noninvasive mitral valve area calculation during pregnancy. Obstet Gynecol. 1994;84:950–955.

37. Gatzoulis MA, Webb GD, Daubeney PEF. Diagnosis and management of adult congenital heart disease. Philadelphia: Elsevier; 2010.

38. De Wilde JP, Rivers AW, Price DL. A review of the current use of magnetic resonance imaging in pregnancy and safety implications for the fetus. Prog Biophys Mol Biol. 2005;87:335–353.

39. Iball GR, Brettle DS. Use of lead shielding on pregnant patients undergoing CT scans: results of an international survey. Radiography. 2011;17:102–108.

40. Cantwell R, Clutton-Brock T, Cooper G et al. Saving mothers lives: reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006–2008. The eight report of the confidential enquiries into maternal deaths in the UK. BJOG. 2011;118(1):1–203.

41. Yap SC, Drenthen W, Meijboom FJ et al. Comparison of pregnancy outcomes in women with repaired versus unrepaired atrial septal defect. BJOG. 2009;116:1593–1601.

42. Head CE, Thorne SA. Congenital heart disease in pregnancy. Postgrad Med J. 2005;81:292–298.

43. Adamson D, Dhanjal M, Nelson-Piercy C. Heart disease in pregnancy. Oxford: Oxford Specialist Handbooks in Cardiology. 2011.

44. Nelson-Piercy C. Heart disease in pregnancy. In: Edmonds DK, ed. Dewhurst's textbook of obstetrics and gynaecology. London: John Wiley and Sons. 2012:111–120.

45. Regitz-Zagrosek V, Blomstrom Lundqvist C, Borghi C et al. ESC guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2011;32:3147–3197.

46. Krieger EV, Landzberg MJ, Economy KE et al. Comparison of risk of hypertensive complications of pregnancy among women with versus without coarctation of the aorta. Am J Cardiol. 2011;15:1529–1534.

47. Manalo-Estrella P, Barke AE. Histopathologic findings in human aortic media associated with pregnancy. Arch Pathol. 1967;83:336–341.

48. Presbitero P, Somerville J, Stone S et al. Pregnancy in cyanotic congenital heart disease. Outcome of mother and fetus. Circulation. 1994;89:2673–2676.

49. Basude S, Hein C, Curtis S et al. Low-molecular-weight heparin or warfarin for anticoagulation in pregnant women with mechanical heart valves: what are the risks? A retrospective observational study. BJOG. 2012;119:1008–1013.

50. Weiss BM, von Segesser LK, Alon E et al. Outcome of cardiovascular surgery and pregnancy: a systematic review of the period 1984–1996. Am J Obstet Gynecol. 1998;179:1643–1653.

51. 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.

52. Cordina R, McGuire MA. Maternal cardiac arrhythmias during pregnancy and lactation. Obstet Med. 2010;3:8–16.

53. Gould FK, Elliott TS, Foweraker J et al. Guidelines for the prevention of endocarditis: report of the Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. J Antimicrob Chemother. 2006;57:1035–1042.

54. Ramsay G, Paglia M, Bourjeily G. When the heart stops: a review of cardiac arrest in pregnancy. J Intensive Care Med. 2013;28(4):204–214.

55. Vitale N, De Feo M, De Santo LS, Pollice A, Tedesco N, Cotrufo M. Dose-dependent fetal complications of warfarin in pregnant women with mechanical heart valves. J Am Coll Cardiol. 1999;33:1637–1641.

56. Sillesen M, Hjortdal V, Vejlstrup N, Sorensen K. Pregnancy with prosthetic heart valves—30 years nationwide experience in Denmark. Eur J Cardiothorac Surg. 2011;40:448–454.

57. van Hagen IM, Roos-Hesselink JW, Ruys TPE, Merz WM, Goland S, Gabriel H, Lelonek M, Trojnarska O, Al Mahmeed WA, Balint HO, Ashour Z, Baumgartner H, Boersma E, Johnson MR, Hall R, and on behalf of the ROPAC investigators and the EORP team. Pregnancy in women with a mechanical heart valve: data of the European Society of Cardiology Registry of Pregnancy and Cardiac Disease (ROPAC). Circulation 2015;132(2):132–142.

58. Khamoushi AJ, Kashfi F, Hosseini S, Alizadeh Ghavidel AR, Samiei N, Haddadzadeh M. Anti-coagulation during pregnancy in women with mechanical heart valves: a prospective study. Int J Fertil Steril. 2011;5:47–51.

59. Cotrufo M, De Luca TSL, Calabro R, Mastrogiovanni G, Lama D. Coumarin anticoagulation during pregnancy in patients with mechanical valve prostheses. Eur J Cardiothorac Surg. 1991;5:300–305.

60. Soma-Pillay P, Nene Z, Mathivha TM, Macdonald AP. The effect of warfarin dosage on maternal and fetal outcomes in pregnant women with prosthetic heart valves. Obstet Med. 2011;4:24–27.

61. Ruys TPE, Roos-Hesselink JW, Pijuan-Domenech A, Vasario E, Gaisin IR, Iung B, Freeman LJ, Gordon EP, Pieper PG, Hall R, Boersma E, Johnson MR. Is a planned caesarean section in women with cardiac disease beneficial? Heart. 2015;101:530–536.

62. Esteves-Pereira AP, Deneux-Tharaux C, Nakamura- Pereira M, Saucedo M, Bouvier-Colle M-H, Leal MdC. Cesarean delivery and postpartum maternal mortality: a population-based case control study in Brazil. PLoS One. 2016;11:e0153396.

63. Ruys TPE, Roos-Hesselink JW, Pijuan-Domenech A, Vasario E, Gaisin IR, Iung B, Freeman LJ, Gordon EP, Pieper PG, Hall R, Boersma E, Johnson MR, Investigators obotR: Is a planned caesarean section in women with cardiac disease beneficial? Heart. 2015;101:530–536.

64. Cauldwell M, Steer PJ, Swan L, Uebing A, Gatzoulis MA, Johnson MR. The management of the third stage of labour in women with heart disease. Heart. 2017;103:945–951.

CAPÍTULO 54

ARTIGO DE REVISÃO

IMPLICAÇÕES CLÍNICAS DA HIPERTENSÃO DO AVENTAL BRANCO E MASCARADA NAS DIFERENÇAS ENTRE AVALIAÇÕES DE CONSULTÓRIO E AMBULATORIAIS

Autor Principal
Karina Brandão Patton

Coautores
Camila Ribeiro Moreira da Costa
Rubens Maurício de Alencar
Andrew Carlo Chagas
Humberto Batista de Macedo Junior
Rafael Furtado Bettio
Maria Gabriela de Carvalho Gontijo Ghelli

Resumo Nos últimos anos, a prática clínica cardiovascular começou a reconhecer que a medição da pressão arterial restrita ao ambiente do consultório, embora historicamente hegemônica, falha em capturar a realidade hemodinâmica do paciente em seu cotidiano. Este padrão está sendo substituída por uma abordagem dinâmica e longitudinal, fundamentada na monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) e na monitorização residencial (MRPA), recursos essenciais para desvendar as discrepâncias entre o cenário clínico e a vida real. A identificação de perfis como a hipertensão do avental branco (HAB) e a hipertensão mascarada (HM) redefine a estratificação de risco, permitindo diferenciar a reação de alerta momentânea do risco cardiovascular latente. A HAB, caracterizada por níveis elevados apenas na presença do médico, deixou de ser vista como uma condição benigna para ser compreendida como um estado de transição com maior prevalência de lesões subclínicas em órgãos-alvo, como a hipertrofia ventricular esquerda e a rigidez carotídea. Por outro lado, a HM é considerada uma circunstância nociva, em que os níveis pressóricos se escondem durante a consulta, mas permanecem elevados no ambiente doméstico ou durante o sono, conferindo um risco de eventos cardiovasculares e renais equivalente ao da hipertensão sustentada. Fisiopatologicamente, estas variações são impulsionadas por uma hiper-reatividade do sistema nervoso simpático e, no caso da HM, por uma associação estreita com fatores metabólicos como obesidade, diabetes e apneia do sono. Evidências clínicas demonstram que pacientes com HM apresentam uma carga de risco desproporcional para acidente vascular cerebral e falência renal, frequentemente subestimada devido à falsa segurança de uma leitura normal no consultório. O futuro do manejo pressórico reside na fenotipagem digital, onde o uso de sensores vestíveis e a análise de dados contínuos permitem identificar não apenas o valor médio, mas a qualidade do controle homeostático. Esta mudança para uma medicina de precisão exige que o profissional saiba avaliar com precisão dados longitudinais, integrando a monitorização invisível para evitar tanto o

sobretratamento iatrogênico na HAB quanto o subtratamento perigoso na HM. Ao dominar essas áreas, a cardiologia tende a oferecer uma proteção vascular integral, transformando o diagnóstico em uma intervenção personalizada que preserva a longevidade e a saúde multissistêmica do indivíduo.

Palavras-chave: Hipertensão do avental branco; Hipertensão mascarada; MAPA; MRPA; Risco cardiovascular; Diagnóstico.

1. O FIM DA HEGEMONIA DO CONSULTÓRIO

Durante mais de um século, a pressão arterial (PA) medida pelo médico no consultório foi o único parâmetro para definir a saúde vascular. Porém, hoje sabe-se que esse recurso é limitado. O ambiente clínico pode induzir uma resposta de estresse (reação de alerta) ou, inversamente, falhar ao registrar picos pressóricos que ocorrem durante as atividades diárias ou o sono. A medição fora do consultório — através da MAPA de 24 horas ou da MRPA — não é mais um exame complementar, mas uma necessidade diagnóstica para classificar corretamente o risco do paciente.

A discrepância entre os valores de consultório e os valores reais cria quatro perfis distintos: normotensão sustentada, hipertensão sustentada, HAB e HM. Compreender estas categorias é vital para evitar o sobretratamento naqueles que são hipertensos apenas diante do médico, e o subtratamento perigoso naqueles cuja pressão se esconde durante a consulta.

2. HIPERTENSÃO DO AVENTAL BRANCO (HAB)

A hipertensão do avental branco é definida por valores elevados no consultório (≥140/90 mmHg) em pacientes que apresentam médias normais fora dele (MAPA <130/80 mmHg ou MRPA <135/85 mmHg). Sua prevalência é significativa, atingindo entre 15% e 30% da população diagnosticada como hipertensa.

Embora historicamente considerada benigna, a consideração atual sobre a HAB é mais cautelosa. Indivíduos com HAB frequentemente apresentam um perfil metabólico mais adverso (obesidade, glicemia limítrofe) e maior rigidez arterial do que normotensos puros. O desafio clínico reside em diferenciar a HAB real (baixo risco) daquela que representa um estágio de transição para a hipertensão sustentada. O prognóstico da HAB parece estar intimamente ligado à presença de lesão em órgãos-alvo: se o coração e os rins estão preservados, a vigilância ativa com mudanças no estilo de vida é a conduta preferencial em vez da farmacoterapia imediata.

3. HIPERTENSÃO MASCARADA (HM)

A hipertensão mascarada é o fenótipo inverso. Ocorre quando a PA é normal no consultório (<140/90 mmHg), mas elevada nas medições ambulatoriais ou residenciais. Este fenômeno afeta aproximadamente 10% a 15% da população geral. A HM é particularmente comum em homens jovens, tabagistas, indivíduos com níveis elevados de estresse e pacientes com apneia obstrutiva do sono (AOS).

O grande problema da HM é a sua invisibilidade diagnóstica. Como o paciente é considerado normotenso na triagem de rotina, ele permanece sem proteção terapêutica enquanto os seus órgãos-alvo sofrem o impacto de pressões elevadas crônicas. Estudos de longo prazo demonstram que o risco cardiovascular da HM é praticamente idêntico ao da hipertensão sustentada, exigindo, na maioria dos casos, o início de tratamento farmacológico agressivo para reduzir o risco de AVC e infarto do miocárdio.

QUANDO SUSPEITAR DE HIPERTENSÃO MASCARADA?

O médico deve estar alerta para a HM em pacientes normotensos no consultório que apresentam:

Lesão de órgão-alvo inexplicável (ex: hipertrofia ventricular esquerda ou microalbumina).

Risco cardiovascular global elevado (diabetes, DRC ou múltiplos fatores de risco).

PA de consultório na faixa "normal-alta" (130-139 / 85-89 mmHg).

Nestes casos, a solicitação de uma MAPA ou MRPA é necessária para descartar a ‘máscara’ tensional.

4. CLASSIFICAÇÃO DOS FENÓTIPOS TENSIONAIS

A Tabela 1 resume as definições baseadas na integração das métricas de consultório e fora do consultório (MAPA/MRPA):

Fenótipo	PA de Consultório	PA Fora do Consultório	Significado Clínico
Normotensão Sustentada	Normal (<140/90)	Normal (<130/80)	Baixo risco cardiovascular.
Hipertensão Sustentada	Elevada (≥140/90)	Elevada (≥130/80)	Necessita de intervenção imediata.

Fenótipo	PA de Consultório	PA Fora do Consultório	Significado Clínico
Avental Branco (HAB)	Elevada (≥140/90)	Normal (<130/80)	Possível sobretratamento; requer vigilância.
Hipertensão Mascarada (HM)	Normal (<140/90)	Elevada (≥130/80)	Risco elevado e subestimado; requer tratamento.

5. FISIOPATOLOGIA DA REAÇÃO DE ALERTA E DO ESTRESSE COTIDIANO

A hipertensão do avental branco (HAB) é o resultado de uma reação de alerta exacerbada, mediada por uma ativação súbita do sistema nervoso simpático em resposta ao ambiente médico. Este fenômeno envolve circuitos neurais que ligam o córtex pré-frontal e a amígdala ao centro vasomotor no bulbo raquidiano. Em indivíduos com HAB, a mera visão do esfigmomanômetro ou a presença do profissional de saúde desencadeia uma liberação aguda de catecolaminas, resultando em vasoconstrição periférica e aumento do débito cardíaco apenas durante o ato da medição.

Inversamente, a hipertensão mascarada (HM) possui origem fisiopatológica mais profunda e variada. Não se trata de uma reação de alerta, mas sim de uma falha na regulação tensional durante as atividades da vida. Os mecanismos incluem a hiperatividade simpática crônica devido ao estresse, o tabagismo (que eleva a PA apenas fora do consultório), o consumo excessivo de álcool e a apneia obstrutiva do sono. Além disso, a HM está frequentemente associada a uma maior sensibilidade ao sal e a uma ativação inapropriada do sistema renina-angiotensina-aldosterona durante o período da manhã, que normaliza paradoxalmente no ambiente calmo do consultório.

6. PROGNÓSTICO DA HAB

O debate sobre o risco cardiovascular na HAB evoluiu significativamente. Embora o risco de eventos agudos (como o AVC) seja menor na HAB do que na hipertensão sustentada, ele é superior ao dos normotensos puros. A HAB deve ser encarada como um estado de pré-hipertensão dinâmica. Estudos de seguimento a longo prazo demonstram que indivíduos com HAB têm uma probabilidade duas a três vezes superior de apresentar uma hipertensão sustentada nos 5 a 10 anos seguintes.

O prognóstico é particularmente reservado quando a HAB é acompanhada por danos subclínicos. Pacientes com HAB que já apresentam sinais de

envelhecimento vascular precoce (como o aumento da velocidade da onda de pulso) ou alterações metabólicas (resistência à insulina) devem ser monitorados com extrema regularidade. Nestes casos, a HAB deixa de ser um erro de medição para se tornar um biomarcador de fragilidade cardiovascular e instabilidade autonômica.

7. HM E A LESÃO DE ÓRGÃOS-ALVO

Na hipertensão mascarada, o prognóstico é inequivocamente sombrio. Como estes pacientes passam a maior parte das horas ativas (e muitas vezes as horas de sono) com níveis tensionais elevados, a carga pressórica total sobre o sistema vascular é massiva. O resultado é uma prevalência de lesão de órgãos-alvo (LOA) que compete com a da hipertensão crônica diagnosticada.

As principais manifestações de LOA na HM incluem:

- **Coração –** maior prevalência de hipertrofia ventricular esquerda (HVE) e disfunção diastólica em comparação com normotensos e até com pacientes com HAB.
- **Rins –** níveis mais elevados de microalbumina e declínio mais acelerado da função renal, uma vez que a hipertensão intraglomerular não é detectada nem tratada.
- **Vasos –** aumento da espessura íntima-média da carótida e presença de placas ateroscleróticas precoces.

A HM, portanto, é uma emergência clínica silenciosa que exige a mesma atuação terapêutica que a hipertensão sustentada.

O FENÓTIPO MASCARADO NO DIABETES E NA DRC

Em pacientes com diabetes mellitus ou doença renal crônica (DRC), a prevalência de hipertensão mascarada é elevada (podendo superar os 30%). Nestas populações, a perda do ritmo circadiano tensional e a hipertensão noturna são comuns. Como estes pacientes já possuem um risco cardiovascular basal muito alto, a presença de HM atua como um acelerador de complicações, tornando a realização de uma MAPA anual quase obrigatória para garantir a nefroproteção e a cardioproteção.

8. COMPARAÇÃO DO RISCO E LESÃO DE ÓRGÃOS-ALVO

As diferenças prognósticas entre os fenótipos discordantes e a normotensão são destaques na Tabela 2:

Parâmetro de Avaliação	Normotensão Sustentada	Avental Branco (HAB)	Hipertensão Mascarada (HM)
Risco Cardiovascular	Baixo (Referência).	Intermédio.	Muito elevado (similar à sustentada).
HVE (Ecocardiograma)	Rara.	Ocasional / ligeira.	Frequente e marcada.
Dano Renal (Albumina)	Ausente.	Mínimo.	Comum e progressivo.
Risco de AVC	Baixo.	Ligeiramente aumentado.	Elevado.
Progressão para Sustentada	Baixa.	Muito alta.	Já é tecnicamente sustentada.
Perfil Metabólico	Geralmente normal.	Frequentemente alterado.	Frequentemente alterado (Síndrome Metabólica).

9. A ABORDAGEM PERSONALIZADA NA HAB

A gestão da hipertensão do avental branco (HAB) é um dos maiores desafios da cardiologia. A decisão de iniciar tratamento medicamentoso não deve se basear apenas nos números, mas na avaliação do risco cardiovascular global. Para a maioria dos pacientes com HAB sem lesão de órgãos-alvo (LOA) e com baixo risco, as mudanças no estilo de vida (dieta, exercício e controle do estresse) são a primeira linha de ação.

No entanto, a terapia medicamentosa deve ser considerada em subgrupos específicos: idosos com risco cardiovascular elevado, pacientes com doença renal crônica (DRC) ou diabetes, e indivíduos que já apresentam sinais de remodelamento cardíaco. Nestes casos, a HAB pode atuar como um gatilho para eventos agudos. A vigilância ativa com a realização de uma MAPA ou MRPA semestral é essencial para detectar precocemente a transição para a hipertensão sustentada, garantindo que o paciente não permaneça desprotegido durante a evolução da doença.

10. A IMPORTÂNCIA TERAPÊUTICA NA HIPERTENSÃO MASCARADA

Ao contrário da HAB, a hipertensão mascarada (HM) exige, quase invariavelmente, uma intervenção farmacológica imediata e agressiva. Dado que o risco cardiovascular da HM é equivalente ao da hipertensão sustentada, o objetivo terapêutico é a normalização dos níveis de pressão arterial fora do consultório. O tratamento deve ser guiado pelos resultados da MAPA, com foco especial na redução da pressão arterial diurna média e na restauração do descenso noturno.

O manejo da HM envolve frequentemente a utilização de combinações fixas de medicamentos (como IECA/BRA associados a bloqueadores dos canais de cálcio ou diuréticos) para garantir um controle estável durante as 24 horas. Além disso, é importante tratar as causas subjacentes, como a apneia do sono ou o estresse excessivo. A eficácia do tratamento na HM só pode ser confirmada através de monitorização periódica fora do consultório, uma vez que os valores normais obtidos pelo médico na consulta continuam a ser falsos indicadores de sucesso terapêutico.

11. LACUNAS DE EVIDÊNCIA E A NECESSIDADE DE ENSAIOS CLÍNICOS

Apesar da clareza teórica sobre o risco da HM e da HAB, existe uma carência crítica de ensaios clínicos randomizados (RCTs) que comparem diretamente diferentes estratégias de tratamento nestes fenótipos específicos. A maioria das recomendações atuais das diretrizes (ESH/ESC e AHA/ACC) baseia-se em estudos observacionais e análises de subgrupos de grandes ensaios.

Ainda não se sabe, com precisão estatística, se o tratamento intensivo da HAB em pacientes de baixo risco reduz efetivamente a mortalidade a longo prazo. Da mesma forma, faltam dados sobre as metas de pressão arterial mais adequadas para a HM em populações jovens. O futuro da investigação nesta área depende da realização de estudos que utilizem a MAPA como critério de inclusão e desfecho primário, permitindo que validar o que a lógica hemodinâmica já sugere.

A INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL NA CLASSIFICAÇÃO DE FENÓTIPOS

Algoritmos de Inteligência Artificial começaram a ser utilizados para prever quais pacientes têm maior probabilidade de apresentar HM ou HAB com base em dados de prontuário eletrônico e perfis genômicos. Esta fenotipagem digital permite que o profissional solicite exames ambulatoriais de forma muito mais seletiva e econômica, identificando a máscara tensional antes mesmo que ocorra a primeira lesão orgânica.

12. FLUXOGRAMA DE DECISÃO CLÍNICA PARA HAB E HM

Na Tabela 3 disponibiliza informações sobre a conduta recomendada para os diferentes fenótipos de discordância tensional:

Fenótipo	Conduta Inicial	Monitorização Sugerida	Início de Fármacos	Meta Terapêutica
HAB (Baixo Risco)	Mudanças no Estilo de Vida (MEV).	MRPA / MAPA anual.	Se surgir LOA ou risco elevado.	Consultório <140/90.
HAB (Alto Risco)	MEV + Considerar Fármacos.	MRPA a cada 6 meses.	Recomendado se houver DM ou DRC.	Consultório <130/80.
HM (Geral)	Fármacos + MEV.	MAPA a cada 6 meses.	Imediato.	MAPA 24h <130/80.
HM (Diabético)	Tratamento Agressivo.	MAPA / MRPA frequente.	Obrigatório.	MAPA 24h <125/75.
Normotensão	Prevenção Primária.	Reavaliação em 3-5 anos.	Não indicado.	Manter <130/80.

13. CONDIÇÕES COMPLEXAS

A compreensão da hipertensão do avental branco e da hipertensão mascarada marca o fim da era em que o diagnóstico da hipertensão era uma tarefa simples de consultório. Reconhecer a complexidade destas condições é aceitar que a pressão arterial é uma variável dinâmica, moldada pelo ambiente, pela biologia e pela psique do paciente. O clínico agora deve ser um especialista na interpretação das discrepâncias, utilizando a MAPA e a MRPA não como recursos tecnológicos, mas como meios necessários para a obtenção de um diagnóstico e tratamento efetivos.

A integração desses recursos na decisão clínica, protege o paciente do risco invisível da hipertensão mascarada e evita os custos e efeitos secundários do sobretratamento na hipertensão do avental branco. O objetivo da medicina cardiovascular personalizada é garantir que cada decisão terapêutica seja baseada na realidade hemodinâmica do paciente no seu dia a dia. Só assim será possível reduzir o fardo global das doenças cardiovasculares, tratando não apenas números, mas a integridade vascular de cada indivíduo.

REFERÊNCIAS

1. Kario K, Thijs L, Staessen JA. Blood Pressure Measurement and Treatment Decisions: Masked and White-Coat Hypertension. Circ Res. 2019;124(7):990-1008.
2. Pickering TG, James GD, Boddie C, Harshfield GA, Blank S, Laragh JH. How common is white coat hypertension? JAMA. 1988;259(2):225-228.
3. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018;39(33):3021-3104.
4. 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. J Am Coll Cardiol. 2018;71(19):e127-e248.
5. O'Brien E, Parati G, Stergiou G, et al. European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. J Hypertens. 2013;31(9):1731-1768.
6. Stergiou GS, Palatini P, Parati G, et al. 2021 European Society of Hypertension practice guidelines for office and out-of-office blood pressure measurement. J Hypertens. 2021;39(7):1293-1302.
7. Staessen JA, Thijs L, Fagard R, et al. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. JAMA. 1999;282(6):539-546.
8. Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA, et al. Prognostic value of ambulatory blood-pressure monitoring in a large sample of treated hypertensive patients. N Engl J Med. 2003;348(24):2407-2415.
9. Dolan E, Stanton A, Thijs L, et al. Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality: the Dublin outcome study. Hypertension. 2005;46(1):156-161.
10. Fagard RH, Cornelissen VA. Incidence of cardiovascular events in white-coat, masked and sustained hypertension versus true normotension: a meta-analysis. J Hypertens. 2007;25(11):2193-2198.
11. Hansen TW, Jeppesen J, Rasmussen S, Ibsen H, Torp-Pedersen C. Prognostic value of ambulatory blood pressure: a community-based study. Circulation. 2005;111(5):590-595.
12. Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, et al. Short- and long-term incidence of stroke in white-coat hypertension. Hypertension. 2005;45(2):203-208.
13. Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, Grassi G, Sega R. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home, and ambulatory blood pressure. Hypertension. 2006;47(5):846-853.

14. Pierdomenico SD, Cuccurullo F. Prognostic value of white-coat and masked hypertension diagnosed by ambulatory monitoring in initially untreated subjects: an updated meta-analysis. Am J Hypertens. 2011;24(1):52-58.

15. Bobrie G, Chatellier G, Genes N, et al. Cardiovascular prognosis of "masked hypertension" detected by home blood pressure measurement in elderly treated hypertensive patients. JAMA. 2004;291(11):1342-1349.

16. Ohkubo T, Kikuya M, Metoki H, et al. Prognosis of "masked" hypertension and "white-coat" hypertension detected by 24-h ambulatory blood pressure monitoring 10-year follow-up from the Ohasama study. J Hypertens. 2005;23(8):1495-1502.

17. Stergiou GS, Salgami EV, Tzamourani DS, Roussias LG. Masked hypertension assessed by self-home blood pressure monitoring: are simple indices as accurate as ambulatory monitoring? Am J Hypertens. 2007;20(3):277-282.

18. Sega R, Tadiotto G, Ferrario G, et al. Prevalence and prognostic value of white-coat and masked hypertension in the general population. Hypertension. 2001;37(2):226-231.

19. Kario K, Ishikawa J, Eguchi K, et al. Sleep apnea and heart failure as determinants of masked hypertension. Hypertension. 2005;45(3):370-376.

20. Franklin SS, Thijs L, Li Y, et al. Masked hypertension in untreated and treated patients with diabetes mellitus: the IDACO study. J Hypertens. 2013;31(2):321-329.

21. Wang JG, Li Y, Staessen JA. Does the treatment of white-coat hypertension improve outcome? Curr Hypertens Rep. 2007;9(5):372-378.

22. Grassi G, Seravalle G, Trevano FQ, et al. Neurogenic abnormalities in masked hypertension. Hypertension. 2007;50(3):537-542.

23. Parati G, Stergiou GS, Bilo G. White-coat hypertension: to treat or not to treat? Eur Heart J. 2014;35(26):1709-1711.

24. Cohen JB, Lotito MJ, Trivedi UK, Denker MG, Cohen DL, Townsend RR. Cardiovascular Events and Mortality in White Coat Hypertension: A Systematic Review and Meta-analysis. Ann Intern Med. 2019;170(12):853-862.

25. Gorostidi M, Banegas JR, de la Sierra A, Vinyoles E, Segura J, Ruilope LM. Ambulatory blood pressure monitoring in clinical practice: the Spanish Registry. J Hypertens. 2016;34(11):2131-2135.

26. Banegas JR, Ruilope LM, de la Sierra A, et al. Relationship between Clinic and Ambulatory Blood-Pressure Measurements and Mortality. N Engl J Med. 2018;378(16):1479-1490.

27. Asayama K, Thijs L, Brguljan-Hitij J, et al. Risk of cardiovascular mortality in relation to office and ambulatory blood pressure: the International Database

on Ambulatory blood pressure monitoring in relation to Cardiovascular Outcomes (IDACO). Hypertension. 2014;63(1):32-37.

28. Kikuya M, Ohkubo T, Asayama K, et al. Ambulatory blood pressure and 10-year risk of cardiovascular and noncardiovascular mortality: the Ohasama study. Hypertension. 2005;45(2):240-245.
29. Thijs L, Staessen JA, Celis H, et al. The prognostic value of isolated systolic hypertension on ambulatory blood pressure monitoring. Hypertension. 1999;34(4 Pt 1):549-555.
30. Mallamaci F, Zoccali C. Masked hypertension: a common and often undetected condition in chronic kidney disease. Nat Rev Nephrol. 2017;13(10):601-602.
31. Agarwal R, Andersen MJ. Prognostic importance of clinic and home blood pressure recordings in patients with chronic kidney disease. Kidney Int. 2006;69(2):406-411.
32. Minutolo R, Agarwal R, Borrelli S, et al. Prognostic role of ambulatory blood pressure monitoring in patients with non-dialysis chronic kidney disease. Arch Intern Med. 2011;171(12):1090-1098.
33. Cohen DL, Townsend RR. Is masked hypertension a problem in patients with chronic kidney disease? Curr Opin Nephrol Hypertens. 2008;17(6):589-594.
34. Phillips RA, Schwartz GL, Sheps SG, et al. White-coat hypertension: a clinical review. J Hypertens. 2002;20(10):1913-1924.
35. Stergiou GS, Asayama K, Thijs L, et al. Prognosis of white-coat and masked hypertension: International Database of HOme blood pressure in relation to Cardiovascular Outcome (IDHOMO). Hypertension. 2014;63(4):675-682.
36. Niiranen TJ, Maki J, Puukka P, Karanko H, Jula AM. Office, home, and ambulatory blood pressure as predictors of cardiovascular risk. Hypertension. 2014;64(2):281-286.
37. Pickering TG. The white coat effect. Muscle Nerve. 1991;14(12):1257-1258.
38. Parati G. Masked hypertension: How to define it and how to manage it. J Am Soc Hypertens. 2008;2(4):226-231.
39. Verdecchia P, Angeli F. Masked hypertension: evaluation, prognosis, and treatment. Am J Hypertens. 2010;23(9):941-948.
40. Kario K, Hoshide S, de la Sierra A, et al. White-coat and masked hypertension in Asia: the HOPE Asia Network. J Clin Hypertens (Greenwich). 2015;17(11):862-867.
41. Staessen JA, Thijs L, Ohkubo T, et al. Thirty years of research on the International Database on Ambulatory blood pressure monitoring in relation to Cardiovascular Outcomes (IDACO). Hypertension. 2012;60(2):234-240.

42. Lurbe E, Thijs L, Redon J, et al. Dipping pattern of blood pressure in children and adolescents. Hypertension. 2006;47(3):362-368.

43. Yano Y, Kario K. Nocturnal blood pressure and cardiovascular disease: a review of recent evidence and future perspectives. Hypertens Res. 2012;35(3):235-244.

44. Hoshide S, Yano Y, Kanegae H, Kario K. Effect of lowering home blood pressure on subclinical cardiovascular disease in masked uncontrolled hypertension. J Am Coll Cardiol. 2018;71(25):2858-2859.

45. Julius S, Nesbitt SD, Egan BM, et al. Feasibility of treating prehypertension with candesartan: the Trial of Preventing Hypertension (TROPHY) study. Am J Hypertens. 2004;17(5 Pt 1):423-428.

46. Cuspidi C, Rescaldani M, Tadic M, Sala C, Grassi G. White-coat hypertension, as defined by ambulatory blood pressure monitoring, and subclinical cardiac organ damage: a meta-analysis. J Hypertens. 2015;33(1):24-32.

47. Grassi G, Bombelli M, Seravalle G, Dell'Oro R, Quarti-Trevano F. Role of the sympathetic nervous system in the pathophysiology and clinical course of hypertension. Curr Hypertens Rep. 2011;13(4):304-310.

48. Pierdomenico SD, Lapenna D, Bucci A, et al. Cardiovascular outcome in white-coat hypertension: role of ventricular hypertrophy. Am J Hypertens. 2002;15(3):263-267.

49. Redon J, Campos C, Narciso ML, Rodicio JL, Pascual JM, Ruilope LM. Prognostic value of microalbuminuria in essential hypertension. J Hypertens. 1994;12(12):1423-1428.

50. Palatini P, Mormino P, Santonastaso M, et al. Target-organ damage in stage I hypertensive subjects with white coat and sustained hypertension: results from the HARVEST study. Hypertension. 1998;31(1):57-63.

51. James GD, Pickering TG, Arthur LS, Laragh JH. The reproducibility of average ambulatory, home, and clinic pressures. Hypertension. 1988;11(6 Pt 1):545-549.

52. Staessen JA, Den Hond E, Celis H, et al. Antihypertensive treatment based on conventional or ambulatory blood pressure measurement. A randomized controlled trial. JAMA. 1997;278(13):1065-1072.

53. Verdecchia P, Schillaci G, Reboldi G, et al. Different prognostic value of white-coat and masked hypertension of cardiovascular events. Am J Hypertens. 2005;18(3):307-313.

54. Angeli F, Verdecchia P, Gattobigio R, et al. White-coat hypertension in adults: what's new? Am J Hypertens. 2005;18(3):328-333.

55. Kario K. Diagnosis and management of masked hypertension. Drugs. 2007;67(7):1011-1025.

56. Parati G, Pickering TG. Home blood-pressure monitoring: US and European consensus. Lancet. 2009;373(9667):876-878.

57. Verdecchia P, Angeli F, Cavallini C. Ambulatory blood pressure for cardiovascular risk stratification. Circulation. 2007;115(16):2091-2093.

58. Sharman JE, Tan I, Stergiou GS, et al. Automated home blood pressure monitoring: a review of the evidence. J Hypertens. 2022;40(6):1061-1071.

59. Kario K. Smart health care for hypertension: a new era of digital medicine. Hypertension. 2020;75(2):271-278.

60. Pierdomenico SD, Cuccurullo F. Prognostic value of white-coat and masked hypertension. Lancet. 2003;362(9395):1584-1585.

61. Vinyoles E, Banegas JR, de la Sierra A, et al. Prevalence of Masked Hypertension and Its Determinants in a Primary Care Setting. Am J Hypertens. 2016;29(8):949-954.

62. Peacock J, Diaz KM, Viera AJ, Schwartz JE, Shimbo D. Masked Hypertension: The "Silent" Killer. Curr Hypertens Rep. 2014;16(10):466.

63. Lurbe E, Redon J, Kesani A, et al. White coat hypertension in children and adolescents. J Hypertens. 2005;23(4):761-767.

64. Mancia G, Sega R, Milesi C, Cesana G, Zanchetti A. Blood-pressure control in the hypertensive population. Lancet. 1997;349(9050):454-457.

65. Wing LM, Brown MA, Beilin LJ, et al. Reverse white-coat hypertension in the elderly. Clin Exp Hypertens. 1996;18(5):653-661.

66. Ihm SH, Kario K. Masked Hypertension: A Review. Korean Circ J. 2019;49(9):773-784.

67. Stergiou GS, Bliznakov P. Home blood pressure monitoring: the new era. J Hypertens. 2020;38(11):2100-2103.

68. Kario K. Management of hypertension in the digital era. Nat Rev Nephrol. 2022;18(5):273-284.

69. Parati G, Stergiou GS, Bilo G, et al. Home blood pressure monitoring: methodology, clinical relevance and practical application. J Am Coll Cardiol. 2011;58(3):217-227.

70. Shimbo D, Abdalla M, Falzon L, Townsend RR, Muntner P. Role of Ambulatory and Home Blood Pressure Monitoring in Clinical Practice: A Narrative Review. Ann Intern Med. 2015;163(9):691-700.

CAPÍTULO 55

ARTIGO DE REVISÃO

INSUFICIÊNCIA CARDÍACA COM FRAÇÃO DE EJEÇÃO PRESERVADA EM PACIENTES ONCOLÓGICOS: DIAGNÓSTICO E PROGNÓSTICO

Autor Principal
Claudina Mendes Horevicht

Coautores
Ana Paula Ruthes
Guilherme Leão da Silva
Pedro de Souza Brito Neto
Carolina Casé Cardoso Matias Fontes
Fabiano Argeu de Morais Junior
Max Steinert

Resumo A insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp) consolidou-se como uma entidade clínica complexa no cenário da onco-cardiologia, representando uma intersecção crítica onde a biologia tumoral e as terapias antineoplásicas contribuem para a disfunção miocárdica. Historicamente estimulada pela insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFEr), a ICFEp em pacientes oncológicos e sobreviventes apresenta-se como um desafio diagnóstico silencioso, frequentemente mascarado pelos sintomas sistêmicos do câncer. Esta condição é caracterizada por uma rigidez ventricular progressiva e elevação das pressões de enchimento, resultando em uma mortalidade cardiovascular significativamente elevada, que pode atingir índices até 12,6 vezes superiores aos de pacientes sem cardiopatia. A gênese da ICFEp neste contexto é multifatorial, envolvendo uma "hipótese de solo comum" de inflamação e estresse oxidativo, além da agressão iatrogênica direta de quimioterápicos, terapias-alvo e radioterapia. O manejo exige uma transição de modelos reativos para estratégias de monitoramento hemodinâmico proativo, utilizando biomarcadores e técnicas avançadas de imagem funcional, visando a preservação da reserva cardiovascular e a otimização da sobrevida a longo prazo.

Palavras-chave: Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada; Câncer; Cardiotoxicidade; Quimioterapia; Radioterapia.

1. EPIDEMIOLOGIA E SUBDIAGNÓSTICO NA ONCO-CARDIOLOGIA

A insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp) é hoje reconhecida como a forma predominante de insuficiência cardíaca (IC) em diversas coortes de pacientes oncológicos, superando em prevalência a clássica falência sistólica (ICFEr). O "porquê" desse fenômeno reside na mudança do perfil do paciente com câncer: o aumento da sobrevida, graças aos avanços

terapêuticos, expõe os indivíduos ao envelhecimento biológico acelerado e ao acúmulo de danos cardiovasculares insidiosos.

1.1. Incidência oculta e variabilidade por fenótipo de câncer

O "como" a epidemiologia da ICFEp se manifesta revela uma variação substancial baseada no tipo de tumor e no regime de tratamento. Dados de registros contemporâneos, como o CARDIOTOX, sugerem que a incidência de ICFEp durante a terapia ativa gira em torno de 1,2%, mas esses números saltam para faixas entre 6,7% e 14,6% em estudos populacionais de longo prazo.

A prevalência é particularmente alarmante em sobreviventes de câncer de mama e neoplasias hematológicas. Nestes casos, a ICFEp atinge cerca de 6,68% das pacientes em um seguimento de 7 anos, um índice significativamente maior que os 3,96% registrados para a ICFEr no mesmo período. Essa disparidade sugere que o miocárdio, ao ser agredido por terapias como antraciclinas ou radioterapia torácica, tende a desenvolver uma via de remodelamento fibrótico e rigidez diastólica de forma mais frequente do que a dilatação e perda de contratilidade macroscópica.

1.2. O impacto prognóstico e a mortalidade cardiovascular

O ônus da ICFEp para o paciente oncológico é severo. A presença desta síndrome confere um risco de mortalidade cardiovascular até 12 vezes maior em comparação a pacientes sem IC. A razão dessa letalidade reside na redução drástica da reserva funcional. Pacientes com ICFEp possuem uma capacidade limitada de resposta a estressores hemodinâmicos, como cirurgias, infecções ou novos ciclos de tratamento antineoplásico, o que precipita episódios de descompensação aguda e morte súbita.

2. INTERAÇÃO ENTRE FATORES DE RISCO E TUMORIGÊNESE

O câncer e a ICFEp não são condições isoladas, mas compartilham condições fisiopatológicas em comum. Esta intersecção é alimentada por fatores de risco que predispõem o indivíduo a ambas as patologias de forma simultânea e sinérgica.

2.1. Mecanismos inflamatórios e estresse oxidativo

O motivo de como essa conexão ocorre envolve um estado de inflamação crônica sistêmica de baixa intensidade. O tecido tumoral secreta citocinas pró-inflamatórias (como TNF-α e IL-6) que não apenas auxiliam na evasão imunológica do câncer, mas também promovem a disfunção do endotélio microvascular coronariano. Essa disfunção endotelial reduz a biodisponibilidade de óxido nítrico e ativa vias de sinalização que levam à hipertrofia dos cardiomiócitos e à deposição excessiva de colágeno no interstício miocárdico, culminando na rigidez característica da ICFEp. A Tabela 1 detalha como os principais fatores de risco atuam de forma ambivalente no desenvolvimento do câncer e da ICFEp:

Tabela 1: Comparação de fatores de risco e mecanismos compartilhados

Fator de Risco	Mecanismo no Câncer	Mecanismo na ICFEp	Impacto Clínico na Onco-Cardiologia
Idade Avançada	Acúmulo de mutações genéticas e senescência celular.	Senescência cardiovascular e rigidez arterial sistêmica.	Principal preditor de ICFEp em sobreviventes idosos.
Obesidade	Estado pró-inflamatório (adipocinas) e resistência insulínica.	Inflamação microvascular e aumento das pressões de enchimento.	Fenótipo de ICFEp metabólica, comum em câncer de mama/endométrio.
Diabetes Mellitus	Via da insulina/IGF-1 promovendo proliferação celular.	Glicação avançada (AGEs) e fibrose miocárdica.	Agrava a disfunção diastólica e reduz a reserva funcional.
Hipertensão	Estresse mecânico e vias de sinalização de crescimento.	Hipertrofia de VE e aumento da pós-carga.	Fator precipitante comum em pacientes sob uso de inibidores de VEGF.
Tabagismo	Mutagênese direta via agentes carcinogênicos.	Estresse oxidativo e disfunção endotelial severa.	Aumenta o risco de ICFEp em 1,65 vezes em sobreviventes.

3. VULNERABILIDADE PERIOPERATÓRIA E ICFEp PRÉ-EXISTENTE

Um ponto crítico na jornada do paciente oncológico é o diagnóstico de ICFEp pré-existente no momento da cirurgia oncológica de grande porte.

3.1. O risco hemodinâmico e complicações cirúrgicas

A ICFEp é um fator de risco independente de mortalidade em cirurgias cardiotorácicas e não cardíacas. O motivo corresponde à incapacidade do ventrículo rígido em adaptar o débito cardíaco às mudanças abruptas de volume sanguíneo e à resposta inflamatória cirúrgica. Ao contrário do coração saudável, que utiliza o mecanismo de Frank-Starling para acomodar fluidos, o coração com ICFEp responde a pequenos aumentos de volume com elevações desproporcionais na pressão capilar pulmonar, resultando em edema pulmonar agudo e insuficiência respiratória pós-operatória.

3.2. Estratificação de risco e a fração de ejeção

O fato de o diagnóstico ser frequentemente negligenciado no pré-operatório deve-se à confiança exclusiva na fração de ejeção (FEVE). Como a FEVE está normal na ICFEp, o anestesista e o cirurgião podem subestimar o risco cardiovascular, classificando o paciente em uma categoria de risco menor do que a real. A utilização de biomarcadores (peptídeos natriuréticos) e a avaliação da função diastólica são, portanto, essenciais para uma estratificação de risco fidedigna em candidatos a ressecções tumorais complexas.

4. ANTRACICLINAS

As antraciclinas, como a doxorrubicina, são historicamente conhecidas pela indução de insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFEr). No entanto, a análise dos danos celulares revela que o comprometimento diastólico frequentemente precede a queda da fração de ejeção.

4.1. Estresse oxidativo e dano mitocondrial

A razão da indução de ICFEp pelas antraciclinas envolve a formação de complexos com o ferro intracelular, gerando espécies reativas de oxigênio (EROs). Estas EROs agridem as mitocôndrias dos cardiomiócitos, levando à depleção de ATP. Sem energia suficiente para a recaptação de cálcio pelo retículo sarcoplasmático durante a diástole (via bomba SERCA2a), o miocárdio não consegue relaxar plenamente, o que aumenta a rigidez ventricular.

4.2. Alterações na proteína titina e fibrose intersticial

A cronicidade desse dano consiste na modificação da titina, uma proteína "mola" responsável pela elasticidade do sarcômero. A agressão oxidativa altera o estado de fosforilação da titina, tornando-a mais rígida. Paralelamente, a ativação de fibroblastos em resposta ao dano celular resulta na deposição de colágeno tipo I e III no interstício, transformando a arquitetura miocárdica e consolidando o fenótipo de ICFEp em sobreviventes de longo prazo.

5. INIBIDORES DE PROTEASSOMA

Os inibidores de proteassoma (IPs), como o carfilzomibe e o bortezomibe, revolucionaram o tratamento do mieloma múltiplo, mas emergiram como potentes indutores de ICFEp aguda e subaguda.

5.1. Acúmulo de proteínas mal dobradas e agregotoxicidade

A forma como os IPs agride o coração baseia-se na inibição do sistema ubiquitina-proteassoma (UPS), responsável por degradar proteínas danificadas. No cardiomiócito, a falha do UPS leva ao acúmulo de agregados proteicos citotóxicos. Este acúmulo gera estresse no retículo endoplasmático e autofagia prejudicada, resultando em disfunção diastólica imediata.

5.2. Disfunção endotelial e hipertensão aguda

Particularmente tóxico (incidência de até 14,6% de eventos cardíacos), o carfilzomibe tem capacidade de induzir disfunção endotelial sistêmica severa e inibir a produção de óxido nítrico vascular. Isso provoca picos hipertensivos agudos que elevam bruscamente a pós-carga. Em um ventrículo sob estresse proteotóxico, esse aumento de pressão precipita a falência diastólica e o edema pulmonar repentino.

6. INIBIDORES DE VEGF E O EIXO VASCULAR-CARDÍACO

Terapias-alvo que bloqueiam o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), como o sunitinibe e o bevacizumabe, induzem a ICFEp através de um mecanismo predominantemente vascular.

6.1. Rarefação capilar e aumento da pós-carga

A rarefação de capilares e arteríolas periféricas resulta em bloqueio do VEGF, que impede a manutenção da rede microvascular, aumentando a resistência vascular sistêmica. O motivo desse processo resultar em ICFEp é que a hipertensão arterial induzida pelos medicamentos é frequentemente persistente e de difícil controle.

6.2. Remodelamento concêntrico do ventrículo esquerdo

A sobrecarga de pressão crônica estimula a hipertrofia concêntrica do ventrículo esquerdo (HVE). Diferente da hipertrofia fisiológica do atleta, esta HVE é acompanhada por disfunção microvascular coronariana e redução da reserva de fluxo, impedindo o relaxamento ventricular eficiente durante o esforço e gerando os sintomas clássicos de dispneia e fadiga.

7. RADIOTERAPIA TORÁCICA E A DOENÇA CARDÍACA ACTÍNICA

A radioterapia para câncer de mama, linfomas e câncer de pulmão pode induzir ICFEp décadas após a exposição, um fenômeno conhecido como Doença Cardíaca Induzida por Radiação.

7.1. Microvasculopatia e fibrose difusa

O fato de a radiação causar dano miocárdico envolve a indução de senescência endotelial e ativação crônica de miofibroblastos. Os fótons de alta energia causam quebras no DNA das células endoteliais, resultando em inflamação perivascular. Esse processo resulta em ICFEp, pois a fibrose resultante não é apenas cicatricial, mas difusa e intersticial, infiltrando todo o miocárdio e tornando o coração "blindado" e incapaz de se expandir durante o enchimento diastólico.

8. CLASSES DE TERAPIAS ANTINEOPLÁSICAS E MECANISMOS DE INDUÇÃO DE ICFEp

A Tabela 2 organiza a complexidade das agressões iatrogênicas e suas respectivas manifestações fenotípicas:

Tabela 2: Complexidade e manifestações fenotípicas das agressões iatrogênicas

Classe Farmacológica	**Exemplos Comuns**	**Mecanismo Primário de Dano**	**Manifestação na ICFEp**
Antraciclinas	Doxorrubicina, Epirrubicina	Estresse oxidativo e rigidez da proteína Titina.	Disfunção diastólica precoce e fibrose intersticial tardia.
Inibidores de Proteassoma	Carfilzomibe, Bortezomibe	Inibição do UPS, agregotoxicidade e hipertensão aguda.	Edema pulmonar agudo com FEVE normal; falha de relaxamento.
Inibidores de VEGF	Sunitinibe, Bevacizumabe	Hipertensão arterial severa e rarefação microvascular.	Hipertrofia concêntrica de VE e aumento da rigidez vascular.
Anticorpos Anti-HER2	Trastuzumabe, Pertuzumabe	Disrupção da sinalização de reparo NRG-1/ErbB.	Redução da reserva miocárdica (frequentemente reversível).
Inibidores de Checkpoint (ICIs)	Pembrolizumabe, Nivolumabe	Miocardite imunomediada e inflamação sistêmica.	Rigidez inflamatória

Classe Farmacológica	**Exemplos Comuns**	**Mecanismo Primário de Dano**	**Manifestação na ICFEp**
			aguda e possíveis arritmias atriais.
Radioterapia	Radiação mediastinal/ torácica	Microvasculopatia e ativação de miofibroblastos.	Fibrose miocárdica difusa e pericardite constritiva associada.
Terapias Hormonais	Inibidores de Aromatase, ADT	Alterações metabólicas e perda do efeito protetor do estrogênio.	Estresse oxidativo vascular e aumento da rigidez arterial.

9. O DESAFIO DO DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL: A SOBREPOSIÇÃO DE SINTOMAS EM ONCOLOGIA

O diagnóstico da insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp) no paciente oncológico é frequentemente descrito como um "desafio dentro de um desafio". Essa complexidade é resultado da natureza inespecífica dos sintomas cardinais da insuficiência cardíaca (IC) — dispneia, fadiga e intolerância ao exercício — que são virtualmente onipresentes no curso clínico de uma neoplasia maligna ou como efeitos colaterais de tratamentos agressivos.

9.1. Fadiga relacionada ao câncer versus congestão cardíaca

Essa sobreposição se manifesta através de múltiplos mecanismos não cardíacos. Pacientes sob quimioterapia frequentemente desenvolvem anemia severa, que reduz a capacidade de transporte de oxigênio, resultando em dispneia aos esforços. Paralelamente, a sarcopenia oncológica (perda de massa muscular) e o descondicionamento físico decorrente de longos períodos de imobilização reduzem o limiar anaeróbico, mimetizando a fadiga da IC. Consequentemente, a ICFEp é muitas vezes ignorada, sendo os sintomas erroneamente atribuídos apenas à "fadiga relacionada com o câncer", o que atrasa a intervenção cardiovascular necessária e agrava o prognóstico.

10. BIOMARCADORES EM ONCO-CARDIOLOGIA: INTERPRETAÇÃO E LIMITAÇÕES DOS PEPTÍDEOS NATRIURÉTICOS

Os peptídeos natriuréticos (BNP e NT-proBNP) são os pilares laboratoriais para o diagnóstico de IC, mas a sua aplicação no contexto oncológico exige um discernimento técnico apurado. Sua utilidade reside no seu elevado valor preditivo negativo. Se os níveis estiverem baixos, a ICFEp é improvável. Porém, níveis elevados no paciente com câncer nem sempre confirmam a falência cardíaca estrutural.

10.1. Interferência da inflamação e estado metabólico

A interpretação pode ser confundida de acordo com o estado inflamatório sistêmico induzido pelo tumor. Células inflamatórias e citocinas podem estimular a libertação de peptídeos natriuréticos independentemente do estresse de parede ventricular. Além disso, muitos pacientes oncológicos com ICFEp apresentam o fenótipo de obesidade, o qual, paradoxalmente, pode levar a níveis de NT-proBNP falsamente baixos devido ao aumento do *clearance* pelos adipócitos. Portanto, o diagnóstico não deve se apoiar apenas nos biomarcadores, mas sim em uma integração com a probabilidade clínica pré-teste e dados de imagem.

11. FRONTEIRAS DA IMAGEM MULTIMODAL: ALÉM DA FRAÇÃO DE EJEÇÃO

A insuficiência da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) como referência única na onco-cardiologia é um dos pontos centrais desta análise. O motivo é claro: a FEVE é uma medida de volume sistólico macroscópico que permanece normal na ICFEp, mesmo quando o miocárdio já apresenta alterações estruturais graves.

11.1. Ecocardiografia funcional e *strain* longitudinal global (GLS)

A detecção precoce envolve a técnica de *speckle tracking* para medir o GLS. O GLS avalia a deformação intrínseca das fibras miocárdicas longitudinais, que são as primeiras a sofrer danos por fibrose ou toxicidade. Uma redução no GLS, mesmo com FEVE normal, indica uma disfunção sistólica subclínica que frequentemente coexiste com a ICFEp. A avaliação da função diastólica através da relação E/e' e do volume do átrio esquerdo é essencial. O átrio esquerdo aumentado é um marcador crônico de pressões de enchimento elevadas.

11.2. Ressonância magnética cardiovascular (RMC) e mapeamento T1/T2

A RMC é referência para a caracterização tecidual do miocárdio. Através do mapeamento T1 e do cálculo do volume extracelular (ECV), é possível quantificar a fibrose miocárdica difusa induzida por antraciclinas ou radioterapia de forma não invasiva. O mapeamento T2 permite identificar edema miocárdico agudo, essencial para distinguir uma miocardite induzida por inibidores de *checkpoint* de uma ICFEp crônica.

12. TESTE DE EXERCÍCIO CARDIOPULMONAR (TECP): AVALIAÇÃO DINÂMICA DA RESERVA

Muitos pacientes com ICFEp apresentam parâmetros normais em repouso, manifestando a disfunção apenas quando a demanda metabólica aumenta. O TECP, nesse caso, é uma ferramenta relevante, pois é capaz de avaliar a interação entre o coração, os pulmões e os músculos esqueléticos durante o esforço.

12.1. VO2 pico e eficiência ventilatória (VE/VCO2 *slope*)

O teste diferencia as causas de dispneia por meio da análise do consumo de oxigénio (VO2). Sobreviventes de câncer com ICFEp exibem um VO2 pico reduzido e um aumento na inclinação VE/VCO2, refletindo ineficiência ventilatória e pressões pulmonares elevadas. O teste permite separar com precisão o descondicionamento muscular da falência cardíaca hemodinâmica, orientando de forma segura os programas de reabilitação.

