



Adilson Besson Almeida Junior
Claudina Mendes Horevicht

**CARDIOLOGIA EM FOCO:
PREVENÇÃO,
DIAGNÓSTICO E
TRATAMENTOS ATUAIS**


Editora

Adilson Boson Almeida Junior
Claudina Mendes Horevicht
Organizadores

CARDIOLOGIA EM FOCO:
PREVENÇÃO, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTOS ATUAIS

1ª Edição



Rio de Janeiro – RJ
2023

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

C267 Cardiologia em foco [livro eletrônico]: prevenção, diagnóstico e tratamentos atuais / Organizadores Adilson Boson Almeida Junior, Claudina Mendes Horevicht. – Rio de Janeiro, RJ: Epitaya, 2023.

Formato: PDF

Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader

Modo de acesso: World Wide Web

ISBN 978-65-87809-80-9

1. Cardiologia. 2. Coração – Doenças – Diagnóstico. 3. Coração – Doenças – Tratamentos. I. Almeida Junior, Adilson Boson. II. Horevicht, Claudina Mendes.

CDD616.12

Elaborado por Maurício Amormino Júnior – CRB6/2422

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


epitaya
Editora

Adilson Boson Almeida Junior
Claudina Mendes Horevicht
Organizadores

CARDIOLOGIA EM FOCO:
PREVENÇÃO, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTOS ATUAIS



Rio de Janeiro – RJ
2023

CONSELHO EDITORIAL

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

COMITÊ CIENTÍFICO

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

APRESENTAÇÃO

A saúde cardiovascular é uma preocupação global, com doenças como hipertensão, dislipidemia, arritmias cardíacas, cardíacas e síndromes coronárias agudas, representando um desafio significativo para a saúde pública em todo o mundo. Para abordar essas questões, este livro, intitulado "Cardiologia em Foco: prevenção, diagnóstico e tratamentos atuais", reúne dezesseis artigos de revisão escritos por médicos brasileiros, fruto de suas pesquisas inovadoras.

No Capítulo 1 "ESTRATÉGIAS ATUAIS PARA A PREVENÇÃO E O TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO" foi explorado as estratégias atuais para a prevenção e o tratamento da hipertensão, uma doença cardiovascular de alta prevalência e impacto global. Apesar das estratégias de manejo existentes, muitos pacientes ainda não atingem o controle adequado da pressão arterial, o que contribui para o aumento da mortalidade cardiovascular. Discutiu-se o uso de agentes anti-hipertensivos e tratamentos coexistentes, bem como o desenvolvimento de novos medicamentos para melhorar o controle da pressão arterial.

No Capítulo 2 "FISIOPATOLOGIA E TRATAMENTOS ATUALMENTE DISPONÍVEIS PARA DISLIPIDEMIA" os autores abordaram as dislipidemias, condições caracterizadas por níveis anormais de lipídios no sangue, que estão entre as doenças crônicas mais comumente tratadas em todo o mundo. Discutiu-se as bases moleculares e genéticas das dislipidemias, seu papel no desenvolvimento da aterosclerose e as opções terapêuticas disponíveis.

No Capítulo 3 "OS DIFERENTES TIPOS DE ARRITMIA CARDÍACA E SEUS MÉTODOS DE TRATAMENTO MAIS USUAIS" explorou-se os diferentes tipos de arritmias cardíacas, alterações no ritmo normal do coração que podem afetar indivíduos de todas as idades. Foi discutido os sintomas, causas e os métodos de tratamento mais comuns, incluindo medicamentos, mudanças no estilo de vida e procedimentos médicos.

No Capítulo 4 "AS OPÇÕES TERAPÊUTICAS PARA O TRATAMENTO DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA" os autores abordaram a doença cardíaca, uma doença epidêmica que afeta milhões de pessoas em todo o mundo. Explorou-se as modulações celulares, orgânicas e neuro-humorais que ocorrem após uma lesão cardíaca, bem como as opções de tratamento farmacológico, dispositivos associados e modalidades fisiológicas.