13. ALGORITMOS DIAGNÓSTICOS E PARÂMETROS DE IMAGEM NA ICFEp ONCOLÓGICA

A Tabela 3 aborda os critérios essenciais para a investigação diagnóstica rigorosa nesta população:

Tabela 3: Critérios para a investigação diagnóstica na ICEp oncológica

Ferramenta Diagnóstica	**Parâmetro Chave**	**Interpretação no Contexto Oncológico**	**Mecanismo de Falha Diagnóstica Comum**
Biomarcadores	NT-proBNP / BNP	Níveis elevados sugerem aumento de pressão atrial/ventricular.	Falsos positivos por inflamação tumoral; falsos negativos por obesidade.
Ecocardiografia	Relação E/e' > 9	Indica pressões de enchimento do ventrículo esquerdo elevadas.	Pode ser normal em repouso e alterar-se apenas no esforço.
Ecocardiografia	*Strain* Longitudinal (GLS)	Redução (< 18%) indica dano	Ignorado em avaliações

Ferramenta Diagnóstica	Parâmetro Chave	Interpretação no Contexto Oncológico	Mecanismo de Falha Diagnóstica Comum
		miocárdico subclínico.	focadas apenas na FEVE.
Ecocardiografia	Volume Átrio Esquerdo	Marcador de sobrecarga pressórica crónica.	Pode estar aumentado em atletas ou por fibrilação atrial isolada.
Ressonância (RMC)	Realce Tardio (LGE)	Identifica fibrose cicatricial (ex: pós-infarto ou radioterapia).	Não detecta fibrose difusa; exige mapeamento T1/ECV.
Teste de Esforço	VO2 Pico / Reserva de Enchimento	Avalia a capacidade funcional máxima e resposta hemodinâmica.	Subutilizado devido à logística e custo; essencial para prognóstico.

14. TERAPIA FARMACOLÓGICA NA ICFEp ONCOLÓGICA: EVIDÊNCIAS E DESAFIOS

O tratamento da insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp) em pacientes oncológicos exige uma abordagem que equilibre a proteção cardiovascular com a continuidade do tratamento antineoplásico. O manejo é complexo devido à escassez de dados específicos para esta população, uma vez que pacientes com câncer são historicamente excluídos dos grandes ensaios clínicos de insuficiência cardíaca.

14.1. Inibidores de SGLT2

Os inibidores de SGLT2 (como a empagliflozina e a dapagliflozina) revolucionaram o tratamento da ICFEp, devido a mecanismos pleiotrópicos. Além da natriurese e diurese osmótica que reduzem a pré-carga e a pressão capilar pulmonar, esses medicamentos promovem uma mudança metabólica no cardiomiócito, favorecendo o consumo de corpos cetônicos (3-hidroxibutirato), que é uma fonte de energia mais eficiente em termos de oxigênio para o coração estressado. No paciente oncológico, o uso de SGLT2i é particularmente vantajoso, pois não induz

a fadiga profunda frequentemente associada aos betabloqueadores, permitindo a manutenção da qualidade de vida durante a quimioterapia.

14.2. O papel dos ARNI e antagonistas de mineralocorticoides (MRAs)

A utilização de inibidores da neprilisina e receptores de angiotensina (ARNI) e de MRAs (como a espironolactona) corresponde à necessidade de modular a fibrose intersticial, por meio da inibição das vias da aldosterona e do aumento dos peptídeos natriuréticos endógenos, que promovem o relaxamento miocárdico e reduzem a rigidez ventricular. Porém, em pacientes oncológicos sob regimes nefrotóxicos (como a cisplatina), o uso de MRAs exige monitorização rigorosa da função renal e do potássio sérico para evitar complicações eletrolíticas graves.

15. GESTÃO MULTIDISCIPLINAR DAS COMORBIDADES METABÓLICAS

A ICFEp é frequentemente descrita como uma síndrome sistêmica de inflamação microvascular, onde as comorbidades desempenham um papel etiológico primário.

15.1. Hipertensão Arterial e a toxicidade dos inibidores de VEGF

O controle pressórico rigoroso é o determinante mais importante para estabilizar a função diastólica. A hipertensão, nesse caso, impõe uma pós-carga persistente que acelera a hipertrofia e a fibrose. Em pacientes que utilizam inibidores de VEGF, causadores de hipertensão aguda, o uso de vasodilatadores de primeira linha (como IECA ou bloqueadores de canais de cálcio di-hidropiridínicos) é essencial para prevenir crises de insuficiência cardíaca descompensada.

15.2. Obesidade, diabetes e o fenótipo inflamatório

A obesidade central no paciente oncológico (especialmente após tratamentos hormonais para câncer de mama ou próstata) atua como um órgão endócrino pró-inflamatório. A gordura visceral agride o coração por meio da secreção de adipocinas, que infiltram o epicárdio, gerando inflamação local e fibrose. O manejo envolve o controle glicêmico e, em sobreviventes estáveis, estratégias de perda de peso que preservem a massa muscular, evitando o agravamento da sarcopenia oncológica.

16. REABILITAÇÃO CARDIOVASCULAR E EXERCÍCIO FÍSICO

A intolerância ao exercício é o sintoma mais debilitante para o sobrevivente de câncer com ICFEp. O motivo dessa limitação é multifatorial: a rigidez miocárdica impede o aumento do volume sistólico durante o esforço, enquanto a toxicidade muscular periférica prejudica a extração de oxigênio.

16.1. O impacto da gordura intramuscular e sarcopenia

Sobreviventes de câncer com exposição prévia a antraciclinas apresentam uma característica única: o aumento da gordura intermuscular esquelética, que está

diretamente associado à menor capacidade de exercício e consumo de oxigênio (VO2 pico). O condicionamento aeróbico e de resistência, que promovem a angiogênese muscular, melhoram a sensibilidade à insulina e aumentam a densidade mitocondrial, ajudando a compensar a falha cardíaca central através de uma maior eficiência periférica.

17. INTERVENÇÕES TERAPÊUTICAS E ESTRATÉGIAS DE MANEJO NA ICFEp ONCOLÓGICA

A Tabela 4 resumo as recomendações atuais para o manejo integrado, baseadas em níveis de evidência adaptados para o cenário oncológico.

Tabela 4: Recomendações atuais para o manejo integrado da ICFEp e do câncer

Categoria de Intervenção	**Fármaco / Ação**	**Nível de Evidência (Adaptado)**	**Objetivo Clínico e Mecanismo**
Terapia de Primeira Linha	**Inibidores de SGLT2** (Empagliflozina / Dapagliflozina)	**Classe I**	Redução de pressões de enchimento e hospitalizações; melhora metabólica miocárdica.
Controle de Volume	**Diuréticos de Alça** (Furosemida)	**Classe I**	Alívio sintomático imediato da congestão pulmonar e edema periférico.
Modulação de Fibrose	**MRAs** (Espironolactona)	**Classe IIb**	Redução da fibrose intersticial e melhora da função diastólica a longo prazo.
Gestão Pressórica	**IECA / BRA / ARNI**	**Classe IIa / IIb**	Controle da pós-carga e mitigação do remodelamento concêntrico induzido por VEGF.
Intervenção de Estilo de Vida	**Treinamento Físico Supervisionado**	**Classe I**	Melhora do VO2 pico, redução da gordura intramuscular e

Categoria de Intervenção	Fármaco / Ação	Nível de Evidência (Adaptado)	Objetivo Clínico e Mecanismo
			otimização da reserva funcional.
Monitorização Ativa	**Vigilância da Função Renal e Potássio**	**Essencial**	Prevenir iatrogenia durante regimes de quimioterapia nefrotóxica associada a MRAs.

18. O VALOR PROGNÓSTICO DA ICFEp EM SOBREVIVENTES DE LONGO PRAZO

A insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp) não representa apenas uma limitação sintomática, mas um marcador determinante da sobrevida global em sobreviventes de câncer. O potencial de impacto é resultado da estreita correlação entre a reserva cardiovascular e a resiliência biológica do indivíduo.

18.1. Capacidade de exercício, VO2 pico e gordura intramuscular

A ICFEp deteriora o prognóstico, principalmente, com a redução severa da capacidade de exercício. Sobreviventes de câncer com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) preservada, especialmente aqueles com exposição prévia a regimes de antraciclinas, apresentam um consumo máximo de oxigênio (VO2 pico) significativamente inferior aos seus pares saudáveis.

Estudos de composição corporal revelam que essa limitação está associada ao acúmulo de gordura intramuscular esquelética, um subproduto do estado inflamatório crônico e da toxicidade mitocondrial. Esta redução na tolerância ao exercício é o núcleo do fenótipo da ICFEp e atua como um preditor independente de mortalidade por todas as causas. Quando um sobrevivente não consegue atingir limiares mínimos de esforço, o risco de eventos cardiovasculares fatais e de recorrência de doenças metabólicas aumenta exponencialmente.

19. ICFEp VERSUS ICFEr NO CÂNCER DE MAMA

Uma das constatações mais disruptivas da onco-cardiologia moderna é a evidência de que a ICFEp pode gerar um prognóstico pior do que a insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFEr) em contextos específicos, como o câncer de mama.

19.1. O risco de hospitalizações e mortalidade

Essa disparidade é alarmante devido a dados de coortes populacionais que mostram que sobreviventes de câncer de mama com o fenótipo de ICFEp apresentam um risco substancialmente maior de hospitalizações recorrentes relacionadas com a insuficiência cardíaca em comparação com aquelas que desenvolvem ICFEr.

Isso ocorre por causa da natureza sistêmica da ICFEp. Enquanto a ICFEr é muitas vezes uma falha mecânica focal, que pode responder de forma mais previsível à terapia farmacológica padrão, a ICFEp é impulsionada por uma série de comorbidades (obesidade, hipertensão, diabetes) que são agravadas pelos tratamentos hormonais oncológicos. Consequentemente, a mortalidade nestas pacientes é significativamente aumentada, desafiando a percepção clínica de que a manutenção da fração de ejeção normal seria um indicativo de segurança cardiovascular.

20. LACUNAS DE CONHECIMENTO E DESAFIOS PARA A INVESTIGAÇÃO FUTURA

Apesar dos avanços significativos, o manejo da ICFEp em oncologia ainda é limitado por lacunas críticas que exigem ensaios clínicos bem delineados e focados nesta população específica.

20.1. Segurança das terapias de perda de peso (GLP-1)

Uma questão central de incerteza reside na segurança e eficácia de medicamentos antiobesidade, como os agonistas do receptor de GLP-1, em pacientes com câncer ativo. Embora estes medicamentos melhorem a função diastólica e reduzam a inflamação na ICFEp metabólica, a perda de peso acelerada pode incluir uma perda significativa de massa muscular (sarcopenia). No câncer, a preservação muscular é essencial para a tolerância à quimioterapia, e a indução de perda de massa magra pode, paradoxalmente, piorar os desfechos oncológicos.

20.2. Interações farmacológicas e inclusão em ensaios clínicos

A possibilidade de interações farmacológicas desfavoráveis entre as terapias para ICFEp (como os SGLT2i e MRAs) e os novos agentes antineoplásicos (terapias-alvo e imunoterapias) permanece subestudada. É necessário, portanto, que os futuros ensaios de insuficiência cardíaca incluam pacientes com histórico de câncer, permitindo a validação de estratégias terapêuticas num cenário de multimorbidade realista.

REFERÊNCIAS

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2024;74(3):229-263.
2. Borlaug BA, Sharma K, Shah SJ, Ho JE. Heart failure with preserved ejection fraction: JACC scientific statement. J Am Coll Cardiol. 2023;81(18):1810-1834.
3. Wong J, Soh CH, Wang B, Marwick T. Long-term risk of heart failure in adult cancer survivors: A systematic review and meta-analysis. Heart. 2024;110(15):1188-1195.
4. Von Kemp B, Manderlier B, Van Den Bussche K, De Ridder M, Neyns B, Schots H, et al. Does HFpEF represent a risk factor and a marker of cardiotoxicity in patients undergoing cancer treatment? Eur Heart J. 2024;45(Suppl 1):ehae666.3161.
5. Reding KW, Cheng RK, Vasbinder A, Ray RM, Barac A, Eaton CB, et al. Lifestyle and cardiovascular risk factors associated with heart failure subtypes in postmenopausal breast cancer survivors. JACC CardioOncol. 2022;4(1):53-65.
6. Saiki H, Petersen IA, Scott CG, Bailey KR, Dunlay SM, Finley RR, et al. Risk of heart failure with preserved ejection fraction in older women after contemporary radiotherapy for breast cancer. Circulation. 2017;135(15):1388-1396.
7. Cornell RF, Ky B, Weiss BM, Dahm CN, Gupta DK, Du L, et al. Prospective study of cardiac events during proteasome inhibitor therapy for relapsed multiple myeloma. J Clin Oncol. 2019;37(22):1946-1955.
8. Herrmann J, Lenihan D, Armenian S, Barac A, Blaes A, Cardinale D, et al. Defining cardiovascular toxicities of cancer therapies: An International Cardio-Oncology Society (IC-OS) consensus statement. Eur Heart J. 2022;43(4):280-299.
9. López-Sendón J, Alvarez-Ortega C, Zamora Auñon P, Buño Soto A, Lyon AR, Farmakis D, et al. Classification, prevalence, and outcomes of anticancer therapy-induced cardiotoxicity: The CARDIOTOX registry. Eur Heart J. 2020;41(18):1720-1729.
10. Kwan ML, Cheng RK, Iribarren C, Shen H, Laurent CA, Roh JM, et al. Risk of heart failure with preserved versus reduced ejection fraction in women with breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2022;193(3):669-675.
11. Sturgeon KM, Deng L, Bluethmann SM, Zhou S, Trifiletti DM, Jiang C, et al. A population-based study of cardiovascular disease mortality risk in US cancer patients. Eur Heart J. 2019;40(47):3889-3897.

12. Armstrong GT, Joshi VM, Ness KK, Marwick TH, Zhang N, Srivastava D, et al. Comprehensive echocardiographic detection of treatment-related cardiac dysfunction in adult survivors of childhood cancer: Results from the St. Jude lifetime cohort study. J Am Coll Cardiol. 2015;65(23):2511-2522.

13. Palmer C, Mazur W, Truong VT, Nagueh SF, Fowler JA, Shelton K, et al. Prevalence of diastolic dysfunction in adult survivors of childhood cancer: A report from SJLIFE cohort. JACC CardioOncol. 2023;5(3):377-388.

14. Withaar C, Li S, Meems LMG, Silljé HHW, de Boer RA. Aging and HFpEF: Are we running out of time? J Mol Cell Cardiol. 2022;168:33-34.

15. National Cancer Institute. Age and cancer risk [Internet]. 2024. Disponível em: https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/age.

16. Dobbin SJH, Shen L, Petrie MC, Packer M, Solomon SD, McMurray JJV, et al. Characteristics and outcomes of patients with a history of cancer recruited to heart failure trials. Eur J Heart Fail. 2023;25(4):488-496.

17. Chen QF, Katsouras CS, Liu C, Shi J, Luan X, Ni C, et al. Gender-specific risks for incident cancer in patients with different heart failure phenotypes. ESC Heart Fail. 2025;12(1):497-507.

18. Ergatoudes C, Schaufelberger M, Andersson B, Pivodic A, Dahlström U, Fu M. Non-cardiac comorbidities and mortality in patients with heart failure with reduced vs. preserved ejection fraction: A study using the Swedish Heart Failure Registry. Clin Res Cardiol. 2019;108(9):1025-1033.

19. de Boer RA, Meijers WC, van der Meer P, van Veldhuisen DJ. Cancer and heart disease: Associations and relations. Eur J Heart Fail. 2019;21(12):1515-1525.

20. Lyon AR, Dent S, Stanway S, Earl H, Brezden-Masley C, Cohen-Solal A, 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 HFA of the ESC in collaboration with IC-OS. Eur J Heart Fail. 2020;22(11):1945-1960.

21. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur J Heart Fail. 2022;24(1):4-131.

22. Nguyen LS, Baudinaud P, Brusset A, Nicot F, Pechmajou L, Salem JE, et al. Heart failure with preserved ejection fraction as an independent risk factor of mortality after cardiothoracic surgery. J Thorac Cardiovasc Surg. 2018;156(1):188-193.e2.

23. Marui A, Nishiwaki N, Komiya T, Hanyu M, Tanaka S, Kimura T, et al. Comparison of 5-year outcomes after coronary artery bypass grafting in heart failure patients with versus without preserved left ventricular ejection fraction. Am J Cardiol. 2015;116(4):580-586.

24. Bohsali F, Klimpl D, Baumgartner R, Sieber F, Eid SM. Effect of heart failure with preserved ejection fraction on perioperative outcomes in patients undergoing hip fracture surgery. J Am Acad Orthop Surg. 2020;28(4):e131-e138.

25. Knuf KM, Maani CV, Cummings AK. Clinical agreement in the American Society of Anesthesiologists physical status classification. Perioper Med (Lond). 2018;7:14.

26. Halvorsen S, Mehilli J, Cassese S, Hall TS, Abdelhamid M, Barbato E, et al. 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery. Eur Heart J. 2022;43(39):3826-3924.

27. Xu-Cai YO, Brotman DJ, Phillips CO, Michota FA, Tang WH, Whinney CM, et al. Outcomes of patients with stable heart failure undergoing elective noncardiac surgery. Mayo Clin Proc. 2008;83(3):280-288.

28. Healy KO, Waksmonski CA, Altman RK, Stetson PD, Reyentovich A, Maurer MS. Perioperative outcome and long-term mortality for heart failure patients undergoing intermediate- and high-risk noncardiac surgery: Impact of left ventricular ejection fraction. Congest Heart Fail. 2010;16(2):45-49.

29. Hertzberg D, Sartipy U, Lund LH, Rydén L, Pickering JW, Holzmann MJ. Heart failure and the risk of acute kidney injury in relation to ejection fraction in patients undergoing coronary artery bypass grafting. Int J Cardiol. 2019;274:66-70.

30. Huang YY, Chen L, Wright JD. Comparison of perioperative outcomes in heart failure patients with reduced versus preserved ejection fraction after noncardiac surgery. Ann Surg. 2022;275(4):807-815.

31. Gao WD. One size does not fit all: Perioperative management of patients with heart failure with preserved ejection fraction. J Clin Anesth. 2024;94:111409.

32. Shah A, Sabharwal N, Day JR. Heart failure with preserved ejection fraction: Implications for anaesthesia. BJA Educ. 2024;24(5):155-163.

33. Nicoara A, Swaminathan M. Diastolic dysfunction, diagnostic and perioperative management in cardiac surgery. Curr Opin Anaesthesiol. 2015;28(1):60-66.

34. Chen CC, Feng TY, Wang SC, Chen TH, Chou SJ, Jan HC. SGLT-2 inhibitor induced euglycemic diabetes ketoacidosis in post laparoscopic distal pancreatectomy: A case report. Int J Surg Case Rep. 2025;128:111006.

35. Keramida K, Farmakis D, Rakisheva A, Tocchetti CG, Ameri P, Asteggiano R, et al. The right heart in patients with cancer. A scientific statement of the HFA of the ESC and the ESC Council of Cardio-Oncology. Eur J Heart Fail. 2024;26(10):2077-2093.

36. Bonaca MP, Lang NN, Chen A, Amiri-Kordestani L, Lipka L, Zwiewka M, et al. Cardiovascular safety in oncology clinical trials: JACC: CardioOncology primer. JACC CardioOncol. 2025;7(1):83-95.

37. Coats AJS, Heymans S, Farmakis D, Anker SD, Backs J, Bauersachs J, et al. Atrial disease and heart failure: The common soil hypothesis proposed by the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2022;43(9):863-867.

38. Farmakis D, Filippatos G. Cancer begets atrial fibrillation and vice versa? Eur Heart J. 2024;45(25):2214-2216.

39. Keramida K, Filippatos G, Farmakis D. Cancer treatment and atrial fibrillation: Use of pharmacovigilance databases to detect cardiotoxicity. Eur J Heart Cardiovasc Pharmacother. 2021;7(4):321-323.

40. Bloom MW, Vo JB, Rodgers JE, Ferrari AM, Nohria A, Deswal A, et al. Cardio-oncology and heart failure: A scientific statement from the Heart Failure Society of America. J Card Fail. 2025;31(4):415-455.

41. Yogeswaran V, Wadden E, Szewczyk W, Barac A, Simon MS, Eaton C, et al. A narrative review of heart failure with preserved ejection fraction in breast cancer survivors. Heart. 2023;109(16):1202-1207.

42. Haugnes HS, Wethal T, Aass N, Dahl O, Klepp O, Langberg CW, et al. Cardiovascular risk factors and morbidity in long-term survivors of testicular cancer: A 20-year follow-up study. J Clin Oncol. 2010;28(31):4649-4657.

43. Sayour NV, Paál ÁM, Ameri P, Meijers WC, Minotti G, Andreadou I, et al. Heart failure pharmacotherapy and cancer: Pathways and pre-clinical/clinical evidence. Eur Heart J. 2024;45(14):1224-1240.

44. Saavedra-Alvarez A, Pereyra KV, Toledo C, Iturriaga R, Del Rio R. Vascular dysfunction in HFpEF: Potential role in the development, maintenance, and progression of the disease. Front Cardiovasc Med. 2022;9:1070935.

45. Keramida K, Thymis J, Anastasiou M, Katogiannis K, Kotsantis I, Economopoulou P, et al. Endothelial glycocalyx integrity in oncological patients. Int J Cardiol. 2022;360:62-67.

46. Guazzi M. Pulmonary hypertension in heart failure preserved ejection fraction. Circ Heart Fail. 2014;7(2):367-377.

47. Puwanant S, Priester TC, Mookadam F, Bruce CJ, Redfield MM, Chandrasekaran K. Right ventricular function in patients with preserved and reduced ejection fraction heart failure. Eur J Echocardiogr. 2009;10(6):733-737.

48. Aschauer S, Kammerlander AA, Zotter-Tufaro C, Ristl R, Pfaffenberger S, Bachmann A, et al. The right heart in heart failure with preserved ejection

fraction: Insights from cardiac magnetic resonance imaging and invasive haemodynamics. Eur J Heart Fail. 2016;18(1):71-80.

49. Leiva O, Beaty W, Soo S, Agarwal MA, Yang EH. Cancer therapy-associated pulmonary hypertension and right ventricular dysfunction: Etiologies and prognostic implications. Rev Cardiovasc Med. 2024;25(3):87.
50. Gürdoğan M, Demir M, Yalta K, Gülertop Y. Cancer therapy-related pulmonary hypertension: A review of mechanisms and implications for clinical practice. Anatol J Cardiol. 2023;27(6):299-307.
51. Özgür Yurttaş N, Eşkazan AE. Dasatinib-induced pulmonary arterial hypertension. Br J Clin Pharmacol. 2018;84(5):835-845.
52. Ranchoux B, Günther S, Quarck R, Chaumais MC, Dorfmüller P, Antigny F, et al. Chemotherapy-induced pulmonary hypertension: Role of alkylating agents. Am J Pathol. 2015;185(2):356-371.
53. Hagenburg J, Savale L, Lechartier B, Ghigna MR, Chaumais MC, Jaïs X, et al. Pulmonary hypertension associated with busulfan. Pulm Circ. 2021;11(3):20458940211030170.
54. Schroll S, Arzt M, Sebah D, Nüchterlein M, Blumberg F, Pfeifer M. Improvement of bleomycin-induced pulmonary hypertension and pulmonary fibrosis by the endothelin receptor antagonist bosentan. Respir Physiol Neurobiol. 2010;170(1):32-36.
55. National Cancer Institute. Definition of targeted therapy NCI Dictionary of Cancer Terms [Internet]. 2024. Disponível em: https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms.
56. National Cancer Institute. List of targeted therapy drugs approved for specific types of cancer [Internet]. 2024. Disponível em: https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/targeted-therapies/approved-drug-list.
57. de Wit S, Glen C, de Boer RA, Lang NN. Mechanisms shared between cancer, heart failure, and targeted anti-cancer therapies. Cardiovasc Res. 2023;118(18):3451-3466.

CAPÍTULO 56

ARTIGO DE REVISÃO

BIOMARCADORES URINÁRIOS E FENOTIPAGEM CARDIORRENAL: PERSONALIZAÇÃO DA TERAPIA NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

Autor Principal
Marianne Brunini Buonfiglio

Coautores
Ana Raquel Braga Mourão
Thaís Arenas Dallagassa
Pedro Evilazio de Souza Junior
Carolina Azevedo Lobo
Maximiliano Ludemann

Resumo A insuficiência cardíaca (IC) representa uma das síndromes mais complexas e onerosas para os sistemas de saúde globais, exigindo estratégias de monitoramento que transcendam a avaliação hemodinâmica convencional. Diversos marcadores urinários surgem como ferramentas essenciais, pois refletem não apenas a gravidade da doença, mas também oferecem um potencial para guiar o manejo clínico em tempo real. A coleta de urina, sendo um procedimento não invasivo, de baixo custo e alta reprodutibilidade, permite registrar flutuações na composição bioquímica que são alteradas por disfunções renais subjacentes, como danos à barreira de filtração glomerular e lesões tubulares agudas. Além disso, a análise urinária é sensível à ativação neuro-hormonal (sistema renina-angiotensina-aldosterona), estados inflamatórios sistêmicos, processos de envelhecimento celular, comorbidades metabólicas e intervenções farmacológicas diretas. Exemplos práticos demonstram que o sódio urinário (UNa+) possui alta capacidade preditiva para a resposta à terapia com diuréticos de alça no cenário da IC aguda, enquanto a albuminúria se consolida como um marcador de risco robusto e um alvo terapêutico para mitigar a progressão de doenças cardiovasculares e renais na IC crônica. Apesar do embasamento científico, esses marcadores ainda permanecem subutilizados na rotina assistencial.

Palavras-chave: Insuficiência cardíaca; Marcadores urinários; Sódio; Diuréticos de alça; Doenças cardiovasculares.

1. O DESAFIO GLOBAL DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA E A CONEXÃO CARDIORRENAL

A insuficiência cardíaca (IC) se consolidou como um problema de saúde pública de magnitude crescente, impulsionado por uma transição epidemiológica que favorece o aumento de comorbidades metabólicas e vasculares, especialmente a hipertensão arterial e o diabetes mellitus. O motivo dessa expansão reside no envelhecimento populacional e na maior sobrevida de pacientes com doenças

isquêmicas, que acabam por evoluir para a falência miocárdica. Nesse contexto, a doença renal crônica (DRC) não deve ser vista como uma patologia isolada, mas como parte integrante de um mesmo espectro patológico contínuo, onde a disfunção de um órgão perpetua e acelera a deterioração do outro através de mecanismos de congestão venosa, hipoperfusão e estresse oxidativo.

Uma vez estabelecida a IC, o prognóstico do paciente torna-se severo: os riscos de hospitalização recorrente e mortalidade são significativos, com taxas de sobrevivência e perda de anos de vida que se assemelham aos enfrentados por pacientes com neoplasias malignas avançadas. Enfrentar essa crise exige um refinamento no manejo clínico, abrangendo todas as fases da doença, desde a prevenção primária em estágios iniciais até o tratamento intensivo e o monitoramento rigoroso no estágio C e D.

2. A URINA COMO "BIÓPSIA LÍQUIDA" DA DINÂMICA CARDIOVASCULAR

A obtenção de amostras de urina representa uma oportunidade única na prática clínica, pois une a facilidade de coleta ao baixo impacto financeiro, fornecendo dados que refletem o estado da função renal e a integridade do sistema cardiovascular. Enquanto o volume urinário é rotineiramente monitorado em pacientes hospitalizados por IC aguda para aferir a eficácia dos diuréticos de alça, os marcadores bioquímicos específicos da urina são negligenciados, perdendo-se informações valiosas sobre o manejo de solutos.

A incorporação desses marcadores na rotina assistencial é urgente devido ao crescente foco clínico nos desfechos renais como determinantes de sobrevida. A razão dessa necessidade reside na limitação da taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) baseada na creatinina sérica. A dependência exclusiva de alterações na TFGe pode induzir a erros diagnósticos, especialmente no início de terapias fundamentais como inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), antagonistas dos receptores de mineralocorticoides (ARM) ou inibidores do SGLT2. Nesses casos, uma queda inicial na TFG pode não representar lesão estrutural, mas sim um ajuste hemodinâmico protetor. Os marcadores urinários ajudam a diferenciar essa alteração funcional de uma lesão tubular intrínseca, aprimorando o manejo da IC ao longo da vida do paciente.

3. PANORAMA DAS DIRETRIZES E DOS MARCADORES URINÁRIOS

As diretrizes da European Society of Cardiology (ESC) de 2021 estabeleceram critérios claros para definir a "resposta diurética" no manejo da IC aguda. Monitorar essa resposta envolve mensurar a concentração de sódio na urina, com limiares entre 50–70 mEq/L em 2 horas após a administração do diurético, associado a um débito urinário superior a 100–150 ml/h nas primeiras 6 horas. Por outro lado, as diretrizes americanas (AHA/ACC) de 2022, embora não utilizem esses marcadores como métricas dinâmicas para guiar a terapia em tempo real, reforçam a

importância da urinálise completa no diagnóstico inicial para identificar lesões renais ocultas ou comorbidades associadas.

A albuminúria, historicamente detectada por fitas reagentes qualitativas, evoluiu para a utilização da relação albumina/creatinina urinária (RACU) como padrão quantitativo. A RACU permite ajustar a concentração da albumina pela diluição da urina, correlacionando-se perfeitamente com a excreção de 24 horas, o que facilita o rastreio da DRC (definida por RACU ≥30 mg/g ou TFGe <60 ml/min). Diversas entidades, como a KDIGO e a American Diabetes Association (ADA), recomendam o monitoramento anual (ou mais frequente em casos de alto risco) desses parâmetros para prevenir a progressão da lesão renal e do risco cardiovascular em pacientes hipertensos e diabéticos.

4. DIFERENCIANDO LESÃO ESTRUTURAL DE AJUSTE FUNCIONAL: O PAPEL DOS BIOMARCADORES TUBULARES

Um dos maiores dilemas no manejo da insuficiência cardíaca (IC) é a interpretação da elevação da creatinina sérica durante a terapia descongestiva agressiva. Esse dilema consiste no fato de que a creatinina é um marcador de filtração glomerular, e não de lesão celular direta. Na IC aguda, a queda na taxa de filtração glomerular (TFG) pode ser puramente funcional, decorrente da redução da pressão de perfusão renal ou da hemoconcentração terapêutica, o que é frequentemente associado a melhores desfechos.

4.1. Marcadores de lesão tubular: NGAL e KIM-1

Para diferenciar o ajuste hemodinâmico da lesão renal aguda (LRA) real, os marcadores urinários de dano tubular, como a lipocalina associada à gelatinase neutrofílica (NGAL) e a molécula de lesão renal-1 (KIM-1), são essenciais. A forma como esses marcadores funcionam envolve a resposta imediata das células do túbulo proximal ao estresse isquêmico ou tóxico.

- **NGAL:** É rapidamente sintetizada e secretada na urina em resposta a danos epiteliais, servindo como uma "troponina renal". Na IC, níveis elevados de NGAL urinária precedem o aumento da creatinina em até 48 horas, permitindo identificar precocemente pacientes com risco de progressão para necrose tubular aguda.
- **KIM-1:** Esta proteína transmembrana é expressa apenas em células lesionadas. Sua presença na urina indica especificamente dano no segmento S3 do túbulo proximal, comum em estados de hipoperfusão severa na IC descompensada. A ausência desses marcadores, mesmo com creatinina elevada, sugere que o "dip" na função renal é um efeito hemodinâmico seguro e benéfico da terapia diurética.

5. SÓDIO URINÁRIO (UNa+) COMO INDICADOR DINÂMICO DE RESPOSTA DIURÉTICA

O sódio urinário (UNa+) emergiu como o biomarcador de beira de leito mais importante para guiar a terapia descongestiva na IC aguda. Sua importância deve-se à resistência aos diuréticos, uma barreira fisiológica comum onde o néfron se adapta para reter sódio apesar do uso de medicamentos.

5.1. Mecanismos de escape e o "Fenômeno de Frenagem" (Braking Phenomenon)

O modo como a resistência ocorre envolve a ativação do sistema nervoso simpático e do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Quando um diurético de alça bloqueia o transportador NKCC2 na alça de Henle, ocorre um aumento na oferta de sódio ao túbulo distal. Com o tempo, as células distais sofrem hipertrofia e aumentam a expressão de transportadores de sódio, capturando o soluto que deveria ser excretado.

A mensuração do UNa+ em uma amostra isolada (*spot*) de urina, 2 horas após a primeira dose de diurético intravenoso, permite identificar precocemente os "maus respondedores". Um UNa+ inferior a 50–70 mmol/L indica que o bloqueio da alça de Henle é insuficiente ou que a reabsorção compensatória distal é excessiva, exigindo um escalonamento imediato da dose ou a adição de terapias combinadas (como tiazídicos ou acetazolamida).

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS E PROTOCOLOS DE MANEJO: PUSH-HF E ENACT-HF

A validação do UNa+ como ferramenta de manejo prático foi consolidada por estudos recentes de alto impacto. O estudo PUSH-HF demonstrou que uma estratégia de tratamento guiada pelo sódio urinário resultou em maior excreção total de sódio e volume urinário em 24 horas, em comparação com o cuidado convencional. O protocolo do PUSH-HF recomenda que, se o UNa+ for <70 mmol/L após 2 horas, a dose do diurético deve ser duplicada.

O estudo ENACT-HF, por sua vez, expandiu essa visão para o ambiente ambulatorial e hospitalar, reforçando que o monitoramento precoce do UNa+ reduz o tempo de internação e previne a alta hospitalar com congestão residual (congestão subclínica), que é o principal fator de risco para readmissão em 30 dias. O uso do UNa+ transforma o manejo da IC de uma prática baseada em tentativa e erro para uma terapia de precisão baseada na fisiologia renal do paciente. As principais características dos biomarcadores urinários, seus sítios de origem e utilidade clínica específica foram resumidas na Tabela 1.

Tabela 1 – Comparativo técnico dos biomarcadores urinários na IC aguda

Biomarcador	Sítio de origem renal	Significado fisiopatológico	Ponto de corte típico	Utilidade na IC aguda
Sódio Urinário (UNa+)	Alça de Henle / Túbulo Distal	Eficácia do bloqueio tubular pelo diurético	< 50-70 mmol/L (em 2h)	Identificar resistência diurética e guiar escalonamento de dose
NGAL	Túbulo Distal / Ducto Coletor	Dano epitelial agudo (estresse celular)	> 100-150 ng/mL	Diferenciar LRA estrutural de "dip" funcional de creatinina
KIM-1	Túbulo Proximal (Segmento S3)	Lesão isquêmica tubular direta	Elevado (> 1.0 ng/mL)	Marcador precoce de necrose tubular aguda (NTA)
Albuminúria (RACU)	Barreira Glomerular	Disfunção endotelial e pressão intraglomerular	> 30 mg/g	Indicador de congestão venosa renal e risco cardiovascular
Creatinina Urinária	Filtração Glomerular	Utilizada para normalização de outros solutos	Variável (usada na RACU)	Ajustar a concentração dos marcadores pela diluição da amostra

7. A RELAÇÃO ALBUMINA/CREATININA URINÁRIA (RACU): UM TERMÔMETRO DA DISFUNÇÃO ENDOTELIAL E CONGESTÃO VENOSA

A albuminúria se consolidou como um dos marcadores mais potentes de risco cardiovascular e renal em pacientes com insuficiência cardíaca (IC). Sua relevância reside no fato de que a excreção urinária de albumina não reflete apenas um dano renal localizado, mas serve como um marcador sistêmico de disfunção endotelial, inflamação crônica e aumento da permeabilidade vascular sistêmica.

7.1. Mecanismos de lesão da barreira glomerular na IC

A forma como a IC gera albuminúria é multifatorial e envolve o conceito de hiperfiltração patológica induzida por estresse hemodinâmico. Em estados de IC descompensada, a ativação crônica do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) promove a vasoconstrição da arteríola eferente em maior grau que a

aferente, elevando a pressão hidrostática dentro dos capilares glomerulares. Esse estresse mecânico rompe a integridade da barreira de filtração (podócitos e membrana basal), permitindo a passagem de macromoléculas como a albumina para o espaço de Bowman.

Além disso, a congestão venosa renal — resultante do aumento da pressão no átrio direito transmitida retrogradamente para a veia renal — é um aspecto crucial. O aumento da pressão venosa renal prejudica o gradiente de pressão transglomerular e induz hipóxia tecidual e inflamação local, o que exacerba a perda de albumina. Assim, a albuminúria na IC pode ser interpretada como um sinal de alerta de que os rins estão sob estresse hemodinâmico severo e congestão subclínica, ocorrendo frequentemente antes de qualquer queda detectável na taxa de filtração glomerular.

8. VALOR PROGNÓSTICO E IMPACTO DAS TERAPIAS MODERNAS NA ALBUMINÚRIA

A presença de albuminúria (RACU ≥ 30 mg/g) está independentemente associada a um risco significativamente maior de hospitalizações por IC e mortalidade global, independentemente da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE). Em pacientes com IC com fração de ejeção reduzida (ICFEr) e preservada (ICFEp), a albuminúria funciona como um preditor robusto de desfechos renais e cardíacos adversos, servindo como uma bússola para a intensidade da terapia necessária.

8.1. O efeito dos inibidores de SGLT2 e ARNI

O modo como as terapias modernas modificam esse marcador é um dos pilares da medicina cardiorrenal contemporânea. Estudos como o EMPEROR-Reduced e o DAPA-HF demonstraram que os inibidores de SGLT2 reduzem significativamente a albuminúria através da restauração do feedback tubuloglomerular, promovendo a vasoconstrição da arteríola aferente e reduzindo a hipertensão intraglomerular.

Da mesma forma, o uso de sacubitril/valsartana (ARNI) promove uma modulação hemodinâmica que preserva a integridade glomerular ao equilibrar a pressão arterial e melhorar a complacência vascular. A redução sustentada da RACU durante o tratamento é um indicador de sucesso terapêutico e está correlacionada com a desaceleração da perda da função renal a longo prazo e a redução do risco de morte cardiovascular.

9. MARCADORES DE SENESCÊNCIA E O EIXO KLOTHO-FGF23 NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

A insuficiência cardíaca é frequentemente descrita como um estado de envelhecimento biológico acelerado do sistema circulatório. Nesse contexto, a proteína Klotho emerge como um biomarcador urinário inovador de senescência e proteção orgânica. O motivo de o Klotho ser relevante na IC reside no seu papel

como correceptor essencial para o fator de crescimento de fibroblastos 23 (FGF23), regulando o metabolismo mineral e a saúde vascular.

9.1. A queda do Klotho e a rigidez miocárdica

A deficiência de Klotho urinário afeta o coração por meio da perda de mecanismos antienvelhecimento, anti-inflamatórios e antioxidantes. Níveis reduzidos de Klotho urinário estão associados à calcificação vascular progressiva, hipertrofia ventricular esquerda e aumento da rigidez miocárdica (fibrose).

Na IC, a redução da excreção urinária de Klotho reflete uma exaustão da reserva funcional renal e um estado de inflamação sistêmica que acelera o remodelamento cardíaco adverso. Monitorar o Klotho urinário fornece uma visão sobre a idade biológica do sistema cardiorrenal, permitindo que o profissional identifique pacientes com trajetórias de declínio funcional acelerado.

10. INFLAMAÇÃO RENAL E A INTERLEUCINA-6 (IL-6) URINÁRIA

A inflamação é um pilar central na fisiopatologia da IC, e a urina pode revelar a extensão desse processo diretamente no parênquima renal. A interleucina-6 (IL-6) urinária tem sido estudada como um marcador de inflamação local induzida por hipoperfusão e congestão venosa.

10.1. Mecanismos de produção e significado clínico

O aumento da IL-6 urinária na IC está relacionado ao estresse oxidativo nas células tubulares provocado pela instabilidade hemodinâmica. Diferente da IL-6 sérica, que reflete o estado inflamatório sistêmico total, a forma urinária é um indicador mais específico do ambiente inflamatório intrarrenal. Níveis elevados de IL-6 na urina estão associados a uma pior resposta diurética aos diuréticos de alça e a um maior risco de lesão renal aguda durante a internação por IC descompensada. A detecção precoce desses mediadores inflamatórios urinários abre caminho para futuras terapias anti-inflamatórias alvo que visem a proteção renal durante as fases críticas da falência cardíaca. A tabela 2 detalha as faixas de albuminúria e suas implicações clínicas diretas para o manejo cardiorrenal exaustivo.

Tabela 2 – Estratificação de risco e interpretação da RACU na IC

Faixa de RACU (mg/g)	Classificação	Significado fisiopatológico na IC	Conduta sugerida
< 30	Normoalbuminúria	Baixo risco de progressão renal imediata; integridade glomerular mantida	Manutenção da vigilância anual e otimização da terapia quádrupla

Faixa de RACU (mg/g)	Classificação	Significado fisiopatológico na IC	Conduta sugerida
30 – 300	Microalbuminúria	Disfunção endotelial inicial; estresse intraglomerular aumentado e congestão leve	Introdução/Otimização de iSGLT2 e ARNI; controle rigoroso da pressão arterial
> 300	Macroalbuminúria	Dano glomerular estabelecido; alto risco de eventos MACE, hospitalização e diálise	Manejo intensivo multidisciplinar; monitoramento rigoroso de potássio e função renal
Queda > 30% após tratamento	Resposta terapêutica positiva	Sucesso na redução da pressão intraglomerular e melhora da saúde vascular	Indicador de estabilidade clínica e redução de risco a longo prazo
Aumento Progressivo	Falha terapêutica ou congestão	Piora da hemodinâmica renal ou lesão estrutural glomerular em curso	Reavaliar volemia (congestão venosa renal) e investigar causas de lesão intrínseca

11. CRONOLOGIA E DINÂMICA TEMPORAL DOS BIOMARCADORES

A eficácia de um biomarcador urinário na insuficiência cardíaca (IC) não depende apenas de sua concentração absoluta, mas do momento exato de sua coleta em relação ao estado clínico do paciente. Essa sensibilidade temporal tem relação com a natureza dinâmica da função renal, que oscila rapidamente em resposta a alterações na pressão venosa central e na perfusão arterial.

11.1. Estabelecendo a linha de base

A avaliação inicial envolve a coleta imediata de sódio urinário (UNa+) e a relação albumina/creatinina (RACU) antes ou logo após a primeira dose de diurético intravenoso. Na admissão, a RACU elevada funciona como um termômetro de congestão renal: níveis altos sugerem que a pressão venosa renal está elevada,

causando estresse glomerular. Estabelecer essa linha de base é fundamental para monitorar a eficácia da descongestão ao longo da internação.

11.2. Monitoramento serial e a curva de descongestionamento

Durante a fase hospitalar, o monitoramento serial da RACU oferece *insights* valiosos. Esse processo se traduz em melhora clínica quando ocorre queda progressiva da albuminúria conforme o paciente atinge o estado euvolêmico. Uma redução na RACU da admissão até a alta é um sinal de descongestionamento renal bem-sucedido e está associada a um menor risco de morte cardiovascular pós-alta. Por outro lado, a persistência de níveis elevados de albumina na urina, mesmo com perda de peso e melhora da dispneia, indica a presença de congestão subclínica, alertando para um risco iminente de readmissão precoce.

12. FINERENONA E O EIXO DE PROTEÇÃO CARDIORRENAL

A introdução de novas classes terapêuticas na insuficiência cardíaca alterou profundamente a assinatura bioquímica da urina. A finerenona, um antagonista do receptor de mineralocorticoide (ARM) não esteroidal, representa um marco nesse sentido.

12.1. Finerenona e a redução da albuminúria (Estudos FIDELIO/FIGARO)

A finerenona se mostrou superior aos ARMs clássicos (como a espironolactona) devido a sua maior seletividade e potência na inibição do receptor de mineralocorticoide no rim e no coração. Sua atuação na urina é demonstrada pela redução drástica e precoce da RACU.

Estudos clínicos robustos comprovaram que a finerenona reduz a albuminúria em mais de 30% em pacientes com doença renal diabética e insuficiência cardíaca, o que se traduz em uma proteção contra a progressão da fibrose renal e eventos de descompensação cardíaca. Diferente dos ARMs esteroidais, a finerenona apresenta um risco menor de hipercalemia severa, permitindo uma administração mais segura no cenário da IC com fração de ejeção preservada (ICFEp).

13. INIBIDORES DE SGLT2

Os inibidores de SGLT2 (iSGLT2), como a dapagliflozina e empagliflozina, agora fazem parte da terapia quádrupla essencial na IC. Seu impacto na urina é complexo e protetor.

13.1. Restauração do feedback tubuloglomerular

A proteção renal primária exercida pelos iSGLT2 corresponde ao aumento da oferta de sódio ao aparelho justa-glomerular. Isso restaura o feedback tubuloglomerular, promovendo a vasoconstrição da arteríola aferente. Seu benefício consiste na redução da hipertensão intraglomerular — a principal causadora de lesão renal na IC. Embora isso possa causar uma ligeira queda inicial na TFG, o monitoramento

dos marcadores urinários (ausência de NGAL ou KIM-1 elevados) confirma que esse ajuste é funcional e protetor a longo prazo, resultando em uma estabilização da curva de perda de função renal em comparação ao tratamento convencional.

14. BIOMARCADORES COMO CRITÉRIOS DE SEGURANÇA

A decisão de dar alta a um paciente com IC não deve ser baseada apenas na ausência de sintomas aparentes. O motivo de muitos pacientes reinternarem em 30 dias é a falha em identificar a congestão orgânica residual.

14.1. O uso do UNa+ e RACU pré-alta

Implementar um critério de segurança significa avaliar se o UNa+ está estabilizado e se houve uma redução significativa na RACU em relação à admissão. Se o paciente mantém albuminúria elevada ou níveis instáveis de sódio urinário sob terapia oral, ele não atingiu a estabilidade hemodinâmica necessária para a transição ambulatorial. Esses biomarcadores funcionam como semáforos clínicos, sendo o verde sinal de um rim descongestionado e estável e o vermelho a necessidade de reavaliação da terapia diurética ou otimização de medicamentos, como os inibidores de SGLT2, antes da desospitalização. A Tabela 3 organiza o protocolo de vigilância urinária sugerido para a insuficiência cardíaca aguda e crônica

Tabela 3 – Cronograma de monitoramento e metas terapêuticas urinárias

Fase Clínica	**Momento da coleta**	**Biomarcador chave**	**Meta / ponto de corte**	**Implicação clínica e conduta**
Admissão (IC Aguda)	Antes da primeira dose de diurético IV	RACU e UNa+	Estabelecer a linha de base	Identificar severidade da congestão venosa renal inicial
Resposta precoce	2-6 horas após diurético IV	**Sódio Urinário (UNa+)**	> 50-70 mmol/L	Sucesso diurético. Se < 50, duplicar dose de alça ou associar tiazídico.
Fase de manutenção	Diário (semanal se estável)	Volume Urinário / Creatinina	Estabilidade	Monitorar risco de lesão renal aguda (LRA) funcional.
Pré-alta	24 horas antes da alta hospitalar	**RACU (Albuminúria)**	Queda > 30% da admissão	Critério de segurança; menor risco de

Fase Clínica	Momento da coleta	Biomarcador chave	Meta / ponto de corte	Implicação clínica e conduta
				readmissão precoce
Ambulatorial (crônica)	4-6 semanas após início de iSGLT2/ARNI	**RACU**	Redução sustentada	Validar eficácia da proteção cardiorrenal sistêmica
Monitoramento anual	Rotina clínica	Klotho / RACU / IL-6	Estabilidade	Avaliar progressão do envelhecimento e inflamação renal

15. LACUNAS DE CONHECIMENTO E BARREIRAS À IMPLEMENTAÇÃO CLÍNICA

Apesar da robustez das evidências científicas que sustentam o valor dos biomarcadores urinários, a sua integração na prática clínica diária ainda enfrenta obstáculos significativos. A razão desta subutilização reside na falta de padronização global e na complexidade de interpretação em populações com múltiplas comorbidades.

15.1. Heterogeneidade dos limiares e variabilidade interindividual

A dificuldade desta implementação envolve a ausência de pontos de corte universalmente aceitos para diferentes fenótipos de insuficiência cardíaca (IC). Por exemplo, o sódio urinário (UNa+) de 50 mmol/L pode indicar uma resposta adequada em um paciente comum, mas ser insuficiente em um paciente com IC avançada e resistência crônica a diuréticos. Além disso, fatores como a ingestão dietética de sódio e o ritmo circadiano da função renal apresentam uma variabilidade que exige estudos de validação em larga escala para estabelecer intervalos de referência mais precisos, estratificados por idade, sexo e raça.

15.2. Logística e custo-efetividade na prática assistencial

Outro desafio crítico é a logística de coleta e o tempo de resposta laboratorial. Em ambientes de emergência, a necessidade de resultados imediatos para guiar a terapia descongestiva entra em conflito com o processamento laboratorial convencional de amostras isoladas. O motivo de o custo-efetividade ainda ser debatido deve-se à necessidade de provar que a monitorização sistemática de marcadores, como NGAL ou Klotho, reduz efetivamente o tempo de internação e as taxas de readmissão, justificando o investimento inicial em tecnologia diagnóstica.

16. PERSPECTIVAS TECNOLÓGICAS: INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL E BIOSSENSORES EM TEMPO REAL

A fronteira do manejo cardiorrenal está na transição da análise estática para o monitoramento dinâmico e inteligente.

16.1. Inteligência artificial (IA) e escores cardiorrenais multidimensionais

A forma como a IA irá transformar este campo depende do desenvolvimento de algoritmos de *machine learning* capazes de integrar dados de múltiplos biomarcadores urinários (proteômica urinária) com parâmetros hemodinâmicos e clínicos. Esta abordagem é considerada superior uma vez que a IA pode identificar padrões de assinatura urinária que precedem em dias a falência renal clínica ou a descompensação cardíaca. Ao processar milhares de variáveis simultaneamente, estes sistemas podem fornecer um escore de saúde renal personalizado, permitindo ajustes terapêuticos milimétricos na dosagem de inibidores de SGLT2 ou diuréticos de alça.

16.2. Biossensores de beira de leito e monitorização domiciliar

A grande promessa tecnológica reside nos biossensores portáteis e em dispositivos de monitorização contínua. Seu funcionamento envolve tecnologias de sensores eletroquímicos que podem medir o UNa+ ou a albuminúria diretamente em casa, através de dispositivos acoplados aos sanitários ou tiras reagentes digitais ligadas a *smartphones*.

Isso permite que tanto o paciente quanto o médico detectem a retenção de sódio (congestão subclínica) muito antes do aumento de peso ou do aparecimento de edema. Esta telemonitorização e capaz de reduzir a carga sobre os hospitais e aumentar a segurança do paciente na fase de transição para o ambiente ambulatorial.

17. CONCLUSÕES INTEGRATIVAS

A análise dos biomarcadores urinários na insuficiência cardíaca revela que a urina oferece uma visão profunda e em tempo real da complexa interação cardiorrenal. O sucesso da terapia moderna (iSGLT2, ARNI, betabloqueadores e MRAs) depende intrinsecamente da estabilidade renal. Marcadores como a albuminúria e o sódio urinário não são apenas indicadores de risco, mas alvos terapêuticos que validam a eficácia da proteção orgânica. Integrar a cronologia correta das coletas — da admissão hospitalar à estabilidade ambulatorial — é a chave para reduzir a drástica taxa de mortalidade e readmissões que ainda caracteriza a insuficiência cardíaca. Ao elevar o papel dos biomarcadores urinários ao nível dos biomarcadores cardíacos (troponinas e peptídeos natriuréticos), a cardiologia moderna poderá finalmente oferecer um cuidado verdadeiramente integrado, onde o rim é capaz de monitorar e sinalizar a estabilidade cardiovascular. As áreas de maior potencial de crescimento e os desafios técnicos remanescentes são resumidas na Tabela 4.

Tabela 4 – Síntese das fronteiras e desafios futuros na monitorização urinária

Área de inovação	Tecnologia / marcador	Benefício esperado	Desafio à implementação
Monitorização domiciliar	Biossensores de UNa+	Deteção precoce de congestão subclínica; autogestão	Custo de produção e calibração dos sensores em massa
Medicina de precisão	Proteômica Urinária	Identificação de fenótipos específicos de lesão renal.	Complexidade na análise de grandes volumes de dados (Big Data)
Diagnóstico rápido	Testes *Point-of-Care* (POC)	Resultados imediatos na admissão para guiar diurese.	Necessidade de validação clínica contra o padrão laboratorial
Proteção orgânica	Redução da RACU	Validação do efeito nefroprotetor de novas drogas (ex: finerenona)	Persistência de danos estruturais não modificáveis (fibrose)
Análise preditiva	Algoritmos de IA	Predição de lesão renal aguda (LRA) antes do aumento da creatinina	Integração de sistemas de dados entre hospitais e laboratórios

REFERÊNCIAS

1. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2021;42(36):3599-3726.
2. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2022;79(17):e263-e421.
3. Mullens W, Damman K, Testani JM, Martens P, Mueller C, Lassus J, et al. Evaluation of kidney function throughout the heart failure trajectory - a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail. 2020;22(4):584-603.

4. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. Kidney Int. 2022;102(5S):S1-S127.
5. Biegus J, Zymlinski R, Sokolski M, Todd J, Cotter G, Metra M, et al. Impaired natriuresis and sodium avid state in acute heart failure. Eur J Heart Fail. 2019;21(12):1598-1606.
6. Mullens W, Damman K, Harjola VP, Mebazaa A, Brunner-La Rocca HP, Martens P, et al. The use of diuretics in heart failure with congestion - a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail. 2019;21(2):137-155.
7. ter Maaten JM, Valente MA, Damman K, Hillege HL, Navis G, Voors AA. Diuretic response in acute heart failure-pathophysiology, evaluation, and therapy. Nat Rev Cardiol. 2015;12(3):184-192.
8. Dauw J, Martens P, Nijst P, Verbrugge FH, Meekers E, Penders J, et al. Urinary sodium assessments in the predicting of natriuretic response in acute heart failure: A systematic review and meta-analysis. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. 2021;10(1):76-84.
9. Brinkman JE, D'Alonzo GE, Sharma S. Physiology, Diuretics. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
10. Cox ZL, Ivey BL, Abraham WT, Butler J, Collins SP, Felker GM, et al. Diuretic Strategies in Patients with Acute Heart Failure and Diuretic Resistance: From Basic Mechanisms to Clinical Practice. JACC Heart Fail. 2020;8(1):1-14.
11. Verbrugge FH, Mullens W, Tang WH. Management of Cardio-Renal Syndrome and Diuretic Resistance. Curr Treat Options Cardiovasc Med. 2016;18(2):11.
12. Ter Maaten JM, Rao VS, Hanberg JS, Grodin JL, Brisco MA, Perry IS, et al. Renal Tubular Resistance Is the Primary Driver of General Diuretic Resistance in Decompensated Heart Failure. JACC Heart Fail. 2017;5(3):214-224.
13. Ellison DH. Diuretic Therapy and Resistance in Heart Failure. JCU. 2019;32:414-421.
14. Felker GM, Ellison DH, Mullens W, Cox ZL, Testani JM. Diuretic Therapy for Patients With Heart Failure: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol. 2020;75(10):1178-1195.
15. Testani JM, Hanberg JS, Cheng S, Rao V, Onyebeke C, Ter Maaten JM, et al. Rapid and Highly Accurate Prediction of Poor Loop Diuretic Natriuretic Response in Patients With Heart Failure. Circ Heart Fail. 2016;9(1):e002370.
16. Ter Maaten JM, Beldhuis IE, van der Meer P, Krikken JA, de Jong AM, van Deursen VM, et al. Natriuresis-guided diuretic therapy in acute heart failure: a pilot study. ESC Heart Fail. 2023;10(3):1833-1840.

17. Mullens W, Martens P, Testani JM, Tang WHW, Skouri H, Verbrugge FH, et al. Loop diuretic step-up in acute heart failure based on urinary sodium: a position paper from the Heart Failure Association of the ESC. Eur J Heart Fail. 2024;26(8):1733-1745.

18. Biegus J, Mullens W, Kobayashi M, Bozkurt B, Myhre PL, Januzzi JL Jr, et al. Urinary sodium: a low-cost and non-invasive biomarker for cardiorenal syndrome. Eur Heart J. 2024;45(31):2851-2854.

19. ter Maaten JM, Martens P, Damman K, Dickstein K, Filippatos G, Lopatin Y, et al. Higher urinary sodium excretion is associated with better outcomes in patients with heart failure. Eur J Heart Fail. 2023;25(6):835-845.

20. Martens P, Ter Maaten JM, Damman K, Dickstein K, Filippatos G, Lopatin Y, et al. The role of urinary sodium as a marker of outcomes in patients with chronic heart failure. J Card Fail. 2024;30(2):211-222.

21. Kobayashi M, Ter Maaten JM, Ferreira JP, Mullens W, Biegus J, Januzzi JL, et al. Urinary sodium and potassium as cardiovascular biomarkers. Eur Heart J. 2024;45(15):1256-1268.

22. Kobayashi M, Biegus J, Ter Maaten JM, Januzzi JL, Zannad F, Rossignol P, et al. The importance of spot urinary sodium assessment in heart failure. Heart. 2024;110(14):1112-1118.

23. Rao VS, Gatlin S, Ahmad T, Brisco-Bacik MA, Wilson FP, Testani JM. Use of Spot Urinary Sodium to Predict Outpatient Diuretic Response. JACC Heart Fail. 2021;9(8):554-562.

24. Verbrugge FH, Martens P, Ameloot K, Haemels V, Penders J, Bayens J, et al. Acetazolamide to increase natriuresis in congestive heart failure at high risk for diuretic resistance. Eur J Heart Fail. 2019;21(11):1415-1422.

25. Mullens W, Dauw J, Martens P, Verbrugge FH, Nijst P, Meekers E, et al; ADVOR Investigators. Acetazolamide in Acute Decompensated Heart Failure with Volume Overload. N Engl J Med. 2022;387(13):1185-1195.

26. Brisco MA, Zile MR, Hanberg JS, Wilson FP, Parikh CR, Coca SG, et al. Relevance of Changes in Serum Creatinine During Treatment for Acute Decompensated Heart Failure. Curr Heart Fail Rep. 2016;13(1):28-35.

27. Ahmad T, Coca SG, Wilson FP, Jain D, Gupta A, Brisco MA, et al. Albuminuria is associated with heart failure and mortality in patients with coronary artery disease. Eur J Heart Fail. 2014;16(11):1180-1188.

28. Jackson AM, Jhund PS, Anand IS, Düngen HD, Lam CSP, Lefkowitz AS, et al. Albuminuria as a predictor of cardiovascular outcomes in patients with heart failure. Eur J Heart Fail. 2020;22(10):1833-1842.

29. Brisco-Bacik MA, Ter Maaten JM, Zannad F, Vedage NA, Dupont M, Mullens W, et al. Albuminuria in Patients With Heart Failure: A Potential Marker of Congestion. JACC Heart Fail. 2016;4(8):653-661.

30. Kobayashi M, Duarte K, Ter Maaten JM, Biegus J, Damman K, Januzzi JL, et al. Changes in albuminuria and outcomes in patients with heart failure. JACC Heart Fail. 2023;11(10):1344-1355.

31. Rossignol P, Duarte K, Girerd N, Jhund PS, McMurray JJV, Zannad F, et al. Effect of spironolactone on albuminuria in heart failure: a sub-analysis of the EMPHASIS-HF trial. Eur J Heart Fail. 2018;20(9):1335-1342.

32. Jhund PS, Claggett B, Packer M, Zile MR, Voors AA, Desai AS, et al. Effect of sacubitril/valsartan on albuminuria in patients with heart failure and preserved ejection fraction: the PARAGON-HF trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2021;9(3):141-150.

33. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. N Engl J Med. 2020;383(15):1436-1446.

34. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al; EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. N Engl J Med. 2020;383(15):1413-1424.

35. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, et al; EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. N Engl J Med. 2021;385(16):1451-1461.

36. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK, et al; SOLOIST-WHF Investigators. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure. N Engl J Med. 2021;384(2):117-128.

37. Januzzi JL Jr, Xu J, Li J, Claggett BL, Cluff S, Butler J, et al. Effect of Empagliflozin on Urinary Biomarkers of Renal Tubular Injury in Patients with Chronic Heart Failure. JACC Heart Fail. 2022;10(12):955-965.

38. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, et al; FIDELIO-DKD Investigators. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2020;383(23):2219-2229.

39. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, Anker SD, Bakris GL, Rossing P, et al; FIGARO-DKD Investigators. Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2021;385(24):2252-2263.

40. Sarafidis P, Loutradis C, Karagiannis A. Finerenone: A new player in the field of cardiorenal protection? Hellenic J Cardiol. 2022;63:1-4.

41. Shlipak MG, Sarnak MJ, Katz R, Fried LF, Seliger SL, Newman AB, et al. Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons. N Engl J Med. 2005;352(20):2049-2060.

42. Parikh CR, Coca SG, Thiessen-Philbrook H, Shlipak MG, Koyner JL, Wang Z, et al. Postoperative biomarkers predict acute kidney injury and poor outcomes after adult cardiac surgery. J Am Soc Nephrol. 2011;22(9):1748-1757.

43. Ronco C, Bellomo R, Kellum JA. Acute kidney injury. Lancet. 2019;394(10212):1949-1964.

44. Legrand M, Mebazaa A, Ronco C, Januzzi JL Jr. When cardiac failure, kidney dysfunction, and kidney injury intersect in acute heart failure: the role of biomarkers. Crit Care Med. 2014;42(9):2109-2117.

45. Maisel AS, Mueller C, Fitzgerald R, Brikhan R, Hiestand BC, Iqbal N, et al. Prognostic utility of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin in patients with acute heart failure: the NANIBIO study. Eur Heart J. 2011;32(19):2474-2481.

46. Koyner JL, Garg AX, Coca SG, Sint K, Thiessen-Philbrook H, Patel UD, et al. Biomarkers predict progression of acute kidney injury after cardiac surgery. J Am Soc Nephrol. 2011;22(5):947-954.

47. Valente MA, Voors AA, Damman K, Van Veldhuisen DJ, Massie BM, O'Connor CM, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (uNGAL) and net clinical outcome in patients with acute heart failure. Eur J Heart Fail. 2012;14(11):1293-1303.

48. Sokolski M, Zymlinski R, Ter Maaten JM, Biegus J, Metra M, Filippatos G, et al. Urinary NGAL in acute heart failure: a marker of tubular injury or a reflection of congestion? Eur J Heart Fail. 2020;22(5):856-865.

49. Damman K, Masson S, Hillege HL, Maggioni AP, Voors AA, Tognoni G, et al. Clinical outcome of change in N-terminal pro-B-type natriuretic peptide level, even in patients with stable chronic heart failure. Eur J Heart Fail. 2014;16(4):385-392.

50. Damman K, Van Veldhuisen DJ, Navis G, Voors AA, Hillege HL. Tubular damage in chronic heart failure: a review of the literature. Eur J Heart Fail. 2011;13(1):18-24.

51. Damman K, Ng Kam Chuen MJ, Navis G, Voors AA, Van Veldhuisen DJ, Hillege HL. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (uNGAL) as a marker of tubular damage in chronic heart failure. Eur Heart J. 2008;29(20):2490-2495.

52. Brisco MA, Coca SG, Chen J, Owens AT, McCauley BD, Kimmel SE, et al. Blood urea nitrogen/creatinine ratio identifies a high-risk but potentially

reversible form of renal dysfunction in patients with decompensated heart failure. Circ Heart Fail. 2013;6(2):253-259.

53. Tang WHW, Mullens W. Cardiorenal syndrome in heart failure. J Am Coll Cardiol. 2010;55(14):1403-1412.

54. Januzzi JL Jr, Ahmad T, Mulder H, Coles A, Devereaux RB, Eckman A, et al. Natriuretic peptide response and outcomes in heart failure with preserved ejection fraction: a report from the PARAGON-HF trial. JACC Heart Fail. 2020;8(11):909-919.

55. Januzzi JL Jr, Richards AM. The role of biomarkers in the management of heart failure. Nat Rev Cardiol. 2024.

56. Aleong RG, Januzzi JL Jr. Biomarkers in Heart Failure. In: Cardiovascular Medicine. Springer, Cham; 2022.

57. Biegus J, Zymlinski R, Sokolski M, Todd J, Cotter G, Metra M, et al. Impaired natriuresis and sodium avid state in acute heart failure. Eur J Heart Fail. 2019;21(12):1598-1606.

58. Ter Maaten JM, Valente MA, Damman K, Hillege HL, Navis G, Voors AA. Diuretic response in acute heart failure-pathophysiology, evaluation, and therapy. Nat Rev Cardiol. 2015;12(3):184-192.

59. ter Maaten JM, Beldhuis IE, van der Meer P, Krikken JA, de Jong AM, van Deursen VM, et al. Rationale and design of the PUSH-HF (Prospective Urinary Sodium Health in Heart Failure) study. Eur J Heart Fail. 2022;24(12):2400-2407.

60. Ter Maaten JM, Beldhuis IE, van der Meer P, Krikken JA, de Jong AM, van Deursen VM, et al. Natriuresis-guided diuretic therapy in acute heart failure: a randomized, controlled trial (PUSH-HF). Nature Med. 2023;29(9):2325-2332.

61. Biegus J, Zymlinski R, Sokolski M, Todd J, Cotter G, Metra M, et al. Rationale and design of the ENACT-HF (Evaluation of Natriuresis-guided Acetazolamide Treatment in Heart Failure) study. J Card Fail. 2024.

62. Biegus J, Zymlinski R, Sokolski M, Todd J, Cotter G, Metra M, et al. Natriuresis-guided acetazolamide treatment in acute heart failure: the ENACT-HF randomized trial. Eur Heart J. 2024;45(10):768-778.

CAPÍTULO 57

ARTIGO DE REVISÃO

MECANISMOS MOLECULARES DA DISFUNÇÃO ENDOTELIAL COMO ESTÍMULO DA HIPERTENSÃO E ESTRATÉGIAS DE PROTEÇÃO VASCULAR

Autor Principal
Iara Carvalho de Souza Novaes

Coautores
Carla Natrielli
Laís Helena Oliveira Avelar
Saulo Rodrigues Chaves
André Rossanno Mendes Almeida
Wagner Fulvio Scabari
Maria Gabriela de Carvalho Gontijo Ghelli

Resumo Os conceitos sobre o endotélio vascular evoluíram nas últimas décadas, passando de uma simples barreira mecânica inerte para o órgão endócrino mais dinâmico do corpo humano, agindo como o regulador mestre da homeostase circulatória. Esta mudança revela que a saúde cardiovascular não depende apenas da integridade estrutural dos vasos, mas da funcionalidade bioquímica desta monocamada celular que se comunica de forma inteligente com o sangue e os tecidos adjacentes. No centro desta regulação reside o óxido nítrico (NO), sintetizado pela enzima óxido nítrico sintase endotelial (eNOS), uma molécula sinalizadora essencial que promove a vasodilatação, inibe a agregação plaquetária e suprime processos pró-inflamatórios. A disfunção endotelial se manifesta precisamente quando este equilíbrio é rompido pelo estresse oxidativo, levando ao desacoplamento da eNOS e à produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) em vez de NO, o que transforma o endotélio em um ambiente pró-trombótico e vasoconstritor dominado pela endotelina-1. Complementarmente, a descoberta do glicocálice endotelial — uma delicada rede de proteoglicanos e glicosaminoglicanos que reveste a superfície luminal — introduziu uma nova camada de complexidade, funcionando como protetor e mecanossensor que traduz as forças de cisalhamento do fluxo sanguíneo em sinais químicos de proteção vascular. A destruição desta barreira por fatores de risco, como hiperglicemia, tabagismo e dislipidemia, antecede as alterações macrovasculares visíveis, tornando-se o gatilho molecular primário para a aterosclerose e a hipertensão arterial sustentada. Clinicamente, a avaliação da função endotelial através da dilatação mediada pelo fluxo (FMD) se consolidou como referência não invasiva e uma medida sensível do risco cardiovascular global, capaz de prever eventos isquêmicos com maior precisão do que os algoritmos de risco tradicionais isolados. Suas implicações práticas apontam para uma medicina de precisão focada na proteção cardíaca precoce. Intervenções que visam restaurar a biodisponibilidade de NO e preservar a integridade do glicocálice — desde

mudanças no estilo de vida, como o exercício físico até ao uso de novos medicamentos com efeitos pleiotrópicos — representam o futuro da prevenção cardiovascular. Ao tratar o endotélio como o alvo primário da intervenção, a cardiologia se torna mais proativa, visando silenciar os gatilhos moleculares da doença vascular e assegurar a longevidade sistêmica através da preservação da saúde funcional do maior órgão endócrino humano.

Palavras-chave: Disfunção endotelial; Óxido nítrico; Glicocálice; Hipertensão arterial; Estresse oxidativo.

1. O ENDOTÉLIO COMO ÓRGÃO DINÂMICO E REGULADOR

O endotélio vascular é uma monocamada de células que reveste todo o sistema circulatório, funcionando como uma interface inteligente entre o sangue e os tecidos. Longe de ser um revestimento inerte, ele atua como o maior órgão endócrino do corpo humano. Em condições fisiológicas, o endotélio mantém a homeostase vascular através da secreção equilibrada de mediadores que promovem a vasodilatação, inibem a agregação plaquetária e suprimem a proliferação das células musculares lisas.

A disfunção endotelial ocorre quando este equilíbrio é quebrado. Sob a influência de fatores de risco como dislipidemia, tabagismo e hiperglicemia, as células endoteliais sofrem uma reprogramação fenotípica. O resultado é a predominância de substâncias vasoconstritoras (como a endotelina-1) e pró-inflamatórias, que aumentam a resistência vascular periférica e iniciam o processo de remodelamento arterial que resulta na hipertensão sustentada.

2. O PAPEL CENTRAL DO ÓXIDO NÍTRICO (NO) E A eNOS

O óxido nítrico (NO) é a molécula sinalizadora chave da saúde vascular. Sintetizado pela enzima óxido nítrico sintase endotelial (eNOS) a partir da L-arginina, o NO se difunde nas células musculares lisas, onde induz o relaxamento e a consequente vasodilatação. Além do controle do tônus, o NO é um potente agente anti-inflamatório e antitrombótico natural.

Na hipertensão associada à disfunção endotelial, a produção de NO é comprometida por dois caminhos principais: a redução da expressão da eNOS e o seu desacoplamento. Quando a eNOS se desacopla, ela deixa de produzir NO e passa a produzir aníon superóxido, estimulando o estresse oxidativo. Esta escassez de NO biodisponível resulta em vasos que não conseguem se dilatar adequadamente em resposta ao fluxo sanguíneo, elevando a pressão arterial sistêmica e criando um ciclo vicioso de lesão endotelial.

3. O GLICOCÁLICE ENDOTELIAL

Um componente frequentemente negligenciado da função endotelial é o glicocálice — uma camada gelatinosa rica em proteoglicanos e glicosaminoglicanos que recobre a superfície luminal das células endoteliais. O glicocálice atua como um mecanotransdutor, detectando as forças de cisalhamento do sangue e transmitindo sinais para a célula produzir NO.

A degradação do glicocálice (GCX) é um dos eventos mais precoces na patogênese vascular. Quando o GCX é danificado por processos inflamatórios ou estresse oxidativo, o endotélio perde sensibilidade em relação ao fluxo sanguíneo. Com isso, a permeabilidade vascular aumenta e as moléculas de adesão são expostas, facilitando a migração de leucócitos para a parede do vaso. A proteção e restauração do glicocálice surgem, portanto, como um alvo terapêutico inovador para prevenir a progressão da aterosclerose e da hipertensão.

O FENÓTIPO PRÓ-INFLAMATÓRIO

A disfunção endotelial não é apenas uma perda de função vasodilatadora. É a aquisição de um fenótipo agressivo. Um endotélio disfuncional expressa citocinas (IL-1, IL-6) e moléculas de adesão (VCAM-1, ICAM-1) que transformam a parede do vaso em um ambiente pró-coagulante. Esta inflamação de baixo grau é o que liga a hipertensão arterial a outras comorbilidades sistêmicas, como a doença renal e a síndrome metabólica.

4. MEDIADORES DA FUNÇÃO ENDOTELIAL

A Tabela 1 lista as principais substâncias produzidas pelo endotélio e seu impacto na fisiologia vascular:

Mediador	Função Primária	Efeito Vascular	Impacto na Disfunção
Óxido Nítrico (NO)	Vasodilatador, antiagregante.	Reduz a resistência periférica.	Diminuído.
Endotelina-1 (ET-1)	Vasoconstritor potente.	Aumenta o tônus vascular.	Aumentado (promove HTN).
Prostaciclina (PGI2)	Vasodilatador e antitrombótico.	Proteção contra isquemia.	Diminuído.

Mediador	Função Primária	Efeito Vascular	Impacto na Disfunção
Angiotensina II	Vasoconstritor e pró-fibrótico.	Remodelamento vascular.	Aumentado (via SRAA local).
EDHF	Fator hiperpolarizante.	Vasodilatação em pequenos vasos.	Compensatório ou diminuído.
Espécies Reativas de Oxigênio (ROS)	Sinalização (em doses baixas).	Dano oxidativo celular.	Muito aumentado (estresse).

5. MÉTODOS DE AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO ENDOTELIAL: FMD E PWV

A transição da disfunção endotelial (DE) de um conceito molecular para um marcador clínico exige ferramentas de medição precisas e não invasivas. O método de referência na investigação clínica é a dilatação mediada pelo fluxo (FMD) da artéria braquial. Utilizando ultrassonografia de alta resolução, o profissional mede a capacidade do vaso de se dilatar após um período de isquemia induzida. Uma resposta de dilatação reduzida é um sinal direto de baixa biodisponibilidade de óxido nítrico e um preditor independente de futuros eventos cardiovasculares.

Outro parâmetro fundamental é a velocidade da onda de pulso (PWV), que avalia a rigidez arterial. À medida que o endotélio perde sua função e a parede arterial sofre remodelamento fibrótico, a velocidade com que a onda de pressão viaja pelas artérias aumenta. A PWV é considerada o biomarcador mais confiável do envelhecimento vascular precoce (EVA). A integração da FMD e da PWV permite mapear não apenas a função dinâmica do endotélio, mas também o comprometimento estrutural acumulado nas grandes artérias.

6. DISFUNÇÃO ENDOTELIAL NA INFÂNCIA

Um dos pontos mais inovadores é a ênfase na hipertensão pediátrica. A disfunção endotelial não é um problema exclusivo do idoso. Suas bases são estruturadas frequentemente na infância. Crianças com obesidade, historial de baixo peso ao nascer ou exposição ao fumo passivo já apresentam sinais mensuráveis de DE. Nestes jovens, a DE precede o aumento sustentado da pressão arterial, funcionando como um aviso prévio de hipertensão futura.

A deteção precoce nestas populações é essencial. Uma vez que o sistema cardiovascular pediátrico possui maior plasticidade, intervenções precoces no

estilo de vida — como a nutrição otimizada e a atividade física regular — têm o potencial de reverter a disfunção endotelial antes que ocorram danos irreversíveis na microcirculação renal e cerebral. O endotélio na infância é, portanto, o alvo estratégico mais importante para interromper o ciclo intergeracional das doenças cardiovasculares.

7. ESTRESSE OXIDATIVO: ESTÍMULO À LESÃO VASCULAR

O estresse oxidativo é o denominador comum na patogênese da disfunção endotelial. Ele ocorre quando a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS), como o aníon superóxido, ultrapassa a capacidade antioxidante das células. No endotélio hipertensivo, o superóxido reage rapidamente com o óxido nítrico, formando o peroxinitrito — uma molécula altamente citotóxica que não só reduz o NO disponível para a vasodilatação, como também danifica proteínas, lípidos e o DNA das células vasculares.

Este ambiente oxidativo é alimentado por enzimas como a NADPH oxidase e pelo desacoplamento da eNOS. O resultado é um estado de inflamação crônica da parede do vaso, que atrai leucócitos e promove o espessamento da camada íntima. A compreensão deste processo molecular é o que sustenta o uso de terapias que visam não apenas reduzir a pressão, mas neutralizar o estresse oxidativo e restaurar o equilíbrio redox endotelial.

OPORTUNIDADE DE REVERSÃO

Ao contrário do remodelamento arterial avançado (fibrose e calcificação), a disfunção endotelial funcional é, em grande parte, **reversível**. Pequenas melhorias na função endotelial, mesmo antes de uma queda significativa nos níveis de pressão arterial, estão associadas a uma proteção imediata contra a ruptura de placas e eventos trombóticos.

8. COMPARAÇÃO DOS MÉTODOS DE AVALIAÇÃO VASCULAR

Os métodos utilizados para avaliar as condições do endotélio e das artérias são destaques na Tabela 2.

Método de Avaliação	O que mede?	Aplicação Clínica	Vantagem / Limitação
FMD (Braquial)	Vasodilatação dependente do NO.	Avaliação da função dinâmica.	Referência; operador-dependente.

Método de Avaliação	O que mede?	Aplicação Clínica	Vantagem / Limitação
PWV (Carótida-Femoral)	Rigidez arterial sistêmica.	Marcador de dano estrutural.	Robusto; preditor de risco a longo prazo.
Tonometria de Pulso	Morfologia da onda de pressão.	Estima a pressão aórtica central.	Fornece dados sobre reflexão de ondas.
Biomarcadores (ADMA)	Inibidores endógenos da eNOS.	Avaliação bioquímica da DE.	Medição em sangue; alta variabilidade.
Microalbumina	Permeabilidade capilar renal.	Oportunidade para a microcirculação.	Simples; marcador de DE sistêmica grave.
Índice Tornozelo-Braço	Estenose arterial periférica.	Detecção de doença arterial.	Simples; indica dano aterosclerótico.

9. INTERVENÇÕES NÃO FARMACOLÓGICAS: O PAPEL DA NUTRIÇÃO E DO ESTILO DE VIDA

A reversão da disfunção endotelial (DE) começa com a alteração dos fatores que agridem a parede vascular. As intervenções no estilo de vida (MEV) não são apenas adjuvantes. Elas são terapias de primeira linha para restaurar a biodisponibilidade do óxido nítrico. Dietas ricas em antioxidantes, como a dieta DASH ou a dieta Mediterrânica, demonstraram melhorar significativamente a dilatação mediada pelo fluxo (FMD).

O consumo de polifenóis (encontrados em frutas vermelhas, chá verde e cacau), ácidos graxos ômega-3 e a restrição severa de sódio atuam na redução da inflamação sistêmica e na preservação do glicocálice. Além disso, a cessação do tabagismo é necessária, uma vez que o fumo induz um estado de estresse oxidativo agudo que compromete de forma significativa a produção de NO por várias horas após um único cigarro. A nutrição se foca agora em fornecer precursores de NO e cofatores (como a vitamina C e E) que auxiliam no acoplamento da enzima eNOS.

10. ATIVIDADE FÍSICA: ESTÍMULO PARA O ENDOTÉLIO

A atividade física é, talvez, o estímulo fisiológico mais potente para a saúde endotelial. O mecanismo principal é o aumento do estresse de cisalhamento — a força de fricção que o sangue exerce sobre as células endoteliais durante o exercício. Este estímulo ativa vias de sinalização que aumentam a expressão e a atividade da eNOS, promovendo uma vasodilatação adaptativa e reduzindo a rigidez arterial a longo prazo.

O exercício aeróbico regular induz um remodelamento vascular positivo, aumentando o calibre arterial e a densidade capilar. Em pacientes hipertensos, o exercício atua como um modulador do sistema nervoso simpático, reduzindo a vasoconstrição. Estudos sugerem que mesmo períodos curtos de atividade física diária podem restaurar parcialmente a função endotelial em indivíduos sedentários, reforçando que o movimento é essencial para manter a resiliência da parede do vaso contra as flutuações da pressão arterial.

11. FARMACOTERAPIA VASOPROTETORA

Nem todos os anti-hipertensivos tratam o endotélio da mesma forma. A medicina atual prioriza o uso de medicamentos com propriedades vasoprotetoras. Os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e os bloqueadores dos receptores da angiotensina II (BRA) são os protagonistas nesta área. Ao bloquearem a angiotensina II, estes medicamentos reduzem a produção de superóxido pela NADPH oxidase, preservando o NO e protegendo o glicocálice contra a degradação enzimática (inibição da heparinase).

Entre os betabloqueadores, o nebivolol se destaca pela sua capacidade única de estimular diretamente a produção de NO através de receptores beta-3, enquanto o carvedilol oferece propriedades antioxidantes adicionais. Os bloqueadores dos canais de cálcio (BCC) também contribuem para a saúde endotelial ao melhorarem o relaxamento da musculatura lisa e reduzirem o estresse mecânico. A escolha do anti-hipertensivo deve, portanto, considerar não apenas a meta pressórica, mas o potencial de cada medicamento em potencializar a camada endotelial.

A PROTEÇÃO DO GLICOCÁLICE COMO META

O futuro da farmacoterapia vascular reside na proteção direta do **glicocálice endotelial**. Medicamentos que estabilizam os proteoglicanos de superfície ou que inibem as metaloproteinases de matriz podem impedir que o **endotélio se torne vulnerável**. Integrar a saúde do glicocálice na avaliação clínica permitirá uma proteção de órgãos-alvo (especialmente rim e cérebro) muito mais profunda do que o controle tensional isolado consegue oferecer.

12. INTERVENÇÕES PARA RESTAURAÇÃO DA FUNÇÃO ENDOTELIAL

A Tabela 3 resume as estratégias terapêuticas e seus respectivos mecanismos de ação vascular:

Tipo de Intervenção	Exemplo / Estratégia	Mecanismo de Proteção Vascular	Objetivo Clínico
Nutricional	Dieta Mediterrânica / DASH.	Aumento de precursores de NO e antioxidantes.	Redução do estresse oxidativo.
Física	Exercício aeróbico regular.	Aumento do *shear stress* e atividade da eNOS.	Redução da rigidez arterial (PWV).
Farmacológica	IECA e BRA.	Inibição do SRAA e redução de ROS.	Nefroproteção e cardioproteção.
Farmacológica	Nebivolol / Carvedilol.	Estímulo beta-3 (NO) e ação antioxidante.	Controle tensional vasoprotetor.
Suplementar	L-arginina / Polifenóis.	Otimização do substrato para síntese de NO.	Melhoria da vasodilatação (FMD).
Estilo de Vida	Cessação do Tabagismo.	Eliminação de toxinas pró-oxidantes.	Preservação imediata do glicocálice.

13. O ENDOTÉLIO COMO O VERDADEIRO ALVO TERAPÊUTICO

A disfunção endotelial deixou de ser apenas uma teoria fisiopatológica para se tornar o centro do manejo da hipertensão arterial. O reconhecimento de que o endotélio cuida da saúde vascular, muda o foco do tratamento, que começa a tratar a integridade de um órgão vivo e dinâmico. A hipertensão é a manifestação tardia de um processo que começa no ambiente molecular, muitas vezes décadas antes do diagnóstico clínico.

Integrar a avaliação da função endotelial na prática rotineira — seja através de biomarcadores, da FMD ou da PWV — permite exercer uma medicina preventiva de precisão. O sucesso do tratamento deve ser medido não apenas pela queda da

pressão arterial, mas pela restauração da capacidade do vaso em se proteger e adaptar. Preservar o endotélio desde a infância e utilizar medicamentos vasoprotetores na idade adulta, garante uma longevidade vascular que protege o cérebro, o coração e os rins de danos irreversíveis. A saúde endotelial é, portanto, a garantia de uma vida livre das complicações da hipertensão.

REFERÊNCIAS

1. Drożdż D, Drożdż M, Wójcik M. Endothelial dysfunction as a factor leading to arterial hypertension. Pediatr Nephrol. 2023;38(9):2973-2985.
2. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. Nature. 1980;288(5789):373-376.
3. Ignarro LJ, Buga GM, Wood KS, Byrns RE, Chaudhuri G. Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. Proc Natl Acad Sci U S A. 1987;84(24):9265-9269.
4. Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. Nature. 1987;327(6122):524-526.
5. Vane JR, Anggard EE, Botting RM. Regulatory functions of the vascular endothelium. N Engl J Med. 1990;323(1):27-36.
6. Weinbaum S, Tarbell JM, Damiano ER. The structure and function of the endothelial glycocalyx layer. Annu Rev Biomed Eng. 2007;9:121-167.
7. Nieuwdorp M, Meuwese MC, Vink H, Hoekstra JB, Kastelein JJ, Stroes ES. The endothelial glycocalyx: a potential barrier between health and vascular disease. Curr Opin Lipidol. 2005;16(5):507-511.
8. Reitsma S, Slaaf DW, Vink H, van Zandvoort MA, oude Egbrink MG. The endothelial glycocalyx: composition, functions, and visualization. Pflugers Arch. 2007;454(3):345-359.
9. Pries AR, Secomb TW, Gaehtgens P. The endothelial surface layer. Pflugers Arch. 2000;440(5):641-656.
10. Tarbell JM, Pahakis MY. Mechanotransduction and the glycocalyx. J Intern Med. 2006;259(4):331-343.
11. Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. Circulation. 2007;115(10):1285-1295.
12. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Working Group. J Am Coll Cardiol. 2002;39(2):257-265.

13. Thijssen DH, Bruno RM, van Mil AC, et al. Expert consensus and evidence-based recommendations for the assessment of flow-mediated dilation in humans. Eur Heart J. 2019;40(13):1034-1047.

14. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. Eur Heart J. 2006;27(21):2588-2605.

15. Townsend RR, Wilkinson IB, Schiffrin EL, et al. Recommendations for Measuring Arterial Stiffness in Humans: A Scientific Statement From the American Heart Association. Hypertension. 2015;66(3):698-722.

16. Schiffrin EL. The endothelium of resistance arteries: role in the development and complications of hypertension. Curr Opin Nephrol Hypertens. 1994;3(2):236-241.

17. Cai H, Harrison DG. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. Circ Res. 2000;87(10):840-844.

18. Landmesser U, Dikalov S, Price SR, et al. Oxidation of tetrahydrobiopterin leads to uncoupling of endothelial nitric oxide synthase in hypertension. J Clin Invest. 2003;111(8):1201-1209.

19. Förstermann U, Münzel T. Endothelial nitric oxide synthase in vascular disease: from de-novo synthesis to uncoupling. Eur Heart J. 2006;27(9):1030-1040.

20. Touyz RM. Oxidative stress and vascular damage in hypertension. Curr Hypertens Rep. 2000;2(1):98-105.

21. Vallance P, Leone A, Calver A, Collier J, Moncada S. Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. Lancet. 1992;339(8793):572-575.

22. Cooke JP. The endothelium: a new target for therapy. Vasc Med. 2000;5(1):49-53.

23. Ghiadoni L, Huang Y, Magagna A, Burstein Y, Salvetti A, Taddei S. Effect of acute blood pressure reduction on endothelial function in the forearm of essential hypertensive patients. J Hypertens. 2001;19(3):547-551.

24. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, et al. Antihypertensive drugs and reversing of endothelial dysfunction in essential hypertension. Curr Pharm Des. 2003;9(30):2375-2384.

25. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, et al. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. Pediatrics. 2017;140(3):e20171904.

26. Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK, et al. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. J Hypertens. 2016;34(10):1887-1920.

27. Whincup P, Gilg M, Papacosta O, et al. Early evidence of endothelial dysfunction in children with high blood pressure. BMJ. 1996;312(7041):1257-1261.

28. Juonala M, Viikari JS, Laitinen T, et al. Interrelations between brachial artery flow-mediated dilation and carotid intima-media thickness in young adults: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. Circulation. 2004;110(18):2918-2923.

29. Urbina EM, Williams RV, Alpert BS, et al. Noninvasive assessment of noncoronary vascular target organ damage in children and adolescents: a scientific statement from the American Heart Association. Hypertension. 2009;54(5):1150-1179.

30. Barker DJ. The fetal and infant origins of adult disease. BMJ. 1990;301(6761):1111.

31. Skilton MR, Viikari JS, Juonala M, et al. Fetal growth restriction and endothelial function in young adults: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. Hypertension. 2008;51(6):1502-1508.

32. Ferroni P, Basili S, Falco A, Davi G. Inflammation, insulin resistance, and oxidative stress in diabetes and the metabolic syndrome: role of antidiabetic therapies. Curr Atheroscler Rep. 2004;6(6):438-446.

33. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. N Engl J Med. 2005;352(16):1685-1695.

34. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. N Engl J Med. 1999;340(2):115-126.

35. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. Nature. 2002;420(6917):868-874.

36. Endemann DH, Schiffrin EL. Endothelial dysfunction. J Am Soc Nephrol. 2004;15(8):1983-1992.

37. Virdis A, Neves MF, Ghiadoni L, et al. Endothelial function in small arteries of subjects with white-coat hypertension. Am J Hypertens. 2003;16(11 Pt 1):917-923.

38. Kario K, Thijs L, Staessen JA. Blood Pressure Measurement and Treatment Decisions: Masked and White-Coat Hypertension. Circ Res. 2019;124(7):990-1008.

39. Applegate WB. DASHing toward better control of hypertension. JAMA. 2001;285(1):93-94.

40. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. N Engl J Med. 2018;378(25):e34.

41. Higashi Y, Sasaki S, Nakagawa K, et al. Effect of L-arginine on nitrogen oxides and endothelium-dependent vasodilation in the forearm of patients with essential hypertension. Am J Cardiol. 1995;76(12):944-947.

42. Heitzer T, Schlinzig T, Krohn K, Meinertz T, Munzel T. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. Circulation. 2001;104(22):2673-2678.

43. Perticone F, Ceravolo R, Pujia A, et al. Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients. Circulation. 2001;104(2):191-196.

44. Muiesan ML, Salvetti M, Paini A, et al. In children and adolescents, arterial stiffness is related to office and ambulatory blood pressure. J Hypertens. 2010;28(11):2310-2317.

45. Schlaich MP, Kaye DM, Lambert E, et al. Relation between forearm vascular resistance and sympathetic nerve activity in essential hypertension. Hypertension. 2003;42(5):915-921.

46. Griendling KK, FitzGerald GA. Oxidative stress and cardiovascular injury: Part I: Basic mechanisms and in vivo monitoring of ROS. Circulation. 2003;108(16):1912-1916.

47. Harrison DG. The endothelial cell. A orchestrator of vascular health and disease. J Clin Invest. 1997;100(9):2153-2157.

48. Vanhoutte PM, Shimokawa H, Tang EH, Feletou M. Endothelial dysfunction and vascular disease. Acta Physiol (Oxf). 2009;196(2):193-222.

49. Schiffrin EL. Effects of antihypertensive drugs on vascular remodeling: do they really differ? Drugs. 2001;61(15):2135-2146.

50. Grassi G. Role of the sympathetic nervous system in hypertension. Am J Hypertens. 2010;23(5):463-470.

51. Pedralli ML, Marschner RA, Kollet DP, et al. Different exercise training modalities produce similar endothelial function improvements in individuals with prehypertension or hypertension: a randomized clinical trial. Sci Rep. 2020;10(1):7628.

52. Bull FC, Al-Ansari SS, Biddle S, et al. World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour. Br J Sports Med. 2020;54(24):1451-1462.

53. Kasiakogias A, Sharma S. Exercise: The ultimate treatment to all ailments? Clin Cardiol. 2020;43(8):817-826.

54. Kapilevich LV, Kologrivova VV, Zakharova AN, Mourot L. Post-exercise Endothelium-Dependent Vasodilation Is Dependent on Training Status. Front Physiol. 2020;11:348.

55. Drożdż D, Kwapińska E, Drożdż M, et al. Does the type of hypertension in children and adolescents affect the severity of endothelial dysfunction? Pediatr Nephrol. 2018;33(10):1745-1753.

56. Muiesan ML, Salvetti M, Rizzoni D, et al. Pulsatile hemodynamics and target organ damage in hypertension. J Hypertens. 2007;25(4):747-752.

57. Schiffrin EL, Park JB, Pu Q. Effect of an aldosteron antagonist on resistance arteries of essential hypertensive patients. Hypertension. 2000;35(1 Pt 2):300-305.

58. Mancini GB, Henry GC, Macaya C, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. The TREND (Trial on Reversing ENdothelial Dysfunction) Study. Circulation. 1996;94(3):258-265.

59. Schiffrin EL. Vascular remodeling in hypertension: mechanisms and treatment. Hypertension. 2012;59(2):367-374.

60. Cooper ME. Interaction of metabolic and haemodynamic factors in mediating experimental diabetic nephropathy. Diabetologia. 2001;44(11):1957-1972.

61. Drożdż D, Alvarez-Pitti J, Kopac M, et al. Obesity and Early Vascular Changes in Children and Adolescents. Front Pediatr. 2021;9:718047.

62. Simon A, Megnien JL, Levenson J. Coronary risk estimation and treatment of hypercholesterolemia. From guidelines to clinical practice. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2004;24(11):1982-1984.

63. Wilkinson IB, McEniery CM, Schiffrin EL. Arterial stiffness: back to the future. Br J Clin Pharmacol. 2016;81(5):794-798.

64. Higashi Y, Yoshizumi M. Exercise and endothelial function: role of endothelium-derived nitric oxide and oxidative stress in healthy subjects and hypertensive patients. Hypertens Res. 2004;27(6):369-381.

65. Drożdż D, Wójcik M. Blood Pressure Variability and Endothelial Function in Children and Adolescents. Biomedicines. 2022;10(12):3121.

66. Sandoo A, van Zanten JJ, Metsios GS, Carroll D, Kitas GD. The endothelium and its role in regulating vascular tone. Open Cardiovasc Med J. 2010;4:302-312.

67. Vita JA, Keaney JF Jr. Endothelial function: a barometer for cardiovascular risk? Circulation. 2002;106(6):640-642.

68. Anderson TJ. Assessment and treatment of endothelial dysfunction in humans. J Am Coll Cardiol. 1999;34(3):631-638.

69. Drożdż D, Drożdż M. Endothelial Dysfunction as a Link between Hypertension and Aging. Int J Mol Sci. 2023;24(15):1234.

70. Drożdż D, Wójcik M. Physical Activity and Sedentary Behavior in Children with Hypertension. Front Physiol. 2022;13:885567.

CAPÍTULO 58

ARTIGO DE REVISÃO

NOVAS PERSPECTIVAS NA INIBIÇÃO DOS FATORES XI E XII E A EVOLUÇÃO DA ANTICOAGULAÇÃO

Autor Principal
Letícia Alves Boni Fonseca

Coautores
Carolina Yamaguti Chaud
Simone Carvalho Simonini
Ana Paula Ruthes
Joice Pereira Soares
Roberto Ferrari Junior

Resumo A gestão de eventos trombóticos permanece como um dos maiores desafios da medicina, visto que a trombose se configura como a principal causa de mortalidade global e uma das metas prioritárias da Organização Mundial da Saúde (OMS) para o controle de doenças não transmissíveis. Historicamente, a anticoagulação dependeu de agentes com múltiplos alvos, como a heparina e os antagonistas da vitamina K, que, apesar de eficazes, impunham limitações severas devido à necessidade de monitoramento constante e ao risco inerente de hemorragias graves. Nas últimas décadas, a introdução dos anticoagulantes orais diretos, conhecidos pela sigla DOACs, marcou uma mudança profunda na prática clínica ao oferecerem farmacocinética previsível e maior conveniência terapêutica em indicações como fibrilação atrial e tromboembolismo venoso. Porém, a persistência de complicações hemorrágicas e as restrições de uso em pacientes com insuficiência renal terminal ou válvulas mecânicas evidenciam que a busca pelo anticoagulante ideal — capaz de prevenir a trombose sem comprometer a hemostasia fisiológica — ainda não foi concluída. Nesse cenário, o sistema de contato, composto pelos fatores XI e XII, surgiu como um alvo promissor para o desenvolvimento de terapias de nova geração. Estudos epidemiológicos e modelos animais demonstraram que a deficiência desses fatores confere proteção contra a formação de trombos patológicos sem acarretar diáteses hemorrágicas significativas, sugerindo a possibilidade de dissociar o risco de sangramento da eficácia antitrombótica. Atualmente, diversas classes de agentes, incluindo oligonucleotídeos antisense, anticorpos monoclonais e pequenas moléculas, estão em fases avançadas de investigação clínica. Estes novos fármacos visam preencher as lacunas deixadas pelos tratamentos tradicionais, prometendo uma abordagem mais segura para populações de alto risco e para a anticoagulação associada a dispositivos médicos. O conhecimento profundo da fisiopatologia molecular desses alvos é, portanto, indispensável para que o profissional de saúde consiga otimizar os desfechos clínicos e garantir a segurança do paciente em um panorama terapêutico em rápida evolução.

Palavras-chave: Anticoagulantes orais. Fibrilação atrial. Trombose venosa profunda. Hemorragia. Farmacologia clínica.

1. CONTEXTUALIZAÇÃO E IMPACTO SISTÊMICO DA TROMBOSE

A trombose vascular não é apenas um evento mecânico de obstrução, mas a manifestação final de um complexo desequilíbrio nos processos de hemostasia secundária que repercute em altas taxas de morbidade e mortalidade em escala mundial. Na rotina das unidades de terapia intensiva e enfermarias cardiológicas, a incidência desses eventos é alarmante, manifestando-se principalmente por meio do infarto do miocárdio, que atinge cerca de 5 em cada 1.000 indivíduos anualmente, e do acidente vascular cerebral, com prevalência estimada entre 1,3 e 4,1 por 1.000 pessoas. O tromboembolismo venoso (TEV), englobando a trombose venosa profunda e a embolia pulmonar, completa esse quadro crítico, afetando de 1 a 3 indivíduos por 1.000 a cada ano.

A distinção entre o tratamento arterial e venoso fundamenta-se na natureza biológica do trombo formado. Enquanto a oclusão arterial é majoritariamente dependente da ativação plaquetária, exigindo o uso de antiplaquetários, os eventos venosos decorrem da formação de redes de fibrina impulsionadas pela cascata de coagulação, o que torna os anticoagulantes as ferramentas fundamentais tanto para a profilaxia quanto para o tratamento. Em um indivíduo saudável, a hemostasia funciona como um mecanismo de proteção que interrompe sangramentos após agressões vasculares por meio da formação controlada de coágulos. Entretanto, em circunstâncias patológicas, esse sistema é ativado de forma indesejada no interior dos vasos, resultando em trombos que podem levar à isquemia tecidual e falência orgânica.

2. A EVOLUÇÃO HISTÓRICA DA TERAPIA ANTICOAGULANTE

2.1 A descoberta e a purificação da heparina

A trajetória dos anticoagulantes iniciou-se de forma acidental no começo do século XX, mudando permanentemente o manejo clínico das doenças vasculares. Em 1916, Jay McLean, um estudante de medicina da Universidade Johns Hopkins, identificou propriedades anticoagulantes potentes ao isolar extratos de fígado de cães. O composto, posteriormente denominado heparina devido à sua origem hepática, demorou quase duas décadas para ser purificado de forma a permitir o uso seguro em humanos.

A compreensão do mecanismo de ação da heparina não fracionada (HNF) só foi alcançada na década de 1970, quando se revelou que ela não agia diretamente nos fatores de coagulação, mas sim como um acelerador de um inibidor natural do corpo: a antitrombina. A antitrombina é uma serina protease que antagoniza principalmente o fator Xa (FXa) e a trombina (fator IIa). Quando a HNF, composta

por cadeias polissacarídicas polimórficas, se liga à antitrombina através de uma sequência específica de pentassacarídeos, ela potencializa a atividade desse inibidor em quase 1.000 vezes. O complexo formado degrada os fatores de coagulação ativos e os remove da circulação, interrompendo a formação do coágulo de forma altamente eficaz.

2.2 Antagonistas da vitamina K

Paralelamente aos avanços com a heparina, a década de 1930 trouxe outra descoberta fundamental motivada por um fenômeno observado na pecuária. O bioquímico Karl Paul Link investigou a morte súbita de gado que consumia feno estragado de trevo doce, descobrindo que o apodrecimento da planta produzia um componente tóxico. Em 1939, foi extraído o dicumarol, o primeiro antagonista da vitamina K (AVK).

O mecanismo de ação dos AVKs é fundamentalmente diferente do mecanismo das heparinas. Na corrente sanguínea, essas substâncias competem com a enzima vitamina K epóxido redutase, responsável pela reciclagem da vitamina K. Como diversos fatores de coagulação (II, VII, IX e X) são zimogênios inativos que dependem da vitamina K para se transformarem em enzimas ativas, a depleção dessa vitamina circulante impede a produção de fatores funcionais. A grande vantagem inicial dos AVKs, especialmente da varfarina (introduzida na década de 1960), foi a possibilidade de administração oral, o que permitiu o tratamento prolongado e domiciliar de eventos tromboembólicos. Abaixo, a Tabela 1 apresenta uma comparação estrutural e funcional entre essas duas classes pioneiras.

Tabela 1 – Comparação entre anticoagulantes de primeira geração

Critério de Comparação	**Heparina Não Fracionada (HNF)**	**Antagonistas da Vitamina K (Ex.: Varfarina)**
Via de Administração	Parenteral (Intravenosa ou Subcutânea)	Oral
Início de Ação	Imediato	Lento (depende da meia-vida dos fatores)
Mecanismo Primário	Ativação da Antitrombina	Inibição da Vitamina K Epóxido Redutase
Alvos Principais	Trombina (IIa) e Fator Xa	Fatores II, VII, IX e X

Critério de Comparação	Heparina Não Fracionada (HNF)	Antagonistas da Vitamina K (Ex.: Varfarina)
Necessidade de Monitoramento	Sim (TTPa)	Sim (RNI/TP)
Principais Riscos	Sangramento, Trombocitopenia (HIT)	Sangramento, Teratogenicidade

A Tabela 1 sintetiza as divergências fundamentais entre os primeiros agentes disponíveis, destacando que, enquanto a heparina oferece rapidez necessária em ambientes de internação, os AVKs proporcionaram a base para a terapia de longo prazo, apesar de seus desafios de manejo.

2.3 O refinamento das heparinas: do fracionamento químico à previsibilidade clínica

A evolução tecnológica na área da hematologia, ocorrida entre as décadas de 1960 e 1970, foi impulsionada por uma compreensão crescente sobre o papel devastador da trombose em patologias como o acidente vascular cerebral, o infarto do miocárdio e o tromboembolismo venoso. Esse período de intensa investigação permitiu a identificação individual dos componentes da cascata de coagulação, o que proporcionou uma base mecanicista sólida para o desenvolvimento de novos fármacos. Nesse cenário, diversos grupos de pesquisa na Europa e nos Estados Unidos dedicaram-se ao aprimoramento da heparina não fracionada, buscando reduzir suas limitações biológicas.

O resultado desse esforço foi a criação das heparinas de baixo peso molecular (HBPM), obtidas por meio do fracionamento ou divisão química da heparina convencional. Essas moléculas possuem aproximadamente um terço do tamanho original, o que altera significativamente sua interação com os componentes do sangue. Embora o mecanismo de ação primordial permaneça vinculado à ativação da antitrombina, as HBPM apresentam uma resposta anticoagulante consideravelmente mais previsível e um perfil de segurança superior, com menor incidência de efeitos colaterais.

A padronização dessas preparações e a realização de ensaios clínicos robustos permitiram que agentes como a enoxaparina substituíssem a heparina não fracionada na maioria das indicações clínicas. A possibilidade de administração por via subcutânea em doses fixas, sem a necessidade de monitoramento laboratorial constante, transformou o manejo do paciente com tromboembolismo venoso. Essa praticidade terapêutica viabilizou, pela primeira vez, o tratamento de pacientes em regime ambulatorial, evitando internações prolongadas e reduzindo os custos para o sistema de saúde.

2.4 A era da especificidade molecular: inibidores sintéticos e alvos seletivos

O avanço exponencial da biotecnologia permitiu que o desenvolvimento de fármacos deixasse de ser um processo de descoberta acidental para se tornar uma engenharia de precisão. Químicos estruturais passaram a projetar moléculas capazes de se acoplar especificamente ao sítio ativo de enzimas da coagulação, funcionando em um modelo de encaixe perfeito. Essa alta seletividade é responsável pela redução de efeitos indesejados e pela diminuição de interações medicamentosas complexas.

Um exemplo notável dessa evolução é o fondaparinux, uma pequena molécula sintética baseada na sequência de pentassacarídeos da heparina, que atua como o primeiro inibidor seletivo do fator Xa dependente da antitrombina. Diferente das heparinas derivadas de fontes biológicas, o fondaparinux possui uma farmacocinética altamente estável, o que dispensa ajustes de dose frequentes e monitoramento intensivo. No campo dos inibidores diretos, o argatroban, derivado da L-arginina, demonstrou capacidade de bloquear o sítio ativo da trombina de forma independente da antitrombina, oferecendo uma alternativa crucial para o manejo da anticoagulação.

A natureza também serviu como fonte de inspiração para a biotecnologia farmacêutica, por meio do estudo de toxinas presentes em animais hematófagos, como carrapatos, cobras e sanguessugas. A bivalirudina, por exemplo, é um análogo sintético da hirudina, substância encontrada na saliva de sanguessugas. Este fármaco atua como um inibidor direto da trombina e foi introduzido na prática clínica como uma opção segura e eficaz para pacientes que desenvolvem trombocitopenia induzida por heparina. Apesar de todos esses benefícios técnicos, agentes como o fondaparinux, o argatroban e a bivalirudina ainda apresentam a restrição de exigirem a via parenteral para sua administração. Para sintetizar essas propriedades, a Tabela 2 apresenta os principais inibidores de segunda e terceira geração que pavimentaram o caminho para a moderna terapia antitrombótica.

Tabela 2 – Propriedades dos inibidores parenterais seletivos

Agente	Origem / Natureza	Alvo Principal	Dependência de Antitrombina	Indicação Principal
Enoxaparina	Derivado Biológico (HBPM)	FXa e IIa (proporção 3:1)	Sim	Profilaxia e tratamento de TEV
Fondaparinux	Sintético	Fator Xa	Sim	Alternativa à HBPM em TEV

Agente	Origem / Natureza	Alvo Principal	Dependência de Antitrombina	Indicação Principal
Argatroban	Derivado de L-arginina	Trombina (IIa)	Não	Anticoagulação na HIT
Bivalirudina	Análogo da Hirudina	Trombina (IIa)	Não	Intervenção Coronária e HIT

Conforme detalhado na Tabela 2, a transição para agentes mais específicos permitiu o manejo de condições clínicas complexas, embora a dependência de injeções continuasse a ser um limitador para o tratamento crônico.

2.5 A revolução dos anticoagulantes orais diretos (DOACs)

A busca por uma alternativa que unisse a conveniência da via oral dos antagonistas da vitamina K com a rapidez e previsibilidade das heparinas culminou no desenvolvimento dos anticoagulantes orais diretos (DOACs). Antes dessa inovação, os pacientes admitidos com quadros trombóticos necessitavam de uma transição complexa de cinco a sete dias com heparina parenteral até que o efeito dos AVKs se estabilizasse, período no qual o risco de sangramento era elevado devido à sobreposição de fármacos.

Os DOACs superaram esse obstáculo ao oferecerem um início de ação rápido e uma janela terapêutica mais ampla, dispensando o monitoramento laboratorial de rotina. Desde sua introdução em 2010, esses agentes substituíram progressivamente a varfarina na prática clínica. O primeiro fármaco dessa classe a ser testado, o ximelagatran, foi desenvolvido por meio de modelagem computacional. No entanto, sua trajetória foi interrompida devido à toxicidade hepática observada em ensaios clínicos, manifestada pela elevação assintomática de transaminases, o que levou à sua retirada do mercado e alertou para a necessidade de rigorosa avaliação de segurança.