No Capítulo 5 "A IMPORTÂNCIA DA APLICAÇÃO TÉCNICA NOS CASOS DE PARADA CARDIORRESPIRATÓRIA NO AMBIENTE FORA E INTRA-HOSPITALAR E DO MANEJO CORRETO DE PACIENTES COM RETORNO DE CIRCULAÇÃO ESPONTÂNEA" foi discutido a importância da aplicação técnica no manejo da parada cardiorrespiratória no ambiente fora e intra-hospitalar, bem como o manejo correto dos pacientes com retorno de

circulação espontânea. Explorou-se a cadeia de sobrevivência e os principais pontos para um atendimento eficaz.

No Capítulo 6 “FATORES ENVOLVIDOS NO DESENVOLVIMENTO DAS SÍNDROMES CORONÁRIAS AGUDAS, FORMAS DE MANEJO INICIAIS E MÉTODOS DE TRATAMENTO” foi aprofundado os fatores envolvidos no desenvolvimento das síndromes coronárias agudas, formas de manejo iniciais e métodos de tratamento. Explorou-se os fatores de risco, a fisiopatologia e as abordagens terapêuticas atualmente disponíveis.

No Capítulo 7 “A NOVA CLASSIFICAÇÃO DA SÍNDROME CORONÁRIA CRÔNICA E OS MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO ATUALMENTE DISPONÍVEIS” foi abordado a nova classificação da síndrome coronária crônica, bem como os métodos de diagnóstico e tratamento atualmente disponíveis. Discutiu-se a importância do diagnóstico precoce e das opções terapêuticas para melhorar os resultados nesses pacientes.

Nos Capítulos 8 “CARDIOMIOPATIAS: CLASSIFICAÇÕES, DIAGNÓSTICOS E TRATAMENTOS” e Capítulo 9 “DIAGNÓSTICO, TRATAMENTO E MANEJO DAS DOENÇAS PERICÁRDICAS” os autores exploraram as cardiomiopatias e as doenças pericárdicas, respectivamente. Discutiremos as classificações, diagnósticos e tratamentos dessas condições que motivaram o músculo cardíaco e o pericárdio, fornecendo insights sobre as abordagens terapêuticas mais recentes.

No Capítulo 10 “: NOVOS CONCEITOS EM EPIDEMIOLOGIA, FISIOPATOLOGIA E ABORDAGENS TERAPÊUTICAS DA DOENÇA VALVULAR CARDÍACA” foi discutido as opções terapêuticas para o tratamento das doenças valvulares cardíacas, uma causa comum de morbidade e mortalidade cardiovascular em todo o mundo. Explorou-se a epidemiologia, fisiopatologia e os avanços terapêuticos nessa área.

No Capítulo 11 “TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS E MÉTODOS DE TRATAMENTO DAS SÍNDROMES RELACIONADAS À AORTA” foi abordado as síndromes relacionadas à aorta, explorando as técnicas diagnósticas e os métodos de tratamento disponíveis para doenças que são importantes vaso sanguíneos.

No Capítulo 12 “OS FATORES GENÉTICOS DAS DOENÇAS CARDÍACAS CONGÊNITAS E SEUS MÉTODOS NÃO INVASIVOS E INVASIVOS DE TRATAMENTO” discutiu-se os fatores genéticos das doenças cardíacas congênitas, bem como os métodos não invasivos e invasivos de tratamento. Foi explorado as causas e as opções terapêuticas para essas condições que sofreram o desenvolvimento do coração.

No Capítulo 13 “A IMPORTÂNCIA DA CARDIO-ONCOLOGIA NA PREVENÇÃO DE EVENTOS CARDIOVASCULARES NO TRATAMENTO DO CÂNCER” os autores exploraram a importância da cardio-oncologia na prevenção de eventos cardiovasculares durante o tratamento do câncer. Foi

discutido os efeitos cardiovasculares da quimioterapia e radioterapia, bem como as estratégias de prevenção e manejo desses efeitos.

No Capítulo 14 “O MANEJO DA GESTAÇÃO DE MULHERES COM DISTÚRBIOS CARDIOVASCULARES” foi abordado o manejo da gestação em mulheres com distúrbios cardiovasculares. Discutiu-se os desafios e as estratégias para o manejo seguro da doença cardiovascular durante a gravidez.

No Capítulo 15 “O COMPROMETIMENTO DAS FUNÇÕES CARDÍACAS CAUSADO PELAS DOENÇAS AUTOIMUNES SISTÊMICAS” discutiu-se o comprometimento das funções cardíacas causadas por doenças autoimunes sistêmicas. Foi explorado os movimentos fisiopatológicos e as manifestações cardíacas das doenças autoimunes, fornecendo insights sobre o diagnóstico e o tratamento adequado.

No Capítulo 16 “A IMPORTÂNCIA DA AVALIAÇÃO DOS RISCOS CARDIOVASCULARES NO PERÍODO PRÉ-OPERATÓRIO” os autores abordaram a importância da avaliação dos riscos cardiovasculares no período pré-operatório. Foi discutido uma avaliação gradual do paciente e do prematuro do risco perioperatório de eventos adversos cardíacos graves, visando reduzir a incidência de morbidade e mortalidade perioperatória.

Em cada capítulo, os pesquisadores médicos brasileiros compartilham suas descobertas mais recentes, fornecendo uma visão aprofundada das principais questões da cardiologia atual. Espero que este livro seja uma referência valiosa para profissionais de saúde e investigador interessado na prevenção, diagnóstico e tratamento de doenças cardiovasculares.

Boa leitura!

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

SUMÁRIO

Capítulo 1.....	11
ESTRATÉGIAS ATUAIS PARA A PREVENÇÃO E O TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO	
<i>Adilson Boson Almeida Junior; Beatriz Brígido Pontes; Luciana Netto Gioia; Vinicius Rangel</i>	
Capítulo 2.....	32
FISIOPATOLOGIA E TRATAMENTOS ATUALMENTE DISPONÍVEIS PARA DISLIPIDEMIA	
<i>Adilson Boson Almeida Junior; Beatriz Brígido Pontes; Luciana Netto Gioia; Vinicius Rangel</i>	
Capítulo 3.....	57
OS DIFERENTES TIPOS DE ARRITMIA CARDÍACA E SEUS MÉTODOS DE TRATAMENTO MAIS USUAIS	
<i>Rachel Vianna O'Neill de Souza; Rene Martins Caldeira; Rhuam Carlos Rocha Castello; Thaís Freitas da Cruz Lobo</i>	
Capítulo 4.....	82
AS OPÇÕES TERAPÊUTICAS PARA O TRATAMENTO DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA	
<i>Rachel Vianna O'Neill de Souza; Rene Martins Caldeira; Rhuam Carlos Rocha Castello; Thaís Freitas da Cruz Lobo</i>	
Capítulo 5.....	107
A IMPORTÂNCIA DA APLICAÇÃO TÉCNICA NOS CASOS DE PARADA CARDIORRESPIRATÓRIA NO AMBIENTE FORA E INTRA-HOSPITALAR E DO MANEJO CORRETO DE PACIENTES COM RETORNO DE CIRCULAÇÃO ESPONTÂNEA	
<i>Bruno Jardim Grossi; Deise Regina Zvoboter; Maurício Fagner Santos Lima Dias; Paulo Zuppo Junior</i>	

<i>Capítulo 6.....</i>	<i>132</i>
FATORES ENVOLVIDOS NO DESENVOLVIMENTO DAS SÍNDROMES CORONÁRIAS AGUDAS, FORMAS DE MANEJO INICIAIS E MÉTODOS DE TRATAMENTO	
<i>Bruno Jardim Grossi; Deise Regina Zvoboter; Maurício Fagner Santos Lima Dias; Paulo Zuppo Junior</i>	
<i>Capítulo 7.....</i>	<i>159</i>
A NOVA CLASSIFICAÇÃO DA SÍNDROME CORONÁRIA CRÔNICA E OS MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO ATUALMENTE DISPONÍVEIS	
<i>Amanda P. Santos; Henrique Viviani; Jaqueline Rossi Marim; Márcio Marins Peixoto</i>	
<i>Capítulo 8.....</i>	<i>184</i>
CARDIOMIOPATIAS: CLASSIFICAÇÕES, DIAGNÓSTICOS E TRATAMENTOS	
<i>Amanda P. Santos; Henrique Viviani; Jaqueline Rossi Marim; Márcio Marins Peixoto</i>	
<i>Capítulo 9.....</i>	<i>209</i>
DIAGNÓSTICO, TRATAMENTO E MANEJO DAS DOENÇAS PERICÁRDICAS	
<i>Andrezza de Oliveira Mendes; Brenner Humberto Costa Fernandes; José Joelson Alves de Lima Júnior; Paulo Roberto Ramos Alves</i>	
<i>Capítulo 10.....</i>	<i>237</i>
NOVOS CONCEITOS EM EPIDEMIOLOGIA, FISIOPATOLOGIA E ABORDAGENS TERAPÊUTICAS DA DOENÇA VALVULAR CARDÍACA	
<i>Andrezza de Oliveira Mendes; Brenner Humberto Costa Fernandes; José Joelson Alves de Lima Júnior; Paulo Roberto Ramos Alves</i>	
<i>Capítulo 11.....</i>	<i>262</i>
TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS E MÉTODOS DE TRATAMENTO DAS SÍNDROMES RELACIONADAS À AORTA	
<i>Claudina Mendes Horevicht; Jessica Rosa de Oliveira; Priscila Pimentel Berno; Ricardo Bonato de Camargo</i>	