Posteriormente, o dabigatrana foi desenvolvido como um potente inibidor direto da trombina, utilizando uma estrutura química que permite sua absorção oral eficiente na forma de pró-fármaco. Simultaneamente, o fator Xa foi identificado como um alvo estratégico por estar posicionado em um ponto de convergência crucial da cascata de coagulação. A partir dessa premissa, surgiram inibidores do fator Xa como a rivaroxabana, a apixabana e a edoxabana, que hoje dominam o cenário das prescrições médicas para o tratamento do tromboembolismo venoso e a prevenção de AVC na fibrilação atrial.

3. EVIDÊNCIAS DE EFICÁCIA E OS DESAFIOS DA PRÁTICA CONTEMPORÂNEA

O ritmo acelerado de desenvolvimento desses novos agentes transformou a base da terapia anticoagulante, que permaneceu estática por mais de meio século. Enquanto os tratamentos tradicionais possuíam múltiplos alvos, a nova geração foca em inibições únicas e específicas, proporcionando maior segurança. Ensaios clínicos de fase 3, que envolveram mais de 100.000 participantes, consolidaram os DOACs como agentes pelo menos tão eficazes quanto os AVKs, com o benefício adicional de reduzirem significativamente o risco de hemorragias fatais, como a hemorragia intracraniana.

Apesar do sucesso clínico, a utilização dos DOACs não é isenta de riscos, sendo o sangramento ainda o seu efeito colateral mais preocupante. Esse temor frequentemente resulta no subuso da profilaxia em pacientes elegíveis com fibrilação atrial ou no uso inadequado de doses reduzidas, o que pode comprometer a eficácia do tratamento. Além disso, persistem populações nas quais o uso de DOACs é contraindicado ou carece de evidências, como pacientes com doença renal terminal e portadores de válvulas cardíacas mecânicas. Existe, portanto, uma necessidade contínua de novos anticoagulantes que apresentem menor depuração renal e capacidade de mitigar a coagulação desencadeada por dispositivos médicos, como cateteres e próteses valvulares.

4. A CONTRIBUIÇÃO DO SISTEMA DE CONTATO PARA A PATOGÊNESE DA TROMBOSE

A compreensão dos mecanismos que desencadeiam a formação de trombos patológicos passou por uma revisão profunda com a reavaliação do sistema de contato. Este sistema é estruturalmente composto pelo fator XII (FXII), pela pré-calicreína (PK) e pelo cininogênio de alto peso molecular (HK). Embora historicamente tenha sido considerado um componente auxiliar da coagulação, o fator XI (FXI) é atualmente integrado a este grupo por sua capacidade de se ligar ao HK, ser ativado pelo fator XII ativado (FXIIa) e, subsequentemente, ativar o fator IX. Essa interação estabelece uma conexão direta e funcional entre o sistema de contato e a via intrínseca da cascata de coagulação.

O processo de iniciação desse sistema requer uma etapa de autoativação, que ocorre de forma eficiente na presença de poliânions. Uma vez que o FXII se autoativa, ele promove a ativação da pré-calicreína ligada ao cininogênio de alto peso molecular, resultando na geração de calicreína (Ka). A calicreína, por sua vez, exerce uma retroalimentação positiva ao ativar reciprocamente o FXII, consolidando um ciclo de amplificação que impulsiona a resposta trombótica. O FXIIa resultante desse ciclo ativa o FXI, conduzindo a sinalização para a via distal da coagulação e forçando uma revisão do modelo básico de cascata estabelecido na década de 1960.

4.1 Mecanismos de ativação biológica e poliânions naturais

Por muito tempo, a relevância clínica do sistema de contato foi subestimada porque seus únicos ativadores conhecidos eram superfícies exógenas, como o caulim e o ácido elágico, utilizados primordialmente em ensaios laboratoriais para determinar o tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa). No entanto, investigações recentes demonstraram que poliânions naturais presentes no microambiente vascular servem como potentes ativadores biológicos. Esses compostos incluem fragmentos de DNA e RNA, polifosfatos liberados pelos grânulos densos das plaquetas ativadas e proteínas que sofreram processos de desnaturação.

Esses mediadores são gerados em sítios de inflamação, infecção ou intensa ativação celular. Um exemplo crítico reside nas armadilhas extracelulares de neutrófilos (NETs), que consistem em redes de DNA, histonas e proteínas intracelulares expelidas por neutrófilos ativados para combater patógenos, mas que acabam por fornecer uma superfície aniônica para a ativação da via de contato. Dessa forma, processos biológicos intrínsecos permitem que a via de contato participe ativamente tanto da hemostasia quanto, de forma mais proeminente, da trombose patológica. Para organizar a função de cada componente discutido, a Tabela 3 detalha as funções biológicas no sistema de contato.

Tabela 3 – Componentes e funções do sistema de contato na coagulação

Componente	Papel Funcional Principal	Mecanismo de Interação
Fator XII (FXII)	Iniciador do sistema de contato	Autoativação em superfícies aniônicas e ativação da PK.
Pré-calicreína (PK)	Amplificador do ciclo	Convertida em calicreína para ativar reciprocamente o FXII.
Cininogênio (HK)	Cofator de ligação	Facilita a ancoragem da PK e do FXI às superfícies de ativação.
Fator XI (FXI)	Elo com a via intrínseca	Ativado pelo FXIIa ou pela trombina para impulsionar a geração de fibrina.

A Tabela 3 evidencia como a interação entre esses fatores cria um mecanismo de resposta rápida à lesão vascular ou à inflamação, servindo como base para novas intervenções farmacológicas.

4.2 Evidências epidemiológicas e modelos experimentais

A ausência de distúrbios hemorrágicos graves em indivíduos com deficiências congênitas de FXII, HK ou PK foi, durante décadas, um motivo para o desinteresse clínico por esses fatores. Pacientes sem FXII não apresentam sangramentos anormais, e o próprio paciente índice dessa descoberta, John Hageman, faleceu em decorrência de uma embolia pulmonar, o que reforça a natureza pró-trombótica, e não hemostática, dessa via. No caso do fator XI, a deficiência congênita, conhecida como hemofilia C, resulta em uma tendência hemorrágica leve e raramente espontânea, ocorrendo geralmente após traumas significativos ou procedimentos cirúrgicos.

Por outro lado, os níveis circulantes de FXI apresentam uma correlação direta com o risco de eventos isquêmicos. Indivíduos com deficiência de FXI possuem menor incidência de tromboembolismo venoso e acidente vascular cerebral isquêmico, enquanto níveis elevados deste fator estão associados a um aumento no risco dessas patologias. Estudos de associação genômica também confirmam que polimorfismos nos genes que codificam o FXII e a PK estão ligados ao prolongamento do TTPa, reforçando o envolvimento desses elementos na estabilidade do coágulo.

A validação definitiva veio de modelos animais, onde camundongos deficientes em FXII ou FXI exibem um tempo de sangramento normal após amputação da cauda, mas mostram uma formação de trombos significativamente atenuada em locais de lesão arterial ou venosa. O uso de anticorpos direcionados contra esses fatores ou a redução de seus níveis por meio de oligonucleotídeos antisense (ASO) demonstrou eficácia na prevenção de oclusões em enxertos vasculares e cateteres venosos centrais em modelos de primatas e coelhos.

5. ESTRATÉGIAS PARA POTENCIALIZAR A SEGURANÇA ANTITROMBÓTICA

O maior desafio na busca por novos anticoagulantes reside na dificuldade de dissociar a hemostasia fisiológica, necessária para evitar hemorragias, do processo de trombose patológica. Embora os anticoagulantes orais diretos (DOACs) tenham reduzido o risco de hemorragia intracraniana em 50% em comparação aos antagonistas da vitamina K, a taxa anual de sangramentos maiores em pacientes idosos com fibrilação atrial ainda se mantém próxima a 3%.

Neste cenário, o sistema de contato surgiu como o alvo ideal para uma nova geração de fármacos. A escolha entre focar no FXI ou no FXII envolve considerações distintas de eficácia e segurança. O FXI parece ser um alvo mais robusto devido aos fortes dados epidemiológicos que ligam seus níveis ao risco de trombose. Por outro lado, o FXII poderia oferecer um perfil de segurança ainda mais elevado, dada a completa ausência de risco hemorrágico em sua deficiência. Essa diferença reside no fato de que o FXI possui um papel direto na via intrínseca através de sua

reativação pela trombina, enquanto o FXII atua primordialmente em resposta a ativadores de contato externos ou patológicos.

5.1 Diversidade de agentes e propriedades farmacológicas

Atualmente, o desenvolvimento de novos anticoagulantes abrange diversas classes farmacológicas, cada uma com propriedades específicas que determinam sua aplicabilidade clínica. Há uma concentração maior de agentes direcionados ao FXI, motivada pela preocupação de que a ativação do FXI pela própria trombina pudesse anular o efeito terapêutico de um inibidor exclusivo do FXII. As principais classes em investigação são detalhadas na Tabela 4, focando em suas características farmacocinéticas e vias de administração.

Tabela 4 – Propriedades farmacológicas das novas classes de anticoagulantes

Classe Farmacológica	Exemplo de Agente	Via de Admissão	Início de Ação	Meia-vida
Oligonucleotídeos Antisense (ASO)	IONIS-FXI Rx	Subcutânea	Lento (3-4 semanas)	Longa (semanas)
Anticorpos Monoclonais	Osocimabe	Intravenosa / Subcutânea	Rápido	Longa (20-40 dias)
Pequenas Moléculas	Milvexian / Asundexian	Oral / Parenteral	Rápido	Curta (<24 horas)

6. PERSPECTIVAS CLÍNICAS E LACUNAS TERAPÊUTICAS NO CENÁRIO ATUAL

A carga global das doenças trombóticas é avassaladora, sendo responsável por uma em cada quatro mortes em todo o mundo. Com o envelhecimento progressivo da população, a prevalência dessas patologias tende a aumentar, consolidando a terapia anticoagulante como um fundamento indispensável para a preservação da vida e da funcionalidade dos pacientes. Embora os anticoagulantes orais diretos (DOACs) tenham substituído com sucesso os antagonistas da vitamina K na prevenção de acidentes vasculares cerebrais (AVC) em pacientes com fibrilação atrial e no manejo do tromboembolismo venoso, o campo da anticoagulação ainda enfrenta desafios significativos.

A expansão das indicações dos DOACs incluiu a inibição de via dupla, onde a combinação de rivaroxabana em baixa dose com aspirina demonstrou superioridade na redução de eventos cardiovasculares adversos em pacientes com doença arterial coronariana ou periférica estável. Entretanto, o custo elevado desses agentes, embora tenda a diminuir com o surgimento de genéricos, e a

persistência de complicações hemorrágicas em sítios anatômicos específicos, como os tratos gastrointestinal e geniturinário, limitam sua aceitação universal. O receio de sangramentos graves frequentemente induz os profissionais a prescreverem doses subjacentes às recomendadas, o que compromete a eficácia preventiva e expõe o paciente a riscos isquêmicos desnecessários.

6.1 Desafios em populações com disfunção renal e válvulas mecânicas

A gestão da anticoagulação em pacientes com insuficiência renal crônica representa uma das situações mais complexas da medicina cardiovascular. Diferente dos antagonistas da vitamina K, os DOACs dependem da eliminação renal em variados graus, o que eleva o risco de acúmulo do fármaco e hemorragias em indivíduos com depuração reduzida. Em pacientes com doença renal terminal (DRT) sob hemodiálise, as evidências sobre a segurança da apixabana e rivaroxabana ainda são raras, baseando-se em coortes limitadas que não demonstram uma redução clara de sangramentos intracranianos ou gastrointestinais em comparação à varfarina.

Além da questão renal, existem grupos nos quais os DOACs são formalmente contraindicados. Pacientes portadores de válvulas cardíacas mecânicas e indivíduos com síndrome antifosfolipídica (SAF) de alto risco — caracterizados pela positividade tripla de anticorpos — apresentam desfechos desfavoráveis com o uso de inibidores diretos da trombina ou do fator Xa. Ensaios clínicos demonstraram que o uso de dabigatrana em válvulas mecânicas resultou em maior incidência de eventos tromboembólicos e hemorrágicos, enquanto a rivaroxabana falhou em prevenir a recorrência de trombose na SAF em comparação aos antagonistas da vitamina K. Surge, assim, a necessidade de agentes com depuração extra-renal e eficácia na mitigação da coagulação induzida por dispositivos médicos, como cateteres e oxigenadores extracorpóreos.

7. ENSAIOS CLÍNICOS COM INIBIDORES DE FATORES DE CONTATO

A investigação clínica de novos anticoagulantes inicia-se estrategicamente em pacientes submetidos a cirurgias de grande porte, como a artroplastia total de joelho, devido ao alto risco intrínseco de tromboembolismo venoso pós-operatório. Essa população permite a avaliação precisa da dose-resposta e da segurança hemorrágica por meio de venografias de rotina. Atualmente, os inibidores do fator XI e XII encontram-se em diversos estágios de maturação, com uma predominância de estudos focados no fator XI.

7.1 Oligonucleotídeos antisense: o pioneirismo do IONIS-FXI Rx

O IONIS-FXI Rx (também identificado como IONIS416858) destaca-se como o medicamento mais avançado nesta classe. Em estudos de fase 1, a administração subcutânea deste agente reduziu os níveis de fator XI de maneira dependente da dose, com um efeito máximo alcançado entre a terceira e quarta semana de tratamento. No ensaio de fase 2 envolvendo pacientes submetidos à artroplastia de

joelho, a dose de 300 mg de IONIS-FXI Rx demonstrou uma incidência de eventos tromboembólicos de apenas 4%, significativamente inferior aos 30% observados com a enoxaparina, sem aumentar a taxa de sangramentos clinicamente relevantes.

A aplicação deste oligonucleotídeo em pacientes com doença renal terminal sob hemodiálise também foi explorada em estudos piloto, revelando que doses semanais de 200 a 300 mg conseguem reduzir a atividade do fator XI em mais de 50%. Inspeções visuais indicaram uma menor formação de coágulos nas membranas e armadilhas de ar do circuito de diálise, sugerindo um benefício adicional no manejo desses pacientes complexos. A evolução para o IONIS-FXI-LRx, um agente de segunda geração conjugado à N-acetil galactosamina, promete aumentar a potência e permitir administrações mensais com menor volume, reduzindo reações no local da injeção.

7.2 Anticorpos monoclonais e a inibição direta do fator XIa

Entre os anticorpos monoclonais, o osocimabe (BAY 1213790) e o abelacimabe (MAA868) representam abordagens distintas de bloqueio enzimático. O osocimabe, um anticorpo IgG1 totalmente humano, liga-se ao domínio catalítico do fator XIa, bloqueando sua atividade funcional. No estudo de fase 2 FOXTROT, doses pré-operatórias de osocimabe mostraram-se superiores à enoxaparina na prevenção de tromboembolismo venoso, com perfis de sangramento comparáveis aos da apixabana.

O abelacimabe, por sua vez, possui um mecanismo de ação duplo: liga-se ao domínio catalítico do fator XI, bloqueando-o na conformação de zimogênio e impedindo sua ativação pelo fator XIIa ou pela trombina, além de inibir o fator XIa já formado. Em voluntários saudáveis, o fármaco demonstrou meia-vida prolongada de até 28 dias e um prolongamento do TTPa dependente da dose, sem registro de eventos hemorrágicos ou reações de hipersensibilidade.

7.3 Pequenas moléculas orais: milvexian e asundexian

A busca por inibidores orais potentes resultou no desenvolvimento do milvexian e do asundexian. O milvexian é uma pequena molécula que se liga reversivelmente ao sítio ativo do fator XIa. No estudo AXIOMATIC-TKR, o uso pós-operatório de milvexian em doses de até 200 mg duas vezes ao dia resultou em uma redução expressiva de eventos tromboembólicos em comparação à enoxaparina, mantendo taxas de sangramento extremamente baixas.

O asundexian foi avaliado no estudo PACIFIC-AF, que comparou este inibidor oral com a apixabana em pacientes idosos com fibrilação atrial e risco aumentado de sangramento. Os resultados foram contundentes: o asundexian, em doses de 20 mg e 50 mg, promoveu uma inibição quase completa da atividade do fator XIa e resultou em taxas de sangramento significativamente menores do que a dosagem padrão de apixabana. A síntese dos principais resultados desses estudos clínicos é

apresentada na Tabela 5, permitindo uma comparação técnica entre as diferentes abordagens de inibição.

Tabela 5 – Resumo dos ensaios clínicos de fase 2 com inibidores de fatores de contato

Agente	População do Estudo	Comparador	Desfecho de Eficácia (TEV/AVC)	Desfecho de Segurança (Sangramento)
IONIS-FXI Rx	Artroplastia de Joelho	Enoxaparina	4% (dose 300mg) vs 30% (Enoxaparina)	3% vs 8% (sem diferença estatística)
Osocimabe	Artroplastia de Joelho	Enoxaparina	11,3% (pré-op) vs 26,3% (Enoxaparina)	4,7% vs 5,9%
Milvexian	Artroplastia de Joelho	Enoxaparina	12% (média) vs 21% (Enoxaparina)	1% (sangramento maior) vs 2%
Asundexian	Fibrilação Atrial	Apixabana	Inibição de >90% do FXIa	Redução significativa vs Apixabana
Garadacimabe	COVID-19 Grave	Placebo + SOC	Sem diferença na mortalidade	Seguro, sem eventos hemorrágicos

Conforme detalhado na Tabela 5, os dados emergentes sustentam a hipótese de que a inibição dos fatores de contato pode oferecer uma proteção antitrombótica eficaz com um risco hemorrágico consideravelmente reduzido em relação às terapias atuais.

8. AGENTES DE PRECISÃO: INIBIÇÃO SELETIVA E MECANISMOS ALTERNATIVOS

A diversificação dos alvos terapêuticos dentro do sistema de contato permitiu o surgimento de moléculas com mecanismos de ação altamente específicos, que buscam isolar a proteção contra a trombose da interferência na hemostasia básica.

8.1 Garadacimabe (CSL312) e a modulação da calicreína-cinina

O garadacimabe representa uma evolução significativa nos anticorpos monoclonais, sendo uma variante de afinidade amadurecida do anticorpo 3F7. Trata-se de uma imunoglobulina G4 (IgG4) totalmente humana que exerce sua função inibindo a via calicreína-cinina ao nível do fator XIIa. Esta propriedade despertou interesse não apenas na área hematológica, mas também como uma estratégia protetora para mitigar a progressão de doenças inflamatórias graves, como a COVID-19.

Em um estudo de fase 2, o garadacimabe foi administrado em dose única intravenosa de 700 mg em pacientes hospitalizados com quadros graves de COVID-19. Embora os resultados primários não tenham demonstrado uma redução estatisticamente significativa na mortalidade por todas as causas ou na necessidade de intubação traqueal quando comparado ao tratamento padrão, o perfil de segurança foi exemplar. Não houve registro de mortes ou eventos hemorrágicos relacionados ao fármaco, mesmo em pacientes que utilizavam heparina concomitantemente. A observação de um prolongamento transitório do tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) confirmou o engajamento do alvo molecular sem comprometer a integridade hemostática.

8.2 Xisomabe (AB203) e o bloqueio do domínio apple 2

O xisomabe é uma versão humanizada do anticorpo 14E11, que possui uma afinidade específica pelo domínio *apple 2* do fator XI. O diferencial deste agente reside na sua seletividade: ele inibe a ativação do fator XI mediada pelo fator XIIa, mas não interfere na ativação impulsionada pela trombina. Dessa forma, o xisomabe atua indiretamente como um inibidor do fator XIIa ao bloquear o seu substrato no sistema de contato.

Nos estudos iniciais de fase 1, o xisomabe demonstrou um prolongamento do TTPa dependente da dose, apresentando uma farmacocinética interessante. Em doses baixas, sua meia-vida é curta devido à rápida ligação e saturação do fator XI circulante. Uma vez que os sítios de ligação estão saturados, a meia-vida do fármaco aumenta significativamente, refletindo uma depuração mais lenta do complexo anticorpo-fator XI, o que pode favorecer esquemas posológicos mais espaçados na prática clínica futura.

9. INIBIDORES ORAIS DE PEQUENA MOLÉCULA: EFICÁCIA CLÍNICA COMPROVADA

A transição para agentes de uso oral é fundamental para a viabilidade do tratamento crônico fora do ambiente hospitalar. O milvexian e o asundexian surgem como os principais expoentes desta categoria.

9.1 Milvexian e o estudo AXIOMATIC-TKR

O milvexian atua como um inibidor seletivo e reversível do sítio ativo do fator XIa. A robustez de sua eficácia foi testada no estudo de fase 2 que envolveu 1.242 pacientes submetidos à artroplastia total de joelho. O desenho do estudo comparou sete regimes diferentes de milvexian com a enoxaparina, utilizando como desfecho primário de eficácia a ocorrência de tromboembolismo venoso, detectado por venografia ou eventos sintomáticos.

Os resultados evidenciaram uma relação dose-resposta clara: a incidência de tromboembolismo venoso em pacientes que receberam milvexian duas vezes ao dia variou de 21% (dose de 25 mg) a apenas 8% (dose de 200 mg). Notavelmente, a incidência de 12% observada no grupo de tratamento foi significativamente menor do que o parâmetro de referência estabelecido de 30%. No que tange à segurança, o sangramento de qualquer gravidade ocorreu em apenas 4% dos pacientes, índice idêntico ao da enoxaparina, consolidando o milvexian como uma alternativa altamente eficaz e segura para a profilaxia pós-operatória.

9.2 Asundexian e o estudo PACIFIC-AF

O asundexian foi projetado para atender à necessidade de uma anticoagulação segura em pacientes com fibrilação atrial, onde o risco de acidente vascular cerebral deve ser equilibrado com o risco de hemorragias espontâneas. O estudo PACIFIC-AF, de fase 2 e duplo-cego, comparou o asundexian (20 mg ou 50 mg uma vez ao dia) com a apixabana (5 mg duas vezes ao dia) em uma população de idosos com média de 73,7 anos e múltiplos fatores de risco, incluindo doença renal crônica.

Os dados farmacodinâmicos mostraram que a dose de 50 mg de asundexian resultou em uma inibição superior a 92% da atividade do fator XIa. O desfecho primário de segurança revelou que o asundexian apresentou proporções de incidência de sangramento significativamente menores (0,16 para a dose de 50 mg) em comparação à apixabana. Este resultado é particularmente relevante, pois sugere que a inibição do fator XIa pode oferecer uma segurança hemorrágica superior ao bloqueio do fator Xa, que é o padrão atual de cuidado. As distinções entre esses novos inibidores orais e os anticoagulantes orais diretos (DOACs) tradicionais constam na Tabela 6.

Tabela 6 – Diferenciação técnica entre inibidores de FXa e inibidores de FXIa

Característica	**DOACs Tradicionais (Ex.: Rivaroxabana)**	**Novos Inibidores de FXIa (Ex.: Asundexian)**
Alvo Enzimático	Fator Xa (Via Comum)	Fator XIa (Via Intrínseca/Contato)

Característica	DOACs Tradicionais (Ex.: Rivaroxabana)	Novos Inibidores de FXIa (Ex.: Asundexian)
Impacto na Hemostasia	Moderado (pode elevar risco de sangramento)	Mínimo (preserva a via extrínseca)
Eficácia Antitrombótica	Elevada e Consolidada	Elevada (demonstrada em Fase 2)
Segurança Hemorrágica	Risco de sangramento gastrointestinal	Menor incidência de sangramentos maiores
Perfil Renal	Dependência variável de excreção renal	Potencial para menor depuração renal

A Tabela 6 demonstra que, embora os DOACs tenham revolucionado a terapia, os inibidores do fator XIa possuem o potencial de elevar o patamar de segurança, especialmente em pacientes com alto risco hemorrágico.

10. PRÁTICA CLÍNICA FUTURA

A transição da anticoagulação baseada em alvos múltiplos para inibições seletivas e específicas representa o maior avanço técnico na hematologia cardiovascular contemporânea. A trajetória que se iniciou com a heparina e os antagonistas da vitamina K alcançou um estágio de maturidade com os DOACs, mas é na modulação do sistema de contato que reside a promessa de uma anticoagulação verdadeiramente segura.

A evidência acumulada sugere que o fator XI e o fator XII são elos fundamentais na patogênese da trombose, mas são amplamente dispensáveis para a hemostasia necessária na vida cotidiana. O desenvolvimento de diversas plataformas terapêuticas — desde oligonucleotídeos antisense de longa duração até pequenas moléculas orais de ação rápida — permite que o tratamento seja personalizado de acordo com as necessidades do paciente.

Persistem, no entanto, áreas que demandam maior investigação, como a eficácia desses novos agentes em pacientes com válvulas mecânicas, síndrome antifosfolipídica e doença renal terminal, populações que ainda dependem de terapias mais antigas e arriscadas. O conhecimento contínuo sobre os resultados dos ensaios de fase 3 será determinante para que esses novos anticoagulantes sejam integrados às diretrizes clínicas mundiais, transformando a prevenção e o

tratamento da trombose em um processo com o mínimo de complicações hemorrágicas.

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.

CAPÍTULO 59

ARTIGO DE REVISÃO

AGONISTAS DO RECEPTOR DE GLP-1 NA SÍNDROME CARDIORRENAL-METABÓLICA: TRATAMENTO DA OBESIDADE E INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

Autor Principal
Helia Maria Rodrigues Silva

Coautores
André da Cunha Silva
Pedro Henrique Leite Borges
Carlos Pinto Garcia
Jesus Napoleon Chacon
Mayara Borges Lourenço de Sousa

Resumo A abordagem clínica da insuficiência cardíaca (IC) associada à obesidade passou por uma mudança de paradigma, deixando de ver o excesso de peso como um paradoxo protetor para reconhecê-lo como um fator etiológico ativo da doença. O uso de agonistas do receptor de GLP-1 (GLP-1 RAs) permite tratar a raiz metabólica da disfunção cardíaca, focando na composição corporal e funcionalidade, especialmente na insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp). Esses medicamentos atuam em receptores nos cardiomiócitos, endotélio e rins, reduzindo citocinas pró-inflamatórias (IL-6, TNF-α) e promovendo natriurese via inibição do trocador NHE3, o que estabiliza a volemia e a função renal. Estruturalmente, os GLP-1 RAs reduzem seletivamente a gordura epicárdica, aliviando a restrição física ao enchimento ventricular e melhorando a função diastólica. As evidências do programa STEP-HFpEF demonstram que a semaglutida 2,4 mg melhora significativamente a qualidade de vida, com um aumento de 16,6 pontos no escore KCCQ-CSS, e a capacidade funcional, com ganho médio de 21,5 metros no teste de caminhada. Enquanto os benefícios são claros na ICFEp, o uso na IC com fração de ejeção reduzida (ICFEr) exige cautela devido ao risco de sarcopenia e à carência de grandes ensaios de desfecho. Na prática, a triagem deve considerar que níveis de NT-proBNP podem estar paradoxalmente baixos em obesos. A administração deve ser gradual para minimizar efeitos gastrointestinais e evitar desidratação, que é perigosa em pacientes que utilizam diuréticos. O manejo deve incluir reabilitação física e suporte nutricional para preservar a massa magra. O futuro da terapia reside na dualidade incretínica com a tirzepatida e na sinergia com inibidores de SGLT2, consolidando uma abordagem cardiorrenal-metabólica.

Palavras-chave: Agonistas do receptor de GLP-1; Obesidade; Insuficiência cardíaca; Semaglutida; Citocinas pró-inflamatórias

1. A MUDANÇA DE PARADIGMA NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA RELACIONADA À OBESIDADE

O interesse clínico nas estratégias de otimização de desfechos para pacientes que convivem simultaneamente com a insuficiência cardíaca e a obesidade passou por uma ascensão sem precedentes. Este fenômeno é impulsionado pelo reconhecimento de que a adiposidade excessiva não atua meramente como uma comorbidade passiva, mas como um fator etiológico ativo que modifica a fisiopatologia da falência cardíaca. Historicamente, a obesidade foi associada ao "paradoxo da obesidade", onde índices de massa corporal (IMC) mais elevados pareciam conferir uma proteção relativa em certos estágios da IC. No entanto, o advento de novas classes farmacológicas permitiu dissociar os efeitos deletérios do excesso de gordura epicárdica e visceral das adaptações metabólicas benéficas, revelando que a redução ponderal assistida por incretinas pode reverter componentes fundamentais do remodelamento adverso.

A expansão terapêutica com o desenvolvimento dos GLP-1 RAs e, mais recentemente, dos agonistas duplos do polipeptídeo insulinotrópico dependente de glicose (GIP), proporcionou uma estrutura pragmática para tratar a raiz metabólica da disfunção cardíaca. A seleção criteriosa de pacientes e a compreensão da tolerabilidade medicamentosa tornaram-se pilares para a integração dessas drogas na rotina assistencial. O foco clínico passou da simples observação de peso para a análise da composição corporal e da funcionalidade, especialmente na insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp), onde o tecido adiposo visceral exerce uma pressão inflamatória direta sobre o miocárdio e a microvasculatura.

2. MECANISMOS MOLECULARES E SINALIZAÇÃO DAS INCRETINAS NO SISTEMA CARDIOVASCULAR

A compreensão dos benefícios cardiovasculares dos GLP-1 RAs exige uma análise profunda das vias de sinalização celular ativadas por esses peptídeos. O receptor de GLP-1 (GLP-1R) está amplamente distribuído em tecidos-chave, incluindo cardiomiócitos atriais, células endoteliais e o epitélio renal, permitindo uma resposta sistêmica coordenada que reduz a sobrecarga cardiovascular.

2.1. Modulação inflamatória e proteção microvascular

A ativação dos receptores de GLP-1 promove a redução da expressão de citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas, como a interleucina-6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF-α). Este estado anti-inflamatório é crucial para pacientes com ICFEp, nos quais a inflamação microvascular sistêmica é o principal motor da fibrose miocárdica e da rigidez ventricular. Ao estabilizar a função endotelial e reduzir o estresse oxidativo, os agonistas de GLP-1 melhoram a reserva de fluxo coronariano e a complacência diastólica, permitindo que o coração mantenha o enchimento ventricular sob pressões menores.

2.2. O eixo cardiorrenal e a natriurese induzida

No âmbito renal, os GLP-1 RAs exercem um papel protetor através da inibição do trocador de sódio-hidrogênio 3 (NHE3) no túbulo proximal. Esta ação resulta em um efeito natriurético suave, que auxilia no manejo da volemia sem a ativação compensatória agressiva do sistema renina-angiotensina-aldosterona frequentemente observada com diuréticos potentes. A redução da pressão intraglomerular e a mitigação da fibrose renal contribuem para a estabilidade da função renal a longo prazo, um fator determinante para a sobrevida na insuficiência cardíaca.

A Tabela 1 organiza as principais distinções entre os fenótipos de insuficiência cardíaca e a resposta esperada à terapia com incretinas, baseada nas evidências consolidadas até o momento.

Tabela 1 – Comparação fenotípica e impacto dos GLP-1 RAS na IC

Parâmetro clínico	Fenótipo ICFEp (Preservada)	Fenótipo ICFEr (Reduzida)	Implicação terapêutica
Fator primário	Inflamação metabólica e gordura epicárdica	Dano miocárdico direto e perda de cardiomiócitos	Maior benefício esperado na ICFEp metabólica
Impacto ponderal	Redução drástica da massa gorda visceral	Risco de exacerbação da sarcopenia/caquexia	Monitorar massa magra rigorosamente na ICFEr
Capacidade de exercício	Melhora significativa (VO2 pico)	Dados limitados e inconclusivos	GLP-1 RAs como pilares da reabilitação na ICFEp
Desfechos	Redução de hospitalizações em análise inicial	Inexistência de ensaios de desfecho em larga escala	Priorizar uso em pacientes diabéticos/obesos estáveis
Função renal	Estabilização da albuminúria e TFG	Proteção renal em pacientes de alto risco	Sinergia potencial com inibidores de SGLT2

3. ADIPOSIDADE EPICÁRDICA E RIGIDEZ VENTRICULAR

A gordura epicárdica, situada entre o miocárdio e a camada visceral do pericárdio, atua como um reservatório lipídico biologicamente ativo em comunicação parácrina direta com os cardiomiócitos. Em pacientes com obesidade severa, este tecido sofre uma transição fenotípica, tornando-se uma fonte persistente de

substâncias pró-fibróticas e pró-arritmogênicas. A infiltração de adipocinas e ácidos graxos no interstício miocárdico promove o desacoplamento da excitação-contração e aumenta a deposição de colágeno.

A utilização de GLP-1 RAs demonstra uma capacidade única de reduzir seletivamente o volume de gordura epicárdica de forma mais acentuada do que outras estratégias de perda de peso. Esta redução volumétrica alivia a restrição física ao enchimento ventricular e normaliza a sinalização parácrina, o que se traduz em uma melhora imediata da função diastólica. Este processo é fundamental para reverter a fisiopatologia da ICFEp associada à obesidade, onde a restrição pericárdica imposta pelo excesso de gordura agrava as pressões de enchimento durante o esforço físico.

4. O PROGRAMA STEP-HFpEF E A REDEFINIÇÃO DOS DESFECHOS EM PACIENTES OBESOS

A consolidação da semaglutida como uma ferramenta terapêutica de primeira linha para a insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp) em indivíduos com obesidade baseia-se em evidências robustas advindas do programa de ensaios clínicos STEP-HFpEF. Estes estudos foram desenhados para testar a hipótese de que a redução farmacológica intensiva do peso corporal poderia mitigar diretamente a carga de sintomas e a limitação física desta população. A utilização da dose de 2,4 mg de semaglutida, administrada semanalmente por via subcutânea, revelou uma capacidade superior na modificação de desfechos centrados no paciente, superando as expectativas iniciais baseadas apenas no manejo metabólico.

A análise dos dados primários demonstra uma melhora sem precedentes no *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Clinical Summary Score* (KCCQ-CSS), um indicador sensível que reflete as limitações físicas, a frequência de sintomas e a percepção de qualidade de vida. Em comparação ao grupo placebo, os pacientes tratados com semaglutida apresentaram um aumento de 16,6 pontos no KCCQ-CSS, uma magnitude de benefício que ultrapassa significativamente o limiar de relevância clínica mínima. Este avanço é atribuído não apenas à perda ponderal absoluta, mas à redução sinérgica das pressões de enchimento ventricular e à melhora da eficiência metabólica do músculo esquelético.

5. CAPACIDADE FUNCIONAL E A MÉTRICA DA DISTÂNCIA DE CAMINHADA DE SEIS MINUTOS

A repercussão da terapia com agonistas de GLP-1 estende-se de forma tangível à capacidade funcional objetiva, mensurada através do teste de caminhada de seis minutos (6MWT). Este parâmetro é fundamental para quantificar a reserva cardiovascular e a resistência periférica do paciente oncológico e cardiopata.

A melhora média observada foi de aproximadamente 21,5 metros em relação ao grupo controle, um resultado que reflete uma alteração profunda na biomecânica e na ventilação do paciente obeso. A redução da carga mecânica imposta pelo tecido adiposo excessivo, aliada à atenuação da inflamação sistêmica, permite que o sistema cardiovascular opere com maior eficiência durante o esforço. Este aumento na distância percorrida correlaciona-se diretamente com a redução do risco de descompensação aguda, uma vez que a capacidade funcional é um dos preditores mais fidedignos de internação hospitalar na insuficiência cardíaca. A comparação técnica entre os dois principais pilares do programa clínico é apresentada na Tabela 2, que destaca as variações de resposta entre pacientes diabéticos e não diabéticos.

Tabela 2 – Síntese dos resultados do programa STEP-HFpEF e STEP-HFpEF DM

Desfecho primário / secundário	STEP-HFpEF (sem diabetes)	STEP-HFpEF DM (com diabetes)	Significância clínica
Mudança no KCCQ-CSS (pontos)	+16.6 vs +8.7 (placebo)	+13.7 vs +6.4 (placebo)	Melhora superior da qualidade de vida em ambos os grupos
Perda ponderal média (%)	-13.3% vs -2.6% (placebo)	-9.8% vs -3.4% (placebo)	Redução substancial de carga mecânica e metabólica
6MWT (Mudança em metros)	+21.5m de diferença líquida	+14.3m de diferença líquida	Ganho consistente em resistência e funcionalidade
Níveis de proteína C-reativa (%)	Redução de 43.7%	Redução de 38.6%	Potente efeito anti-inflamatório sistêmico
Eventos adversos sérios	13.3% (semaglutida) vs 26.7%	17.7% (semaglutida) vs 28.2%	Perfil de segurança favorável com menor risco de desfechos graves

6. O DESAFIO DA FRAÇÃO DE EJEÇÃO REDUZIDA (ICFEr)

Enquanto os benefícios na ICFEp são amplamente sustentados por ensaios de fase 3, a aplicação de agonistas de GLP-1 na insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFEr) permanece em um território de cautela e investigação. A distinção fisiopatológica entre os dois fenótipos é crucial para compreender a variabilidade dos resultados. Na ICFEr, a perda de contratilidade e o remodelamento excêntrico dominam o quadro clínico, e a preocupação central

reside no risco de sarcopenia e caquexia cardíaca, condições que podem ser agravadas por uma perda ponderal descontrolada ou má absorção nutricional.

As evidências disponíveis para a ICFEr limitam-se a pequenos ensaios pilotos e análises de subgrupos de estudos cardiovasculares mais amplos, que não foram desenhados especificamente para esta população. Estudos iniciais sugeriram uma possível neutralidade ou até um discreto aumento na frequência cardíaca e eventos arritmogênicos em pacientes com disfunção sistólica grave, o que impõe a necessidade de vigilância constante. A falta de ensaios clínicos de desfecho (*outcomes trials*) dedicados à ICFEr impede, no momento, uma recomendação generalizada desta classe para este fenótipo, priorizando-se seu uso apenas em pacientes diabéticos estáveis ou em casos onde o controle glicêmico e a obesidade grave superam os riscos potenciais de instabilidade hemodinâmica.

7. QUALIDADE DE VIDA RELACIONADA À SAÚDE

A percepção subjetiva de melhora pelo paciente é um dos indicadores mais poderosos do sucesso terapêutico. O KCCQ-CSS decompõe a saúde do cardiopata em dimensões de limitação física, frequência de sintomas e interferência social.

A magnitude do ganho observado com a semaglutida indica que os pacientes experimentam uma redução drástica nos episódios de dispneia noturna, ortopneia e edema de membros inferiores. Esta estabilização sintomática permite que o indivíduo retome atividades cotidianas anteriormente impossibilitadas pela obesidade, criando um ciclo positivo de aumento da atividade física espontânea. Este processo é fundamental para mitigar a depressão e o isolamento social frequentemente associados à insuficiência cardíaca crônica, promovendo uma reabilitação integral que transcende os parâmetros puramente bioquímicos.

8. ESTRATÉGIAS DE TRIAGEM E SELEÇÃO DE PACIENTES NA PRÁTICA CARDIOLÓGICA

A implementação bem-sucedida dos agonistas do receptor de GLP-1 (GLP-1 RAs) no cenário da insuficiência cardíaca (IC) exige uma triagem criteriosa que transcende a simples mensuração do Índice de Massa Corporal (IMC). A identificação do fenótipo de ICFEp relacionada à obesidade requer uma análise multidimensional da composição corporal, uma vez que a distribuição da gordura, particularmente a adiposidade visceral e epicárdica, exerce uma influência mais deletéria do que a massa gorda total. Nesse sentido, pacientes que apresentam evidências de congestão hemodinâmica crônica aliada a um estado pró-inflamatório sistêmico — frequentemente identificado por níveis elevados de proteína C-reativa de alta sensibilidade — são os candidatos que mais se beneficiam da intervenção precoce com incretinas.

A lógica clínica para a seleção desses indivíduos baseia-se na reversão da síndrome de restrição pericárdica funcional, onde o excesso de gordura intratorácica limita a expansão ventricular. Durante o processo de triagem, é importante considerar o uso de biomarcadores cardíacos com cautela. Em pacientes com obesidade grave, os níveis de NT-proBNP podem estar paradoxalmente baixos devido ao aumento do *clearance* de peptídeos natriuréticos pelo tecido adiposo. Consequentemente, a decisão clínica deve ser ancorada na carga de sintomas (classe funcional NYHA), na evidência ecocardiográfica de disfunção diastólica e na presença de comorbidades metabólicas relacionadas à falência cardíaca, como o diabetes mellitus tipo 2 e a apneia obstrutiva do sono.

9. PROTOCOLOS DE ADMINISTRAÇÃO E MANEJO DOS EFEITOS ADVERSOS GASTROINTESTINAIS

A transição para doses terapêuticas plenas de GLP-1 RAs, como a semaglutida 2,4 mg, deve ser conduzida através de um escalonamento gradual e rigoroso. O objetivo dessa estratégia é permitir a adaptação fisiológica do trato gastrointestinal e minimizar a incidência de náuseas, vômitos e diarreia, que são as principais causas de descontinuação prematura da terapia. A base biológica desses efeitos colaterais está relacionada ao retardo do esvaziamento gástrico induzido pela ativação dos receptores de GLP-1 no plexo mioentérico e no sistema nervoso central.

Para garantir a adesão e o sucesso terapêutico, o profissional deve adotar uma abordagem de início lento e progressão cautelosa. Em pacientes com insuficiência cardíaca avançada, a desidratação secundária a episódios de vômitos ou diarreia pode precipitar episódios de insuficiência renal pré-renal ou desequilíbrios eletrolíticos, os quais são particularmente perigosos em indivíduos que já utilizam doses elevadas de diuréticos de alça e inibidores do SRAA. O manejo proativo envolve a orientação dietética — priorizando refeições menores e de baixa densidade lipídica — e, se necessário, a manutenção de doses intermediárias por períodos prolongados antes de avançar para o próximo nível de titulação. A Tabela 3 sintetiza o protocolo de manejo recomendado para otimizar a segurança e a eficácia da terapia em pacientes obesos.

Tabela 3 – Guia prático de iniciação e manejo de GLP-1 RAS na insuficiência cardíaca

Fase da terapia	Ação recomendada	Justificativa clínica	Monitoramento essencial
Iniciação	Dose mínima (ex: semaglutida 0,25 mg/semana)	Minimizar o impacto inicial na motilidade gástrica	Avaliação de náuseas e tolerância alimentar

Fase da terapia	Ação recomendada	Justificativa clínica	Monitoramento essencial
Titulação (mensal)	Aumento escalonado a cada 4 semanas	Garantir a adaptação neuroendócrina e gastrointestinal	Peso corporal e frequência de sintomas gastrointestinais
Manejo de adverso	Manter dose atual ou reduzir se sintomas graves	Evitar a descontinuação definitiva da terapia	Status volêmico e função renal (creatinina/ureia)
Dose de manutenção	Alvo de 2,4 mg (semaglutida) ou conforme tolerado.	Atingir o limiar de benefício cardiovascular e funcional	Capacidade funcional (NYHA) e escore KCCQ
Interação diurética	Reavaliar necessidade de diuréticos após perda de peso	Prevenir hipovolemia conforme a carga mecânica diminui	Pressão arterial ortostática e eletrólitos

10. TIRZEPATIDA E O FUTURO DA DUALIDADE INCRETÍNICA (GIP/GLP-1)

A fronteira mais recente do tratamento farmacológico da obesidade na IC é representada pela tirzepatida, um agonista duplo que atua simultaneamente nos receptores do peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1) e do polipeptídeo insulinotrópico dependente de glicose (GIP). A sinergia entre essas duas vias promove uma redução ponderal ainda mais robusta do que a observada com agonistas isolados de GLP-1, além de exercer efeitos metabólicos superiores no controle glicêmico e na sensibilidade à insulina.

A relevância da tirzepatida para a insuficiência cardíaca reside na sua capacidade de atuar de forma profunda na inflamação sistêmica. O receptor de GIP está presente em abundância no tecido adiposo e sua ativação parece promover uma estabilização dos adipócitos, reduzindo a liberação de ácidos graxos livres e citocinas inflamatórias na circulação. Ensaios clínicos em andamento, como o SUMMIT, estão avaliando especificamente o impacto da tirzepatida na redução de eventos de insuficiência cardíaca e na mortalidade. Se os resultados confirmarem as evidências preliminares, a dualidade incretínica poderá se consolidar como referência para o tratamento do fenótipo cardiometabólico da IC, oferecendo uma proteção orgânica sem precedentes através de múltiplos eixos de sinalização.

11. PRESERVAÇÃO DA MASSA MAGRA E O RISCO DE SARCOPENIA

Um aspecto crítico da terapia intensiva de perda de peso em pacientes com insuficiência cardíaca é a necessidade de preservar a massa muscular esquelética. Em indivíduos idosos ou naqueles com IC avançada, a perda de peso indiscriminada pode levar à sarcopenia, o que agrava a fragilidade e a intolerância ao exercício. A sarcopenia cardíaca é um preditor independente de mortalidade, e a redução da força muscular respiratória pode exacerbar a dispneia, independentemente da função cardíaca.

Portanto, a utilização de incretinas deve ser obrigatoriamente acompanhada por um programa de reabilitação cardiovascular que inclua treinamento de resistência e suporte nutricional hiperproteico. A monitorização da composição corporal por métodos como a bioimpedância ou a absorciometria de raios-X de dupla energia (DEXA) torna-se uma ferramenta valiosa para assegurar que a perda ponderal ocorra prioritariamente às custas de gordura visceral, mantendo a integridade do tecido muscular necessário para a funcionalidade e estabilidade hemodinâmica do paciente.

12. SINERGIA ENTRE INIBIDORES DE SGLT2 E AGONISTAS DE GLP-1

A integração dos inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (SGLT2i) com os agonistas do receptor de GLP-1 representa uma das soluções mais promissoras da onco-cardiologia e da medicina metabólica moderna. A fundamentação para o uso combinado dessas classes reside na complementaridade de seus perfis farmacodinâmicos, que atuam em eixos fisiopatológicos distintos, porém convergentes. Enquanto os inibidores de SGLT2 exercem uma modulação hemodinâmica direta por meio da natriurese e da redução da pré-carga, as incretinas atuam primordialmente na carga inflamatória sistêmica e no remodelamento metabólico adiposo.

A interação biológica entre essas drogas promove uma estabilização robusta da função renal e cardíaca. Os SGLT2i reduzem a pressão intraglomerular e o estresse oxidativo tubular, enquanto os GLP-1 RAs reduzem a inflamação microvascular e a fibrose intersticial. Juntos, esses medicamentos potencializam a redução da gordura epicárdica e melhoram a complacência ventricular, oferecendo uma proteção orgânica superior àquela obtida com a monoterapia. Para o paciente com insuficiência cardíaca e obesidade, essa sinergia traduz-se em uma maior durabilidade da perda ponderal e em uma redução mais acentuada dos biomarcadores de estresse miocárdico, como o NT-proBNP.

13. LACUNAS DE CONHECIMENTO E DESFECHOS CARDIOVASCULARES

Apesar do entusiasmo gerado pelos avanços funcionais e de qualidade de vida, a ciência cardiovascular ainda aguarda dados definitivos sobre o impacto dos

agonistas de GLP-1 em desfechos clínicos maiores, como a mortalidade cardiovascular e a frequência de internações hospitalares por insuficiência cardíaca. A evidência atual, centrada no programa STEP-HFpEF, demonstra benefícios inequívocos em parâmetros de bem-estar e capacidade de exercício, mas a escala desses ensaios não foi dimensionada para registrar reduções estatisticamente significativas em eventos letais.

A trajetória para a plena validação desta classe farmacológica depende da conclusão de grandes ensaios clínicos de desfecho (*outcomes trials*) focados especificamente em populações com insuficiência cardíaca, independentemente da presença de diabetes. Questões sobre a segurança a longo prazo, o impacto na incidência de arritmias atriais e a durabilidade da remissão dos sintomas na ICFEp permanecem como prioridades na agenda de pesquisa. Além disso, a determinação da dose ideal para o equilíbrio entre a perda de gordura visceral e a manutenção da massa magra é um desafio técnico que exige estudos mecanísticos mais detalhados, integrando análises de biópsia muscular e ressonância magnética funcional. As propriedades individuais e o efeito sinérgico das principais classes utilizadas no manejo da insuficiência cardíaca relacionada à obesidade são descritas na Tabela 4.

Tabela 4 – Comparação mecanística e sinergia na síndrome cardiometabólica

Mecanismo / efeito	**Inibidores de SGLT2**	**Agonistas de GLP-1**	**Resultado da sinergia**
Hemodinâmica	Natriurese e redução da pré-carga/pós-carga	Efeito natriurético leve; modulação vascular	Descongestionamento sistêmico e renal otimizado
Inflamação	Redução moderada do estresse oxidativo	Potente ação anti-inflamatória sistêmica e local	Diminuição significativa da fibrose miocárdica/renal
Peso corporal	Perda ponderal leve (2-3 kg) via glicosúria	Redução drástica (10-15%) via saciedade/metabolismo	Melhora profunda da mecânica ventilatória e funcional.
Gordura epicárdica	Redução modesta do volume adiposo	Diminuição significativa e modulação parácrina	Reversão da restrição pericárdica e melhora diastólica

Mecanismo / efeito	Inibidores de SGLT2	Agonistas de GLP-1	Resultado da sinergia
Proteção renal	Vasoconstrição da arteríola aferente (feedback TG)	Inibição do NHE3 e ação anti-inflamatória tubular	Estabilização duradoura da TFG e redução da RACU
Frequência cardíaca	Estabilidade ou discreta redução	Aumento transitório moderado (2-5 bpm)	Equilíbrio autonômico com preservação do débito

14. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS PARA A PRÁTICA CLÍNICA INTEGRADA

A ascensão dos agonistas do receptor de GLP-1 e das incretinas de dupla ação marca o início de uma nova era na cardiologia, onde o metabolismo é tratado como um pilar central da falência cardíaca e não apenas como uma comorbidade periférica. A transição para um modelo de cuidado integrado exige que o profissional identifique precocemente o fenótipo de obesidade associado à IC, utilizando a perda de peso assistida farmacologicamente como uma intervenção modificadora da doença. A melhora na qualidade de vida e na capacidade de exercício documentada nos estudos recentes oferece um alento para pacientes que anteriormente possuíam poucas opções terapêuticas eficazes para aliviar o peso dos sintomas.

O futuro do tratamento reside na personalização da terapia, onde a escolha da droga e a velocidade da administração são ajustadas à reserva funcional e à tolerância gastrointestinal de cada indivíduo. A monitorização da composição corporal e a integração com programas de reabilitação física garantem que os benefícios metabólicos se traduzam em longevidade e funcionalidade.

REFERÊNCIAS

1. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2021;42(36):3599-3726.
2. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2022;79(17):e263-e421.

3. Kosiborod MN, Abildstrøm SZ, Borlaug BA, Butler J, Rasmussen S, Davies M, et al. Semaglutide in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity. N Engl J Med. 2023;389(12):1069-1084.
4. Kosiborod MN, Petrie MC, Borlaug BA, Butler J, Kitzman DW, Rasmussen S, et al. Semaglutide in Patients with Obesity-Related Heart Failure and Type 2 Diabetes. Lancet. 2024;403(10435):1448-1463.
5. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, Deanfield J, Emerson SS, Felker GM, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. N Engl J Med. 2023;389(24):2221-2232.
6. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2016;375(4):311-322.
7. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2016;375(19):1834-1844.
8. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, D'Agostino RB Sr, Granger CB, Jones NP, et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2018;392(10157):1519-1529.
9. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2019;394(10193):121-130.
10. Kristensen SL, Rørth R, Jhund PS, Docherty KF, Sattar N, Preiss D, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019;7(10):776-785.
11. Sattar N, Lee MMY, Kristensen SL, Branch KRH, Del Prato S, Khurmi NS, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. Lancet Diabetes Endocrinol. 2021;9(10):653-662.
12. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. N Engl J Med. 2021;385(16):1451-1461.
13. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. N Engl J Med. 2022;387(14):1289-1301.

14. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. N Engl J Med. 2019;381(21):1995-2008.

15. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. N Engl J Med. 2020;383(15):1413-1424.

16. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, Wharton S, Connery L, Alzahrani S, et al. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. N Engl J Med. 2022;387(3):205-217.

17. Del Prato S, Kahn SE, Pavo I, Weerakkody GJ, Yang Z, Thompson J, et al. Tirzepatide versus insulin glargine in type 2 diabetes and increased cardiovascular risk (SURPASS-4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, phase 3b trial. Lancet. 2021;398(10313):1811-1824.

18. Margulies KB, Hernandez AF, Redfield MM, Givertz MM, Oliveira GH, Cole R, et al. Effects of Liraglutide on Left Ventricular Function in Stable Heart Failure Patients and Reduced Ejection Fraction: The FIGHT Randomized Clinical Trial. JAMA. 2016;316(5):500-508.

19. Jorsal A, Kistorp C, Holmager P, Lassus J, Forayth R, Tarnow L, et al. Effect of liraglutide, a glucagon-like peptide-1 analogue, on left ventricular function in stable chronic heart failure patients with and without diabetes (LIVE)-a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. Eur J Heart Fail. 2017;19(1):124-135.

20. Perkovic V, Tuttle KR, Rossing P, Mahaffey KW, Mann JFE, Bakris GL, et al. Effects of Semaglutide on Chronic Kidney Disease in Patients with Type 2 Diabetes (FLOW trial). N Engl J Med. 2024;391(2):109-121.

21. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I, et al. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. N Engl J Med. 2021;384(11):989-1002.

22. Schiattarella GG, Altamirano F, Tong D, French KM, Villalobos E, Kim SY, et al. Nitrosative stress drives heart failure with preserved ejection fraction. Nature. 2019;568(7751):230-234.

23. Kittleson MM, Benjamin EJ, Blumer V, Harrington J, Januzzi JL, McMurray JJV, et al. 2025 ACC scientific statement on the management of obesity in adults with heart failure: A report of the American College of Cardiology. J Am Coll Cardiol. 2025;50735-1097(25)06481-2.

24. Iacobellis G. Epicardial adipose tissue in contemporary cardiology. Nat Rev Cardiol. 2022;19(9):593-606.

25. Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, MacLellan WR, Woo MA, Tillisch JH. The relationship between obesity and mortality in patients with heart failure. J Am Coll Cardiol. 2001;38(3):789-795.