Capítulo 12.....	284
OS FATORES GENÉTICOS DAS DOENÇAS CARDÍACAS CONGÊNITAS E SEUS MÉTODOS NÃO INVASIVOS E INVASIVOS DE TRATAMENTO	
<i>Claudina Mendes Horevicht; Jessica Rosa de Oliveira; Priscila Pimentel Berno; Ricardo Bonato de Camargo</i>	
Capítulo 13.....	312
A IMPORTÂNCIA DA CARDIO-ONCOLOGIA NA PREVENÇÃO DE EVENTOS CARDIOVASCULARES NO TRATAMENTO DO CÂNCER	
<i>Eduardo Ferreira de Siqueira; Fernanda Vale Guimarães; Joselaine dos Santos Dorvalino; Luiz Carlos Mateus Scalfi; Ziliola Rizle Taglietti</i>	
Capítulo 14.....	343
O MANEJO DA GESTAÇÃO DE MULHERES COM DISTÚRBIOS CARDIOVASCULARES	
<i>Eduardo Ferreira de Siqueira; Fernanda Vale Guimarães; Joselaine dos Santos Dorvalino; Luiz Carlos Mateus Scalfi; Ziliola Rizle Taglietti</i>	
Capítulo 15.....	365
O COMPROMETIMENTO DAS FUNÇÕES CARDÍACAS CAUSADO PELAS DOENÇAS AUTOIMUNES SISTÊMICAS	
<i>Érika Roberta Koch Frias; Jonathas Carlos de Lima; Mayara Ferreira Goldner; Ottávia de V. Z. Helbok; Samira Uziel</i>	
Capítulo 16.....	394
A IMPORTÂNCIA DA AVALIAÇÃO DOS RISCOS CARDIOVASCULARES NO PERÍODO PRÉ-OPERATÓRIO	
<i>Érika Roberta Koch Frias; Jonathas Carlos de Lima; Mayara Ferreira Goldner; Ottávia de V. Z. Helbok; Samira Uziel</i>	

Adilson Bosen Almeida Junior
Beatriz Brígido Pontes
Luciana Netto Gioia
Vinicius Rangel

Resumo Problema de saúde significativo e crescente em todo o mundo, a hipertensão é atualmente uma das principais causas de doença cardiovascular e morte prematura, devido aos seus efeitos em órgãos-alvo e sua associação com doença renal crônica, diabetes mellitus e obesidade. Apesar das estratégias de manejo atuais, muitos pacientes não atingem o controle adequado da pressão arterial, fato que contribui para que os índices de mortalidade cardiovascular relacionadas à hipertensão cresçam em conjunto com o aumento da prevalência global de doença renal crônica, diabetes mellitus e obesidade. Melhorar o controle da pressão arterial se tornou, portanto, uma prioridade da saúde pública. As estratégias atualmente disponíveis incluem o uso eficaz de agentes anti-hipertensivos já existentes e tratamentos desenvolvidos para condições coexistentes, que oferecem benefícios cardiovasculares e de redução da pressão arterial adicionais, assim como o desenvolvimento de novos agentes, capazes de ampliar a adesão ao tratamento e causar menos efeitos adversos.

Palavras-chave: Hipertensão. Doenças Cardiovasculares. Anti-hipertensivos. Pressão arterial

1. Introdução

Principal causa de morte mundial, a doença cardiovascular (DCV), normalmente, está vinculada à hipertensão resultante de doença cardíaca coronária ou acidente vascular cerebral, sendo mais de três quartos dessas mortes registradas em países de baixa e média renda¹. Diretamente relacionada a muitos efeitos adversos, incluindo DCV e doença renal, a hipertensão, quando identificada de acordo com suas definições mais atuais, pode ser controlada e, muitas vezes, prevenidas a partir da adoção de hábitos saudáveis, incluindo dieta equilibrada e prática de exercícios físicos².

Uma definição comum de hipertensão é baseada nas mais importantes diretrizes internacionais, correspondendo, nesse caso a uma pressão arterial sistólica (PAS) média ≥ 140 mm Hg, uma pressão arterial diastólica (PAD) ≥ 90 mm Hg ou uso autorrelatado de medicação anti-hipertensiva. A partir dessa definição, estima-se que cerca de 1,4 bilhões de adultos têm hipertensão, em todo o mundo. Porém, desse total menos de 14%

têm sua pressão arterial controlada com terapia medicamentosa anti-hipertensiva para uma PAS/PAD <140/90 mm Hg^{1,3}. A hipertensão, portanto, se tornou um problema de saúde significativo e crescente, sendo associada a outros problemas igualmente desafiadores, prevalentes e globais, como a doença renal crônica, o diabetes mellitus e a obesidade³.

Melhorar o controle da pressão arterial é uma prioridade. As estratégias atualmente disponíveis incluem o uso mais eficiente de agentes anti-hipertensivos já existentes e de tratamentos desenvolvidos para condições coexistentes (por exemplo, diabetes mellitus) que oferecem benefícios cardiovasculares e de redução da pressão arterial adicionais. Novos agentes terapêuticos que visam vias pró-hipertensivas alternativas e que oferecem proteção cardiovascular mais ampla também estão em desenvolvimento, incluindo inibidores duplos de receptor de angiotensina e neprilisina^{3,4}.

Estratégias não farmacológicas, como a imunoterapia, também estão sendo exploradas, revelando que os avanços em conhecimento e em tecnologia podem contribuir com o desenvolvimento de tratamentos personalizados, capazes de futuramente revolucionar o manejo da hipertensão, evitando, com isso, o aumento significativo de mortes causadas pelas DCVs^{1,3-5}.

2. Definição e diagnóstico da hipertensão

Segundo a International Society of Hypertension (ISH), com base nas principais diretrizes mundiais, a hipertensão é diagnosticada no momento em que a pressão arterial sistólica (PAS) do paciente, em ambiente clínico ou hospitalar, corresponde a ≥ 140 mm Hg e/ou a pressão arterial diastólica (PAD) a ≥ 90 mm Hg após exame repetido, ou seja, três aferições, com intervalo de um min entre elas, e cálculo da média das duas últimas¹. O diagnóstico, no entanto, não deve ser determinado durante uma única visita ao consultório. Sempre que possível, recomenda-se a realização de duas a três visitas, no período de uma a quatro semanas, de acordo com o nível da pressão arterial, para confirmação. A exceção, nesse caso, ocorre quando, logo na primeira consulta, o paciente apresenta uma pressão arterial $\geq 180/110$ mm Hg e evidência de doença cardiovascular (DCV)².

Durante avaliação inicial, as orientações sugerem que a pressão alta seja medida em ambos os braços, de forma simultânea. Caso seja identificada uma diferença >10 mm Hg entre os braços, em medições repetidas, considera-se o braço com pressão arterial mais alta. Sintomas sugestivos de hipotensão postural em hipertensos tratados ou primeira consulta em idosos e pacientes com diabetes exigem que a pressão arterial seja medida com o indivíduo em pé³.

Medições fora do consultório são, muitas vezes, indicadas para se obter um diagnóstico mais preciso de hipertensão e decidir qual o melhor tipo

de tratamento. Pacientes não tratados ou com pressão arterial normal alta ou hipertensão de grau 1 (sistólica 130-159 mm Hg e/ou diastólica 85-99 mm Hg), registrada em consultório, precisam de confirmação a partir de monitoramento domiciliar ou ambulatorial^{2,4}. A pressão arterial medida pelo próprio paciente em casa ou via monitoramento ambulatorial da pressão arterial (MAPA) 24 horas podem gerar um diagnóstico mais preciso de hipertensão, prevenindo, com isso, possíveis danos a órgãos, o risco de eventos cardiovasculares e evitando a ocorrência dos fenômenos do jaleco branco e da hipertensão mascarada^{3,5}.