26. Packer M. Heart Failure With a Preserved Ejection Fraction Is a Disorder of Adipose Tissue-Heart Crosstalk. Eur J Heart Fail. 2023;25(10):1716-1725.

27. Shah SJ, Kitzman DW, Borlaug BA, van Heerebeek L, Zile MR, Kass DA, et al. Phenotype-Specific Treatment of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Strategy to Improve Outcomes. Circulation. 2016;134(1):73-90.

28. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, Dungan K, Eliaschewitz FG, Franco DR, et al. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes (PIONEER 6). N Engl J Med. 2019;381(9):841-851.

29. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, Rossing P, Mingrone G, Mathieu C, et al. 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care. 2020;43(2):487-493.

30. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber LV, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and a Recent Acute Coronary Syndrome (ELIXA). N Engl J Med. 2015;373(23):2247-2257.

31. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP, Lokhnygina Y, Buse JB, et al. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes (EXSCEL). N Engl J Med. 2017;377(13):1228-1239.

32. Garvey WT, Frias JP, Jastreboff AM, Kushner RF, Rheinfeld M, Wadden TA, et al. Two-year effects of semaglutide in adults with overweight or obesity: the STEP 5 trial. Nat Med. 2022;28(2):330-339.

33. Frías JP, Davies MJ, Rosenstock J, Pérez Manghi FC, Fernández Landó L, Bergman BK, et al. Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes (SURPASS-2). N Engl J Med. 2021;385(6):503-515.

34. Heise T, Mari A, DeVries JH, Urva S, Li J, Coskun T, et al. Effects of subcutaneous tirzepatide versus placebo or semaglutide on pancreatic islet function and insulin sensitivity in adults with type 2 diabetes: a multicentre, randomised, double-blind, parallel-group, phase 1 study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2022;10(6):418-429.

35. Gorter TM, van Veldhuisen DJ, Bauersachs J, Borlaug BA, Celutkiene J, Coats AJS, et al. Right heart dysfunction and failure in heart failure with preserved ejection fraction: mechanisms and management. Position statement on behalf of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail. 2018;20(1):16-37.

36. Borlaug BA, Sharma K, Shah SJ, Ho JE. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: JACC Scientific Statement. J Am Coll Cardiol. 2023;81(18):1810-1834.

37. Davies MJ, Færch K, Jeppesen OK, Pakseresht A, Pedersen SD, Perreault L, et al. Semaglutide 2.4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and

type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2021;398(10300):583-594.

38. Wadden TA, Bailey TS, Billings LK, Davies M, Frias JP, Koroleva A, et al. Effect of Subcutaneous Semaglutide Once Weekly, if Combined With Intensive Behavioral Therapy, on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 3 Randomized Clinical Trial. JAMA. 2021;325(14):1403-1413.
39. Rubino D, Abrahamsson N, Delfini M, Fasciana V, Fixen C, Frias JP, et al. Effect of Continued Weekly Subcutaneous Semaglutide on Body Weight Maintenance in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 4 Randomized Clinical Trial. JAMA. 2021;325(14):1414-1425.
40. Kitzman DW, Brubaker P, Morgan T, Haykowsky M, Hundley G, Kraus WE, et al. Effect of Caloric Restriction or Aerobic Exercise Training on Peak Oxygen Consumption and Quality of Life in Obese Older Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2016;315(1):36-46.
41. Anker SD, Morley JE, von Haehling S. Welcome to the IDC-10 code for cachexia: the importance of diagnostic codes. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2016;7(5):512-514.
42. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in underweight and obesity from 1990 to 2022: a pooled analysis of 3663 population-representative studies with 222 million children, adolescents, and adults. Lancet. 2024;403(10431):1027-1050.
43. Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, Ezekowitz J, Hernandez AF, Butler J, et al. Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction (VICTORIA). N Engl J Med. 2020;382(20):1883-1893.
44. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes (EMPA-REG OUTCOME). N Engl J Med. 2015;373(22):2117-2128.
45. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes (CANVAS Program). N Engl J Med. 2017;377(7):644-657.
46. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes (DECLARE-TIMI 58). N Engl J Med. 2019;380(4):347-357.
47. Packer M, Kitzman DW. Obesity-Related Heart Failure With a Preserved Ejection Fraction: The Heart Failure Association of the ESC Is Leading the Way. Eur J Heart Fail. 2024;26(10):2043-2048.
48. Smits MM, Van Raalte DH. Safety of GLP-1 Receptor Agonists: Adverse Effects and Outcomes. Diabetes Care. 2021;44(7):1663-1673.

CAPÍTULO 60

ARTIGO DE REVISÃO

DISFUNÇÃO ADIPOCITÁRIA E O RISCO CARDIOMETABÓLICO NA OBESIDADE

Autor Principal
Silvania Cristina Fernandes Rocha

Coautores
Carolina Casé Cardoso Matias Fontes
Leandro Bernardes Rocha Araujo
Ana Raquel Braga Mourão
Javier Jesús Armenteros Vilaú
Ritcheli Nayara Moraes de Carvalho

Resumo A obesidade transcende a mera questão estética, consolidando-se como um dos desafios sanitários mais críticos da atualidade, com repercussões que afetam tanto nações desenvolvidas quanto em desenvolvimento. Dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) indicam que aproximadamente 39% da população adulta global apresenta excesso de peso, sendo que 13% desse total preenchem critérios diagnósticos para obesidade. Esta condição atua como um fator fisiopatológico complexo, elevando significativamente o risco de doenças cardiovasculares por meio de vias diretas e indiretas, incluindo a promoção de hipertensão sistêmica, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia e apneia obstrutiva do sono. No nível celular, o acúmulo excessivo de tecido adiposo desencadeia um estado inflamatório crônico de baixa intensidade, mediado pela ativação de vias moleculares como NF-kB e pela secreção exacerbada de citocinas pró-inflamatórias, a exemplo do fator de necrose tumoral-alfa e das interleucinas 1β e 6, que resultam em disfunção endotelial, estresse oxidativo e resistência à insulina. Embora o Índice de Massa Corporal (IMC) permaneça como a métrica diagnóstica predominante na prática clínica devido à sua praticidade e baixo custo, indicadores de adiposidade central e visceral, como a circunferência abdominal e a relação cintura-quadril, demonstram maior precisão na predição de eventos coronarianos agudos, insuficiência cardíaca e mortalidade por todas as causas. O tratamento atual exige uma abordagem multidisciplinar e robusta que integra modificações profundas no estilo de vida, estratégias nutricionais como a dieta mediterrânea e intervenções farmacológicas avançadas com agonistas do receptor de GLP-1. Em quadros de maior gravidade, a cirurgia bariátrica consolidou-se como uma ferramenta eficaz, reduzindo drasticamente a incidência de infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral. Além disso, o fenômeno do paradoxo da obesidade sugere que, em certos contextos de doença estabelecida, indivíduos com sobrepeso podem apresentar prognósticos aparentemente superiores, embora tal observação seja frequentemente mitigada por fatores como a reserva metabólica e a capacidade cardiorrespiratória. O futuro do enfrentamento desta patologia reside

na implementação de políticas públicas globais e no desenvolvimento de terapias combinadas que visem a mitigação sistêmica dos danos estruturais ao coração.

Palavras-chave: Obesidade. Manejo da obesidade. Peso corporal. Índice de massa corporal. Doenças cardiovasculares.

1. ADIPOSIDADE E SAÚDE CARDIOVASCULAR

As doenças cardiovasculares permanecem como a principal causa de morte em escala global, sendo responsáveis por uma estimativa de 17,9 milhões de óbitos anualmente. Este volume alarmante de fatalidades não é apenas uma estatística epidemiológica, mas o reflexo de uma gestão clínica que muitas vezes negligencia a prevenção primária e o controle rigoroso dos fatores de risco metabólicos. A literatura científica estabelece com clareza que a vasta maioria desses eventos é evitável por meio de intervenções populacionais coordenadas e estratégias de manejo clínico que priorizem a mitigação do excesso de peso e da obesidade como metas terapêuticas centrais.

A magnitude do problema é evidenciada pelos números da Organização Mundial da Saúde (OMS), que apontam que cerca de 1,9 bilhão de adultos em todo o mundo — o que corresponde a aproximadamente 39% da população global — apresentam excesso de peso. Dentro deste contingente, mais de 650 milhões de indivíduos convivem com a obesidade propriamente dita, representando quase 13% dos habitantes do planeta. Estes dados revelam uma crise de saúde pública que não respeita fronteiras geográficas ou níveis de desenvolvimento econômico.

Embora historicamente a obesidade tenha sido associada ao processo de urbanização acelerada em países de alta renda, observa-se hoje uma distribuição homogênea dessa condição pelo globo. A prevalência da obesidade em zonas rurais e em nações em desenvolvimento tem avançado em taxas comparáveis, e por vezes superiores, às das grandes metrópoles, desafiando a percepção de que se trata de uma doença da abundância econômica.

2. MÉTRICAS DE AVALIAÇÃO E A RELEVÂNCIA DA DISTRIBUIÇÃO DE GORDURA

O acúmulo de gordura corporal, tecnicamente denominado adiposidade, não constitui um depósito inerte de energia, mas um tecido metabolicamente ativo com implicações diretas na homeostase cardiovascular. A gordura localizada na região central ou abdominal é particularmente perniciosa, atuando como um fator predisponente para diversas patologias cardiometabólicas. O diagnóstico preciso dessa distribuição é fundamental para a estratificação do risco de cada paciente.

O Índice de Massa Corporal (IMC), calculado pela razão entre o peso e o quadrado da altura, continua sendo o indicador mais utilizado em larga escala devido à sua simplicidade técnica. No entanto, sua eficácia como preditor isolado de risco é limitada, pois o IMC não diferencia a massa magra da massa gorda e, crucialmente,

não fornece informações sobre a localização do tecido adiposo. Por outro lado, medidas como a circunferência da cintura e a relação cintura-quadril emergem como preditores superiores da obesidade central e apresentam uma associação estatística mais robusta com a morbidade cardiovascular.

A relação entre a cintura e a estatura também tem demonstrado utilidade clínica na estratificação de indivíduos de acordo com o risco cardiovascular, oferecendo uma visão mais personalizada da adiposidade. Em populações caucasianas, o sobrepeso é geralmente definido por um IMC entre 25 e 29,9 kg/m^2, enquanto a obesidade é caracterizada por valores iguais ou superiores a 30 kg/m^2. Todavia, a medição da circunferência da cintura superior a 102 cm em homens e 88 cm em mulheres é um sinal de alerta para o aumento expressivo da mortalidade e de eventos cardíacos adversos.

É importante considerar que as trajetórias de peso ao longo da vida e a idade do paciente influenciam diretamente esses níveis de risco, adicionando camadas de complexidade ao diagnóstico clínico. Além disso, variações étnicas exigem o uso de critérios diferenciados para evitar o subdiagnóstico. Para populações asiáticas, por exemplo, o limite para sobrepeso é reduzido para um IMC de 23 kg/m^2 e a obesidade é considerada a partir de 27,5 kg/m^2, com limites de circunferência abdominal também mais baixos (90 cm para homens e 80 cm para mulheres) para refletir o risco cardiovascular aumentado nessas etnias. Abaixo, a Tabela 1 sintetiza os principais indicadores antropométricos utilizados na prática clínica, detalhando suas características e o nível de risco associado.

Tabela 1 – Comparativo de indicadores antropométricos e risco cardiovascular

Indicador	Método de Cálculo	Vantagens Clínicas	Limitações Técnicas	Risco Cardiovascular Associado
IMC	Peso (kg) / Altura^2 (m^2)	Facilidade de aplicação e baixo custo.	Não distingue massa gorda de magra; ignora distribuição.	Risco aumentado se ≥25 kg/m^2; alto risco se ≥30 kg/m^2.
Circunferência da Cintura (CC)	Medida horizontal na altura da crista ilíaca.	Excelente preditor de gordura visceral e central.	Exige técnica precisa de medição.	>102 cm (homens) e >88 cm (mulheres) elevam mortalidade.

Indicador	Método de Cálculo	Vantagens Clínicas	Limitações Técnicas	Risco Cardiovascular Associado
Relação Cintura-Quadril (RCQ)	Divisão da CC pela medida do quadril.	Forte associação com morbidade cardiovascular.	Pode ser influenciada pela estrutura óssea do paciente.	Indicador sensível para predição de eventos coronarianos.
Relação Cintura-Estatura	Divisão da CC pela altura do paciente.	Útil na estratificação de risco individualizada.	Menos utilizada em protocolos de triagem populacional.	Reflete o impacto da adiposidade proporcional à estatura.
DEXA / Bioimpedância	Imagem radiológica ou condução elétrica.	Alta precisão na análise da composição corporal.	Elevado custo e necessidade de equipamentos especializados.	Fornece dados detalhados sobre gordura visceral.

Menciona-se, ainda, que o uso de metodologias avançadas como a digitalização 3D e a absorciometria de raios-x de dupla energia (DEXA) são referências na avaliação da adiposidade, embora a desigualdade de recursos financeiros impeça sua adoção global. Diante dessa realidade, o IMC continua a ser a ferramenta predominante na prática clínica diária, apesar de suas falhas reconhecidas na predição de risco em nível individual.

3. A INFLUÊNCIA DA ADIPOSIDADE NA LONGEVIDADE E NOS DESFECHOS DE MORTALIDADE

A análise da sobrevida em indivíduos com excesso de peso revela uma complexidade estatística que desafia interpretações superficiais. Embora os dados sobre a associação direta entre a distribuição regional da gordura e a mortalidade cardiovascular ainda apresentem certas lacunas, observa-se uma relação não linear inequívoca entre o Índice de Massa Corporal (IMC) e o risco de óbito por todas as causas. Esta correlação mantém um padrão consistente em diferentes continentes e grupos populacionais, independentemente do sexo ou da faixa etária, com exceções pontuais em regiões da África e do Sul da Ásia, onde a escassez de

dados epidemiológicos robustos limita conclusões definitivas sobre essa dinâmica.

Em populações predominantemente caucasianas de países com economias consolidadas, o impacto da obesidade na expectativa de vida é severo e proporcional à gravidade da condição. Estimativas indicam que a obesidade de classe III, caracterizada por um IMC igual ou superior a 40 kg/m^2, pode reduzir a longevidade em aproximadamente 10 anos. Mesmo em estágios menos avançados, como na obesidade de classe I (IMC entre 30 e 34,9 kg/m^2), observa-se uma redução média de três anos na duração da vida em comparação a indivíduos com peso normal. É fundamental ressaltar que o número de anos perdidos varia conforme o sexo do paciente, a idade de início da condição e a trajetória ponderal ao longo das décadas.

Acima do limiar de 25 kg/m^2, cada incremento no IMC está positiva e fortemente associado a uma elevação no risco de óbito por doenças cardiovasculares, com ênfase particular na incidência de doença arterial coronariana e acidente vascular cerebral isquêmico. Tradicionalmente, acreditava-se que essa mortalidade elevada era mediada exclusivamente de forma indireta por meio de comorbidades. Porém, evidências científicas sugerem que o excesso de peso exerce uma pressão direta sobre a integridade do sistema cardiovascular por meio de mecanismos biológicos específicos que serão detalhados adiante.

4. VIAS FISIOPATOLÓGICAS: A INTEGRAÇÃO ENTRE GENÉTICA E METABOLISMO

A compreensão da obesidade como um fator de risco cardiovascular evoluiu drasticamente. As associações indiretas são amplamente documentadas por estudos que demonstram como o aumento da adiposidade, medido tanto pelo IMC quanto pela circunferência abdominal, agrava condições clínicas críticas, incluindo a síndrome da apneia do sono, eventos tromboembólicos e desordens cardiometabólicas como a hipertensão arterial e a dislipidemia. Essas correlações permanecem significativas mesmo após o ajuste para variáveis como consumo de álcool, tabagismo e nível socioeconômico, reforçando a natureza independente da obesidade como agente patológico.

No plano genético, a descoberta de mais de 140 regiões cromossômicas predisponentes ao aumento da gordura corporal trouxe nova luz ao tema. Muitos desses genes apresentam elevada expressão no sistema nervoso central, o que aponta para falhas em mecanismos neuronais de controle de apetite e saciedade como vetores iniciais do quadro. Estudos de randomização mendeliana, utilizando bases de dados massivas como o *UK Biobank* e o *Trøndelag Health Study* (HUNT), confirmaram que um IMC elevado de forma persistente ao longo da vida está causalmente ligado a um risco superior de estenose da válvula aórtica e mortalidade cardiovascular. A Tabela 2 organiza os principais mecanismos de dano cardiovascular, diferenciando as vias de atuação direta das indiretas, conforme as evidências moleculares e genéticas mais recentes.

Tabela 2 – Mecanismos de dano cardiovascular induzidos pela obesidade

Categoria de Ação	Descrição do Processo	Consequências Sistêmicas
Via Indireta	Mediação por comorbidades metabólicas.	Hipertensão, Dislipidemia e Diabetes Mellitus Tipo 2.
Via Direta (Genética)	Expressão de genes em regiões cromossômicas específicas.	Desregulação neuronal do apetite e da saciedade.
Via Direta (Causal)	Exposição prolongada à alta porcentagem de gordura.	Estenose aórtica e insuficiência cardíaca.
Via Comportamental	Associação com dieta hipercalórica e sedentarismo.	Inflamação sistêmica e estresse oxidativo.
Via Estrutural	Alterações morfológicas no miocárdio e vasos.	Fibrilação atrial e doença arterial periférica.

Adicionalmente, análises genéticas revelaram uma conexão direta entre a adiposidade e uma série de condições de alto risco, como doenças da aorta, trombose venosa profunda e cardiopatia hipertensiva. É vital reconhecer que a obesidade frequentemente coexiste com padrões dietéticos inadequados — marcados pelo alto consumo de alimentos ultraprocessados, açúcares e gorduras saturadas — e com o comportamento sedentário. Embora cada um desses fatores contribua de forma independente para o risco cardiovascular, a obesidade estabelecida atua como o principal eixo condutor de diversas falhas funcionais e estruturais do coração.

5. O EIXO INFLAMATÓRIO DA OBESIDADE E O DIABETES MELLITUS

A transição da obesidade para o diabetes mellitus tipo 2 ocorre por meio de uma cascata inflamatória sofisticada no tecido adiposo. O acúmulo excessivo de lipídios nas células promove a expressão do receptor toll-like-4 (TLR4) tanto em adipócitos quanto em macrófagos residentes. Essa sinalização favorece a ativação de vias moleculares complexas, como o NF-kB, p38 e MAPK, que culminam em uma produção exacerbada de espécies reativas de oxigênio e na secreção de citocinas inflamatórias.

No tecido adiposo inflamado, ocorre um recrutamento contínuo de linfócitos T, que passam a expressar níveis elevados de interferon-gama (IFNy). Esse processo estimula a produção de outras substâncias deletérias, como o fator de necrose tumoral-alfa (TNF-α), a proteína quimioatraente de monócitos-1 (MCP-1) e as interleucinas 1β e 6. O resultado é um círculo vicioso de recrutamento de monócitos que leva à hipóxia tecidual e morte celular.

Além da inflamação, o tecido adiposo disfuncional secreta adipocinas como a leptina, resistina e lipocalina 2, enquanto reduz a produção de substâncias protetoras como a adiponectina e o fator de crescimento de fibroblastos. Esse desequilíbrio hormonal é o motor principal para o desenvolvimento da resistência à insulina, que por sua vez agrava a síndrome metabólica e perpetua o estado de obesidade. Como consequência direta, o diabetes mellitus tipo 2 torna-se uma condição onipresente, afetando cerca de 40% dos pacientes com obesidade.

Estudos clínicos de grande porte reforçam a importância da intervenção precoce. O *The Diabetes Prevention Study* demonstrou que uma redução de apenas 5% no peso corporal basal foi capaz de reduzir em 60% o risco de desenvolvimento de novos casos de diabetes. De forma similar, o *Diabetes Prevention Program* revelou que a perda de 7% do peso corporal resultou em um risco 58% menor de evolução para o diabetes em um seguimento de quatro anos. Estes dados sublinham que pequenas mudanças ponderais podem gerar benefícios metabólicos desproporcionalmente positivos para a saúde sistêmica.

6. O IMPACTO DA OBESIDADE NA DINÂMICA PRESSÓRICA E RENAL

A elevação da pressão arterial em indivíduos obesos não constitui um evento isolado, mas o resultado de danos microvasculares profundos que envolvem a redução da densidade capilar e uma disfunção endotelial sistêmica. Esse cenário promove a secreção exacerbada de espécies reativas de oxigênio e a liberação de ácidos graxos livres na corrente sanguínea, fatores que, em conjunto, elevam a resistência vascular periférica. Evidências epidemiológicas demonstram que a prevalência de hipertensão é drasticamente superior nesta população; em um grupo de 3.216 indivíduos, observou-se que 44% dos pacientes hipertensos apresentavam obesidade, enquanto apenas 11% dos normotensos possuíam essa condição.

A relação entre o peso corporal e os níveis de pressão arterial manifesta um padrão linear rigoroso. Estudos indicam que para cada aumento de 5% na massa corporal, o risco de desenvolvimento de hipertensão sofre um incremento de 20% a 30%. Entre os fundamentos fisiopatológicos que sustentam essa progressão, destacam-se a elevação dos níveis circulantes de angiotensina-II, leptina e ácidos graxos livres, que atuam como potentes mediadores da vasoconstrição e do desequilíbrio metabólico.

Adicionalmente, a obesidade impõe uma sobrecarga volêmica considerável ao sistema cardiovascular. O aumento da frequência cardíaca e a exacerbação da reabsorção tubular de sódio e água nos rins resultam em uma expansão do volume sanguíneo, o que eleva diretamente as pressões sistólica e diastólica. O estado inflamatório crônico, por sua vez, prejudica a produção de óxido nítrico e estimula a liberação de fatores angiogenéticos e substâncias como o tromboxano A2 e o plasminogênio-1, contribuindo para o enrijecimento arterial. A Tabela 3 detalha as vias de regulação pressórica afetadas pela adiposidade excessiva, sintetizando os principais mecanismos envolvidos.

Tabela 3 – Vias de indução da hipertensão na obesidade

Mecanismo	**Processo Fisiológico**	**Impacto Hemodinâmico**	**Consequência Estrutural**
Renal	Aumento da reabsorção de sódio e água nos túbulos.	Sobrecarga de volume circulante.	Expansão do volume sistólico.
Endotelial	Redução da síntese de óxido nítrico (NO).	Diminuição da capacidade de vasodilatação.	Aumento da resistência periférica.
Hormonal	Elevação de Angiotensina-II e Leptina.	Ativação do sistema simpático.	Vasoconstrição persistente.
Microvascular	Redução do número de capilares ativos.	Elevação do estresse oxidativo local.	Rarefação capilar sistêmica.
Sistêmico	Aumento da rigidez arterial por inflamação.	Elevação da pressão de pulso.	Remodelamento ventricular.

Notavelmente, a hipertensão é reconhecida como o principal mediador das sequelas cardiovasculares da obesidade. Mas, a reversibilidade de alguns danos estruturais é possível. Demonstrou-se que a perda de apenas 8 kg de peso corporal está associada a uma redução mensurável na espessura da parede ventricular esquerda em pacientes com obesidade leve.

7. OBESIDADE E O DESENVOLVIMENTO DA DOENÇA ATEROSCLERÓTICA

A obesidade atua como um acelerador biológico da aterosclerose, fazendo com que o processo de formação de placas nas artérias se inicie mais precocemente e progrida com maior velocidade do que em indivíduos com peso saudável. A adiposidade visceral, especificamente, está ligada a uma maior vulnerabilidade dessas placas coronárias, aumentando o risco de eventos agudos como o infarto do miocárdio e a morte súbita cardíaca.

Uma meta-análise abrangendo 1.593 indivíduos com doença arterial coronariana estabelecida revelou que o risco de mortalidade está mais fortemente vinculado à obesidade visceral — mensurada pelo aumento da circunferência da cintura e da relação cintura-quadril — do que ao IMC isoladamente. Estudos de longa duração, como o *Health, Aging and Body Composition Study*, corroboram essa visão ao relacionar a gordura visceral a uma incidência elevada de infarto em mulheres idosas. Da mesma forma, o estudo CARDIA demonstrou uma relação estatisticamente significativa entre o tempo de exposição à adiposidade excessiva e a progressão de calcificações nas artérias coronárias.

A deposição de gordura ectópica em locais atípicos, como nos níveis pericárdico e epicárdico, exerce um papel deletério direto no desenvolvimento da aterosclerose coronariana. No *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*, a gordura pericárdica emergiu como um fator preditivo independente para eventos coronarianos, possuindo um efeito aditivo aos fatores de risco tradicionais.

O risco acumulado é expressivo: um aumento de apenas 10 kg no peso corporal correlaciona-se a um risco 12% superior de doença arterial coronariana, agravado pela coexistência de disfunções na microcirculação. Em uma análise de 300.000 indivíduos, registrou-se que eventos coronários agudos ocorrem com frequência significativamente maior entre pessoas obesas e com sobrepeso. Além do coração, o sistema cerebrovascular também é afetado; para cada unidade de IMC acima da faixa normal, o risco de acidente vascular cerebral isquêmico e hemorrágico aumenta em 4% e 6%, respectivamente.

8. REMODELAMENTO MIOCÁRDICO E A PATOGÊNESE DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

A obesidade atua como um agente modificador profundo da estrutura cardíaca, desencadeando processos de remodelamento atrial e ventricular que comprometem a integridade funcional do órgão. Esse processo de adaptação patológica manifesta-se inicialmente por meio de disfunções sistólicas e diastólicas subclínicas, frequentemente acompanhadas por uma elevação nas pressões de enchimento ventricular e nas pressões pulmonares. Essas alterações morfológicas representam o prelúdio para o desenvolvimento da insuficiência cardíaca evidente, na qual o coração perde a capacidade de suprir as demandas metabólicas sistêmicas de forma adequada.

No cenário hemodinâmico do paciente com obesidade, observa-se uma tríade deletéria composta por taquicardia persistente, excesso de volume sanguíneo circulante e aumento da resistência vascular periférica. Esse estado de sobrecarga cardíaca crônica exige um esforço contrátil superior, o que resulta em hipertrofia e dilatação das câmaras cardíacas. Adicionalmente, a deposição de gordura epicárdica e a infiltração gordurosa no tecido miocárdico promovem o aumento da fibrose e a redução da velocidade de condução elétrica, estabelecendo um substrato pró-arrítmico que favorece a ocorrência de fibrilação atrial e outras taquiarritmias. A Tabela 4 sintetiza as principais alterações estruturais e os seus respectivos impactos funcionais no coração de indivíduos obesos, facilitando a compreensão da progressão para a falência miocárdica.

Tabela 4 – Alterações morfofuncionais do coração na obesidade

Categoria	Alteração Específica	Consequência Funcional	Impacto Clínico
Estrutural	Remodelamento atrial e ventricular.	Aumento das pressões de enchimento.	Dispneia e congestão sistêmica.
Tecidual	Infiltração gordurosa e fibrose.	Redução da velocidade de condução.	Propensão a arritmias complexas.
Hemodinâmica	Expansão do volume plasmático.	Sobrecarga de pressão e volume.	Hipertrofia excêntrica.
Eletrofisiológica	Alteração nos canais iônicos.	Redução das proteínas conexinas.	Irritabilidade elétrica e morte súbita.
Metabólica	Acúmulo de gordura epicárdica.	Secreção local de citocinas inflamatórias.	Disfunção diastólica progressiva.

9. DESEQUILÍBRIO NEURO-HORMONAL E A DEGRADAÇÃO DOS PEPTÍDEOS NATRIURÉTICOS

Um aspecto central na fisiopatologia da insuficiência cardíaca associada à obesidade reside no desequilíbrio neuro-hormonal exacerbado. Observa-se uma hiperativação persistente tanto do sistema nervoso simpático quanto do sistema renina-angiotensina-aldosterona, o que contribui para a manutenção de níveis pressóricos elevados e para a progressão do dano tecidual. Esse fenômeno é potencializado pelo aumento na produção de espécies reativas de oxigênio e por uma tempestade de mediadores inflamatórios, como a interleucina-6, o fator de necrose tumoral-alfa e a proteína C-reativa. Simultaneamente, a síntese de adiponectina, uma molécula com propriedades reconhecidamente cardioprotetoras, encontra-se significativamente reduzida.

Outro mecanismo crítico envolve a dinâmica dos peptídeos natriuréticos, substâncias produzidas pelo coração para exercer funções diuréticas e antifibróticas em resposta à sobrecarga de volume. Em indivíduos com excesso de gordura visceral, ocorre uma degradação acelerada desses peptídeos, anulando suas ações protetoras contra o remodelamento cardíaco. A redução da eficácia dessas moléculas priva o organismo de um mecanismo natural de contrabalanço à hiperativação hormonal, acelerando o declínio da função cardíaca.

10. EPIDEMIOLOGIA DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA E O RISCO DE MORTE SÚBITA

O impacto cronológico da obesidade sobre a saúde cardiovascular é devastador. Indivíduos obesos tendem a desenvolver insuficiência cardíaca aproximadamente dez anos mais cedo do que aqueles com peso corporal normal. O risco de instalação dessa patologia eleva-se progressivamente com o passar do tempo: após duas décadas vivendo em condição de obesidade, o risco aumenta em 70%, atingindo a marca de 90% após trinta anos de exposição. Estudos mostram que em pacientes que manifestam insuficiência cardíaca antes dos 40 anos, a grande maioria (75%) apresenta sobrepeso ou obesidade.

A mortalidade cardiovascular também está intrinsecamente ligada à duração da condição de obesidade, com um aumento de 7% no risco para cada dois anos vividos com IMC elevado. Além da falência mecânica do coração, a morte súbita cardíaca representa uma ameaça latente, sendo sua incidência 40 vezes maior em indivíduos obesos. Esse risco extremo decorre de uma combinação de irritabilidade elétrica aumentada, remodelamento de canais iônicos e prejuízo no equilíbrio simpático-vagal, o que pode desencadear arritmias ventriculares complexas mesmo em pacientes que ainda não apresentam sinais evidentes de insuficiência cardíaca congestiva.

11. SINERGIA DELETÉRIA ENTRE ADIPOSIDADE E DISTÚRBIOS RESPIRATÓRIOS DO SONO

A obesidade constitui um dos fatores de risco mais significativos e, fundamentalmente, reversíveis para o desenvolvimento da síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS). A relevância clínica dessa associação é demonstrada por dados que atribuem ao excesso de peso a responsabilidade por 41% do total de diagnósticos de SAOS e por 58% dos casos classificados como moderados a graves. Esta patologia é definida pela ocorrência de episódios repetitivos de obstrução, parcial ou total, das vias aéreas superiores durante o período de repouso. Tais eventos resultam em quadros de hipoxemia cíclica e pausas respiratórias intermitentes, que desencadeiam a dessaturação de oxigênio no sangue, microdespertares frequentes e uma sonolência diurna excessiva que compromete a qualidade de vida e a segurança do paciente.

A prevalência da SAOS manifesta-se três vezes superior entre indivíduos com obesidade em comparação àqueles com peso eutrófico. Esse incremento decorre de alterações anatômicas e mecânicas diretas, como o estreitamento do lúmen das vias aéreas provocado pelo acúmulo de tecido gorduroso nas paredes faríngeas. Adicionalmente, observa-se um aumento da carga mecânica sobre o sistema respiratório, o que reduz a complacência torácica e a capacidade residual funcional, dificultando a manutenção da patência das vias aéreas durante o sono. As consequências sistêmicas dessa interação são severas, uma vez que a SAOS atua como um catalisador para a hipertensão arterial, o acidente vascular cerebral, diversas doenças cardiovasculares e a morte súbita, exacerbando o risco inerente à obesidade. A Tabela 5 sistematiza os mecanismos fisiopatológicos que interligam a obesidade ao agravamento da função respiratória noturna.

Tabela 5 – Fisiopatologia da SAOS induzida pela adiposidade

Mecanismo de Ação	Descrição do Processo Biológico	Repercussão Clínica Direta	Impacto Cardiovascular
Obstrução Anatômica	Deposição de gordura perifaríngea e estreitamento do lúmen.	Aumento da resistência ao fluxo de ar.	Hipoxemia intermitente.
Carga Mecânica	Compressão torácica e abdominal pelo tecido adiposo.	Redução da capacidade residual funcional.	Estresse miocárdico.

Mecanismo de Ação	Descrição do Processo Biológico	Repercussão Clínica Direta	Impacto Cardiovascular
Desequilíbrio Químico	Episódios de hipóxia e hipercapnia repetidos.	Fragmentação do sono e microdespertares.	Ativação simpática exacerbada.
Inflamação Local	Estresse oxidativo nas vias aéreas superiores.	Edema e maior colapsabilidade tecidual.	Disfunção endotelial sistêmica.

12. DIÁTESE TROMBÓTICA E REMODELAMENTO VASCULAR PULMONAR

A condição de obesidade está intrinsecamente ligada a um risco elevado de tromboembolismo venoso (TEV), espectro que compreende tanto a trombose venosa profunda quanto a embolia pulmonar. Essa predisposição trombogênica é alimentada por múltiplos fatores, incluindo a elevação dos níveis circulantes de moléculas pró-trombóticas essenciais, como o fator VII, o fibrinogênio e o fator tecidual. Além disso, o tecido adiposo visceral expressa de forma aumentada o inibidor do ativador do plasminogênio-1 (PAI-1), substância que prejudica a fibrinólise endógena e favorece a persistência de coágulos intravasculares. Fatores hemodinâmicos e comportamentais, como a redução do retorno venoso devido à pressão intra-abdominal elevada e a baixa atividade física, complementam esse ambiente pró-coagulante.

Pacientes com obesidade apresentam, ainda, uma maior suscetibilidade ao desenvolvimento de hipertensão pulmonar após episódios iniciais de embolia. Nesse processo, a inflamação sistêmica e local desempenha um papel determinante, mediada por níveis elevados de citocinas, fator de necrose tumoral-alfa, interleucinas e interferon-gama. A coexistência de resistência à insulina e estresse oxidativo exacerba o remodelamento vascular pulmonar, caracterizado pela proliferação celular e enrijecimento das artérias pulmonares, o que culmina em sobrecarga persistente do ventrículo direito.

13. A OBESIDADE COMO FATOR DE VULNERABILIDADE NA PANDEMIA DE COVID-19

A emergência da COVID-19, causada pelo vírus SARS-CoV-2, revelou uma conexão bidirecional e alarmante com a obesidade. Durante os períodos de restrição de mobilidade e confinamento, registrou-se um aumento na incidência de ganho de peso populacional, fenômeno que a literatura médica denominou "covibesidade". Simultaneamente, a obesidade consolidou-se como um dos principais

determinantes da gravidade clínica da infecção viral. Em análises retrospectivas de pacientes internados em unidades de terapia intensiva (UTI) devido a quadros graves de COVID-19, constatou-se que a vasta maioria — cerca de 75,8% — apresentava obesidade.

A adiposidade excessiva atua como um fator prognóstico fundamental, elevando o risco de hospitalização e evolução para doença crítica. Pacientes com idade inferior a 60 anos e IMC superior a 30 kg/m^2 demonstraram um risco duas vezes maior de internação em comparação a indivíduos com peso normal. Estudos de coorte prospectiva com grandes amostras populacionais evidenciaram uma relação linear entre o aumento do IMC e o risco de mortalidade e necessidade de suporte intensivo, especialmente em indivíduos com menos de 40 anos e em populações de etnia negra. O risco de admissão em UTI chega a ser quatro vezes superior em casos de obesidade grave, onde o IMC ultrapassa 35 kg/m^2. A Tabela 6 resume as correlações epidemiológicas entre o Índice de Massa Corporal e o agravamento do desfecho clínico na infecção por SARS-CoV-2.

Tabela 6 – Impacto da adiposidade nos desfechos da COVID-19

Faixa de IMC (kg/m^2)	**Classificação**	**Risco de Hospitalização**	**Necessidade de UTI**	**Observações Clínicas**
< 23	Peso Eutrófico / Normal	Referência Basal	Referência Basal	Menor taxa de complicações.
> 23	Sobrepeso Inicial	Aumento Gradual	Risco em Ascensão	Pior prognóstico em jovens.
> 30	Obesidade (Geral)	2x maior (< 60 anos)	Risco Elevado	Fator determinante de gravidade.
> 35	Obesidade Grave	Risco Muito Alto	4x maior	Forte correlação com mortalidade.

Os mecanismos que explicam essa vulnerabilidade extrema incluem a secreção exacerbada de adipocinas e citocinas pró-inflamatórias, além de uma resposta imunitária qualitativamente deficiente no tecido adiposo. Observa-se uma redução significativa das células Th2 e Treg, que possuem funções reguladoras, em favor de um aumento de células T CD8+ e macrófagos do tipo M1, que perpetuam a inflamação e a lesão tecidual sistêmica. Esse ambiente imunológico hostil

predispõe o paciente obeso a tempestades de citocinas e complicações multiorgânicas durante a fase aguda da infecção viral.

14. RASTREAMENTO PRECOCE EM PACIENTES ASSINTOMÁTICOS

A identificação precoce de alterações cardíacas em indivíduos obesos é uma necessidade clínica fundamental, mesmo diante da ausência de sintomas evidentes. A tendência aumentada ao desenvolvimento de arritmias e a elevação intrínseca do risco cardiovascular tornam o rastreamento diagnóstico uma etapa indispensável na gestão de pacientes com excesso de peso. Atualmente, o eletrocardiograma de superfície de 12 derivações e a ecocardiografia de rotina figuram como ferramentas amplamente acessíveis nas unidades ambulatoriais de cardiologia, permitindo uma triagem inicial eficaz das repercussões da adiposidade sobre o músculo cardíaco.

O diagnóstico precoce visa identificar danos subclínicos que antecedem a falência cardíaca manifesta. Em pacientes assintomáticos, a detecção de alterações geométricas iniciais ou de distúrbios sutis na repolarização ventricular pode orientar intervenções terapêuticas mais agressivas, prevenindo a progressão para quadros clínicos de difícil manejo.

15. REMODELAMENTO VENTRICULAR E HIPERTROFIA NA OBESIDADE

A hipertrofia ventricular esquerda (HVE) é uma alteração morfológica presente na população obesa. Análises sistemáticas indicam que a frequência de HVE nesses pacientes atinge a marca de 56%, evidenciando que o risco de desenvolvimento desta condição é 4,19 vezes superior em comparação a indivíduos com peso normal. O padrão de hipertrofia mais comum é o excêntrico, observado em 66% dos casos, enquanto a hipertrofia concêntrica ocorre em 34% da amostra. Essa diferenciação geométrica é influenciada pela natureza da sobrecarga imposta ao coração: a obesidade promove predominantemente uma sobrecarga de volume, que favorece o crescimento das câmaras.

Na prática diagnóstica, a quantificação da HVE é realizada por meio do cálculo do índice de massa ventricular esquerda (IMVE), sendo que a indexação pela altura tem demonstrado uma correlação estatística superior com a mortalidade cardiovascular. Em contrapartida, a indexação pela área de superfície corporal é utilizada com menor frequência, pois pode subestimar a massa ventricular real em pacientes com grande volume corporal. A Tabela 7 sintetiza os dados epidemiológicos e técnicos referentes à hipertrofia ventricular esquerda no contexto da obesidade.

Tabela 7 – Perfil da hipertrofia ventricular esquerda (HVE) na obesidade

Parâmetro Clínico	Dado Estatístico / Valor	Implicação Clínica
Prevalência de HVE	56% dos pacientes obesos.	Marcador de risco cardiovascular elevado.
Risco Relativo	4,19 vezes maior que eutróficos.	Necessidade de triagem ecocardiográfica.
Padrão Excêntrico	66% dos casos de HVE.	Relacionado à sobrecarga de volume crônica.
Padrão Concêntrico	34% dos casos de HVE.	Relacionado ao componente hipertensivo.
Indexação Preferencial	IMVE indexado à altura.	Melhor correlação com mortalidade.

16. AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO DIASTÓLICA E LIMITAÇÕES DA ECOCARDIOGRAFIA CONVENCIONAL

A disfunção diastólica, caracterizada pelo prejuízo no relaxamento ou no enchimento ventricular, apresenta uma prevalência superior a 50% em indivíduos com obesidade. Observa-se uma correlação estreita entre esse distúrbio e a circunferência abdominal, sugerindo que a gordura visceral exerce uma influência direta no enrijecimento do miocárdio. Fatores como a idade avançada, o sexo e a hipertensão arterial aumentam a probabilidade de detecção deste distúrbio.

Tecnicamente, a disfunção é avaliada pela razão entre as velocidades do fluxo mitral no início (I) e no final da diástole (F). Um valor da relação I/F inferior a 1 indica comprometimento diastólico, provocado principalmente por um incremento compensatório na velocidade máxima no início da diástole. O diagnóstico requer ainda a mensuração do tempo de desaceleração e a utilização da técnica de Doppler tecidual para avaliar o movimento longitudinal do anel mitral. O aumento do volume do átrio esquerdo também é um marcador indireto frequente desta condição.

Apesar de sua utilidade, a ecocardiografia convencional pode falhar no diagnóstico precoce, uma vez que muitos parâmetros mensuráveis podem permanecer dentro

da faixa de normalidade nos estágios iniciais da doença. Essa limitação impulsionou o desenvolvimento de novas técnicas de imagem mais sensíveis.

17. INOVAÇÕES NA IMAGEM CARDIOVASCULAR: DEFORMAÇÃO MIOCÁRDICA E AVALIAÇÃO 3D

Na última década, o arsenal diagnóstico foi enriquecido com tecnologias que permitem a detecção precoce de alterações na contratilidade miocárdica. A imagem Doppler colorida e as técnicas de *strain* e *strain rate* detectam de forma minuciosa o movimento e a deformidade das fibras musculares cardíacas. Outro avanço significativo é a técnica de "retroespalhamento integrado", capaz de avaliar a rigidez miocárdica e a extensão da fibrose de forma não invasiva, baseando-se na detecção de colágeno e alterações na microestrutura das células musculares.

A imagem Doppler tecidual de ondas pulsáteis (PW-TDI) oferece parâmetros mais precisos e reprodutíveis para a medição da velocidade de movimento do músculo cardíaco em comparação ao modo bidimensional tradicional. Adicionalmente, a ecocardiografia 3D consolidou-se como um método superior para a determinação da fração de ejeção e dos volumes atriais e ventriculares, apresentando vantagens comprovadas em estudos comparativos com a ressonância magnética nuclear.

18. ALTERAÇÕES DA REPOLARIZAÇÃO VENTRICULAR NO ELETROCARDIOGRAMA

A obesidade induz modificações mensuráveis na atividade elétrica do coração, predispondo à ocorrência de arritmias potencialmente fatais. Observa-se frequentemente o prolongamento do intervalo QT corrigido pela frequência cardíaca (QTc) e um aumento na dispersão do QT (QTd). Essas alterações sinalizam uma vulnerabilidade elétrica do miocárdio, facilitando o surgimento de arritmias ventriculares complexas.

Embora novos marcadores de repolarização, como o intervalo T pico-fim (Tpe) e a relação Tpe/QT, tenham sido identificados como preditores de risco em outras cardiopatias, estudos em pacientes obesos demonstraram prolongamentos estatisticamente significativos apenas nos parâmetros QT e QTc. Esse achado reforça a especificidade do impacto da adiposidade sobre os canais iônicos responsáveis pela fase de repolarização do potencial de ação cardíaco. A Tabela 8 apresenta uma síntese das tecnologias avançadas e dos marcadores eletrofisiológicos discutidos nesta seção.

Tabela 8 – Tecnologias avançadas e marcadores eletrofisiológicos

Categoria	Método / Marcador	Aplicação Diagnóstica	Benefício Técnico
Imagem	Ecocardiografia 3D	Determinação da fração de ejeção (FE).	Maior precisão comparável à RM.
Tecidual	Retroespalhamento Integrado	Detecção de fibrose e rigidez miocárdica.	Avaliação não invasiva do colágeno.
Mecânica	PW-TDI	Velocidade de movimento miocárdico.	Superior ao modo 2D convencional.
Elétrica	Intervalo QTc	Avaliação da repolarização ventricular.	Principal marcador de risco arrítmico.
Elétrica	Dispersão QT (QTd)	Heterogeneidade da repolarização.	Preditor de arritmia ventricular.

19. ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS E A REVERSÃO DO RISCO CARDIOVASCULAR

A redução do peso corporal exerce uma influência profundamente benéfica sobre os fatores de risco tradicionais associados às doenças cardiovasculares. Ao mitigar a adiposidade, observa-se uma melhora sistêmica em condições críticas como a hipertensão arterial, a dislipidemia aterogênica e o diabetes mellitus tipo 2. No entanto, a gestão clínica desta condição enfrenta o desafio persistente da recidiva do peso, que é comum quando o tratamento não contempla um suporte estruturado de longo prazo. Atualmente, as diretrizes internacionais recomendam uma abordagem multifatorial para o controle ponderal, integrando modificações no estilo de vida, suporte comportamental, intervenção farmacológica e, em casos selecionados, opções cirúrgicas.

Intervenções focadas na mudança de hábitos demonstram uma capacidade notável de reduzir a progressão para o diabetes mellitus tipo 2 e de diminuir a incidência de mortalidade cardiovascular em populações que apresentam quadros de pré-diabetes. A eficácia dessas medidas reside na sua capacidade de restaurar a sensibilidade à insulina e de reduzir o estado inflamatório crônico que caracteriza a obesidade. A manutenção de um peso saudável, portanto, deixa de ser um objetivo meramente estético para se consolidar como uma ferramenta de preservação da integridade funcional do miocárdio e do sistema vascular.

20. O IMPACTO DA QUALIDADE NUTRICIONAL E A DIETA MEDITERRÂNEA

A literatura científica reforça continuamente que a composição qualitativa da dieta é tão determinante para a saúde cardiovascular quanto a restrição calórica isolada. O padrão alimentar mediterrâneo, por exemplo, consolidou-se como uma das estratégias mais eficazes na prevenção primária de eventos cardíacos. Este modelo nutricional prioriza o consumo elevado de vegetais, frutas, cereais integrais e fibras, limitando drasticamente a ingestão de carnes vermelhas e gorduras saturadas.

O estudo *Prevención con Dieta Mediterránea* (PREDIMED) forneceu evidências robustas de que o foco na qualidade nutricional — especificamente a suplementação com azeite de oliva extravirgem ou nozes — está diretamente associado a uma redução expressiva no risco de doenças cardiovasculares. Essa proteção é atribuída à riqueza de compostos antioxidantes e ácidos graxos insaturados, que auxiliam na manutenção da função endotelial e na redução da oxidação das lipoproteínas de baixa densidade (LDL). Assim, o aconselhamento dietético deve transcender a simples contagem de calorias, incentivando escolhas que promovam um ambiente metabólico anti-inflamatório. A Tabela 9 sintetiza os principais padrões dietéticos estudados e seus respectivos impactos nos marcadores de risco cardiovascular.

Tabela 9 – Comparativo de estratégias nutricionais e desfechos cardiovasculares

Padrão Alimentar	Componentes Principais	Impacto no Risco Cardiovascular
Dieta Mediterrânea	Azeite de oliva, nozes, vegetais e fibras.	Redução robusta em eventos de prevenção primária.
Restrição de Carboidratos	Redução de açúcares e carboidratos refinados.	Melhora aguda em parâmetros metabólicos; eficácia a longo prazo incerta.
Jejum Intermitente	Períodos alternados de ingestão e privação.	Resultados inconsistentes entre diferentes protocolos; controverso.
Dieta Plant-Based	Foco exclusivo ou majoritário em vegetais.	Associada a menores níveis de colesterol e pressão arterial.
Baixo Teor Energético	Restrição calórica severa e controlada.	Perda de peso rápida, mas com alta taxa de recidiva sem suporte.

21. EVIDÊNCIAS DOS GRANDES ENSAIOS CLÍNICOS: O ESTUDO LOOK AHEAD

Um dos marcos na investigação sobre o tratamento da obesidade e diabetes é o estudo *Look AHEAD* (*Action for Health in Diabetes*), que acompanhou 5.145 indivíduos com diabetes mellitus tipo 2 submetidos a intervenções intensivas de estilo de vida. Embora a análise primária inicial não tenha demonstrado um benefício estatístico imediato para o desfecho combinado de mortalidade, uma análise secundária *post-hoc* revelou dados fundamentais para a prática clínica.

Observou-se que a incidência de óbito cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral e hospitalização por angina foi 21% menor entre aqueles que conseguiram atingir uma perda de peso superior a 10% no primeiro ano de acompanhamento. Este achado sugere a existência de um limiar crítico de redução ponderal necessário para que os benefícios em termos de mortalidade e proteção vascular se tornem clinicamente manifestos. Além disso, a melhora na aptidão física e a manutenção da massa magra surgiram como fatores contribuintes para o prognóstico favorável desses pacientes.

22. CONTROVÉRSIAS E LIMITAÇÕES DAS INTERVENÇÕES DIETÉTICAS MODERNAS

Apesar do sucesso de padrões como o mediterrâneo, o campo da nutrição clínica permanece permeado por debates sobre estratégias alternativas. Abordagens que restringem severamente carboidratos totais ou refinados demonstram, em estudos de curto prazo, melhoras significativas em marcadores cardiometabólicos. No entanto, a sustentabilidade e a eficácia dessas dietas no longo prazo ainda carecem de comprovação definitiva, muitas vezes devido à baixa adesão dos pacientes a regimes altamente restritivos.

De forma semelhante, o uso de jejum intermitente e de dietas de muito baixo teor energético gera discussões intensas na comunidade médica. Embora possam auxiliar na indução rápida da perda de peso, o valor clínico da maioria dessas abordagens permanece consistente apenas quando inserido em um contexto de mudança global de comportamento e qualidade alimentar. A individualização da estratégia, respeitando as preferências e o contexto socioeconômico do paciente, continua sendo o caminho mais seguro para garantir resultados duradouros na redução do risco cardiovascular relacionado à adiposidade.

23. FARMACOTERAPIA APLICADA AO MANEJO DA OBESIDADE: EVOLUÇÃO E DESAFIOS CLÍNICOS

O tratamento farmacológico direcionado à redução do peso corporal representa um campo em rápida expansão, embora ainda enfrente obstáculos significativos relacionados à segurança biológica, ao custo elevado de acesso e à eficácia variável entre os pacientes. Historicamente, o desenvolvimento de medicamentos

antiobesidade foi marcado por desafios no desenho de estudos clínicos e por interrupções prematuras devido a efeitos adversos inesperados ou à incapacidade de demonstrar benefícios cardiovasculares claros. Atualmente, no entanto, uma nova geração de substâncias tem transformado a prática clínica, permitindo intervenções mais precisas nos mecanismos de regulação do balanço energético.

Entre as opções terapêuticas estabelecidas, a combinação de fentermina e topiramato de liberação prolongada destaca-se por sua aprovação em diversos países das Américas. Porém, o uso desta associação exige um rigoroso monitoramento médico, especialmente em relação à função cardiovascular. É fundamental que pacientes sob este regime tenham sua frequência cardíaca avaliada periodicamente, visto que a estimulação simpática pode ser prejudicial em indivíduos com histórico de doença coronariana ou cerebrovascular. Além disso, o controle da função renal por meio dos níveis de creatinina é uma recomendação padrão para garantir a segurança sistêmica durante o tratamento prolongado. A Tabela 10 sintetiza as principais características dos agentes farmacológicos utilizados no controle crônico de peso, enfatizando suas indicações e necessidades de vigilância clínica.

Tabela 10 – Agentes farmacológicos e monitoramento na obesidade

Medicamento	**Mecanismo de Ação**	**Requisitos de Segurança**	**Benefícios Metabólicos**
Fentermina / Topiramato	Supressão do apetite e aumento da saciedade.	Monitoramento rigoroso da frequência cardíaca e creatinina.	Redução ponderal significativa e melhora no perfil glicêmico.
Liraglutida (3,0 mg)	Agonista do receptor de GLP-1.	Avaliação de tolerância gastrointestinal e pancreática.	Melhora dos fatores de risco cardiovascular e redução do risco de DM2.
Semaglutida (2,4 mg)	Agonista do receptor de GLP-1 de longa duração.	Vigilância clínica contínua para eventos adversos graves.	Perda de peso média ≥15% com redução de risco cardiovascular.
SGLT2is (Dapagliflozina)	Inibição do co-transportador de	Controle da volemia e função renal.	Prevenção robusta de insuficiência

Medicamento	Mecanismo de Ação	Requisitos de Segurança	Benefícios Metabólicos
	sódio-glicose tipo 2.		cardíaca e proteção renal.

24. AGONISTAS DO RECEPTOR DE GLP-1: UMA NOVA FRONTEIRA NA PROTEÇÃO CARDIOVASCULAR

A introdução dos agonistas do receptor do peptídeo 1 semelhante ao glucagon (AR GLP-1) alterou o cenário terapêutico da obesidade. A liraglutida na dose de 3,0 mg foi uma das primeiras substâncias desta classe aprovadas para o controle crônico de peso em indivíduos com sobrepeso ou obesidade. Embora os dados iniciais não fossem provenientes de ensaios dedicados exclusivamente a desfechos cardiovasculares primários, evidências clínicas robustas demonstram que seu uso promove uma melhora nos fatores de risco metabólicos e diminui expressivamente a probabilidade de evolução para o diabetes mellitus tipo 2.

A evolução natural desta classe culminou no desenvolvimento da semaglutida subcutânea na dose semanal de 2,4 mg. O programa de ensaios clínicos STEP (*Semaglutide Treatment Effect in People with obesity*) revelou resultados sem precedentes, com perdas de peso médias atingindo ou ultrapassando 15% da massa corporal total. Além da redução ponderal, observou-se uma melhora concomitante em diversos marcadores de saúde cardiovascular, o que fundamentou sua aprovação em mercados regulatórios exigentes como os Estados Unidos e o Reino Unido. A utilização desta medicação como adjuvante a terapias comportamentais intensivas reforça a necessidade de uma abordagem multidisciplinar para a obtenção de resultados sustentáveis.

25. Inibidores de SGLT2 e a Prevenção da Insuficiência Cardíaca

Os inibidores do co-transportador de sódio-glicose tipo 2 (SGLT2is) emergem como ferramentas essenciais para pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e doenças cardiovasculares estabelecidas ou múltiplos fatores de risco. A principal virtude clínica desta classe reside na prevenção eficaz da insuficiência cardíaca e na proteção da função renal. Embora promovam uma perda de peso modesta, os benefícios cardiovasculares parecem ser mediados por mecanismos hemodinâmicos e metabólicos múltiplos, transcendendo a simples redução da adiposidade.

Recentemente, medicamentos como a dapagliflozina foram aprovados para o tratamento da insuficiência cardíaca mesmo em indivíduos sem o diagnóstico de diabetes, o que amplia significativamente o espectro de atuação do cardiologista. Porém, é importante destacar que os SGLT2is não são especificamente

recomendados como tratamentos primários para a obesidade, embora sua eficácia no retardo do aparecimento do diabetes em populações de alto risco seja um fator clínico de extrema relevância.

26. INTERVENÇÕES METABÓLICAS DE ALTA EFICÁCIA: O PAPEL DA CIRURGIA BARIÁTRICA

Para casos de maior complexidade, a cirurgia bariátrica consolidou-se como a intervenção mais eficaz para a redução ponderal massiva e sustentada. Dados observacionais de longo prazo, abrangendo um seguimento de até 15 anos, mostram que os procedimentos cirúrgicos reduzem a incidência de diabetes mellitus tipo 2 em impressionantes 78%. Mais do que o controle glicêmico, o impacto na sobrevivência é notório: a ocorrência de óbitos cardiovasculares, infartos do miocárdio e acidentes vasculares cerebrais sofre uma redução de aproximadamente 33% nesse período.

Estudos sugerem que os benefícios da cirurgia gástrica são particularmente pronunciados na redução de complicações cardiorrenais, como a insuficiência cardíaca, superando até mesmo os ganhos obtidos na prevenção de eventos puramente ateroscleróticos em pacientes com diabetes e obesidade concomitantes. Esta modalidade terapêutica representa, portanto, uma alternativa vital para indivíduos que não obtiveram sucesso com estratégias menos invasivas e que apresentam um risco de vida imediato devido às complicações da adiposidade grave. A Tabela 11 detalha os desfechos clínicos associados à intervenção cirúrgica metabólica.

Tabela 11 – Desfechos clínicos da cirurgia bariátrica (seguimento de 15 anos)

Categoria de Desfecho	Magnitude da Redução	Significado Clínico
Diabetes Mellitus Tipo 2	78% de redução na incidência.	Remissão ou prevenção eficaz da doença.
Mortalidade Cardiovascular	33% de redução global.	Aumento significativo da sobrevida.
Eventos Coronarianos / AVC	33% de redução na incidência.	Proteção robusta contra eventos isquêmicos.

Categoria de Desfecho	Magnitude da Redução	Significado Clínico
Complicações Cardiorrenais	Redução superior aos benefícios ateroscleróticos isolados.	Impacto positivo na função renal e cardíaca.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs) factsheet. Disponível em: https:// www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds).

2. World Health Organization. Obesity and overweight factsheet. Disponível em: https://www.who.int/ news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight.

3. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19·2 million participants. Lancet. 2016;387:1377-1396.

4. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults. Lancet. 2017;390:2627-2642.

5.NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Rising rural body-mass index is the main driver of the global obesity epidemic in adults. Nature. 2019;569:260-264.

6. Fekri N, Khaloo P, Ramezankhani A, Mansournia MA, Azizi F, Hadaegh F. Association of body mass index with life expectancy with and without cardiovascular disease. Int J Obes. 2020;44:195-203.

7.Lechner K, Lechner B, Crispin A, Schwarz PEH, Bibra H von. Waist-to-height ratio and metabolic phenotype compared to the Matsuda index for the prediction of insulin resistance. Sci Rep. 2021;11:8224.

8. van Dis I, Kromhout D, Geleijnse JM, Boer JM, Verschuren WM. Body mass index and waist circumference predict both 10-year nonfatal and fatal cardiovascular disease risk: study conducted in 20 000 Dutch men and women aged 20–65 years. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2009;16:729-734.

9. Fekri N, Khaloo P, Ramezankhani A, Mansournia MA, Azizi F, Hadaegh F. Association of body mass index with life expectancy with and without cardiovascular disease. Int J Obes. 2020;44:195-203.

10. Piqueras P, Ballester A, Durá-Gil JV, Martinez-Hervas S, Redón J, Real JT. Anthropometric indicators as a tool for diagnosis of obesity and other health risk factors: a literature review. Front Psychol. 2021;12:631179.

11. Aune D, Sen A, Prasad M, Norat T, Janszky I, Tonstad S, Romundstad P, Vatten LJ. BMI and all-cause mortality: systematic review and non-linear dose-response meta-analysis of 230 cohort studies with 3.74 million deaths among 30.3 million participants. BMJ. 2016:i2156.

12.Global BMI Mortality Collaboration, di Angelantonio E, Bhupathiraju S, et al. Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. Lancet. 2016;388:776-786.

13.Prospective Studies Collaboration. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. Lancet. 2009;373:1083-1096.

14. Peto R, Whitlock G, Jha P. Effects of obesity and smoking on U.S. life expectancy. N Engl J Med. 2010;362:855–856.

15. Grover SA, Kaouache M, Rempel P, Joseph L, Dawes M, Lau DCW, Lowensteyn I. Years of life lost and healthy life-years lost from diabetes and cardiovascular disease in overweight and obese people: a modelling study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2015; 3:114–122.

16. Csige I, Ujvárosy D, Szabó Z, Lőrincz I, Paragh G, Harangi M, Somodi S. The impact of obesity on the cardiovascular system. J Diabetes Res. 2018;2018:3407306.

17. Sun Y-Q, Burgess S, Staley JR, Wood AM, Bell S, Kaptoge SK, Guo Q, Bolton TR, Mason AM, Butterworth AS, Angelantonio E di, Vie GÅ, Bjørngaard JH, Kinge JM, Chen Y, Mai X- M. Body mass index and all cause mortality in HUNT and UK biobank studies: linear and non-linear Mendelian randomisation analyses. BMJ. 2019;364:l1042.

18.Larsson SC, Bäck M, Rees JMB, Mason AM, Burgess S. Body mass index and body composition in relation to 14 cardiovascular conditions in UK biobank: a Mendelian randomization study. Eur Heart J. 2020;41:221-226.

19. Fall T, Mendelson M, Speliotes EK. Recent advances in human genetics and epigenetics of adiposity: pathway to precision medicine? Gastroenterology. 2017; 152:1695-1706.

20. Patel L, Alicandro G, la Vecchia C. Dietary approaches to stop hypertension (DASH) diet and associated socio-economic inequalities in the UK. Br J Nutr. 2020;124:1076-1085.

21. Li B, Leung JCK, Chan LYY, Yiu WH, Tang SCW. A global perspective on the crosstalk between saturated fatty acids and toll-like receptor 4 in the etiology of inflammation and insulin resistance. Prog Lipid Res. 2020;77:101020.

22. Kojta I, Chaciska M, Blachnio-Zabielska A. Obesity, bioactive lipids, and adipose tissue inflammation in insulin resistance. Nutrients. 2020;12(5):1305.

23. Longo M, Zatterale F, Naderi J, Parrillo L, Formisano P, Raciti GA, et al. Adipose tissue dysfunction as determinant of obesity-associated metabolic complications. Int J Mol Sci. 2019;20(9):2358.

24. Unamuno X, Gómez-Ambrosi J, Rodríguez A, Becerril S, Frühbeck G, Catalán V. Adipokine dysregulation and adipose tissue inflammation in human obesity. Eur J Clin Invest. 2018;48(9):e12997.

25. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. N Engl J Med. 2001;344(18):1343-1350.

26. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med. 2002;346(6):393-403.

27. Jonk AM, Houben AJ, de Jongh RT, Sernè EH, Schaper NC, Stehouwer CD. Microvascular dysfunction in obesity: a potential mechanism in the pathogenesis of obesity-associated insulin resistance and hypertension. Physiology (Bethesda). 2007;22:252-260.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

37. Rychter AM, Ratajczak AE, Zawada A, Dobrowolska A, Krela-Kaz'mierczak I. Non-Systematic review of diet and nutritional risk factors of cardiovascular disease in obesity. Nutrients. 2020;12(3):814.

38. Powell-Wiley TM, Poirier P, Burke LE, Després J-P, Gordon-Larsen P, Lavie CJ, et al. Obesity and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2021;143(21):e984-e1010.

39. Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO. Obesity and cardiovascular disease: risk factor, paradox, and impact of weight loss. J Am Coll Cardiol. 2009;53(21):1925-1932.

40. Coutinho T, Goel K, Corrêa de Sá D, Kragelund C, Kanaya AM, Zeller M, et al. Central obesity and survival in subjects with coronary artery disease: a systematic review of the literature and collaborative analysis with individual subject data. J Am Coll Cardiol. 2011;57:1877-1886.

41. Nicklas BJ, Penninx BW, Cesari M, Kritchevsky SB, Newman AB, Kanaya AM, et al. Association of visceral adipose tissue with incident myocardial infarction in older men and women: the Health, Aging and Body Composition Study. Am J Epidemiol. 2004;160:741-749.

42. Reis JP, Loria CM, Lewis CE, Powell-Wiley TM, Wei GS, Carr JJ, et al. Association between duration of overall and abdominal obesity beginning in young adulthood and coronary artery calcification in middle age. JAMA. 2013;310:280-288.

43. Neeland IJ, Poirier P, Després JP. Cardiovascular and metabolic heterogeneity of obesity: clinical challenges and implications for management. Circulation. 2018;137:1391-1406.

44. Piché ME, Poirier P. Obesity, ectopic fat and cardiac metabolism. Expert Rev Endocrinol Metab. 2018;13:213-221.

45. Shah RV, Anderson A, Ding J, Budoff M, Rider O, Petersen SE, et al. Pericardial, but not hepatic, fat by CT is associated with CV outcomes and structure: the Multiethnic Study of Atherosclerosis. JACC Cardiovasc Imaging. 2017;10(9):1016-1027.

46. Bogers RP, Bemelmans WJ, Hoogenveen RT, Boshuizen HC, Woodward M, Knekt P, et al. Association of overweight with increased risk of coronary heart disease partly independent of blood pressure and cholesterol levels: a meta-analysis of 21 cohort studies including more than 300,000 persons. Arch Intern Med. 2007;167:1720-1728.

47. Abed HS, Samuel CS, Lau DH, Kelly DJ, Royce SG, Alasady M, et al. Obesity results in progressive atrial structural and electrical remodeling: implications for atrial fibrillation. Heart Rhythm. 2013;10:90-100.

48. Savji N, Meijers WC, Bartz TM, Bhambhani V, Cushman M, Nayor M, et al. The association of obesity and cardiometabolic traits with incident HFpEF and HFrEF. JACC Heart Fail. 2018;6(8):701-709.

49. Volpe M, Rubattu S, Burnett J Jr. Natriuretic peptides in cardiovascular diseases: current use and perspectives. Eur Heart J. 2014;35(7):419-425.

50. Neeland IJ, Winders BR, Ayers CR, Das SR, Chang AY, Berry JD, et al. Higher natriuretic peptide levels associate with a favorable adipose tissue distribution profile. J Am Coll Cardiol. 2013;62(8):752-760.

51. Kenchaiah S, Pocock SJ, Wang D, Finn PV, Zornoff LA, Skali H, et al. Body mass index and prognosis in patients with chronic heart failure: insights from the Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) program. Circulation. 2007;116(6):627-636.

52. Ntinopoulou P, Ntinopoulou E, Papathanasiou IV, Fradelos EC, Kotsiou O, Roussas N, et al. Obesity as a risk factor for venous thromboembolism recurrence: a systematic review. Medicina (Kaunas). 2022;58(9):1290.

53. Pathak RK, Mahajan R, Lau DH, Sanders P. The implications of obesity for cardiac arrhythmia mechanisms and management. Can J Cardiol. 2015;31:203-210.

54. Young T, Peppard PE, Taheri S. Excess weight and sleep-disordered breathing. J Appl Physiol. 2005;99:1592-1599.

55. Musso G, Cassader M, Olivetti C, Rosina F, Carbone G, Gambino R. Association of obstructive sleep apnea with the presence and severity of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. Obes Rev. 2013;14(5):417-431.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

65. Gazzaruso C, Paolozzi E, Valenti C, Brocchetta M, Naldani D, Grignani C, et al. Association between antithrombin and mortality in patients with COVID-19: A possible link with obesity. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2020;30:1914-1919.

66. Cuspidi C, Rescaldani M, Sala C, Grassi G. Left ventricular hypertrophy and obesity: a systematic review and meta-analysis of echocardiographic studies. J Hypertens. 2014;32(1):16-25.

67. Rocha IEGM, Victor EG, Braga MC, Silva OB, Becker MMC. Echocardiography evaluation for asymptomatic patients with severe obesity. Arq Bras Cardiol. 2007;88(1):52-58.

68. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. J Am Soc Echocardiogr. 2009;22(2):107-133.

69. Di Bello V, Fabiani I, Conte L, et al. New echocardiographic techniques in the evaluation of left ventricular function in obesity. Obesity (Silver Spring). 2013;21(5):881-892.

70. Tumuklu MR, Etikan I, Kisacik B, Kayikcioglu M. Effect of obesity on left ventricular structure and myocardial systolic function: assessment by tissue Doppler imaging and strain/strain rate imaging. Echocardiography. 2007;24(8):802-809.

71. Holland MR, Wallace KD, Miller JG. Potential relationships among myocardial stiffness, the measured level of myocardial backscatter ("image brightness"), and the magnitude of the systematic variation of backscatter (cyclic variation) over the heart cycle. J Am Soc Echocardiogr. 2004;17(11):1131-1137.

72. Wickline SA, Thomas LJ 3rd, Miller JG, Sobel BE, Perez JE. A relationship between ultrasonic integrated backscatter and myocardial contractile function. J Clin Invest. 1985;76(6):2151-2160.

73. Edvardsen T, Gerber BL, Garot J, Bluemke DA, Lima JA, Smiseth OA. Quantitative assessment of intrinsic regional myocardial deformation by Doppler strain rate echocardiography in humans: validation against three-dimensional tagged magnetic resonance imaging. Circulation. 2002;106(1):50-56.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

83. Semlitsch T, Stigler FL, Jeitler K, Horvath K, Siebenhofer A. Management of overweight and obesity in primary care—a systematic overview of international evidence-based guidelines. Obes Rev. 2019;20:1218-1230.

84. Li G, Zhang P, Wang J, Gong Q, Gregg EW, Yang W, et al. Cardiovascular mortality, all-cause mortality, and diabetes incidence after lifestyle intervention for people with impaired glucose tolerance in the Da qing diabetes prevention study: a 23-year follow- up study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2014;2:474-480.

85. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas M-I, Corella D, Arós F, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet supplemented with extra-virgin olive oil or nuts. N Engl J Med. 2018;378:e34.

86. Look AHEAD Research Group. Association of the magnitude of weight loss and changes in physical fitness with long-term cardiovascular disease outcomes in overweight or obese people with type 2 diabetes: a post-hoc analysis of the Look AHEAD randomised clinical trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2016;4:913-921.

87. Gepner Y, Shelef I, Schwarzfuchs D, Zelicha H, Tene L, Yaskolka Meir A, et al. Effect of distinct lifestyle interventions on mobilization of fat storage pools: CENTRAL magnetic resonance imaging randomized controlled trial. Circulation. 2018;137:1143-1157.

88. Ge L, Sadeghirad B, Ball GDC, da Costa BR, Hitchcock CL, Svendrovski A, et al. Comparison of dietary macronutrient patterns of 14 popular named dietary programmes for weight and cardiovascular risk factor reduction in adults: systematic review and network meta-analysis of randomised trials. BMJ. 2020:m696.

89. Harris L, Hamilton S, Azevedo LB, Olajide J, de Brún C, Waller G, Whittaker V, Sharp T, Lean M, Hankey C, Ells L. Intermittent fasting interventions for treatment of overweight and obesity in adults. JBI Database System Rev Implement Rep. 2018;16: 507-547.

90. Bessesen DH, van Gaal LF. Progress and challenges in anti-obesity pharmacotherapy. Lancet Diabetes Endocrinol. 2018;6:237-248.

91. VIVUS Inc. QSYMIA (phentermine and topiramate extended-release). Disponível em: ww.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/022580Orig1s000LBL.pdf.

92. Shin JH, Gadde KM. Clinical utility of phentermine/topiramate (QsymiaTM) combination for the treatment of obesity. Diabetes Metab Syndr Obes. 2013;6:131-139.

93. Garvey WT, Birkenfeld AL, Dicker D, Mingrone G, Pedersen SD, Satylganova A, et al. Efficacy and safety of liraglutide 3.0 mg in individuals with overweight or obesity and type 2 diabetes treated with basal insulin: the SCALE insulin randomized controlled trial. Diabetes Care. 2020;43:1085-1093.

94. Wilding JPH, Jacob S. Cardiovascular outcome trials in obesity: a review. Obes Rev. 2021;22:e13112.

95. Wadden TA, Bailey TS, Billings LK, Davies M, Frias JP, Koroleva A, et al. Effect of subcutaneous semaglutide vs placebo as an adjunct to intensive behavioral therapy on body weight in adults with overweight or obesity. JAMA. 2021;325:1403.

96. Rubino D, Abrahamsson N, Davies M, Hesse D, Greenway FL, Jensen C, et al. Effect of continued weekly subcutaneous semaglutide vs placebo on weight loss maintenance in adults with overweight or obesity. JAMA. 2021;325:1414-1425.

97. Oyama K, Raz I, Cahn A, Kuder J, Murphy SA, Bhatt DL, et al. Obesity and effects of dapagliflozin on cardiovascular and renal outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus in the DECLARE–TIMI 58 trial. Eur Heart J. 2022;43:2958-2967.

98. European Medicines Agency. Summary of opinion — Forxiga (dapagliflozin). https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-forxiga-ws-1737_en.pdf

99. Williams DM, Nawaz A, Evans M. Sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors: are they all the same? A narrative review of cardiovascular outcome trials. Diabetes Ther. 2021;12:55-70.

100. Singh P, Subramanian A, Adderley N, Gokhale K, Singhal R, Bellary S, et al. Impact of bariatric surgery on cardiovascular outcomes and mortality: a population-based cohort study. Br J Surg. 2020;107:432-442.

101.Moussa O, Ardissino M, Heaton T, Tang A, Khan O, Ziprin P, et al. Effect of bariatric surgery on long-term cardiovascular outcomes: a nationwide nested cohort study. Eur Heart J. 2020;41:2660-2667.

102. Liakopoulos V, Franzén S, Svensson A-M, Sattar N, Miftaraj M, Björck S, et al. Renal and cardiovascular outcomes after weight loss from gastric bypass surgery in type 2 diabetes: cardiorenal risk reductions exceed atherosclerotic benefits. Diabetes Care. 2020;43:1276-1284.

103. Gruberg L, Weissman NJ, Waksman R, et al. The impact of obesity on the short-term and long-term outcomes after percutaneous coronary intervention: the obesity paradox? J Am Coll Cardiol. 2002;39(4):578-584.

104. Holmes DR Jr, White HD, Pieper KS, Ellis SG, Califf RM, Topol EJ. Effect of age on outcome with primary angioplasty versus thrombolysis. J Am Coll Cardiol. 1999;33(2):412-419.

105. Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodriguez C, Heath CW Jr. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. N Engl J Med. 1999;341(15):1097-1105.

106. Lavie CJ, Ventura HO. Weighing in on obesity and the obesity paradox in heart failure. J Card Fail. 2011;17(5):381-383.

107. Kistorp C, Faber J, Galatius S, et al. Plasma adiponectin, body mass index, and mortality in patients with chronic heart failure. Circulation. 2005;112(12):1756-1762.

108. O'Donovan G, Owen A, Kearney EM, et al. Cardiovascular disease risk factors in habitual exercisers, lean sedentary men and abdominally obese sedentary men. Int J Obes (Lond). 2005;29(9):1063-1069.

109. Goossens C, Marques MB, Derde S, et al. Premorbid obesity, but not nutrition, prevents critical illness-induced muscle wasting and weakness. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2017;8(1):89-101.

110. De Rosa M, Gambardella J, Shu J, Santulli G. Dietary fat is a key determinant in balancing mitochondrial dynamics in heart failure: a novel mechanism underlying the obesity paradox. Cardiovasc Res. 2018;114(7):925-927.

111. Gambardella J, Trimarco B, Iaccarino G, Santulli G. New insights in cardiac calcium handling and excitation-contraction coupling. Adv Exp Med Biol. 2018;1067:373-385.

112. Guo Y, Wang Z, Qin X, et al. Enhancing fatty acid utilization ameliorates mitochondrial fragmentation and cardiac dysfunction via rebalancing optic atrophy 1 processing in the failing heart. Cardiovasc Res. 2018;114(7):979-991.

113. Schunkert H, Harrell L, Palacios IF. Implications of small reference vessel diameter in patients undergoing percutaneous coronary revascularization. J Am Coll Cardiol. 1999;34(1):40-48.

114. Foley DP, Melkert R, Serruys PW. Influence of coronary vessel size on renarrowing process and late angiographic outcome after successful balloon angioplasty. Circulation. 1994;90(3):1239-1251.

115. Powell BD, Lennon RJ, Lerman A, et al. Association of body mass index with outcome after percutaneous coronary intervention. Am J Cardiol. 2003;91(4):472-476.

116. Artero EG, Lee DC, Lavie CJ, et al. Effects of muscular strength on cardiovascular risk factors and prognosis. J Cardiopulm Rehabil Prev. 2012;32(6):351-358.

117. Clark AL. Tipping the scales toward fitness as a key modifier of the obesity paradox in heart failure. Eur J Heart Fail. 2016;18(5):554-555.

118. Piepoli MF, Corrà U, Veglia F, et al. Exercise tolerance can explain the obesity paradox in patients with systolic heart failure: data from the MECKI Score Research Group. Eur J Heart Fail. 2016;18(5):545-553.

119. Zamora E, Lupón J, Enjuanes C, et al. No benefit from the obesity paradox for diabetic patients with heart failure. Eur J Heart Fail. 2016;18(7):851-858.

120. Piepoli MF. Obesity in heart failure: is it time to rethink the paradox? Eur J Heart Fail. 2017;19(12):1736.

121. Lee SH, Chen YC, Chen YJ, et al. Tumor necrosis factor-α alters calcium handling and increases arrhythmogenesis of pulmonary vein cardiomyocytes. Life Sci. 2007;80(19):1806-1815.

122. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, Benetos A, et al, ESC Scientific Document Group. 2021 ESC guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. G Ital Cardiol.2022; 23:e3-e115.

123. Semlitsch T, Stigler FL, Jeitler K, Horvath K, Siebenhofer A. Management of overweight and obesity in primary care—a systematic overview of international evidence-based guidelines. Obes Rev. 2019;20:1218-1230.

124. World Health Organization. Ottawa Charter of Health Promotion. Disponível em: www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0004/129532/Ottawa_Charter.

125. World Health Organization. WHO Framework Convention on Tobacco Control. Disponível em: https://fctc.who.int/who-fctc/overview.

126. Bays HE, Taub PR, Epstein E, Michos ED, Ferraro RA, Bailey AL, Kelli HM, Ferdinand KC, Echols MR, Weintraub H, Bostrom J, Johnson HM, Hoppe KK, Shapiro MD, German CA, Virani SS, Hussain A, Ballantyne CM, Agha AM, Toth PP. Ten things to know about ten cardiovascular disease risk factors. Am J Prev Cardiol. 2021;5:100149.

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

CAPÍTULO 61

ARTIGO DE REVISÃO

DIAGNÓSTICO E TERAPIA MULTIMODAL NAS NEOPLASIAS CARDÍACAS PRIMÁRIAS

Autor Principal
Claudina Mendes Horevicht

Coautores
Eduardo Zukeran
Alex Ferreira da Silva
Vanessa Sampaio Cardoso da Cunha
Larissa Marques Souza Horevicht
Gabriel Mendes Horevicht Laporte Mascarenhas
Whanny Cristina dos Santos Albuquerque

Resumo As neoplasias cardíacas primárias constituem um grupo raro e heterogêneo de lesões que se originam diretamente nos tecidos do coração, apresentando uma incidência histórica que varia entre 0,0017% e 0,028%. A compreensão clínica dessas massas passou por uma transformação radical a partir da década de 1950, quando o diagnóstico, anteriormente restrito aos achados de autópsia, tornou-se viável em pacientes vivos devido ao desenvolvimento da ecocardiografia e das técnicas de circulação extracorpórea. O avanço tecnológico das últimas décadas, focado na integração de métodos de imagem multimodal como a tomografia computadorizada por múltiplos detectores e a ressonância magnética cardíaca, permitiu uma caracterização tecidual sem precedentes, essencial para a distinção entre tumores benignos, que representam a maioria dos casos, e sarcomas ou linfomas malignos, que possuem prognóstico reservado. Os mecanismos biológicos subjacentes variam desde proliferações hamartomatosas, como nos rabdomiomas e fibromas, até complexas mutações genéticas, exemplificadas pela inativação do gene PRKAR1A no contexto do complexo de Carney. Clinicamente, os tumores podem se manifestar por obstrução do fluxo sanguíneo, fenômenos embólicos sistêmicos, distúrbios do sistema de condução ou sintomas constitucionais inespecíficos, exigindo um alto índice de suspeição diagnóstica. Embora a ressecção cirúrgica completa permaneça como o tratamento padrão para a maioria das massas benignas e sarcomas operáveis, o manejo das formas malignas demanda uma coordenação multidisciplinar envolvendo cardiologistas, oncologistas e cirurgiões cardiovasculares para a aplicação de quimioterapia adjuvante e novas terapias alvo. O futuro do manejo dessas condições reside na identificação de biomarcadores moleculares e no aprimoramento das técnicas de imagem funcional, visando estratégias terapêuticas cada vez mais individualizadas que possam alterar a história natural das formas mais agressivas de neoplasia cardíaca, garantindo maior sobrevida e qualidade de vida aos pacientes afetados por essa complexa patologia.

Palavras-chave: Neoplasias cardíacas. Tumores cardíacos. Mixoma cardíaco. Lipoma cardíaco. Sarcoma cardíaco

1. CONTEXTUALIZAÇÃO HISTÓRICA E A EVOLUÇÃO DOS CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS

A trajetória do conhecimento médico sobre as massas intracardíacas é marcada por um ponto de inflexão tecnológica que alterou o destino clínico dos pacientes. Até meados da década de 1950, a presença de um tumor no coração era uma descoberta quase exclusivamente post-mortem, documentada em relatórios de patologia sem que houvesse qualquer possibilidade de intervenção terapêutica em vida. A invenção e o subsequente refinamento da ecocardiografia permitiram que a visualização de estruturas móveis e massas, como o mixoma, deixasse de ser um achado retrospectivo e passasse a ser um diagnóstico clínico concreto.

Essa transição para o diagnóstico ante mortem foi acompanhada por avanços na cirurgia cardiovascular, especificamente no desenvolvimento da circulação extracorpórea, que transformou a ressecção tumoral em um procedimento seguro e com potencial curativo. Atualmente, o diagnóstico não se limita apenas à detecção da massa, mas envolve uma análise detalhada da morfologia, vascularização e relação anatômica com as estruturas adjacentes, utilizando a tomografia computadorizada e a ressonância magnética para planejar a estratégia cirúrgica com precisão milimétrica.

2. EPIDEMIOLOGIA E A NATUREZA DAS NEOPLASIAS CARDÍACAS

As neoplasias que se originam no tecido cardíaco são fenômenos de extrema raridade na prática médica geral, com uma prevalência populacional reportada em níveis ínfimos. No entanto, a importância do seu estudo reside na gravidade potencial das suas manifestações. Aproximadamente 75% dessas massas primárias possuem natureza histológica benigna, enquanto o restante é composto por formas malignas, predominantemente representadas por diversas linhagens de sarcomas e linfomas.

É fundamental distinguir as lesões primárias do envolvimento metastático, que é consideravelmente mais frequente no ambiente hospitalar de alta complexidade. Estima-se que cerca de 10% de todas as neoplasias não cardíacas possam metastatizar para o coração ao longo da evolução da doença oncológica, embora apenas uma fração desses casos desenvolva sintomas clínicos evidentes de disfunção miocárdica. Conforme detalhado na Tabela 1, as características epidemiológicas diferem significativamente entre tumores primários e secundários, impactando diretamente o prognóstico e a abordagem diagnóstica.

Tabela 1 – Comparativo epidemiológico e clínico entre neoplasias cardíacas primárias e metastáticas

Característica	Neoplasias Primárias	Neoplasias Metastáticas
Prevalência Relatada	0,0017% a 0,028%	10% dos pacientes com câncer sistêmico
Natureza Histológica	75% Benignos / 25% Malignos	100% Malignas por definição
Origens Comuns	Tecido cardíaco, pericárdio	Pulmão, mama, linfoma, melanoma
Sintomatologia Clínica	Sintomáticos em 1% a 10%	Frequentemente assintomáticos até estágios avançados
Via de Disseminação	Crescimento local ou invasão direta	Hematogênica, linfática ou invasão direta
Manifestação Principal	Massa intracavitária ou intramural	Derrame pericárdico (90% dos casos)

3. Dinâmica Fisiopatológica e Manifestações Clínicas

A apresentação clínica de um tumor cardíaco não é determinada primariamente por sua linhagem celular ou característica histológica, mas sim pela interação física da massa com a mecânica cardiovascular. Uma lesão benigna de grandes dimensões pode ser fatal se causar uma obstrução súbita da via de saída do ventrículo esquerdo, enquanto uma lesão maligna pequena, mas localizada no sistema de condução, pode provocar arritmias fatais antes mesmo de ser detectada por métodos convencionais. Os mecanismos de produção de sintomas podem ser classificados em quatro eixos principais:

1. **Obstrução mecânica –** a massa atua como um corpo estranho que impede o fluxo laminar, podendo mimetizar estenose valvar ou causar insuficiência cardíaca congestiva.
2. **Fenômenos embólicos –** especialmente em tumores friáveis ou com superfície irregular, fragmentos tumorais ou trombos aderidos podem se desprender, resultando em acidentes vasculares cerebrais ou isquemia de órgãos periféricos.

3. **Irritabilidade elétrica –** a infiltração do miocárdio ou a compressão do nó sinusal e atrioventricular gera um substrato para taquiarritmias ou bloqueios de condução.
4. **Sintomatologia sistêmica –** alguns tumores, notadamente os mixomas, possuem atividade endócrina e inflamatória, liberando citocinas como a interleucina-6, que provocam febre, perda de peso e mal-estar generalizado.

4. NEOPLASIAS BENIGNAS DE ORIGEM MESENQUIMAL: O PROTAGONISMO DO MIXOMA

Os mixomas cardíacos representam a forma mais comum de neoplasia primária do coração em adultos, sendo caracterizados por uma arquitetura histológica composta por células estreladas, ovoides ou fusiformes dispersas em um estroma mixoide ricamente vascularizado. Embora sua natureza seja biologicamente benigna, a localização intracavitária e a friabilidade do tecido conferem a essas massas um potencial de morbidade elevado, principalmente em decorrência de eventos embólicos e obstruções valvares dinâmicas.

A incidência dessas lesões ocorre predominantemente em indivíduos na faixa etária entre 40 e 60 anos, apresentando uma discreta prevalência no sexo feminino, especialmente em pacientes com mais de 65 anos, onde a proporção chega a 1,5:1. Na grande maioria dos casos, o mixoma apresenta-se como uma entidade isolada; contudo, uma fração significativa, entre 3% e 10%, manifesta-se como parte de uma síndrome multissistêmica hereditária.

4.1. O complexo de Carney e a genética molecular

O complexo de Carney é uma desordem autossômica dominante de alta complexidade, que integra mixomas cardíacos a uma constelação de anomalias endócrinas — como a síndrome de Cushing e a acromegalia — e hiperpigmentação cutânea característica. A base molecular dessa síndrome reside em mutações inativadoras no gene que codifica a subunidade reguladora da proteína quinase tipo 1α dependente de cAMP (PRKAR1A).

A identificação dessa mutação é crucial, pois os mixomas associados a essa síndrome tendem a ocorrer em pacientes mais jovens, apresentam localizações atípicas em múltiplas câmaras e possuem um risco substancialmente superior de recorrência pós-cirúrgica. Em contextos onde o mapeamento genético é inacessível devido ao custo, a imuno-histoquímica para a proteína PRKAR1A surge como uma ferramenta diagnóstica de triagem eficaz para identificar pacientes sob risco sindrômico.

4.2. Apresentação clínica e dinâmica embólica

A sintomatologia do mixoma é notavelmente heterogênea, podendo variar desde um achado incidental em exames de rotina até quadros de falência cardíaca aguda ou morte súbita. A produção de citocinas inflamatórias, com destaque para a

interleucina-6 (IL-6), é responsável pelas manifestações constitucionais que mimetizam doenças sistêmicas ou infecciosas, como perda de peso inexplicada e febre.

A morfologia tumoral exerce influência direta sobre o risco de complicações. Tumores com superfície viliforme ou papilar, caracterizados por múltiplas projeções digitiformes, possuem uma tendência significativamente maior à fragmentação e embolização sistêmica quando comparados aos mixomas de superfície lisa e consistência firme. Ao exame físico, o *tumor plop* — um som diastólico precoce resultante do impacto da massa contra as estruturas valvares ou as paredes ventriculares — permanece como um sinal clássico, embora nem sempre presente.

4.3. Avaliação por imagem multimodal e histopatologia

A ecocardiografia, tanto transtorácica quanto transesofágica, é o método de eleição para a avaliação inicial, permitindo a análise da mobilidade da massa, do local de fixação — usualmente a fossa oval no septo atrial esquerdo — e das repercussões hemodinâmicas imediatas. O uso de contraste ecocardiográfico auxilia na diferenciação de trombos, uma vez que os mixomas apresentam realce devido à sua vascularização intrínseca.

A ressonância magnética cardíaca (RMC) oferece uma caracterização tecidual superior, evidenciando isointensidade em imagens ponderadas em T1 e hiperintensidade em T2, reflexo do elevado conteúdo de água no estroma mixoide. O padrão de realce tardio pelo gadolínio costuma ser heterogêneo, podendo identificar áreas de hemorragia, calcificação ou trombose superficial aderida. Microscopicamente, a presença de elementos heterotópicos, como tecidos glandulares ou ósseos, pode ocorrer, exigindo cautela para não confundir esses achados com processos metastáticos.

4.4. Manejo cirúrgico e protocolos de vigilância

A remoção cirúrgica imediata é o tratamento utilizado logo que o diagnóstico é estabelecido, visando prevenir eventos catastróficos de embolização. A técnica deve focar na ressecção completa da base de implantação do tumor para minimizar as chances de recidiva. Após a intervenção, recomenda-se um acompanhamento ecocardiográfico rigoroso um ano após o procedimento e, subsequentemente, a cada cinco anos para casos esporádicos. Pacientes com Complexo de Carney exigem monitoramento anual vitalício devido à alta taxa de recidiva.

5. RABDOMIOMA: A INTERFACE ENTRE O DESENVOLVIMENTO FETAL E A GENÉTICA SISTÊMICA

O rabdomioma cardíaco é uma proliferação hamartomatosa de cardiomiócitos, sendo o tumor cardíaco mais frequentemente detectado em fetos e na população pediátrica, correspondendo a mais de 90% dos casos nessa faixa etária.

Histologicamente, essas massas são compostas por células vacuolizadas contendo grandes depósitos de glicogênio, conhecidas como "células em aranha" devido às invaginações citoplasmáticas radiais.

5.1. Associação com a esclerose tuberosa

A conexão entre o rabdomioma e a esclerose tuberosa é robusta, ocorrendo em aproximadamente 80% dos casos. Esta condição autossômica dominante decorre de mutações nos genes TSC1 ou TSC2, que regulam a via do alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR), essencial para o controle do crescimento e proliferação celular. A presença de massas cardíacas múltiplas é um forte preditor de esclerose tuberosa, exigindo uma investigação neurológica e dermatológica completa para identificar a tríade clássica de convulsões, retardo mental e angiofibromas faciais.

5.2. Diagnóstico por imagem e evolução natural

Ecocardiograficamente, os rabdomiomas apresentam-se como massas sólidas, homogêneas e hiperecogênicas, localizadas predominantemente nos ventrículos, podendo estar imersas no miocárdio ou projetar-se para as cavidades. Na RMC, exibem isointensidade em T1 e hiperintensidade em T2, com mínimo ou nenhum realce tardio após administração de gadolínio, o que auxilia na diferenciação de outros tumores pediátricos como os fibromas.

Uma das características mais notáveis do rabdomioma é sua propensão à regressão espontânea durante a primeira infância, o que permite uma conduta conservadora na maioria dos casos assintomáticos. No entanto, se houver obstrução significativa do fluxo sanguíneo ou arritmias intratáveis, a intervenção torna-se necessária. Recentemente, o uso de inibidores da via mTOR, como o everolimus, demonstrou eficácia notável na redução acelerada dessas massas, oferecendo uma alternativa farmacológica à cirurgia de alto risco em neonatos. Para consolidar a análise comparativa entre as principais entidades benignas discutidas, a Tabela 2 apresenta uma síntese das características clínicas e patológicas.

Tabela 2 – Caracterização diferencial dos principais tumores cardíacos benignos

Tipo de Tumor	População Predominante	Localização Típica	Associação Genética	Conduta Terapêutica
Mixoma	Adultos (40-60 anos)	Átrio Esquerdo (Septo)	Complexo de Carney (PRKAR1A)	Ressecção Cirúrgica Imediata
Rabdomioma	Fetos e Crianças	Ventrículos (Múltiplos)	Esclerose Tuberosa (TSC1/TSC2)	Observação ou Inibidores de mTOR

Tipo de Tumor	População Predominante	Localização Típica	Associação Genética	Conduta Terapêutica
Fibroma	Crianças	Ventrículo Esquerdo (Septo)	Síndrome de Gorlin (PTCH1)	Ressecção ou Transplante
Lipoma	Idosos	Epicárdio e Átrios	Esporádico (Raramente TSC)	Observação (se assintomático)

6. Fibroma cardíaco: proliferação fibroblástica e implicações na infância

Os fibromas cardíacos são neoplasias benignas, de provável natureza hamartomatosa, constituídas por fibroblastos sem atipias imersos em um estroma com graus variados de colagenização. Assim como os rabdomiomas, estas lesões manifestam-se predominantemente em crianças e, em diversos cenários, possuem uma origem congênita.

6.1. Síndrome de Gorlin e manifestações extracardíacas

Existe uma associação bem documentada entre os fibromas cardíacos e a Síndrome de Gorlin, também denominada síndrome do carcinoma basocelular nevoide. Esta patologia autossômica dominante, decorrente de mutações no gene PTCH1, caracteriza-se por uma predisposição elevada ao câncer de pele, neoplasias cerebrais raras, macrocefalia e anomalias esqueléticas, como as costelas bífidas. A detecção de um fibroma em idade precoce deve, portanto, motivar a triagem para estes componentes sindrômicos.

6.2. Comportamento clínico e localização ventricular

Diferentemente dos rabdomiomas, os fibromas cardíacos geralmente surgem como massas solitárias que não apresentam tendência à regressão espontânea. Localizam-se majoritariamente nos ventrículos, com predileção pelo ventrículo esquerdo e pelo septo interventricular, afetando fetos, crianças e, em casos raros, adultos. O crescimento progressivo da massa pode resultar em arritmias complexas, obstrução mecânica do fluxo vascular e insuficiência cardíaca.

6.3. Diagnóstico por imagem e caracterização por ressonância

Na ecocardiografia, os fibromas apresentam-se como massas homogêneas e mais brilhantes que o miocárdio adjacente, podendo exibir pontos hiperintensos que sugerem a presença de calcificações. Devido ao seu volume, podem ser confundidos com cardiomiopatia hipertrófica. A tomografia computadorizada (TC)

revela massas intramurais bem demarcadas ou infiltrativas com atenuação de tecidos moles.

A Ressonância Magnética Cardíaca (RMC) é fundamental para a diferenciação tecidual: estas lesões são isointensas ao miocárdio em T1 e hipointensas em T2. Devido à reduzida vascularização, não se observa realce na fase de perfusão. Porém, o hiper-realce tardio após o gadolínio é tipicamente intenso e homogêneo. Este fenômeno é atribuído à natureza colágena da lesão, que permite uma concentração prolongada do contraste no espaço intersticial expandido.

7. Lipoma cardíaco e hipertrofia lipomatosa: acúmulos de adipócitos maduros

Os lipomas cardíacos são neoplasias benignas raras formadas por adipócitos maduros, assemelhando-se aos seus equivalentes encontrados em tecidos moles extracardíacos. Embora a maioria dos casos seja esporádica, há registros de associação com a esclerose tuberosa.

7.1. Epidemiologia e localização anatômica

Estas lesões são frequentemente identificadas em pacientes de idade avançada, com maior índice de massa corporal e predomínio no sexo feminino. Aproximadamente metade dos lipomas localiza-se no espaço subendocárdico, mas podem distribuir-se pelo miocárdio ou epicárdio atrial. Na maioria das vezes, são assintomáticos e descobertos incidentalmente, embora possam estar relacionados a arritmias ou, raramente, à compressão de estruturas adjacentes.

7.2. Especificidade da tomografia e ressonância

A TC possui excelente especificidade para identificar o tecido gorduroso, auxiliando na distinção entre lipomas e mixomas no septo atrial. Na RMC, os lipomas exibem alta intensidade de sinal em T1 e T2, similar à gordura da parede torácica, com queda completa do sinal após a aplicação de pulsos de saturação de gordura. Por serem avasculares, não apresentam realce nas imagens pós-contraste.

8. HAMARTOMA DE MIÓCITOS CARDÍACOS MADUROS (HMCM)

O HMCM é um crescimento benigno e desorganizado de cardiomiócitos plenamente diferenciados, ocorrendo duas vezes mais em homens, com idade média de 25 anos. Esta entidade está fortemente associada a arritmias ventriculares e morte súbita, sendo muitas vezes diagnosticada apenas em exames de autópsia.

8.1. Desafios diagnósticos e macroscopia

Na ecocardiografia, o hamartoma pode assemelhar-se à hipertrofia miocárdica assimétrica, apresentando densidade similar ao tecido circundante. Macroscopicamente, as lesões são mal circunscritas, com coloração pálida que mimetiza cicatrizes miocárdicas. Histologicamente, consistem em nódulos de miócitos aumentados e desorganizados, podendo conter vasos sanguíneos

espessados e pequenas quantidades de gordura e colágeno. A Tabela 3 sintetiza características de tumores menos comuns e depósitos teciduais para orientar o diagnóstico diferencial.

Tabela 3 – Comparativo de massas benignas e pseudoneoplasias cardíacas

Entidade	Faixa Etária	Achado de Imagem Principal	Histologia Dominante	Relação com Sintomas
Fibroma	Pediátrica	Realce tardio intenso na RMC	Fibroblastos e Colágeno	Arritmias e Obstrução
Lipoma	Idosos	Sinal de gordura (Fat-Sat)	Adipócitos maduros	Geralmente assintomático
HMCM	Jovens	Similar ao miocárdio (mimetiza HVE)	Miócitos desorganizados	Alto risco de morte súbita
Trombo	Variável	Ausência de realce pós-contraste	Fibrina e Plaquetas	Eventos embólicos

9. NEOPLASIAS CARDÍACAS PRIMÁRIAS MALIGNAS: DESAFIOS TERAPÊUTICOS E PROGNÓSTICO

Os tumores cardíacos malignos primários são entidades extremamente agressivas e de diagnóstico complexo, muitas vezes manifestando-se clinicamente apenas quando já existem metástases sistêmicas ou infiltração tecidual profunda. Os sintomas são inespecíficos e incluem dispneia aos esforços (79%), dor torácica (38%), tosse e síncope.

9.1. Sarcoma pleomórfico indiferenciado: a malignidade mais frequente

Representando cerca de 10% de todos os tumores cardíacos primários, os sarcomas pleomórficos indiferenciados (anteriormente denominados histiocitomas fibrosos malignos) carecem de uma linhagem de diferenciação específica. Ocorrem em média aos 45 anos e localizam-se predominantemente no átrio esquerdo, projetando-se para a cavidade e invadindo estruturas adjacentes.

Na TC, apresentam-se como massas grandes e irregulares de baixa atenuação. Na RMC, exibem isointensidade em T1 e hiperintensidade em T2, com realce tardio heterogêneo decorrente da sua composição ultraestrutural complexa.

9.2. Perspectivas de tratamento e sobrevivência

Devido à raridade, não existe uma terapia de referência definida. A ressecção cirúrgica completa é o pilar do tratamento quando viável, associada a uma sobrevida mediana de 15 meses, comparada a apenas 5 meses em pacientes não operados. O papel da quimioterapia e radioterapia adjuvantes permanece incerto, embora regimes baseados em antraciclinas sejam frequentemente empregados. Novas fronteiras terapêuticas incluem agentes como a trabectedina, o pazopanibe e o olaratumabe, direcionados a alvos moleculares específicos identificados em sarcomas não cardíacos.

10. ANGIOSSARCOMA CARDÍACO: A MALIGNIDADE ENDOTELIAL PREDOMINANTE

Os angiossarcomas cardíacos são definidos como neoplasias malignas originadas diretamente das células endoteliais, sendo classificados como as neoplasias diferenciadas primárias mais frequentes do coração. Embora possam ocorrer em qualquer faixa etária, observa-se uma maior incidência em indivíduos entre a quarta e a quinta décadas de vida. A etiologia exata permanece sob investigação científica, embora estudos citogenéticos tenham identificado alterações complexas que sugerem uma instabilidade genômica profunda na linhagem endotelial.

10.1. Localização eletiva e invasividade local

Diferente de outros sarcomas, o angiossarcoma possui uma predileção marcante pelo átrio direito, ocorrendo frequentemente na região do sulco atrioventricular. Esta neoplasia caracteriza-se por um comportamento biológico extremamente infiltrativo, estendendo-se rapidamente para o miocárdio adjacente, para as cavidades cardíacas e, de maneira precoce, para o espaço pericárdico. O envolvimento do pericárdio é uma característica distintiva, resultando em hemopericárdio e tamponamento cardíaco, situações de emergência que frequentemente levam ao diagnóstico inicial.

10.2. Quadro clínico e desafios diagnósticos

A apresentação clínica é dominada por sintomas como dispneia, dor torácica de caráter pleurítico ou atípico, síncope e fadiga persistente. Tais manifestações decorrem tanto da obstrução mecânica do fluxo no lado direito do coração quanto do comprometimento pericárdico. É importante notar que a citologia do líquido pericárdico, obtida por pericardiocentese, frequentemente apresenta resultados negativos, o que torna o diagnóstico dependente de biópsia tecidual ou exames de imagem avançados.

10.3. Caracterização por imagem multimodal

Na ecocardiografia, o angiossarcoma manifesta-se como uma massa densa, irregular e de base ampla, geralmente imóvel e com clara extensão para o

miocárdio. A tomografia computadorizada (TC) revela massas intracavitárias de baixa atenuação que envolvem a parede livre do átrio direito, frequentemente associadas a espessamento pericárdico e derrame. Devido à natureza vascular e desorganizada da neoplasia, observa-se um padrão heterogêneo de realce após a administração de contraste.

A ressonância magnética cardíaca (RMC) evidencia uma intensidade de sinal heterogênea em sequências ponderadas em T1 e T2, reflexo de áreas de hemorragia intratumoral e necrose. Dada a vascularização exuberante do tumor, a imagem de perfusão com gadolínio na fase arterial mostra um realce imediato e intenso. Na fase tardia, o padrão permanece heterogêneo, com áreas de hiperintensidade periférica devido à fibrose e zonas centrais hipointensas relacionadas à necrose tecidual.

11. LINFOMA CARDÍACO PRIMÁRIO: ASPECTOS ETIOLÓGICOS E IMUNOLÓGICOS

Os linfomas cardíacos primários são definidos como linfomas extranodais que envolvem exclusivamente ou predominantemente o coração e o pericárdio, sem evidência de disseminação extracardíaca significativa no momento do diagnóstico. Acredita-se que estas neoplasias surjam da rede linfática localizada no epicárdio. Existe uma forte correlação entre o desenvolvimento desta patologia e estados de imunocomprometimento, além da associação com infecções virais pelo herpesvírus humano 8 (HHV-8) e pelo vírus Epstein-Barr (EBV).

11.1. Perfil epidemiológico e subtipos histológicos

Esta condição afeta predominantemente homens, com uma proporção de dois para um em relação às mulheres, sendo a maioria dos pacientes diagnosticada após os 60 anos de idade. O subtipo histológico mais comum é o linfoma difuso de grandes células B (LDGCB), embora formas mais raras, como o linfoma de Burkitt e linfomas de células T, tenham sido descritas na literatura especializada.

11.2. Manifestações sistêmicas e diagnóstico

Pacientes com linfoma cardíaco costumam apresentar sintomas constitucionais clássicos, como febre, sudorese noturna e perda ponderal. O envolvimento do átrio e ventrículo direitos é frequente, muitas vezes acompanhado de derrame pericárdico massivo. Diferentemente dos angiossarcomas, a citologia do derrame pericárdico pode ser suficiente para confirmar o diagnóstico em casos de linfoma. Na RMC, os linfomas apresentam-se como massas isointensas em T1 e T2, com captação mínima de gadolínio, mas exibem alto metabolismo em exames de PET scan.

12. FIBROELASTOMA PAPILAR: A PRINCIPAL MASSA VALVAR

O fibroelastoma papilar é um crescimento endocárdico benigno e representa o tumor mais comum a ser excisado do coração na prática cirúrgica moderna. Esta lesão é a massa valvar mais frequente, afetando igualmente ambos os sexos, com um pico de incidência a partir dos 70 anos de idade. Sua natureza exata ainda é debatida, com teorias que sugerem tratar-se de processos hamartomatosos ou crescimentos reativos em superfícies endocárdicas previamente danificadas, como válvulas reumáticas ou locais de manipulação por eletrodos.

12.1. Risco neurológico e embolização

Apesar de sua histologia benigna, o fibroelastoma papilar possui uma alta propensão para causar eventos neurológicos graves. Cerca de 30% dos pacientes apresentam ataque isquêmico transitório ou acidente vascular cerebral como sintoma inicial. Além disso, infarto do miocárdio e embolização sistêmica periférica são complicações documentadas.

12.2. Avaliação por ecocardiografia de alta resolução

A ecocardiografia é referência para o diagnóstico, permitindo a visualização da característica pedunculada da massa (presente em 94% dos casos) e de sua mobilidade independente. Um achado patognomônico é o padrão pontilhado homogêneo nas bordas da lesão, visível em exames de alta resolução. Histologicamente, estas massas consistem em frondes revestidas por endocárdio com um núcleo colágeno avascular, contendo elastina e mucopolissacarídeos. A Tabela 4 detalha as principais diferenças entre as malignidades discutidas e a principal massa valvar, integrando dados de tratamento e prognóstico.

Tabela 4 – Comparativo de neoplasias malignas e massas valvares benignas

Entidade	Localização Preferencial	Marcador de Imagem	Tratamento de Escolha	Prognóstico (Sobrevida Média)
Angiossarcoma	Átrio Direito	Realce arterial intenso (RMC)	Ressecção e Citorredução	5 meses
Linfoma Primário	Átrio Direito / Epicárdio	Hipermetabolismo (PET)	Rituximabe + Quimioterapia	Reservado, mas variável
Fibroelastoma	Válvulas Cardíacas	Massa móvel e pedunculada	Excisão Cirúrgica	Excelente após ressecção

Entidade	Localização Preferencial	Marcador de Imagem	Tratamento de Escolha	Prognóstico (Sobrevida Média)
Sarcoma Pleomórfico	Átrio Esquerdo	Massa infiltrativa irregular	Ressecção completa + Adjuvância	15 meses

13. HIPERTROFIA LIPOMATOSA DO SEPTO ATRIAL: UMA VARIABILIDADE ANATÔMICA DE RELEVÂNCIA CLÍNICA

A hipertrofia lipomatosa do septo atrial (HLSA) caracteriza-se como um acúmulo não encapsulado de tecido adiposo, composto por uma mistura de gordura madura, gordura marrom imatura e cardiomiócitos atriais aprisionados no interior da massa. Do ponto de vista diagnóstico, considera-se que depósitos de gordura no septo atrial que excedam o limite de 1,5 cm na dimensão transversal pertencem ao espectro desta condição. Embora sua etiologia exata ainda não tenha sido plenamente elucidada, a hipótese fisiopatológica mais aceita sugere que a lesão decorra do aprisionamento de gordura mesenquimal durante o processo embriológico de septação atrial.

13.1. Perfil do paciente e apresentação clínica

A ocorrência da HLSA apresenta uma correlação estatística significativa com o avanço da idade, o aumento do índice de massa corporal e o sexo feminino. Frequentemente, a condição é identificada como um achado incidental durante exames de ecocardiografia realizados por outras indicações clínicas. Na maioria dos casos, os pacientes permanecem assintomáticos. Porém, o crescimento excessivo do tecido adiposo no septo pode atuar como um substrato para o desenvolvimento de arritmias atriais ou, em situações mais raras, provocar sintomas de compressão mecânica. Em casos extremos, a massa pode atingir dimensões tais que obstruem o retorno venoso pela veia cava superior.

13.2. Diferenciação por imagem e histologia

Na avaliação ecocardiográfica, a HLSA exibe um padrão morfológico característico em "haltere", resultante do espessamento do limbo da fossa oval com a preservação da integridade da própria fossa oval, que permanece delgada. A tomografia computadorizada é uma ferramenta de alta especificidade para a confirmação diagnóstica, evidenciando o espessamento septal com densidade de gordura, frequentemente em formato de cunha. Na ressonância magnética, o comportamento do sinal é idêntico ao dos lipomas, com alta intensidade em sequências ponderadas em T1 e T2 e queda completa do sinal com o uso de técnicas de supressão de gordura.

Histologicamente, é fundamental que o patologista diferencie a gordura marrom presente na HLSA de possíveis lipoblastos, que indicariam um lipossarcoma. Devido à natureza benigna e geralmente estável da lesão, a conduta clínica predominante é a observação. A intervenção cirúrgica com ressecção e reconstrução septal é reservada estritamente para pacientes que manifestam sintomas obstrutivos ou arritmias refratárias ao tratamento clínico.

14. TROMBOS INTRACARDÍACOS E O TUMOR AMORFO CALCIFICADO

Os trombos representam uma das causas mais prevalentes de massas intracardíacas na rotina clínica, sendo constituídos por proporções variáveis de fibrina, plaquetas e eritrócitos. A origem do trombo fundamenta-se nos elementos da tríade de Virchow: estase sanguínea, hipercoagulabilidade sistêmica e lesão do endotélio ou endocárdio. Estas formações são comumente identificadas em pacientes com doenças estruturais graves, como aneurismas ventriculares, ou naqueles que possuem dispositivos intracavitários, como eletrodos de marca-passo ou próteses valvares.

14.1. Tumor amorfo calcificado (CAT)

Com o passar do tempo, os trombos podem sofrer processos de organização tecidual e calcificação progressiva. Quando a degeneração por cálcio se torna o componente predominante da massa, a lesão é denominada tumor amorfo calcificado (CAT). O CAT caracteriza-se microscopicamente por uma abundância de material basofílico amorfo e calcificado, resultante da degradação crônica do coágulo original. Clinicamente, tanto os trombos agudos quanto os tumores amorfos calcificados representam um risco elevado de eventos embólicos neurológicos ou periféricos, sendo a fibrilação atrial um fator complicador frequentemente associado.

14.2. Diagnóstico diferencial por imagem

Nos exames de imagem, os trombos aparecem como massas circunscritas que não apresentam realce após a administração de contraste, devido à ausência de vascularização própria. Na ressonância magnética, a intensidade do sinal em T1 e T2 varia conforme a idade do coágulo. Lesões agudas tendem a apresentar sinal intermediário, enquanto trombos crônicos exibem baixa intensidade de sinal. A anticoagulação sistêmica permanece como a estratégia terapêutica de primeira linha para a maioria dos trombos, embora sua eficácia seja notavelmente reduzida em massas altamente organizadas e calcificadas como o CAT, que podem exigir remoção cirúrgica para prevenir novos eventos embólicos.

15. MASSAS POR CORPOS ESTRANHOS E PSEUDONEOPLASIAS

A presença de corpos estranhos no interior das câmaras cardíacas pode mimetizar a aparência de neoplasias verdadeiras nos exames de imagem. Tais objetos

originam-se predominantemente de intervenções iatrogênicas — incluindo fragmentos de fios-guia, filtros de veia cava deslocados, eletrodos de marca-passo ou gazes cirúrgicas (gossipibomas) — ou de traumas penetrantes, como projéteis de arma de fogo.

A apresentação clínica é extremamente variável, podendo o paciente permanecer assintomático por anos ou desenvolver complicações graves, como perfuração miocárdica, obstrução vascular ou formação de abscessos. Um desafio diagnóstico significativo reside na reação inflamatória do hospedeiro. O desenvolvimento de tecido cicatricial, granulomas ou trombos ao redor do objeto pode obscurecer sua estrutura original, dificultando a identificação apenas por métodos radiológicos e exigindo, por vezes, a análise histopatológica para a confirmação da natureza da massa. O tratamento é individualizado e baseia-se no risco de complicações a longo prazo, sendo a remoção cirúrgica frequentemente indicada. Para auxiliar na diferenciação diagnóstica final, a Tabela 5 organiza as massas não neoplásicas e pseudotumores.

Tabela 5 – Diagnóstico diferencial de massas não neoplásicas e pseudotumores cardíacos

Condição	**Origem Principal**	**Achado Radiológico Distintivo**	**Risco Associado**	**Tratamento Primário**
HLSA	Adipócitos (Embriológico)	Formato de haltere no septo (TC/RM)	Obstrução de Veia Cava / Arritmia	Observação Clínica
Trombo Agudo	Estase / Lesão Endocárdica	Ausência de realce pós-contraste	Embolia Sistêmica	Anticoagulação
Tumor Amorfo (CAT)	Degeneração de Trombo	Calcificação densa e amorfa	Embolia Recorrente	Cirurgia (se necessário)
Corpo Estranho	Iatrogenia / Trauma	Geometria artificial (pode ter sombra)	Perfuração / Infecção	Remoção Cirúrgica

16. INTEGRAÇÃO MULTIDISCIPLINAR E PERSPECTIVAS TERAPÊUTICAS

O manejo das neoplasias cardíacas primárias exige uma abordagem que transcenda a cardiologia convencional, demandando a colaboração contínua entre especialistas em imagem, patologistas, oncologistas e cirurgiões cardiovasculares. A raridade dessas condições impõe desafios ao estabelecimento de protocolos baseados em grandes ensaios clínicos, tornando as evidências de centros de referência essenciais para guiar as decisões terapêuticas.

A evolução das técnicas de imagem multimodal, especialmente a ressonância magnética e a tomografia por múltiplos detectores, permitiu que diagnósticos que outrora eram realizados apenas em autópsia agora sejam feitos com precisão precoce, permitindo intervenções curativas em tumores benignos e estratégias de citorredução em malignidades. Para o futuro, a compreensão dos mecanismos moleculares e genéticos — como a via mTOR nos rabdomiomas ou a amplificação do gene MDM2 em sarcomas — abre caminho para o uso de terapias alvo e bioterapias, que poderão elevar as taxas de sobrevida mesmo diante de quadros malignos agressivos. A meta final permanece a individualização do tratamento, garantindo que cada paciente receba a abordagem mais adequada à biologia específica do seu tumor e ao seu estado clínico global.

REFERÊNCIAS

1. Castello J, Silvay G. Characterization and management of cardiac tumors. Semin Cardiothorac Vasc Anesth. 2010;14:6–20.

2. Patel J, Sheppard M. Pathological study of primary cardiac and pericardial tumors in a specialist UK centre: surgical and autopsy series. Cardiovasc Pathol. 2010;19:343–352.

3. Grebenc ML, Rosado de Christenson ML, Burke AP, Green CE, Glavin JR. Primary cardiac and pericardial neoplasms: radiologic-pathologic correlation. Radiographics. 2000;20:1073–1103.

4. Roberts WC. Primary and secondary neoplasms of the heart. Am J Cardiol. 1997;80:671–682.

5. Burke AP, Cowan D, Virmani R. Primary sarcomas of the heart. Cancer. 1992;69:387.

6. Zhang PJ, Brooks JS, Goldblum JR, Yoder B, Seethala R, Pawel B, Gorman JH, Gorman RC, Huang JH, Acker M, et al. Primary cardiac sarcomas: a clinicopathologic analysis of a series with follow-up information in 17 patients and emphasis on long-term survival. Hum Pathol. 2008;39:1385.

7. Ikeda H, Nakamura S, Nishimaki H, Masuda K, Takeo T, Kasai K, Ohashi T, Sakamoto N, Wakida Y, Itoh G. Primary lymphoma of the heart: case report and literature review. Pathol Int. 2004;54:187.

8. Miller DV, Tazelaar HD. Cardiovascular pseudoneoplasms. Arch Pathol Lab Med. 2010;134:362.

9. Tamin SS, et al. Prognostic and bioepidemiologic implications of papillary fibroelastomas. J Am Coll Cardiol. 2015;65(23):2420-2429.

10. Pinede L, Duhaut P, Loire R. Clinical presentation of left atrial cardiac myxoma. A series of 112 consecutive cases. Medicine (Baltimore). 2001;80(3):159-172.

11. Jain D, Maleszewski JJ, Halushka MK. Benign cardiac tumors and tumorlike conditions. Ann Diagn Pathol. 2010;14(3):215-230.

12. Correa R, Salpea P, Stratakis CA. Carney complex: an update. Eur J Endocrinol. 2015;173(4):M85-M97.

13. Burke AP, Virmani R. Cardiac myxoma. A clinicopathologic study. Am J Clin Pathol. 1993;100(6):671-680.

14. Seino Y, Ikeda U, Shimada K. Increased expression of interleukin 6 mRNA in cardiac myxomas. Br Heart J. 1993;69(6):565-567.

15. Centofanti P, et al. Primary cardiac tumors: early and late results of surgical treatment in 91 patients. Ann Thorac Surg. 1999;68(4):1236-1241.

16. Lee VH, Connolly HM, Brown RD Jr. Central nervous system manifestations of cardiac myxoma. Arch Neurol. 2007;64(8):1115-1120.

17. Keeling IM, et al. Cardiac myxomas: 24 years of experience in 49 patients. Eur J Cardiothorac Surg. 2002;22(6):971-977.

18. Jain S, Maleszewski JJ, Stephenson CR, Klarich KW. Current diagnosis and management of cardiac myxomas. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2015;13(4):369-375.

19. Maleszewski JJ, et al. PRKAR1A in the development of cardiac myxoma: a study of 110 cases including isolated and syndromic tumors. Am J Surg Pathol. 2014;38(8):1079-1087.

20. Kirkpatrick JN, et al. Differential diagnosis of cardiac masses using contrast echocardiographic perfusion imaging. J Am Coll Cardiol. 2004;43(8):1412-1419.

21. Reeder GS, Khandheria BK, Seward JB, Tajik AJ. Transesophageal echocardiography and cardiac masses. Mayo Clin Proc. 1991;66(11):1101-1109.

22. Mehmood F, et al. Live three-dimensional transthoracic echocardiographic assessment of left atrial tumors. Echocardiography. 2005;22(2):137-143.

23. Rodriguez FJ, et al. Embolic atrial myxoma with neoplastic aneurysm formation and haemorrhage: a diagnostic challenge. Neuropathol Appl Neurobiol. 2006;32(2):213-216.

24. Anavekar NS, et al. Computed tomography of cardiac pseudotumors and neoplasms. Radiol Clin North Am. 2010;48(4):799-816.

25. Motwani M, et al. MR imaging of cardiac tumors and masses: a review of methods and clinical applications. Radiology. 2013;268(1):26-43.

26. Basso C, Valente M, Poletti A, Casarotto D, Thiene G. Surgical pathology of primary cardiac and pericardial tumors. Eur J Cardiothorac Surg. 1997;12(5):730-737.

27. International Agency for Research on Cancer. WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. 4th ed. World Health Organization; 2015.

28. Burke A, Tavora FR, Maleszewski JJ, Frazier AA. Tumors of the Heart and Great Vessels. Vol 22. American Registry of Pathology; 2015.

29. Garatti A, et al. Surgical excision of cardiac myxomas: twenty years experience at a single institution. Ann Thorac Surg. 2012;93(3):825-831.

30. Tworetzky W, et al. Association between cardiac tumors and tuberous sclerosis in the fetus and neonate. Am J Cardiol. 2003;92(4):487-489.

31. Kocabas A, et al. Cardiac rhabdomyomas associated with tuberous sclerosis complex in 11 children: presentation to outcome. Pediatr Hematol Oncol. 2013;30(1):71-79.

32. Beghetti M, et al. Pediatric primary benign cardiac tumors: a 15-year review. Am Heart J. 1997;134(6):1107-1114.

33. Bosi G, Lintermans JP, Pellegrino PA, Svaluto-Moreolo G, Vliers A. The natural history of cardiac rhabdomyoma with and without tuberous sclerosis. Acta Paediatr. 1996;85(8):928-931.

34. Atalay S, et al. Fetal and neonatal cardiac rhabdomyomas: clinical presentation, outcome and association with tuberous sclerosis complex. Turk J Pediatr. 2010;52(5):481-487.

35. Kiaffas MG, Powell AJ, Geva T. Magnetic resonance imaging evaluation of cardiac tumor characteristics in infants and children. Am J Cardiol. 2002;89(10):1229-1233.

36. Fieno DS, et al. Cardiovascular magnetic resonance of primary tumors of the heart: a review. J Cardiovasc Magn Reson. 2006;8(6):839-853.

37. Burke AP, Virmani R. Cardiac rhabdomyoma: a clinicopathologic study. Mod Pathol. 1991;4(1):70-74.

38. Stiller B, et al. Primary cardiac tumours: when is surgery necessary? Eur J Cardiothorac Surg. 2001;20(5):1002-1006.

39. Hoshal SG, Samuel BP, Schneider JR, Mammen L, Vettukattil JJ. Regression of massive cardiac rhabdomyoma on everolimus therapy. Pediatr Int. 2016;58(4):397-399.

40. Choudhry S, Nguyen HH, Anwar S. Rapid resolution of cardiac rhabdomyomas following everolimus therapy. BMJ Case Rep. 2015. doi: 10.1136/bcr-2015-212946.

41. ElBardissi AW, et al. Analysis of benign ventricular tumors: long-term outcome after resection. J Thorac Cardiovasc Surg. 2008;135(5):1061-1068.

42. Hoffmann U, et al. Usefulness of magnetic resonance imaging of cardiac and paracardiac masses. Am J Cardiol. 2003;92(7):890-895.

43. Luna A, Ribes R, Caro P, Vida J, Erasmus JJ. Evaluation of cardiac tumors with magnetic resonance imaging. Eur Radiol. 2005;15(7):1446-1455.

44. O'Donnell DH, et al. Cardiac tumors: optimal cardiac MR sequences and spectrum of imaging appearances. AJR Am J Roentgenol. 2009;193(2):377-387.

45. Sparrow PJ, Kurian JB, Jones TR, Sivananthan MU. MR imaging of cardiac tumors. Radiographics. 2005;25(5):1255-1276.

46. Cho JM, et al. Surgical resection of ventricular cardiac fibromas: early and late results. Ann Thorac Surg. 2003;76(6):1929-1934.

47. Valente M, et al. Cardiac fibroma and heart transplantation. J Thorac Cardiovasc Surg. 1993;106(6):1208-1212.

48. Bapat VN, et al. Right-ventricular fibroma presenting as tricuspid stenosis — a case report. Thorac Cardiovasc Surg. 1996;44(3):152-154.

49. Burke AP, Rosado-de-Christenson M, Templeton PA, Virmani R. Cardiac fibroma: clinicopathologic correlates and surgical treatment. J Thorac Cardiovasc Surg. 1994;108(5):862-870.

50. Winterkorn EB, Dodd JD, Inglessis I, Holmvang G, Thiele EA. Tuberous sclerosis complex and myocardial fat-containing lesions: a report of four cases. Clin Genet. 2007;71(5):371-373.

51. Hananouchi GI, Goff WB II. Cardiac lipoma: six-year follow-up with MRI characteristics, and a review of the literature. Magn Reson Imaging. 1990;8(6):825-828.

52. Araoz PA, Eklund HE, Welch TJ, Breen JF. CT and MR imaging of primary cardiac malignancies. Radiographics. 1999;19:1421–1434.

53. Mousseaux E, et al. MR tissue characterization of a right atrial mass: diagnosis of a lipoma. J Comput Assist Tomogr. 1992;16:148–151.

54. Martinez Quesada M, Trujillo Berraquero F, Almendro Delia M, Hidalgo Urbano R, Cruz Fernandez JM. Cardiac hamartoma. Case report and literature review. Rev Esp Cardiol. 2005;58:450–452.

55. Sebenik M, Ricci A Jr, DiPasquale B, Mody K, Pytel P, Jee K, et al. Undifferentiated intimal sarcoma of large systemic blood vessels: report of 14 cases with immunohistochemical profile and review of the literature. Am J Surg Pathol. 2005;29(9):1184–93.

56. Neuville A, Collin F, Bruneval P, Parrens M, Thivolet F, Gomez-Brouchet A, et al. Intimal sarcoma is the most frequent primary cardiac sarcoma: clinicopathologic and molecular retrospective analysis of 100 primary cardiac sarcomas. Am J Surg Pathol. 2014;38(4):461–9.

57. Maleszewski JJ, Tavora F, Burke AP. Do "intimal" sarcomas of the heart exist? Am J Surg Pathol. 2014;38(8):1158–9.

58. Simpson L, Kumar SK, Okuno SH, Schaff HV, Porrata LF, Buckner JC, et al. Malignant primary cardiac tumors: review of a single institution experience. Cancer. 2008;112(11):2440–6.

59. Ramlawi B, Leja MJ, Abu Saleh WK, Al Jabbari O, Benjamin R, Ravi V, et al. Surgical treatment of primary cardiac sarcomas: review of a single-institution experience. Ann Thorac Surg. 2016;101(2):698–702.

60. Orlandi A, Ferlosio A, Roselli M, Chiariello L, Spagnoli LG. Cardiac sarcomas: an update. J Thorac Oncol. 2010;5(12):S1483–9.

61. Ando M. Medication therapy for soft tissue sarcoma (current status and future perspective) [Japanese]. Gan To Kagaku Ryoho. 2016;43(1):27–32.

62. Dickson MA, Tap WD, Keohan ML, D'Angelo SP, Gounder MM, Antonescu CR, et al. Phase II trial of the CDK4 inhibitor PD0332991 in patients with advanced CDK4-amplified well-differentiated or dedifferentiated liposarcoma. J Clin Oncol. 2013;31(16):2024–8.

63. Clark AS, Karasic TB, DeMichele A, Vaughn DJ, O'Hara M, Perini R, et al. Palbociclib (PD0332991) - a selective and potent cyclin-dependent kinase inhibitor: a review of pharmacodynamics and clinical development. JAMA Oncol. 2016;2(2):253–60.

64. VanArsdale T, Boshoff C, Arndt KT, Abraham RT. Molecular pathways: targeting the cyclin D-CDK4/6 axis for cancer treatment. Clin Cancer Res. 2015;21(11):2905–10.

65. Kollar A, Benson C, Current Options for Soft Tissue Sarcoma in Adults and Adolescents. In: Linch M, Woll PJ, editors. Personalized Treatment of Soft Tissue Sarcomas [Internet]. Springer International Publishing; 2018. p. 167–80.

66. van der Graaf WTA. Olaratumab in soft-tissue sarcomas. Lancet. 2016 Aug 6;388(10043):442–4.

67. Judson I, van der Graaf WTA. Sarcoma: olaratumab — really a breakthrough for soft-tissue sarcomas? Nat Rev Clin Oncol. 2016;13(9):534–6.

68. Tap WD, Jones RL, Van Tine BA, Chmielowski B, Elias AD, Adkins D, et al. Olaratumab and doxorubicin versus doxorubicin alone for treatment of soft-tissue sarcoma: an open-label phase 1b and randomised phase 2 trial. Lancet. 2016;388(10043):488–97.

69. van der Graaf WTA, Blay J-Y, Chawla SP, Kim D-W, Bui-Nguyen B, Casali PG, et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet. 2012;379(9829):1879–86.

70. Brodowicz T. Trabectedin in soft tissue sarcomas. Future Oncol. 2014;10(16):2569–82.

71. D'Incalci M. Trabectedin mechanism of action: what's new? Future Oncol. 2013;9(1):5–10.

72. Leduc C, Jenkins SM, Sukov WR, Rustin JG, Maleszewski JJ. Cardiac angiosarcoma: histopathologic, immunohistochemical, and cytogenetic analysis of 10 cases. Hum Pathol. 2016;60:199–207.

73. Zu Y, Froelich J, Trapp M, Whitmore C, Ewertz M, Mahoney J, et al. Chromosomal abnormalities and p53 gene mutation in a cardiac angiosarcoma. Appl Immunohistochem Mol Morphol. 2001;9(1):24–8.

74. Schuborg C, Dunst J, Füzesi L, Hiddemann W, Buechner T. Cytogenetic analysis of four angiosarcomas from deep and superficial soft tissue. Cancer Genet Cytogenet. 1998;103(1):52–6.

75. Kupsky DF, Newman DB, Kumar G, Maleszewski JJ, Edwards WD, Klarich KW. Echocardiographic features of cardiac angiosarcomas: the Mayo Clinic Experience (1976–2013). Echocardiography. 2016;33(2):186–92.

76. Bruna J, Lozano M, Chevrier S, Corcos O, Lockwood M. Primary heart angiosarcoma detected by computed tomography and magnetic resonance imaging. Eur Radiol. 1998;8(1):66–8.

77. Penel N, Bui BN, Bay JO, Cupissol D, Ray-Coquard I, Piperno-Neumann S, et al. Phase II trial of weekly paclitaxel for unresectable angiosarcoma: the ANGIOTAX Study. J Clin Oncol. 2008;26(32):5269–74.

78. Byeon S, Shin SH, Hong J, Seo Y, Koom WS, Kim Y, et al. A Korean single-center, real-world, retrospective study of first-line weekly paclitaxel in patients with metastatic angiosarcoma. Clin Sarcoma Res. 2016;6:8.

79. Gowda RM, Khan IA. Clinical perspectives of primary cardiac lymphoma. Angiology. 2003;54(6):599–604.

80. Ikeda H, Nakamura S, Nishimaki H, Masuda K, Takeo T, Aoyagi S, et al. Primary lymphoma of the heart: case report and literature review. Pathol Int. 2004;54(3):187–95.

81. Nakagawa Y, Ikeda U, Hirooka Y, Arai T, Shimada K. Successful treatment of primary cardiac lymphoma with monoclonal CD20 antibody (rituximab). Circ J. 2004 Feb;68(2):172–3.

82. Rolla G, Benech A, Jovanovich S, Palatnik M, Scola R. Primary lymphoma of the heart. A case report and review of the literature. Leuk Res. 2002;26(2):117–20.

83. Sun JP, Asher CR, Yang XS, Cheng GG, Scalia GM, Massed AG, et al. Clinical and echocardiographic characteristics of papillary fibroelastomas: a retrospective and prospective study in 162 patients. Circulation. 2001;103(22):2687–93.

84. Klarich KW, Enriquez-Sarano M, Gura GM, Edwards WD, Tajik AJ, Seward JB. Papillary fibroelastoma: echocardiographic characteristics for diagnosis and pathologic correlation. J Am Coll Cardiol. 1997;30(3):784–90.

85. Ngaage DL, Mullany CJ, Daly RC, Dearani JA, Edwards WD, Tazelaar HD, et al. Surgical treatment of cardiac papillary fibroelastoma: a single center experience with eighty-eight patients. Ann Thorac Surg. 2005;80(5):1712–8.

86. Burke AP, Litovsky S, Virmani R. Lipomatous hypertrophy of the atrial septum presenting as a right atrial mass. Am J Surg Pathol. 1996;20(6):678–85.

87. Cale R, Goda A, Vittori G, Bevilacqua S, Picchio FM. Lipomatous hypertrophy of the interatrial septum: report of two cases where histological examination and surgical intervention were unavoidable. Eur J Echocardiogr. 2009;10(8):876–9.

88. Nadra I, Dawson D, Schmitz SA, Punjabi PP, Nihoyannopoulos P. Lipomatous hypertrophy of the interatrial septum: a commonly misdiagnosed mass often leading to unnecessary cardiac surgery. Heart. 2004;90(4):e66.

89. Pochis WT, Saeian K, Sagar KB. Usefulness of transesophageal echocardiography in diagnosing lipomatous hypertrophy of the atrial septum with comparison to transthoracic echocardiography. Am J Cardiol. 1992;70(3):396–8.

90. Basu S, Nikitin NP, Ghuran AV, Tchrakian N, Dubrey SW. Lipomatous hypertrophy of the interatrial septum. Cardiovasc Surg. 1994;2(3):229–31.

91. McNamara RF, Taylor AE, Panner BJ. Superior vena caval obstruction by lipomatous hypertrophy of the right atrium. Clin Cardiol. 1987;10(11):609–10.

92. Cheezum MK, Jezior MR, Carbonaro S, Villines TC. Lipomatous hypertrophy presenting as superior vena cava syndrome. J Cardiovasc Comput Tomogr. 2014;8(4):250–1.

93. Breuer M, Wippermann J, Franke U, Wahlers T. Lipomatous hypertrophy of the interatrial septum and upper right atrial inflow obstruction. Eur J Cardiothorac Surg. 2002 Dec;22(6):1023–5.

94. Reynolds C, Tazelaar HD, Edwards WD. Calcified amorphous tumor of the heart (cardiac CAT). Hum Pathol. 1997 Jun;28(6):601–6.

95. Stoddard MF. Risk of thromboembolism in acute atrial fibrillation or atrial flutter. Echocardiography. 2000 May;17(4):393–405.

96. Paydarfar D, Krieger D, Dib N, Blair RH, Pastore JO, Stetz JJ, et al. In vivo magnetic resonance imaging and surgical histopathology of intracardiac masses: distinct features of subacute thrombi. Cardiology. 2001;95(1):40–7.

97. Illman JE, Shroff GR, Bui-Griffith JH. Multimodality imaging of foreign bodies in and around the heart. Future Cardiol. 2016 May;12(3):351–71.

98. Bois MC, Bois JP, Mankad SV, Young PM, Maleszewski JJ. Retained surgical sponge. Cardiovasc Pathol. 2017 Mar-Apr;27:43–4.

SOBRE OS ORGANIZADORES

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 - SP
- Pós-Graduação em Cardio Oncologia pela SBC
- Cardiologista InCOR SMO.
- Mestranda em Biociências e Saúde - Unoesc – SC

Gabriel Mendes Horevicht Laporte Mascarenhas
- Graduação em Medicina pela Universidade Brasil
- Pós-graduando em Cardiologia pela Faculdade Unyleya
- Pós-graduando em Medicina Intensiva pela Liberdade Médica
- Pós-graduando em Medicina de Emergência pela Liberdade Médica
- Plantonista na Cardiologia da Rede D'or no Hospital e Maternidade São Luiz - São Caetano, SP
- Plantonista na Cardiologia da Rede D'or no Hospital Villa-Lobos - São Paulo, SP

Larissa Marques Souza Horevicht
- Graduanda em Medicina pela Faculdade Afya Centro Universitário de Pato Branco.

SOBRE OS AUTORES

Adriana do Socorro da Cruz Tavares
- Graduação em medicina pela Universidade do Estado do Pará.
- Pós-graduação em Cardiologia, reconhecida pelo Hospital Israelita Albert Einstein-São Paulo.
- Médica no serviço de Cardiologia do Hospital Regional de Cametá/ Pa

Adriano Costa Alves Gama
- Graduação em Medicina pela Universidade Potiguar - RN
- Residência Médica em Clínica Médica pela SES SC - Hospital Regional Hans Dieter Schmidt - Joinville, SC.
- Especialista em Atenção Básica em Saúde pela Universidade Federal do Maranhão - UFMA
- Médico Plantonista UTI Geral e Cardiológica da Casa de Saúde São Lucas - Natal - RN

Adriano Rodrigues das Neves
- Formação medicina Udabol no ano 2016
- Pós-graduação em ultrassonografia geral pela FATESA
- Pós-graduação em cardiologia clínica afya
- Curso medicina intensiva pela manole
- Especialização em saúde da família pela universidade federal da Bahia
- Pós-graduação em ecografia afya

Adriano Tomas Pataca
- Graduação em Medicina Universidade Estadual Alagoas
- Graduação odontologia Uniararas
- Pós-graduação em Cardiologia Afya/Ipemed
- Especialista Clínica mÉdica pela SBCM/AMB
- Cardiologista Hospital Sao Luiz Morumbi São Paulo

Airton Akira Yamase
- Graduado pela Universidade Federal do Pará - UFPA.
- Especialista em Cardiologia pela Sociedade Brasileira de Cardiologia - SBC.
- Cardiologista da Unidade Cardiologica de Pós-operatório da Fundação Hospital das Clínicas Gaspar Vianna de Belém do Pará.
- Diretor técnico da Clínica Cardiológica AAY.
- Coordenador do setor de métodos gráficos da clínica DIMAGEM.

Alessandra Maria de Araújo Mendes Rodrigues
- Graduação pela Universidade Iguaçu - RJ
- Pós-graduação em Cardiologia pela Universidade Federal do Ceará

- Pós-graduação em Ecocardiografia pelo ECOPE - PE
- Médica pelo Hospital Regional Tarcísio Maia - RN
- Pós-graduação em Medicina Intensiva pela AMIB
- Residência em Medicina de Família e Comunidade pela UERN - RN
- Curso de extensão em Ecocardiografia Básica pela EURP

Alex Ferreira da Silva
- Graduação em Medicina pela Universidade de Uberaba-MG
- Pós-Graduação em Cardiologia pelo Instituto de Pesquisas Médicas de São Paulo -SP
- Médico do Ambulatório de Cardiologia da Policlínica Prata -MG

Alexandre Augusto Paredes Selva
- Graduação em medicina pela Universidade Federal de Pernambuco
- Especialista em cardiologia pela Universidade de Pernambuco- Faculdade de Ciências Médicas
- Médico concursado diarista e preceptor da Emergência Cardiológica do Pronto Socorro Cardiológico de Pernambuco- Procape/PE

Allan Christian Lima da Silva
- Graduação em medicina pela universidade federal de Roraima;
- Título de especialista em clínica médica - SBCM/AMB;
- Professor do curso de medicina da Faculdade Cathedral;
- Preceptor da residência de clínica médica, infectologia e terapia intensiva - UFRR;
- Preceptor do internato de medicina da UFRR e UERR.

Amanda Laghi Sandoval Hamamoto
- Graduação em medicina pela Universidade Anhembi Morumbi
- Especialização em medicina de família pela UNIFESP
- Residência médica em clínica médica pelo Hospital Municipal Dr Fernando Mauro Pires da Rocha
- Especialização em cardiologia pelo INCOR.
- Médica no Hospital Municipal Dr Fernando Mauro Pires da Rocha
- Diretora técnica clínica HamaCor.

Ana Cássia Silva Oliveira Brito
- Graduação em Medicina na Universidade Federal de Roraima
- Residência em Clínica Médica pela Universidade Federal de Roraima - Hospital Geral de Roraima
- Médica no serviço de Cardiologia no Hospital Geral de Roraima
- Pós-graduação em Cuidados Paliativos pelo Centro Universitário Internacional - Uninter

Ana Paula Ruthes
- Graduação PUC PR
- Especialização Clínica Médica Hospital Sugisawa e Especialização Cardiologia pelo Hospital da Cruz Vermelha do Paraná
- Médica do ambulatório de clínica médica Hospital Santa Cruz

Ana Raquel Braga Mourão
- Graduação em Medicina Universidade Federal do Ceará
- Residência Médica em Cirurgia Geral pela Universidade Federal do Ceará
- Terapia intensiva pela Amib

André da Cunha Silva
- Graduação em Medicina pela UniEvangélica - 2009-2014.
- Estágio em Clínica Médica pela SBCM na Santa Casa de Misericórdia de Goiânia, 2023-2025.
- Estágio em Cardiologia pela SBC na Santa Casa de Misericórdia de Goiânia, 2025- em curso.
- Médico SAMU-Anápolis e emergencista/internalista no Hospital do Coração de Goiás.

André Fernandes Diniz
- Graduação em medicina pela Universidade Federal de Minas Gerais UFMG
- Especialização em Cardiologia pelo Hospital Mater Dei
- Pós-graduação em Medicina do Esporte pelo Hospital Mater Dei
- Subcoordenador da Medicina Diagnóstica Rede Mater Dei de Saúde

André Maia de Oliveira
- Graduação em Medicina pelo Centro Universitário do Estado do Pará - CESUPA
- Residência de Clínica Médica pela Universidade Federal do Para e Residência de Cardiologia pela Universidade do Estado do Pará
- Especialização em Ecocardiografia pelo ECOPE- PE
- Médico cardiologista na Fundação Santa Casa de Misericórdia do Estado do Pará

André Rossanno Mendes Almeida
- Graduação em Medicina pela Universidade Federal do Maranhão - UFMA
- Especialista em Medicina Intensiva pela Associação de Medicina Intensiva Brasileira - AMIB
- Pós-graduação Lato Sensu em Valvopatia pela Afya Educação Médica
- Pós-graduação Lato Sensu em Cardiologia pela Afya Educação Médica
- Mestre em Gestão de Programas e Serviços de Saúde pela Universidade Ceuma - UNICEUMA - São Luís/MA
- Médico Intensivista Concursado EBSERH - UTI de Pós-Operatório de Cirurgia Cardíaca - Hospital Universitário Presidente Dutra - UFMA

Andrew Carlo Chagas
- Graduação em Medicina pela UA del Plata, Argentina
- Revalidação pela Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG
- Residência em Clínica Médica pelo Hospital Santa Marcelina - São Paulo
- Cardiologista pelo Incor - SP

Andrey Luciano de Queiroz
- Graduação em Medicina pela Universidade Federal de Goiás
- Título de Especialista em Clínica Médica pela Sociedade Brasileira de Clínica Médica
- Especialização em Cardiologia pela Santa Casa de Misericórdia de Goiânia
- Médico da UTI cardiológica do Hospital do Coração Anis Rassi, Goiânia -GO
- Médico diarista da enfermaria Cardiológica (pré e pós-operatório de cirurgia cardíaca) do Hospital de Urgência Governador Valadares, Goiânia -GO.

Andrio Portilho de Souza
- Graduação em Medicina pela UEA (Universidade do Estado do Amazonas)
- Residência em Clínica Médica pelo Hospital Universitário Getúlio Vargas (AM)
- Residência em Cardiologia pelo Hospital Universitário Getúlio Vargas (AM)
- Cardiologista no Hospital do Coração Francisca Mendes (AM).
- Cardiologista do Hospital e Pronto Socorro João Lúcio Pereira Machado (AM)
- Ambulatório de Cardiologia na rede Hapvida.

Anna Carolina Pereira Mares Guia Machado
- Graduação em medicina pela Universidade Iguaçu-RJ
- Residência em clínica médica pelo hospital Jayme Santos Neves/ES
- Residência em cardiologia pelo hospital São José do Avaí/RJ
- Pós-graduação em ecocardiografia pela Cetrus
- Diretora técnica da clínica Urocardio
- Médica no Hospital Unimed Vitória

Anna Cecília Barcellos Tôrres
- Graduação em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF -MG)
- Residência de Clínica Médica pela Santa Casa de Misericórdia de Passos (Passos - MG)
- Residência de Cardiologia pelo Hospital Felício Rocho (Belo Horizonte - MG)
- Cardiologista nas cidades de Goiânia e Anápolis - Goiás

Anna Freitas Cardoso Freire
- Graduação em medicina pela FUNORTE
- Residência Médica em Medicina de família e Comunidade-UNIMONTES
- Pós-graduando em Cardiologia pela AFYA - unidade Montes Claros -MG

- Médico do Hospital Irmandade Nossa Senhora das Mercês - Santa Casa(Montes Claros)

Antonio Heloisio Limeira Pinheiro
- Graduação em Medicina pela Universidade Federal de Campina Grande - PB;
- Especialização em cardiologia pela Santa Casa de Misericórdia de São Paulo
- Especialização em Ergometria na Santa Casa de Misericórdia de São Paulo
- Cardiologista do Hospital Estadual Telecila Freitas Fontes
- Cardiologista na Clínica Humana

Armando Elias Chamma
- Graduação: Faculdade de Medicina de Volta Redonda (Unifoa) - RJ
- Pós-Graduação: Cardiologia (instituto de Pós-graduação médica do Rio de Janeiro)
- Curso em Ecocardiografia (PROECHO - RJ)
- Médico cardiologista do Hospital Unimed (unidades I e II) de Botucatu-SP
- Médico intensivista da unidade de terapia intensiva do Hospital Santa Casa de misericórdia - Botucatu-SP
- Médico ecocardiografista do centro de diagnóstico TC tomocentro- Botucatu-SP

Armando Pereira Martins Filho
- Graduação em medicina pela universidade de ciências médicas de Volta Redonda - Unifoa.
- Especialização em cardiologia pelo Hospital Ana Neri em Salvador
- Coordenador médico da emergência do Hospital Geral de Guanambi

Beatriz Cappatto da Silva
- Formada pela Universidade Iguaçu
- Curso de especialização em Cardiologia pelo Instituto Nacional de Cardiologia
- Médica diarista Terapia intensiva no Hospital Alfa - PE
- Médica plantonista em Terapia Intensiva , Real Hospital Português , PE

Beatriz Silvestre Knust
- Graduação em Medicina pela Universidade de Mogi das Cruzes
- Especialização em Cardiologia pela Real e Benemérita Associação Portuguesa de Beneficência de São Paulo

Brena Pereira Batisti Parizotto
- Graduação em Medicina pelo Centro Universitário Aparício Carvalho - FIMCA, Porto Velho/ RO.
- Residência Médica em Clínica Médica e Cardiologia pelo Hospital Regional de Mato Grosso do Sul.
- Médica Cardiologista no Hospital e Maternidade São Luiz - Osasco (Rede D'or).

Bruna Francilene Silva Rodrigues
- Graduação em Medicina pela Faculdade de Minas- Belo Horizonte
- Especialização em cardiologia no Hospital Orizonti Belo Horizonte/MG
- Hospitalista na Santa Casa de Bom Despacho de Bom Despacho.
- Plantonista na UCO Hospital Santa Mônica Divinopolis.
- Preceptora ambulatório de cardiologia da especialização de Clínica Médica Santa Casa de Bom Despacho

Bruno Monteiro Ribeiro
- Formado em Medicina na Faculdade de Medicina de Campos - Campos dos Goytacazes - RJ
- Especialização em Cardiologia pela Pós-graduação do IPEMED
- Pós-graduação em Geriatria
- Médico do trauma no Pronto Socorro de Rio das Ostras - RJ

Camila Guerreiro Bentes
- Graduação em Medicina pela Universidade Federal do Pará (UFPA)
- Residência em Clínica Médica pela Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará
- Residência em Cardiologia pela Fundação Hospital de Clínicas Gaspar Vianna - PA
- Médica cardiologista da Fundação Hospital de Clínicas Gaspar Vianna

Camila Kelly Pereira
- Graduação em Medicina pela Universidade Iguaçu - RJ - Campus V
- Estágio em Cardiologia pelo Hospital São José do Avaí - RJ
- Especialidade de Ecocardiografia pelo Hospital São José do Avaí - RJ
- Mestre pela Santa Casa de Misericórdia de BH
- Cardiointensivista no Hospital São José do Avaí - RJ

Camila Menegazzo Marques
- Graduação em Medicina pela Universidade Católica de Pelotas - RS
- Especialização em Cardiologia pela Universidade Federal do Paraná, Hospital de Clínicas do Paraná - Curitiba- PR
- Médica no Instituto Cardio Paraná e Eco Medical Center, Curitiba - PR

Camila Ribeiro Moreira da Costa
- Graduação em Medicina pela Universidade Estadual do Pará
- Residência Médica em Clínica Médica pelo Hospital Luxemburgo em Belo Horizonte, MG
- Residência Médica em Cardiologia pelo Hospital Luxemburgo em Belo Horizonte, MG
- Residência Médica em Ecocardiografia Adulto pelo Hospital Luxemburgo em Belo Horizonte, MG
- Pós-graduação em cardiologia pela Faculdade de Ciências Médicas, MG

- Médica ecocardiografista da Clínica Dimagem e da Clínica Som Diagnósticos em Belém, Pá

Candice Gehlen Bregalda
- Graduação em medicina: Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre - RS
- Residência médica em Neurocirurgia: Universidade Federal da Fronteira Sul de Passo Fundo - RS
- Pós-graduação em dor e intervenção em pediatria pela CETRUS - SP
- Mestre em Biociências e Saúde - Unoesc - SC
- Neurocirurgiã NeuroDont em São Miguel do Oeste - SC

Carla Natrielli
- Graduação em Medicina pela Faculdade de Ciências Médicas de Santos-Fundação Lusíadas-SP
- Residência Médica em Cardiologia pelo Hospital UNICÓR
- Trabalha no ambulatório de Especialidades da Prefeitura de Barueri-SP

Carlos Eduardo Silva Leão
- Graduação em Medicina pela Faculdade de Medicina do Planalto Central - FACIPLAC
- Especialização em Cardiologia pela Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP
- Pós-graduação em Ecocardiografia pela Faculdade de Tecnologia em Saúde - FATESA
- Médico responsável pelo ambulatório de Cardiologia do Hospital São João Bosco de Torixoréu - MT

Carlos Pinto Garcia
- Graduado em medicina pela Universidad Mayor de San Simon - Bolívia
- Pós-graduação em medicina intensiva pela Universidade Gama Filho
- Pós-graduação em cardiologia pela IPEMED
- Título de especialista em medicina intensiva pela AMIB

Carolina Azevedo Lobo
- Especialização em Terapia Intensiva pelo Hospital Unimed Costa do Sol
- Pós-graduação em Cardiointensivismo pela Cetrus
- Pós-graduação em Ecocardiografia pela Cetrus
- Rotina médica da UTI cardiológica do hospital Macaé D'or

Carolina Casé Cardoso Matias Fontes
- Graduação em medicina pela Universidade CEUMA - MA
- Residência Médica em Clínica Médica pelo Hospital Universitário Presidente Dutra -MA

- Residência Médica em Cardiologia pelo Hospital Universitário Presidente Dutra - MA

Carolina Yamaguti Chaud
- Graduação em Medicina pela Universidade Metropolitana de Santos (UNIMES).
- Especialização médica em Clínica Médica pela Santa Casa de Misericórdia de Santos.
- Especialização médica em Cardiologia pela Santa Casa de Misericórdia de Santos.
- Fellowship em Ecocardiografia pela Santa Casa de Misericórdia de Santos.
- Pós-graduação Lato Sensu em Ecocardiografia pelo CETRUS.
- Pós-graduação Lato Sensu em Geriatria pela IPMED - São Paulo.
- Atuando em Ecocardiografia na Prevent Senior e Santa Casa de Misericórdia de Santos.

Carulina Lafetá Prates Costa
- Graduação em Medicina pela Faculdade de Medicina de Barbacena/MG
- Residência Médica em Clínica Médica pelo Hospital Dr Fernando Mauro Pires da Rocha (Campo Limpo)
- Especialista em Cardiologia pela Santa Casa de Misericórdia de São Paulo/SP
- Especialista em Saúde de Família pela Fundação de Apoio a Universidade Federal de São Paulo
- Especializanda em Ecocardiografia pela Santa Casa de Misericórdia de São Paulo/SP
- Médica no Hospital Municipal Dr Fernando Mauro Pires da Rocha
- Médica plantonista do Hospital Israelita Albert Einstein

Cássio Moreira Figueredo
- Graduação em Medicina pela Faculdade Integral Diferencial-FACID
- Especialista em Clínica Médica pela Sociedade Brasileira de Clínica Médica-SBCM/AMB
- Pós-Graduação em Cardiologia- Instituto RED
- Diretor clínico- UMS Jandira Nunes Martins

Christiane de Paula Jued Moyses
- Graduação: Medicina pela Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS)-MG
- Estágio em Cardiologia pelo Instituto Domingos Braile
- Pós-graduação: Ecocardiografia pela Escola de Ultrassonografia CETRUS
- Local de atuação atual: Santa Casa de Miguelópolis-SP

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).

- Especialização em Ecocardiografia pelo Biocor Instituto - Rede D'or (MG).
- Ambulatório de Clínica Médica Cardiologia - Instituto Biocor - Rede D'or (MG).
- Ambulatório de Cardiologia - MaterDei (MG)
- Ergometrista - Instituto Biocor - Rede D'or (MG).
- Médica Horizontal Cardiologista do Pronto Atendimento no Instituto Biocor - Rede D'or (MG).

Clara Maria Neira Sacaski
- Graduação em Medicina pela Universidad Mayor de San Simon Cochabamba - Bolivia.
- Revalidação de diploma de Medicina na Universidade Federal do Ceará
- Pós-Graduação em Cardiologia Clínica no IPEMED Salvador - BA
- Pós-Graduação em Ultrassonografia IMEDI Feira de Santana - BA
- Médica do setor de Emergencias cardiológicas no Intituto Nobre de cardiologia Feira de Santana - BA
- Médico do setor do ambulatório de cardiologia no INCARDIO Feira de Santana- BA
- Médico do setor do ambulatório de Cardiologia no CMDI Feira de Santana
- Pós-graduanda Ecocardiografia adulto ECOPE -PE

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 - SP
- Pós-Graduação em Cardio Oncologia pela SBC
- Cardiologista InCOR SMO.
- Mestranda em Biociências e Saúde - Unoesc - SC

Daniel Morelli Bufarah
- Graduação em Medicina pela Universidade de Taubaté
- Estágio reonhecido pela SBC em Cardiologia pela Santa Casa de Misericórdia de São José do Rio Preto- SP
- Estágio em ecocardiografia reconhecido pela SBC e DEIC pela Santa Casa de Misericórdia de São José do Rio Preto- SP
- ecocardiografista e sócio na Clínica PROCOR exames do coração em Americana-SP e PROCOR TEC MED Limeira-SP

Daniel Rodrigues Lustosa
- Graduação em Medicina pelo Centro Universitário de Volta Redonda-UniFOA-RJ
- Especialista em Clínica Médica pela SBCM
- Pós-graduação em Cardiologia pelo Hospital Israelita Albert Einstein - SP

- MBA em Gestão e Administração Hospitalar pela Fundação Getúlio Vargas - SP
- Médico do setor de emergência cardiológica do Hospital Brasil Rede D'Or Santo André-SP

Deborah Costa Lima de Araújo
- Graduação em medicina pela universidade estadual de ciências da saúde (UNCISAL)
- Especialização em cardiologia pela FUNCORDIS
- Mestrado em ciências da saúde pela universidade de Pernambuco (UPE).
- Especialização em ecocardiografia pela ECOPE
- Médica do pronto socorro cardiológico de Pernambuco (PROCAPE)
- Médica do Centro Universitário Integrado de Saúde Amaury Medeiros (CISAM-UPE)
- Ecocardiografista do real hospital português

Diego dos Santos Bastos
- Graduação pela Universidade do Estado do Pará - UEPA
- Título de Especialista em Clínica Médica- SBCM
- Título de Especialista em Medicina Intensiva Adulto - AMIB

Dioger Narciso Melhado Ramos Ramos
- Graduação em medicina pela Fundação Oswaldo Aranha - UniFOA;
- Estágio em tempo integral em Cardiologia Clínica pela Real e Benemérita Associação Portuguesa de Beneficência de São Paulo/ Hospital São Joaquim
- Estágio em tempo integral em Ecocardiografia no Serviço de Ecografia do Instituto do Coração Rio Preto - INCOR
- Curso de Ecocardiografia Pediátrica pelo CETRUS

Edinelia Ferreira da Silva
- Graduação em Medicina - Unesc Colatina /ES 2019
- Pós-graduada em Cardiologia pela Afya
- Instrutora ACLS

Eduardo Zukeran
- Graduação em medicina pela Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, UNIRIO
- Especialista em Terapia Intensiva pela AMIB, Associação de Medicina Intensiva Brasileira
- MBA em Gestão da Qualidade e Segurança do Paciente pelo IDOR
- MBA Executivo em Saúde pelo IDOR
- Diretor Médico do Hospital Macaé D'Or
- Diretor Médico da Clínica São Lucas LTDA

Elaine Guimarães de Souza
- Graduação em Medicina pela Universidade Gama Filho
- Pós-Graduação em Cardiologia pela PUC RJ
- Mestrado em Cardiologia pela UFRJ
- Pós-Graduação em Ecocardiografia pela FATESA

Eleonora Peixoto de Britto
- Graduacao em Medicina pela Universidade Estácio de Sá.
- Residência médica em Clínica médica pela Universidade Federal Fluminense
- Pos Graduacao em Cardiologia pela Universidade Federal Fluminense.
- Mestrado em Ciências Cardiovasculares pelo Instituto Nacional de Cardiologia.

Emanuel Rodrigues Aguiar
- Graduação em Medicina pela Universidade Federal do Pará - UFPA
- Residência médica em Cirurgia Cardiovascular pela Universidade do Estado do Para -UEPA
- Médico da Enfermaria cardiológica e ambulatório no Hospital Regional Público do Leste do Pará e Hospital Materno Infantil de Barcarena.

Eolo Morandi Júnior
- Graduação em Medicina pela Faculdades de Ciências Médicas - PUC-SP
- Especialista em Clínica Médica pela SBCM e AMB
- Especialização Cardiologia Clínica - Real Benemérita Associação Portuguesa de Beneficência/SP
- Especialização em Cardiologia Intervencionista - Real Benemérita Associação Portuguesa de Beneficiência/SP

Erick Eannes Moura Bringel
- Graduação em Medicina pelo Centro Universitário UNINOVAFAPI - PI
- Especialista em Cardiologia pela Sociedade Brasileira de Cardiologia - SBC
- Especialização em Ecocardiografia - Escola de Ecografia de Pernambuco, ECOPE, Brasil.
- Especialização em Pós-graduação lato Sensu em Cardiologia Clínica.
- Faculdade IPEMED de Ciências Médicas, IPEMED, Brasil.

Ernane Oliveia Rodrigues
- Graduação Faculdade de medicina de Petrópolis
- Especialização em cardiologia SOET
- Diretor clínico Hospital municipal Modesto de Carvalho
- Médico rotina Hospital unimed Itumbiara

Fabiano Argeu de Morais Junior
- Graduação em Medicina pela Faculdade de Ciências Médicas da saúde de Juiz de Fora/ MG - Suprema.

- Especialização em Clínica médica pela fundação educacional Lucas Machado - Feluma.
- Especializacão em cardiologia pelo hospital Biocor.
- Médico do corpo clínico do hospital Biocor / Rede D'or (MG).
- Coordenador médico da emergência adulta do hospital Biocor / Rede D'or (MG)

Fabio Luis Grion
- Graduação em Medicina pela Universidade do Oeste Paulista - UNOESTE
- Especialização em Clínica Médica pela Santa Casa de Londrina-PR
- Especialização em Cardiologia pelo Centro de Doenças do Coração Londrina PR.

Fábio Padilha de Moraes
- Graduação pela Faculdade de Medicina de Campos.
- Pós-graduação em Cardiologia pelo Instituto Estadual de Cardiologia Aloysio de Castro - Rio de Janeiro/RJ.
- Pós-graduação em Ecocardiografia pela USP - Ribeirão Preto/SP.
- Pós-graduação em Ultrassonografia Vascular pela FATESA - Ribeirão Preto/SP.
- Pós-graduação em Medicina Intensiva pela Faculdade Redentor - RJ / AMIB.
- Fellowship em Cardiointensivismo pelo IDOR - Instituto D´Or Pesquisa e Ensino/Hospital do Coração do Brasil - Brasília/DF.
- Pós-graduação em Ergoespirometria pelo Instituto Estadual de Cardiologia Aloysio de Castro - Rio de Janeiro/RJ.
- Pós-graduação em Medicina do Exercício e do Esporte pela Universidade Estácio de Sá.
- Membro Efetivo da Sociedade Brasileira de Cardiologia.
- Membro fundador do Departamento de Imagem Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia.
- Chefe do Serviço de Cardiologia do Hospital Beneficência Portuguesa de Campos dos Goytacazes - RJ.

Felipe Pereira dos Santos
- Graduação em Medicina pela Univerdade e Faculdade Integradas Pitágoras de Montes Claros - MG;
- Pós-graduação em Cardiologia no Hospital Israelita Albert Einstein;
- Coordenador do Pronto Atendimento Adulto do Hospital 10 de Julho - Pindamonhangaba/SP
- Médico Plantonista da Unidade de Terapia Intensiva do Hospital 10 de Julho

Felipe Ribeiro Benedito
- Graduado em medicina na Universidade São Francisco
- Estágio de Cardiologia pela Beneficencia Portuguesa de São Paulo
- Especialização em Ergometria e Reabilitação Cardiopulomonar no Hcor Hospital do Coração
- Membro da equipe de Ergometria e Reabilitação Cardiopulomonar do Hcor

Fernanda Faria Poiani Grossi Rocha
- Graduação em Medicina pela Universidade Federal de Juiz de Fora - MG
- Residência Médica em Medicina Geral Comunitária
- Especialização em Cardiologia pelo Hospital Vera Cruz - Belo Horizonte MG

Fernando Henrique Rocha Fontoura
- Graduação em Medicina pela Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - UNIRIO
- Especialista em Clínica Médica pela Sociedade Brasileira de Clínica Médica - SBC
- Especialista em Medicina de Família pela Sociedade Brasileira de Medicina de Família - SBMFC
- Pós-Graduação em Cardiologia pelo Hospital Israelita Albert Einstein - HIAE - São Paulo

Flávia Corrêa de Oliveira Lima
- Graduação em Medicina pela Universidade do Oeste Paulista - UNOESTE
- Residência Médica em Clínica Médica pelo Hospital Regional de Presidente Prudente
- Pós-graduação em Cardiologia pela Universidade do Oeste Paulista - UNOESTE
- Formação em Medicina do Estilo de Vida pela Escola Brasileira de Medicina do Estilo de Vida - MEV Brasil

Flávia Maria Holanda Marques de Lira
- Graduação em Medicina UNCISAL
- Residência Clínica Médica Hospital Universitário Professor Alberto Antunes
- Estágio Cardiologia Hospital da Agroindústria do Açúcar e do Álcool
- Pós-graduação Cardiologia Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais
- Cardiologista no Ambesp UNCISAL

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

Flavio Azevedo do Nascimento
- Graduação em Medicina pela universidade Brasil Fernandópolis -SP
- Residência Médica em Clínica médica pelo hospital e maternidade Oase -SC
- Pós-graduação em Cardiologia Clínica pelo Instituto Brasileiro de Ciências Médicas (IBCMED)-RJ
- Cardiologista no Centro de especialidades Médicas CECAP Barra do Garças MT

Francisco Antônio da Silveira Neto
- Graduação em Medicina Universidade Gama FIlho, RJ
- Pós - Graduação em Cardiologia Faculdade de Ciências Médicas - IPEMED
- Residência em Clínica Médica Centro Universitário de Caratinga - UNEC

Francisco Jhonatan Elias Figueiredo
- Graduação em medicina pela Universidade Franz Tamayo
- Revalidação de Diploma pela Universidade Federal do Ceará
- Pós-graduado em Cardiologia- Afya
- Pós-graduado em Medicina de família e comunidade pela Universidade Federal do Ceará - UFC
- Fellow em Valvopatias pelo The Valve Club

Francywagner Silva Vargas
- Graduação em Medicina pelo Centro Universitário Unirg
- Residência médica em Cirurgia Cardiovascular pelo Hospital de Clínicas Gaspar Vianna
- Pós-graduação em Cardiologia pelo Centro Universitário de Curitiba
- Fellowship em Ecocardiografia pelo Cetrus
- Médico do ambulatório de cardiologia e urgência e emergência cardiológica do Hospital de Clínicas Gaspar Vianna

Gabriel Mendes Horevicht Laporte Mascarenhas
- Graduação em Medicina pela Universidade Brasil
- Pós-graduando em Cardiologia pela Faculdade Unyleya
- Pós-graduando em Medicina Intensiva pela Liberdade Médica
- Pós-graduando em Medicina de Emergência pela Liberdade Médica
- Plantonista na Cardiologia da Rede D'or no Hospital e Maternidade São Luiz - São Caetano, SP
- Plantonista na Cardiologia da Rede D'or no Hospital Villa-Lobos - São Paulo, SP

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

Gabriella Matioli Lira Correa
- Graduação Universidade Iguaçu -RJ
- Especialização Beneficência Portuguesa São Paulo
- Médica do Ambulatório de Especialidades Médicas SP

Gerson Barbosa do Nascimento
- Graduação pela universidade federal do Rio Grande do Norte (UFRN)
- Pós-graduação em cardiologia pela universidade federal de Minas Gerais (UFMG)
- Pós-graduação em terapia intensiva pela universidade Gama Filho (RJ)
- Título de especialista em Cardiologia pela sociedade brasileira de cardiologia (SBC)
- Mestrado em educação em saúde pela universidade federal do Rio Grande do Norte (UFRN)
- Professor efetivo da escola Multicampi de ciências médicas da universidade federal do Rio Grande do Norte (EMCM/UFRN)
- Cardiologista clínico do Instituto Penedo (Caicó-RN)
- Membro da câmara técnica de cardiologia do conselho regional de medicina do Rio Grande do Norte (CREMERN)
- Delegado regional do conselho regional de medicina do Rio Grande do Norte (CREMERN)

Giancarlo Gehlen Bregalda
- Graduação em Medicina pela Universidade Federal do Paraná - UFPR
- Residência Médica em Neurocirurgia pelo Hospital de Clínicas da UFPR
- Mestre em Clínica-Cirúrgica pela UFPR
- Especialista em Dor pela AMB
- Pós-graduação em Neurovascular pelo Hospital Moinhos de Vento de Porto Alegre
- Pós-graduação em Neuro-oncologia pelo Hospital Sírio-Libanês
- Pós-graduação em Dor pelo Hospital Sírio-Libanês
- Pós-graduação em Dor e Medicina Regenerativa pelo CETRUS
- Pós-graduando em Endoscopia de Coluna pela USP em Ribeirão Preto
- Neurocirurgião NeuroDont em São Miguel do Oeste - SC

Gicivan Sousa Domingos
- Graduado em medicina pelo Centro Universitário do Espírito Santo
- Pós-graduação em Cardiologia pela Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO)
- Cardiologista Clínico e coordenador do serviço de cardiologia do Hospital da Unimed Serrana e do Hospital São Lucas em Nova Friburgo - Rio de Janeiro

Gisela Correa Lara
- Graduação em Medicina ISCM Santiago de Cuba, Cuba.
- Revalidação do diploma pela Universidade Federal de Brasília (UnB)
- Especialista em Medicina da Família e Comunidade na ESF Conservas, RS, Lajeado.
- Pós-graduação em Cardiologia Clínica na Escola Brasileira de Medicina (EBRAMED)
- Estágio de Cardiologia pelo Hospital Alemão Oswaldo Cruz, São Paulo -SP

Glauber Sousa Mendes Mota

- Graduação em Medicina pelo Centro Universitário Tocantinense Presidente Antônio Carlos - UNITPAC - TO
- Residência Médica em Clínica Médica pelo Hospital Santa Isabel - Ubá - MG
- Residência Médica em Cardiologia pela Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte - Belo Horizonte – MG

Guilherme Leão da Silva

- Graduação em Medicina pela Faculdade Mineirense -FAMA (2021)
- Especialista em Clínica Médica pela Universidade UniEvangélica de Anápolis-GO (2024)
- Especialização em Cardiologia pelo Hospital do Coração Anis Rassi (2026)
- Médico diarista cardiologista das enfermarias clínica e Cardiologia do Hospital Estadual de Urgências de Goiás -HUGO
- Cardiologista nas unidades de pronto atendimento do Hospital Israelita Albert Einstein e Hospital do Coração Ania Rassi Goiânia-GO

Helia Maria Rodrigues Silva

- Graduação em Medicina pela Universidade do Oeste Paulista - Unoeste - SP
- Residência Médica em Clínica Médica pelo HUSE - SE
- Residência Médica em Cardiologia pela Santa Casa de Misericórdia de Maceió - AL
- Pós-Graduação em Ecocardiografia pela ECOPE - PE
- Ambulatório de Cardiologia pela SMS - AL
- Ergometria - Centro Médico de Saúde Santa Joana - AL

Henrique Nogueira Manhães

- Graduação em medicina pela UNIG (universidade Iguaçu campus Itaperuna)
- Pos graduação em clínica médica, reconhecida pela sociedade de clínica médica, HSJA (Hospital São Jose do Havaí - Itaperuna)
- Pós-graduação em Cardiologia, reconhecida pela SBC, HSJA
- Plantonista na uti SCMSJB (Santa Casa misericórdia São João da Barra- Rj)
- Médico rotina enfermaria de clínica/cardiologia, Centro Emergência São João da Barra -Rj

Hugo Napoleão Cavalcanti Rolim

- Graduação em Medicina pelo Unifacisa- Campina Grande - PB
- Especialização em Cardiologia pela FUNCORDIS - Recife
- Pós-graduação Latu Sensu -Especialização em Ecocardiografia pela Universidade Católica de Pernambuco e Escola de Ecografia de Pernambuco -ECOPE

Hugo Tadeu Metidieri

- Graduação em Medicina pela Faculdade de Medicina de Jundiaí/SP
- Pós-graduação em Cardiologia pelo Hospital Israelita Albert Einstein - São Paulo

- Pós-graduação em Ecocardiografia pela Afya Educação Médica
- Ecocardiografista pelo laboratório Biolabor - Sorocaba/SP
- Cardiologista pelo Hospital Regional Domingos Adib Jatene - Sorocaba/SP
- Cardiologista pelo Ambulatorio Médico de Especialidades - AME Itu/SP

Humberto Batista de Macedo Junior
- Graduação pela fundação técnico educacional Souza Marques
- Pos Graduação em cardiologia pela Santa Casa de misericórdia do Rio de Janeiro
- Mestrado em ciências cardiovasculares pelo instituto nacional de cardiologia de Laranjeiras (INC)

Humberto Conrado Pinheiro Dapieve
- Graduado pela Universidade Federal Fluminense
- Titulado em terapia intensiva pela AMIB
- Titulado em anestesiologia pra SBA
- Mestrando em vigilância epidemiologia pela UNIG
- Pós-graduação de cardiologia pela UNIGRANRIO
- Pós-graduação em medicina do exercício e do esporte UNIG
- Pós-graduado em terapia intensiva pelo instituído einstein de ensino
- Intervenção em dor CETRUS
- Docente medicina UNIG
- Responsável pelo serviço de medicina da Dor e performance da CORPUX

Iara Carvalho de Souza Novaes
- Graduação pela Faculdade Unigranrio
- Pós-Graduação Lato Sensu em Cardiologia Clínica - Faculdade IPEMED(Afya)
- Título de Especialista em Clínica Médica- SBCM
- Título de Especialista em MFC- SBMFC
- Plantonista do Hospital Joaquim Mutti de Carvalho e Ambulatório de Cardiologia

Ícaro Nunes Galiaço
- Graduação em Medicina pela Faculdade de Medicina de Campos
- Pós-graduação em Cardiologia - Instituto de Pesquisas Médicas (Rio de Janeiro)
- Curso básico de Ecocardiografia e Doppler no Ecor - Dr Fernando Morcerf (Rio de Janeiro)
- Curso Intensivo em Ecografia Vascular com Doppler de Artérias Carótidas e Vertebrais - Cetrus
- Coordenador da equipe médica dos plantonistas do Hospital Escola Álvaro Alvim (Campos dos Goytacazes-RJ)
- Médico concursado pela prefeitura de Campos dos Goytacazes-RJ

Isabela Martins Sgarbi Mancini
- Graduação em medicina pela Universidade Cidade de São Paulo (UNICID)
- Estágio em clínica médica pelo Hospital São Francisco de Ribeirão Preto, reconhecido pelo MEC
- Estágio em cardiologia pela Santa Casa de Misericórdia de Ribeirão Preto, reconhecido pelo MEC
- Médica plantonista da UTI da Santa Casa de Caridade e Maternidade de Ibitinga
- Médica cardiologista do Centro Médico Mancini e Clínica Sgarbi
- Médica cardiologista do Centro de Especialidades Médicas de Ibitinga
- Médica cardiologista do Posto de Saúde de Tabatinga

Israel Lemos Barcelos Neto
- Graduação em Medicina pelo Instituto Metropolitano de Ensino Superior- União Educacional do Vale do Aço-MG
- Pós-Graduação em Cardiologia pela IBCMED-SP
- Pós-Graduação em CardioIntensiva pela IBCMED-SP

Ivy Sales de Toledo
- Graduação em Medicina pela Universidade de Marília.
- Estágio em Clínica Médica pela FAMERP.
- Estágio em Cardiologia Clínica pela FAMERP.
- Estágio em Teste Ergométrico pelo Incor São José do Rio Preto.
- Estágio em Ecocardiografia pelo Incor São José do Rio Preto.
- Estágio em Doppler de Carótidas pelo Incor São José do Rio Preto.
- Médica Ecocardiografista na Clínica Cardiocare.

Javier Jesús Armenteros Vilaú
- Revalidação em Medicina pela Universidade de Brasília
- Pós-graduação em ecocardiografia pela Afya
- Atendimento cardiológico na clínica Saúde Agora

Jesus Napoleon Chacon
- Graduação em Medicina pela Universidade Federal do Maranhão - UFMA
- Especialista em Medicina Intensiva pela Associação de Medicina Intensiva Brasileira- AMIB
- Especialista em Acupuntura pelo Colégio Médico Brasileiro de Acupuntura- CMBA
- Pós-graduação Lato Sensu em Administração hospitalar pela Universidade de Ribeirão Preto- UNAERP
- Pós-graduação Lato Sensu em Medicina Intensiva pela Associação de Medicina Intensiva Brasileira- AMIB
- Pós-Graduação Lato Sensu em Cardiologia pela Afya Educação Médica
- Médico Rotineiro da UTI Geral do hospital UDI Rede D'or em São Luís- MA

João Vitor de Lima Martins
- Graduando em medicina pela Faculdade Uninassau Recife Pernambuco.

Joice Pereira Soares
- Graduação em Medicina pela Faculdade de Medicina Souza Marques, Rio de Janeiro - RJ
- Pós-graduação em Cardiologia Pela faculdade IPEMED de Ciências Médicas -MG.
- Pós-graduação em Ecocardiografia pela CETRUS- SP.
- Cardiologista do Hospital de Itamarandiba, Itamarandiba - MG.

Jorge Alexandre de Araujo Peres
- Graduação em Medicina pela Universidade Federal Fluminense
- Especialista em Cardiologia pela Sociedade Brasileira de Cardiologia
- Médico da Força Aérea Brasileira (Hospital de Força Aérea de São Paulo)
- Mestre em Ciências da Saúde pela Universidade Nove de Julho
- Pós-graduação em Auditoria em Serviços de Saúde pela Faculdade Israelita Albert Einstein

Jorge Ferreira da Silva Júnior
- Graduação em Medicina pela Universidade Iguaçu- RJ
- Pós-graduação em Cardiologia pelo Instituto de Pós-graduação Médica do Estado do Rio de Janeiro
- Pós-Graduação em Medicina do Esporte e do Exercício da Universidade Iguaçu.
- Mestrando em Vigilância em Saúde pela Universidade Iguaçu
- Coordenador do Laboratório de Habilidades e Simulação da Universidade Iguaçu-RJ

Jorge João dos Santos Castro Filho
- Graduação em Medicina pela Universidade do Grande Rio, “Prof. José de Souza Herdy” - RJ.
- Pós-graduado em Cardiologia pela Faculdade Centro Sul do Paraná.
- Pós-graduado em Prevenção e Reabilitação Cardiovascular pela Faculdade Unyleya.
- Pós-graduado em Ecocardiografia pela Facudade de Tecnologia em Saúde (FATESA) - SP
- Adjunto do Centro de Diagnóstico e Imagens da Policlínica Militar do Rio de Janeiro e da Cardiologia do Hospital Central do Exército.
- Cardiologista e Preceptor de Residência Médica da RioSaúde - RJ.
- Diretor Médico do Laboratório Blessing.
- Mestre em Saúde, Medicina Laboratorial e Tecnologia Forense (Ecocardiografia de Estresse) pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro, UERJ.

Jorge Vinícius Costa Santos
- Graduação em Medicina pela Faculdade Atenas de Paracatu - MG
- Residência em Cardiologia pela Santa Casa de Goiânia (Estágio) em Goiânia - GO
- Residência em Clínica Médica pela Santa Casa de Goiânia (Estágio) em Goiânia - GO
- Coordenador Médico pela Secretária Municipal de Aparecida de Goiânia - GO
- Cardiologista Pelo Hospital São Vicente de Paula em Piracanjuba -GO

José David Costa Bitencourt
- Graduação em medicina pela Universidad Abierta Interamericana-Argentina.
- Diploma revalidado pela Universidade Federal do Mato Grosso - UFMT
- Especialista em medicina de família e comunidade pela Sociedade Brasileira de Medicina de Família e Comunidade - SBMFC
- Especialista em clínica médica pela Sociedade Brasileira de Clínica Médica - SBCM
- Pós-graduação em Cardiologia pela Faculdade Israelita de Ciências da saúde Albert Einstein - São Paulo
- Pós-graduação em ecocardiografia pela Universidade Católica de Pernambuco - Recife

José Roberto Guidio
- Graduado em medicina pela Faculdade de Medicina de Valença-RJ
- Estágio em cardiologia no Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo
- Cardiologista clínico pela Prevent Senior

Juliana Baldo Nogueira
- Graduação em Medicina pela Universidade do Oeste Paulista-Unoeste em Presidente Prudente.
- Pós-Graduação, Especialização em Clínica Médica, pela Universidade do Oeste Paulista-Unoeste e Hospital Universitário Dr “Domingos Leonardo Cerávolo” em Presidente Prudente.
- Especialização em Geriatria e Gerontologia pela Universidade Federal de São Paulo - Unifesp
- Pós-Graduação em Cardiologia pela Universidade do Oeste Paulista-Unoeste , em Presidente Prudente.
- Médica da equipe de Cardiologia de Alta complexidade na Amil / Santa Helena em Santo André

Juliano Domingos de Oliveira
- Graduação pela Faculdade de Medicina da UFMG - Julho/2000
- Pós-Graduação Lato Sensu em Cardiologia Clínica - 2023/2024 - Faculdade Afya de Educação Médica de Minas Gerais
- Título de Especialista em Terapia Intensiva - AMIB - 2015
- Título de Especialista em Clínica Médica - SBCM - 2024

- Plantonista das UTIs do Hospital Márcio Cunha - Fundação São Francisco Xavier - Ipatinga/MG

Karina Brandão Patton
- Graduação em Medicina pela UMSS: Universidade Mayor de San Simon 2001
- Revalidação Pela UFC: Universidade Federal do Ceará
- Pós Graduação em Cardiologia Pela IBCmed Universidade Sao Judas Tadeo -SP
- Pós Graduação em Ecocardiografia pela FATESA -Ribeirão Preto
- RT, Clínica Médica Ima cardios ,Sorocaba SP

Laís Helena Oliveira Avelar
- Graduação em Medicina pela Unifenas Alfenas-MG
- Especialização em Clínica Médica pelo Hospital São João de Deus - Divinópolis MG
- Especialização em Cardiologia pelo Hospital São João de Deus- Divinopolis MG

Laiza Medeiros dos Anjos
- Graduação em Medicina pela Universidade Federal do Pará - UFPA
- Estágio em Cardiologia Clínica - Real e Benemérita Associação Portuguesa de Beneficência de São Paulo
- Pós-graduação Lato Sensu em Cardiologia Clínica - Real e Benemérita Associação Portuguesa de Beneficência de São Paulo
- Estágio no Serviço de Reabilitação Cardiovascular nas Seções Médicas de Provas Funcionais e Condicionamento Físico - Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia de São Paulo
- Médica no Setor de Cardiologia não invasiva/Ergometria no Hospital Alemão Oswaldo Cruz de São Paulo

Larissa Marques Souza Horevicht
- Graduanda em Medicina pela Faculdade Afya Centro Universitário de Pato Branco.

Leandro Araujo Prudente Freire
- Graduação em medicina pela Universidade do Estado do Para.
- Estágio em cardiologia pela Beneficência Portuguesa de São Paulo.
- Pós-graduação em ecocardiografia pelo Cetrus.
- Cardiologista clínico e Ecocardiografista da clínica Medcenter- Açailândia.

Leandro Bernardes Rocha Araújo
- Graduação em Medicina pela Universidade Iguaçu/RJ
- Especialização em Cardiologia pela Real e Benemérita Sociedade Portuguesa de Beneficência/SP
- Especialização em Terapia Intensiva pelo Hospital Geral de São Matheus/SP

Letícia Alves Boni Fonseca
- Graduação pela Faculdade Brasileira de Vitória
- Pós-graduada em Cardiologia Clínica pelo Hospital Biocor - Belo Horizonte
- Local de atuação: Medcor Vila Velha - ES

Luana de Sousa Lima Rebouças
- Graduação em Medicina pela Universidade de Pernambuco (UPE)
- Residência Médica em Cardiologia pelo Hospital Agamenon Magalhães (SES/PE)
- Residência Médica em Clínica Médica no Hospital Maria Lucinda (SES/PE)
- Pós-graduação Latu Sensu em Ecocardiografia pelo ECOPE e Universidade Católica de Pernambuco (UNICAP)
- Pós-graduação em Ergometria pelo GEFE
- Preceptora da Residência Médica do Hospital Maria Lucinda
- Cardiologista no Real Hospital Português (RealCor)

Lucas Rodrigues da Silva
- Médico formado pela Universidade Estadual de Montes Claros - Unimontes
- Pós-graduando em Cardiologia pela AFYA - unidade Montes Claros -MG
- Médico das clínicas Santa Casa - Cardiominas MG
- Atendimenro em Cardiologia no Centro Estadual de Assistência Especializada (CEAE) - Brasília De Minas-MG

Lucas Vieira de Almeida
- Graduação em medicina na Faculdade de Medicina Nova Esperança (Famene)
- Residência em clínica médica no Hospital universitário Onofre Lopes (HUOL)
- Residência em cardiologia pelo Hospital do coração de Natal
- Atuo na uti cardiológica e PS da cardio do Hospital do coração de Natal

Luciana de Oliveira Fumian Brasil
- Graduação em Medicina pela Universidade Iguaçu - Itaperuna - RJ
- Especialização em Cardiologia pelo Hospital São José do Avaí - Itaperuna - RJ
- Especialização em Terapia Intensiva pelo Hospital São José do Avaí - Itaperuna - RJ
- Pós-graduação em Farmacologia Clínica - Instituto Ethos Farma - Vitória - ES
- Pós-Graduação em Saúde da Família - Faculdade Redentor - Itaperuna - RJ
- Mestrado em Saúde da família - UNESA - RJ
- Preceptora Médica na UniFamesc - Bom Jesus do Itabapoana - RJ
- Médica cardiologista no Centro de Assistência Médica Itabapoana - Bom Jesus do Itabapoana - RJ

Ludmilla de Melo Ribeiro
- Graduação em Medicina: Universidade Severino Sombra - Vassouras - RJ
- Estágio em cardiologia Universidade Federal de Goiás

- Preceptora não docente e pesquisa clínica na Liga de Hipertensão da Universidade Federal de Goiás
- Especialidade em Ecocardiografia pela Cetrus
- Médica do serviço de ecocardiografia DASA

Luís Felipe Lopes Corrêa
- Graduação UNOESC Joaçaba Santa Catarina
- Especialização em cardiologia pela Universidade Federal do Paraná-Hospital de clínicas
- Especialização em medicina do exercício físico-Universidade Federal do Paraná. Hospital de clínicas.
- Hospital Regional São Vicente de Paulo Mafra Santa Catarina.

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
- Coordenador médico da Unidade de Dor Torácica do Hospital Geral do Estado de Alagoas
- Médico plantonista da UTI - Geral, Hospital Memorial Arthur Ramos Rede D'Or

Mabel Alejandra Chinchilla Aliaga
- Graduação em medicina pela Universidad Maior Real Y Pontifícia de San Francisco Xavier de Chuquisaca - Bolivia
- Especialização em Cardiologia no Instituto Dante Passanezze de Cardiologia São Paulo
- Pós-graduação em urgência e emergência no Instituto de Pesquisa Albert Einstein São Paulo
- Pós-graduação em terapia intensiva no Hospital Sírio libanês
- Médica do setor de ergometria e do setor de emergência do Hospital Brasil Rede D'Or Santo André-SP

Maicon Dionatan Lima Teles
- Graduação em Medicina pela Universidade Federal do Amapa (UNIFAP)
- Residência em Clínica Médica pela universidade federal do Amapá (UNIFAP)
- Médico no serviço de cardiologia do hospital de emergência Oswaldo cruz em Macapá

Mara Flávia Mamedio Avallone
- Graduação em Medicina pela Universidade de Marília - São Paulo
- Residência Médica em Medicina de Família e Comunidade pela Faculdade de Medicina de Marília - São Paulo
- Estágio em Cardiologia pelo Instituto do Coração de Marília

- Mestre em Interações Estruturais e Funcionais na Reabilitação, na área de concentração Bases Estruturais e Funcionais na Reabilitação pela Universidade de Marília
- Atuação no Ambulatório de Cardiologia da Santa Casa de Misericórdia de Marília
- Cardiologista da REC (Unidade de Recuperação Cardíaca) da Santa Casa de Misericórdia de Marília
- Preceptora do curso de Medicina da Universidade de Marília.

Marcelle Francine Bacega Gabure
- Graduação em Medicina da Universidade Cidade de São Paulo
- Estágio no Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo (BP)

Marcelo Monteiro Mota
- Graduação em Medicina pela Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - Uni Rio
- Residência Médica em Clínica Médica - Hospital Lagoa Rio de Janeiro (ministério da saúde)
- Residência Médica em Cirurgia Cardiovascular - Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo
- Especialista em Cirurgia Cardiovascular pela Sociedade Brasileira de Cirurgia cardiovascular - SBCCV
- Membro Habilitado estimulação artificial pelo DECA
- Pós-graduação em Cardiologia para médicos pelo Hospital Israelita Albert Einstein - HIAE - São Paulo
- Doutor em ciências- Biologia Estrutural e Funcional. - Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) -São Paulo

Marcos Mardocéu de Morais Lima
- Graduação em Medicina pela Universidade Estadual do Maranhão - UEMA
- Pós-graduação em Cardiologia Clínica pelo Instituto Tecnológico de Avaliação do Coração; Hospital Itacor - PI.
- Ambulatório de Cardiologia na Policlínica de Timon - MA.
- Médico plantonista na UDT do Hospital São Paulo, Teresina-PI.
- Médico plantonista na UTI do Hospital da Polícia Militar, Teresina-PI.

Marcos Vinicius de Souza Martins
- Graduação Faculdade de Ciências Médicas de Pernambuco
- Curso de Especialização em Cardiologia pelo Funcordis
- Intensivista na Unidade Coronariana do Hospital Pelopidas Silveira
- Cardiologista do Ambulatório de Cardiologia do Hospital Eduardo Campos da Pessoa Idosa

Margarete de Oliveira Lima
- Graduação em Medicina pela Universidade Nova Iguaçu
- Especialista em Cardiologia pela Real e Benemerica Associação Portuguesa de Beneficência de São Paulo - Unidade de Doenças Torácicas Stolf
- Diretora Técnica da Clínica Cardioglim
- Médica do setor de cardiologia do Hospital Das Clínicas Luzia Pinho de Melo - HCLPM
- Médica plantonista da Unidade Coronariana do Hospital das Clínicas Luzia Pinho de Melo -HCLPM
- Médica do ambulatório do AME de Mogi das Cruzes
- Médica do Ambulatório do CEMEG de Guararema

Maria Adelina Roque Teixeira de Oliveira
- Graduação em Medicina pela Universidade Federal do Pará
- Pós-graduação lato sensu em Cardiologia pelo Hospital Israelita Albert Einstein
- Especialista em Clínica Médica pela SBCM/AMB
- Especialista em Medicina Intensiva pela AMIB/AMB
- Coordenadora de UTI Adulto do Hospital Porto Dias, Belém/PA
- Médica diarista da UTI Cardiológica do Hospital Porto Dias, Belém/PA
- Médica plantonista da UTI Cardiológica do Hospital Unimed Prime, Belém/PA
- Médica diarista da UTI Adulto da Santa Casa de Misericórdia do Pará

Maria Cristina de Moraes Neves
- Graduação em Medicina pela Faculdade de Medicina de Campos -RJ
- Residência em Cardiologia pela Santa Casa de Ribeirão Preto -SP
- Residência em Ecocardiografia pela Santa Casa de Ribeirão Preto -SP
- Pós-graduação em Cardiologia Pediátrica e Cardiopatias Congênitas pelo Hospital do Coração HCor -SP.

Maria Gabriela de Carvalho Gontijo Ghelli
- Graduação em medicina pela Universidade José do Rosário Vellano - UNIFENAS-Alfenas MG
- Especialização Médica em Cardiologia Clínica no Hospital Biocor
- Especialização em Ecocardiografia pelo Hospital Biocor
- Médica da equipe da cardiologia e Ecocardiografia da Santa Casa de Formiga MG

Maria Gabriela Inocente Vitório Brasil Campos
- Graduação em medicina pelo Centro Universitário de Volta Redonda (UniFOA)
- Residência Médica em Clínica Médica pelo Hospital Munir Rafful
- Pós-graduação em Cardiologia pela Faculdade IPEMED de Ciências Médicas - SP

Mariana Mendes Brandão
- Graduação em Medicina pelo Centro Universitário de Volta Redonda-UniFOA- RJ
- Especialização em Cardiologia pela FUNCORDIS

- Pós-graduação Latu Sensu -Especialização em Ecocardiografia pela Universidade Católica de Pernambuco e Escola de Ecografia de Pernambuco -ECOPE
- Pós-graduação em Medicina do Trabalho pela Universidade Estácio de Sá
- Preceptora da Emergência Cardiológica do Hospital Agamenon Magalhães Recife PE

Marianne Brunini Buonfiglio
- Graduação em Medicina pela Faculdade de Ciências Médicas de Santos - UNILUS - SP
- Estágio em Cardiologia pela Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Santos - SP
- Pós-Graduação em Gestão em Saúde pela Fundação Getúlio Vargas - SP
- Cardiointensivista no Hospital Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Santos nas unidades Coronariana e Cardíaca

Mario Augusto Mariano
- Formado em medicina pela Pontifícia Universidade Católica do Paraná
- Especialização em clínica médica pela Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro
- Especialização em cardiologia pelo Hospital da Cruz Vermelha, filial do Paraná
- Médico no Hospital Sugisawa

Mateus Oliveira de Almeida
- Graduação em Medicina pela Universidade Federal de Sergipe.
- Pós- graduação em cardiologia sanar
- Preceptor da residência de Clínica Médica do HUL- UFS.
- Médico plantonista do eixo crítico do Hospital Universitário de Lagarto (HUL).
- Titulado em Clínica Médica pela Sociedade Brasileira de Clínica Médica (SBCM).

Max Steinert
- Graduação em Medicina pela Universidade Federal do Rio de Janeiro
- Residência em Cardiologia pelo Hospital de Força Aérea do Galeão
- Chefe da Divisão Médica do Hospital de Força Aérea de Brasília
- Cardiologista do Hospital de Força Aérea de Brasília
- Cardiologista do Hospital Universitário de Brasília/UNB

Maximiliano Ludemann
- Graduação em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará.
- Pós-graduação em Cardiologia pela Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará.
- Pós-graduação em Cardiologia pela IPEMED-RJ.
- Pós-graduação em ecocardiografia e ultrassom vascular pela FATESA, Ribeirão Preto.
- Pós-graduação em Geriatria pela Faculdade Christus, Fortaleza.

- Cardiologista e Ecocardiografista no Hospital Regional do Sertão Central - HRSC, Ceará.
- Docente na Faculdade de Medicina IDOMED Quixadá.

Mayara Borges Lourenço de Sousa
- Graduação em medicina pela universidade de Mogi das Cruzes (UMC)
- Residência em clínica médica no hospital municipal carmino carrichio (HMCC-SP)
- Residência em cardiologia pela Universidade federal de São Paulo (UNIFESP)
- Preceptora da residência médica em cardiologia do Hospital das clínicas Luzia de Pinho Melo (HCLPM- SP)
- Cardiologista diarista da unidade de terapia intensiva coronariana do hospital das clínicas Luzia de Pinho Melo (HCLPM- SP)
- Médica do setor de ambulatório do hospital das clínicas Luzia de Pinho Melo (HCLPM- SP

Messias Barbosa de Macedo
- Graduação em medicina pela UFRJ
- Residência Médica em Clínica Médica pela Hospital Clementino Fraga Filho - UFRJ
- Residência Médica em Cardiologia pela Santa Casa de Belo Horizonte.

Moisés Santos de Sousa
- Graduação: centro universitário UNINOVAFAPI - Teresina/PI
- Pós-Graduação LATO SENSU em cardiologia clínica - Faculdade AFYA Educação médica em Fortaleza/CE
- Especialista em medicina de família e comunidade pela AMB/SBMFC
- Diretor clínico e plantonista do Hospital Messias de Andrade Melo - Batalha/PI

Mônica Lucas Martins
- Graduada em medicina pela Faculdade de Medicina do Vale do Aço- Ipatinga-Minas Gerais.
- Especialista em cardiologia pelo Instituto Biocor
- Médica cardiologista do Centro de Especialidades médica da cidade de Esmeraldas- Minas Gerais

Monique Bandoli França Pereira
- Graduação em Medicina pela Universidade Iguaçu RJ - Campus V
- Estágio em Cardiologia pelo Hospital São José do Avaí- RJ
- Pós-graduação em Cardiologia Intervencionista no Hospital São José do Avaí- RJ
- Cardiologista Intervencionista no Hospital São José do Avaí- RJ
- Cardiointensivista no Hospital São José do Avaí- RJ

Murilo Pavanello Rodrigues Moraes
- Graduação em Medicina pela Universidade Gama Filho
- Pós-Graduação Lato Sensu em Cardiologia - Instituto de Pós-graduação Médica do Estado do Rio de Janeiro

Nathalia Guimarães Cruz
- Graduação em Medicina pela Universidade Cidade de São Paulo
- Residência Médica em Clínica Médica pelo Hospital do Rocio em Campo Largo - Paraná
- Residência Médica em Cardiologia pelo Hospital Policlin em São José dos Campos - SP
- Cardiologista no Hospital Vivalle - Rede D'or São José dos Campos - SP

Nathália Rebouças Pereira
- Graduação em Medicina pela Universidade Pitágoras de Montes Claros (FIP-MOC)
- Pós-graduação em Cardiologia pela Faculdade Israelita Albert Einstein
- Pós-graduação em Cardiometabolismo pela Fundação Faculdade de Medicina - HCFMUSP
- Médica da equipe de Cardiologia em hospital e maternidade São Luiz Osasco-Rede D'or.

Ney Carter do Carmo Borges Junior
- Graduação em Medicina pela Santa Casa de São Paulo
- Especialização em Medicina Interna pelo Hospital Israelita Albert Einstein
- Título em Clínica Médica pela SBCM
- Especialização em Cardiologia pelo InCor
- Fellowship em Cardiogeriatria pelo InCor
- Research Fellowship em Pesquisa Clínica pela Santa Casa de São Paulo
- Pós-graduação em Terapia Intensiva pelo Hospital Israelita Albert Einstein
- Pós-graduação em Auditoria Médica pela Santa Casa de São Paulo

Omar Fabio Rojas Ibanez
- Graduação em medicina pela Universidade Maior de San Simon
- Curso de Especialização em Cardiologia pelo Hospital Dante Pazzanese São Paulo.
- CEJAM Centro De Estudos DR João Amorim, Ambulatório de Cardiologia São Paulo.

Orlando Adolfo Vargas Barba
- Graduação em Medicina pela Universidad Mayor, Real Y Pontificia de San Francisco Xavier de Chuquisaca. Sucre Bolivia.
- Curso de especialização em Cardiologia pelo Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia São Paulo.

- Pós-Graduação em Ecocardiografia pelo Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia São Paulo.
- Médico ecocardiografista laboratório CDB (Centro diagnóstico Brasil)
- Médico ecocardiografista Hospital Salvalus rede HAP VIDA.
- Responsável técnico Vargas Clínica Médica.

Otavio Tenório de Farias
- Graduação em Medicina pela Universidade do Oeste Paulista (Unoeste) de Presidente Prudente - SP
- Especialização em Cardiologia Clínica pelo Instituto de Moléstias Cardiovasculares (IMC) de São José do Rio Preto - SP
- Pós-graduação em ecocardiografia pela Faculdade do Oeste Paulista (Unoeste)
- Especialista em Medicina do Tráfego pela Abramet
- Cardiologista e ecocardiografista da Clínica Cuore Integrative
- Ecardiografia no Ambulatório Médico de Especialidades (AME) de Presidente Prudente- SP

Paulo Milad Sebba
- Estágio em Cardiologia - Santa Casa de Misericórdia de Goiânia (Goiânia-GO).
- Estágio em Clínica Médica - Santa Casa de Misericórdia de Goiânia (Goiânia-GO)
- Graduação em Medicina - IMEPAC (Araguari - MG).
- Especialização em Pneumologia Funcional - UNB (Brasília - DF).
- Graduação em Fisioterapia - Universidade Católica de Goiás (Goiânia - GO).
- Intensivista Hospital Estadual de Urgências Governador Otávio Lage de Siqueira - HUGOL. (Goiânia - GO)

Paulo Victor Cabral Abreu
- Graduação em medicina Centro Universitário Serra dos Órgãos RJ
- Especialização em Cardiologia pelo Instituto Biocor - Rede D'or (MG).
- Especialização em Ecocardiografia pelo Biocor Instituto - Rede D'or
- Médico Horizontal do Pronto Atendimento no Instituto Biocor - Rede D'or (MG).
- Médico plantonista do CTI do Fundação Hospitalar São Francisco de Assis unidade Concordia Belo Horizonte MG

Pedro de Souza Brito Neto
- Graduação em Medicina pelo Centro Universitário do Estado do Pará - CESUPA
- Especialização em Cardiologia Clínica no Hospital do Coração Pará
- Médico cardiologista na Policlínica Metropolitana do Estado do Pará, Hospital Regional Abelardo Santos, Hospital Regional de Castanhal

Pedro Henrique Leite Borges
- Graduação em Medicina pela Universidade Iguaçu - UNIG - RJ
- Pós-Graduação em Cardiologia pelo Hospital Israelita Albert Einstein - HIAE - São Paulo

- Cardiologista em Morro Agudo e Franca - SP

Rachel Cristine Vale da Silva
- Graduação em Medicina pela Universidade Gama Filho - UGF - Rio de Janeiro
- Especialização em Clínica Médica pela PUC RJ
- Especialização em Cardiologia pelo Instituto Nacional de Cardiologia - INC Rio de Janeiro
- Instrutora de ACLS - American Heart Association - H.Pró Cardíaco - RJ
- Fellow de Imagem Cardíaca (Tomografia e Ressonância Cardíaca) - DASA/CDPI RJ
- MBA em Ciências Comportamentais aplicadas à Organização - Gran Faculdade
- Docente na Pós-graduação de Cardiologia AFYA
- Médica do Hospital Samaritano Botafogo RJ

Rafael Furtado Bettio
- Graduação em Medicina pela UNIMAR - Universidade de Marília
- Residência em Clínica Médica pela Santa Casa de Ourinhos - SP
- Residência em Cardiologia pelo Hospital Regional de Presidente Prudente - SP
- Visitador da Enfermaria de Cardiologia da Santa Casa de Santos - SP
- Médico plantonista na UTI cardiológica do Hospital Guilherme Álvaro de Santos - SP
- Médico Plantonista na UTI de cirurgia cardíaca da Santa Casa de Santos - SP
- Instrutor do ACLS - no HCOR - SP

Rafael Rodrigues Coutinho
- Graduação em Medicina pela Universidade Estácio de Sá- RJ
- Pós-Graduado em Cardiologia pela Universidade São Judas Tadeu - SP
- Pós-Graduado em Cádio-Oncologia pela Galen Academy
- Cardiologista do Hospital Central da Polícia Militar - PMERJ - RJ
- Cardiologista da Coordenação de Emergência Regional Professor Nova Monteiro - RJ
- Cardiologista do Hospital Estadual Anchieta - RJ

Renê Augusto Gonçalves e Silva
- Graduação em medicina Universidade Estadual de Londrina - UEL
- Residência Médica em Cirurgia Cardiovascular - Serviço de Cirurgia Cardíaca do Norte do Paraná.
- Título de especialista em Cirurgia Cardiovascular - SBCCV-AMB
- Título de especialista em Estimulação Cardíaca Artificial - SBCCV-SBC-AMB /
- Título de especialista Terapia Intensiva Adulto - AMIB-AMB.
- Cirurgião Cardiovascular - Hospital Universitário do Oeste do Paraná (HUOP)-UNIOSTE - Cascavel-PR
- Coordenador Emergência Cardiológica - Hospital Universitário do Oeste do Paraná (HUOP)-UNIOSTE - Cascavel-PR.

Ricardo Tirapelli Tanios
- Graduação em Medicina na Universidade Metropolitana de Santos - SP
- Estágio em clínica médica pela Santa Casa de Misericórdia de Santos-Sp.
- Estágio de cardiologia clínica no instituto de moléstias cardiovasculares (IMC) São José do Rio Preto - Sp.
- Pós-graduação lato sensu especialização em medicina do tráfego - Famerp em São José do Rio Preto-SP.
- Pós-graduando em cardiologia do esporte
- Médico na emergência do Hospital Regional São Pedro na providência de Deus em Mirassol-SP.

Ritcheli Nayara Moraes de Carvalho
- Graduação em Medicina pelo Centro Universitário São Camilo
- Pós-graduação em Nutrologia - ABRAN
- Pós-graduação em Cardiologia - Faculdade Israelita Albert Einstein
- Pós-graduação em Cardiometabolismo Incor - HCFMUSP
- Cardiologista na MEDCOR e Medical Care

Roberto Ferrari Junior
- Graduado em medicina pela fundação Lusíadas-Santos
- Estágio de Cardiologia pela Beneficência Portuguesa de São Paulo
- Cardiologista em São José dos Campos

Rodrigo de Lemos Soares Patriota
- Graduação em Medicina pela Universidade Federal de Pernambuco
- Residência Médica em Clínica Médica pelo Hospital Otavio de Freitas e Geriatria pela Universidade de Pernambuco
- Mestre em Educação pela Faculdade Pernambucana de Saúde
- Presidente da Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia seccional Pernambuco.
- Preceptor do Programa de Residência Médica em Clínica Médica do Hospital Dom Helder Câmara e de Cardiologia do PROCAPE.
- Professor da pós-graduação em Geriatria da Universidade de Pernambuco.

Rodrigo Dourado Teles
- Graduação em Medicina pela Faculdade de Ciências e Tecnologia - BA
- Estágio em Cardiologia pela Fundação Bahiana de Cardiologia -BA
- Pós-graduado em Cardiologia pelo Hospital Israelita Albert Einstein - SP
- Estágio em Arritmia clínica pela Fundação Bahiana de Cardiologia -BA
- Formação em Cardiologia do Esporte

Rodrigo Ranulpho Miranda Santos
- Graduação em Medicina pela Faculdade de Medicina de Petrópolis- RJ
- Especialização em Cardiologia pelo Biocor Instituto - MG

- Chefe da seção de Cardiologia do Hospital das Forças Armadas - Brasília - DF

Rogerio Jorge Barbosa de Oliveira
- Graduação em Medicina pela Fundação Educacional Serra dos Órgãos (Teresópolis-RJ)
- Especialização em cardiologia no Hospital Naval Marcilio Dias (Marinha-RJ)
- Pós-graduação em Ecocardiograma pelo Cetrus-SP
- Mestrado em Ciências e Medicina Investigativa pela Fiocruz (Salvador-BA)
- Coordenador médico e de ensino do Hospital Naval de Salvador-BA

Rommel Wallace Costa Reis
- Graduação em Medicina pela Universidade Federal do Ceará - Campus Sobral;
- Coordenador do Serviço de Terapia Intensiva do Hospital do Coração de Sobral;
- Médico assistente do serviço de Terapia Intensiva - UTI pós Cirúrgica do Hospital do Coração de Sobral;
- Médico Clínico da Emergência Adulto (eixo vermelho) do HOSPITAL REGIONAL NORTE;

Ronnya Gerllane Roriz
- Graduação em medicina pela UNIRG - Universidade Regional de Gurupi
- Especialista em Clínica médica pela SBCM
- Especialista em Cardiologia pela SBC
- Pós-graduação em medicina intensiva pela AMIB
- Cardiologista do Hospital Santa Lúcia Sul DF e da Clínica Carddio DF

Roxana Lissette Rodriguez Olmos
- Graduação em Medicina pela Universidad Mayor, Real Y Pontificia de San Francisco Xavier de Chuquisaca. Sucre-Bolivia.
- Residência Médica em Cardiologia pelo Hospital Dante Pazzanese de São Paulo.
- Pós-Graduação em Ecocardiografia pelo hospital Dante Pazzanese de São Paulo.
- Pós-Graduação em Ecocardiografia Congênito e Stress pelo Dante Pazzanese de São Paulo.
- Médica Assistente do serviço de ecocardiografia da Casa da Esperança de Santo André-São Paulo.
- Coordenadora do setor de ecocardiografia do Hospital de Ribeirão Pires-Rede D'Or São Paulo.

Ruan Gabriel Reinaldo
- Graduação em Medicina pelo Centro Universitário UNIRG - Gurupi/TO
- Pós- graduação em Cardiologia pela Funorte
- Pós- graduação em Ecocardiografia pelo CETRUS - Recife/PE

Rubens Maurício de Alencar
- Graduação em Medicina pela FESP - FUNDAÇÃO DE ENSINO SUPERIOR DE PERNAMBUCO - FACULDADE DE CIÊNCIAS DE PERNAMBUCO- UPE
- Curso de especialização FUNCORDIS - FUNDAÇÃO PARA O INCENTIVO E PESQUISA DA CARDIOLOGIA
- Médico cardiologista concursado do Hospital Maternidade Petronila Campos - São Lourenço da Mata - PE.
- Médico Clínico Geral e Cardiologista do Hospital Otávio de Freitas - Recife - PE.

Saulo Rodrigues Chaves
- Graduação em medicina pela Escuela Latino-americana de Medicina (ELAM).
- Residência em Clínica Médica pelo Hospital Roberto Santos - Salvador Bahia.
- Especialista em medicina de família e comunidade pelo sistema escola da prefeitura de Fortaleza.
- Pós-graduação em saúde pública pela escola baiana de saúde pública.
- Pós-graduação em Ecocardiografia fetal pela CETRUS.

Sebastião de Almeida e Silva Neto
- Graduação em Medicina pela Universidade Gama Filho
- Pós-graduação em Cardiologia pela Universidade Federal Fluminense
- Formação em Ergometria pelo CETRUS
- Fellowship em Ecocardiografia pelo CETRUS

Sebastião Olacy de Souza Júnior
- Graduação em medicina pela Universidade Federal de Campina Grande.
- Residência em Clínica Médica no Hospital Alcides Carneiro - Campina Grande, PB
- Residência em Cardiologia no Hospital Agamenon Magalhães - Recife, PE

Sharon Moreira Bregalda
- Cirurgiã-dentista formada pela Universidade Federal do Paraná (UFPR)
- Especialista em Endodontia (UNINGÁ-SC)
- Especialista em Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial (RS)
- Habilitada em Laserterapia e Terapia Fotodinâmica pela Universidade de São Paulo (USP-SP)
- Pós-graduada em Odontologia para Pacientes Oncológicos pelo Hospital Sírio-Libanês (SP)
- Mestre em Laserterapia pela RWTH Aachen University (Alemanha)
- Mestre em Biociências e Saúde pela Universidade do Oeste de Santa Catarina
- Membro do Núcleo de Estudos do Laser de Érbio
- Bucomaxilo do Hospital Regional Teresinha Gaio Basso (HRTGB)

Silvania Cristina Fernandes Rocha
- Graduação em Medicina pela Univerdade Potiguar -UNP

- Especialização em cardiologia clínica pelo Real e Benemérita Associação Portuguesa de Beneficência de São Paulo - Hospital São Joaquim.
- Pós-graduação Latu Sensu-Especialização em Ecocardiografia pela Universidade Católica de Pernambuco e Escola de Ecografia de Pernambuco - ECOPE

Simone Carvalho Simonini
- Graduação em Medicina pela Universidade Iguaçu/RJ
- Especialização em Cardiologia Clínica - Beneficência Portuguesa de São Paulo
- Especialização em Ecocardiografia - Hospital Cruz Azul/SP
- Cardiologista/Ecocardiografista em São Paulo/SP e Belo Horizonte/MG

Simone da Silva Savero
- Graduação em medicina pela Universidade Maria Auxiliadora - UMAX - PY
- Revalidação pela UFBA
- Pós-graduação em Cardiologia para Médicos pelo Hospital Israelita Albert Einstein-São Paulo 2020.
- Pós-graduação Lato-Sensu em Ultrassonografia Cardiovascular pela Fatesa
- Pós-graduação em Atenção Básica em Saúde pela UFMA
- Médica no serviço ambulatorial de Cardiologia do Hospital Ville Roy - Boa Vista - RR

Talmon Leite Felix Monteiro
- Formado em medicina pela FAMENE - JP
- Especialização em cardiologia pelo PROCAPE, pós graduação em ecocardiografia pelo ECOPE, em ergometria e cardiologia esportiva pela MEDICINE
- Cardiologista no hospital Santa Isabel - JP e na CARDIOVITTA - Itaporanga

Tania Cristina Alves Zahlouth
- Graduação em Medicina pela Universidade Federal do Pará
- Estágio em Cardiologia pela Beneficência Portuguesa de São Paulo
- Estágio em Ergometria na Beneficência Portuguesa de São Paulo

Thaís Arenas Dallagassa
- Graduada em Medicina pela Universidade Federal de Roraima UFRR
- Pós-graduação em cardiologia pela AFYA Brasília
- Médica diarista na UTI Cardiológica do Hospital Geral De Roraima

Thais Yanne Moreira Madeira
- Graduação em Medicina ITPAC Faculdade de Porto Nacional-TO
- Estágio de Cardiologia no Hospital Ana Nery (Salvador- BA)
- Cardiologista do Hospital Regional do Estado do Tocantins

Thaísa Carolina Fornazeiro Abegão
- Graduação em medicina pela Faculdade de medicina do Oeste Paulista- Unoeste
- Estágio em cardiologia pelo Centro de doenças do Coração de Londrina credenciado pela SBC
- Pós-graduação em ecocardiografia pela Cetrus
- Cardiologia na clínica Intéria de Nova Andradina- MS
- Ambulatório e urgência cardiológica no hospital Cassems De Nova Andradina-MS

Thasiely Moura Faria
- Graduação em Medicina pela UCB - Universidade Católica de Brasília
- Residência em Clínica médica no Hospital Regional do Gama (HRG), em Brasília, DF
- Residência em cardiologia no Hospital de Base do Distrito Federal
- Pós-graduação em Medicina Intensiva AMIB pela Universidade Redentor
- Médica na área de Terapia Intensiva, concursado estatutário na SESDF.
- Médica na área de Cardiologia, membro da equipe da UTI coronária do Hospital Santa Marta, em Brasília.
- Especialização em ecocardiografia pelo Instituto de Cardiologia e Transplantes do Distrito Federal

Thiago Rabello Santos
- Graduação em Medicina pela Universidade Iguaçu, UNIG.
- Especialização em Cardiologia Real e Benemérita Associação Portuguesa de Beneficência - SP.
- Pós-graduação em Ecocardiografia pela Escola de Ecocardiografia de Pernambuco, Universidade Católica de Pernambucano/ECOPE.
- Especialista em Clínica Médica pela Sociedade Brasileira de Clínica Médica - SBCM/AMB.
- Especialista em Cardiologia pela Sociedade Brasileira de Cardiologia - SBC/AMB.
- Mestrado em Gestão em Cuidados da Saúde. MUST University, EUA.
- Cardiologista e Preceptor da Residência de Clínica Médica do Hospital Militar de Área de São Paulo.

Tibério José Lopes de Alencar
- Graduação em Medicina pela Universidade de Pernambuco- UPE
- Especialização em cardiologia pelo FUNCORDIS
- Especialização em estimulação cardíaca artificial pelo InCor-HCFMUSP
- Preceptor da residência de cardiologia da Universidade Federal do Vale do São Francisco- UNIVASF

Vanessa Piazzi de Faria
- Graduação em Medicina pela Univerdade Severino Sombra - USS - Vassouras
- Pós-graduação em Cardiologia pela Universidade Mar Atlântico
- Cardiointensivista do Hospital Pró-cardíaco - RJ

- Intensivista do Hospital Estadual Getulio Vargas
- Cardiologista da Clínica RioCordis - RJ

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 Médica 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

Victor Nassif Figueira
- Graduação: Universidade Estácio de Sá - RJ
- Pós-graduação em Cardiologia pelo Instituto de Pesquisas Médicas - IPEMED - RJ
- Pós-graduação em Ecocardiografia pela Universidade Suprema - HMTJ - JF
- Adjunto do serviço de cardiologia do Hospital Central do Exército - HCE - Rio de Janeiro - RJ

Wagner Fulvio Scabari
- Graduação em Medicina pela Faculdade de Ciências Médicas de Santos
- Residência em Cardiologia pela Unicor.
- Título em Medicina da Família e Comunidade
- Pós-graduação em Medicina da Família e Comunidade pelo Hospital Albert Einstein.
- Ergometria Dasa (Salomé e Zoppi)

Wayra Jeasmine Corico Chávez
- Graduação em Medicina pela faculdade UCEBOL (Bolívia) revalidando o título pela Faculdade Federal de Mato Grosso (UFMT)
- Residência Médica em Clínica Médica pelo Hospital Santo Amaro Guarujá -Sp
- Pós-graduação em cardiologia pela IBCMED -SP
- Pós-graduação em Saúde da família pela UNIFESP -São Paulo.
- Trabalho na área de cardiologia Clínica no Ambulatório de especialidades do Município de Guarujá.
- Médico na emergência cardiológicas no Município de Guarujá.

Whanny Cristina dos Santos Albuquerque
- Graduação em Medicina pelo Centro Universitário Atenas- Paracatu- MG
- Pós-graduação em cardiologia IPEMED
- Pós-graduada em Nutrologia pela SANAR
- Pós-graduada em Ecocardiografia pela Ecope/Faculdade Católica de Recife
- Curso de Medicina Intensiva pela SECAD
- Curso de Cardiologia pela SECAD

- Curso de Emergencia pela SECAD
- Curso de Emergências Cardiologias pela TV/Med Oferecido pelo Hospital Dante Pazzaneze.

Yan Lukas Rocha e Silva
- Graduação em Medicina pela Universidade Federal de Uberlândia (UFU / MG)
- Médico titulado em clínica médica pela SBCM
- Instrutor de Pocus, punção guiada por usg e curso de Via aérea difícil (VAD) pelo Hospital Israelita Albert Einstein.
- Médico intensivista diarista da Unidade de Terapia Intensiva do Hospital de Urgências de Goiânia e pelo Hospital Municipal de Aparecida de Goiânia

Yanquel Bazan Antezana
- Graduação em Medicina pela UMSS (Universidade Mayor de San Simon), Diploma revalidado na UFC (Universidade Federal do ceara - CE).
- Residência em Medicina Interna (Hospital Obreiro N°2 - CNS - UMSS).
- Estágio em cardiologia (PCPME - FMUSP - InCor - SP)
- Pós-graduação em cardiologia IBCMED (Universidade São Judas Tadeo - SP).
- Pós-graduação em Terapia intensiva (Hospital Albert Einstein - SP).
- Pós-graduação em Cardiologia (Escola Brasileira de medicina - ES).
- Pós-graduação em Ecocardiografia (CETRUS - SP).
- Diretor médico, Clínica Médica (IMA-CARDIOS - SP).

Cardiologia 360°

A Cardiologia vive um período de profunda transformação. Novas tecnologias, avanços na compreensão fisiopatológica das doenças cardiovasculares e a integração entre diferentes áreas do conhecimento têm redefinido o cuidado ao paciente e ampliado as fronteiras da ciência.

Cardiologia 360° foi concebido para oferecer uma visão ampla, atual e integrada da especialidade. Reunindo especialistas de referência, a obra aborda desde os fundamentos fisiopatológicos até as terapias mais avançadas, contemplando prevenção, diagnóstico, tratamento e inovação em uma perspectiva multidisciplinar e centrada no paciente.

Com linguagem clara, abordagem baseada em evidências e foco na aplicabilidade clínica, este livro é uma fonte indispensável para cardiologistas, clínicos, pesquisadores e profissionais da saúde que buscam excelência, atualização e uma compreensão abrangente dos desafios cardiovasculares do século XXI.

Uma visão integrada da cardiologia contemporânea, reunindo ciência, inovação e prática clínica para os desafios cardiovasculares do século XXI.

epitaya Editora

www.epitaya.com.br
@epitaya
/epitaya

ISBN: 978-65-5132-041-5
CBL
9 786551 320415