Cerca de 10% a 30% dos indivíduos com risco cardiovascular intermediário – entre normotensos e hipertensos persistentes – atendidos em clínicas têm hipertensão do avental branco. Medições repetidas da pressão arterial dentro e fora no consultório são recomendadas para esses pacientes que, caso apresentem baixo risco cardiovascular, sem risco de danos a órgãos mediados pela hipertensão, não precisam de tratamento medicamentoso, mas sim de mudanças de estilo de vida^{2,4}. Com risco semelhante de eventos cardiovasculares, assim como os hipertensos sustentados, a hipertensão mascarada, por sua vez, acomete cerca de 10% a 15% os indivíduos. O diagnóstico exige confirmação com medições repetidas dentro e fora do consultório e fora do consultório, requerendo tratamento medicamentoso com o objetivo de normalizar a pressão arterial^{3,6}.

Importante mencionar que mais de 50% dos pacientes hipertensos apresentam fatores de risco cardiovascular adicionais, sendo diabetes (15%-20%), distúrbios lipídicos (30%), sobrepeso-obesidade (40%), hiperuricemia (25%) e problemas metabólicos (40%) os mais comuns. Geralmente, esses pacientes mantêm hábitos de vida pouco saudáveis, incluindo tabagismo, alto consumo de álcool e sedentarismo^{7,8}. A presença de um ou mais desses fatores aumenta de forma proporcional o risco de doenças coronarianas, cerebrovasculares e renais, exigindo, para como prevenção, mudanças no estilo de vida, controle dos níveis de pressão arterial e tratamento dos fatores de risco⁹.

3. Métodos de tratamentos da hipertensão

A prevalência, o tratamento e o controle da hipertensão variam substancialmente entre os diferentes países, com maior carga de doenças decorrentes e menor proporção de casos tratados e controlados registrados em países de baixa e média renda. Fator de risco modificável, a doença é atualmente a principal responsável pela carga de DCVs e mortalidade por todas as causas, sendo apontada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como um problema de saúde pública global significativo^{10,11}. Seu índice global tem crescido nas últimas décadas, impulsionado por crescimento populacional, hábitos de vida pouco saudáveis, manejo inadequado e envelhecimento. Suas sequelas de longo prazo, quando não tratada ou descontrolada, correspondem a aumento de eventos cardiovasculares, danos

aos órgãos-alvo e mortalidade¹². Também está intimamente relacionada a outros resultados adversos, incluindo doença crônica renal e comprometimento cognitivo/demência¹³.

Os conceitos sobre hipertensão mudaram drasticamente ao longo dos anos. Os resultados do Framingham Heart Study e outros estudos de coorte deixaram de dar ênfase à PAD, passando a considerar a PAS um preditor mais importante do risco de DCV em comparação à PAD. Além disso, ensaios clínicos de referência começaram a utilizar a PAS como critério de inclusão e objetivo do tratamento da pressão arterial¹⁴. Diretrizes de organizações de saúde dos Estados Unidos recomendam uma pressão arterial <130/80 mm Hg, sem mencionar os limites inferiores da PAD¹⁵. Em recente estudo de coorte, Li et al¹⁶ descobriram que a redução da PAD para <60 mm Hg estava relacionada ao aumento do risco de eventos cardiovasculares em pacientes de alto risco e PAS tratada <130 mm Hg. A constatação é de que um valor de PAD entre 70 e 80 mm Hg é ideal para esse perfil de paciente, fato que, no entanto, pode não se aplicar à população em geral.

Adotar um estilo de vida saudável, portanto, se mantém como um dos aspectos mais importantes de prevenção ou retardo de desenvolvimento de hipertensão, reduzindo, com isso, o risco de DCV. Somadas ao uso de medicamentos, as mudanças no estilo de vida – correspondentes à prática regular de exercícios, redução da ingestão de sal, manutenção do peso corporal ideal e cessação do tabagismo, conforme apresentado na Tabela 1 – se tornaram estratégias bem estabelecidas para redução da pressão arterial. É cada vez mais reconhecido que os níveis ideais de pressão arterial devem ser individualizados, dependendo da tolerabilidade do tratamento, idade e comorbidades, embora as metas variem entre as diretrizes^{17,18}. As diretrizes da European Society of Cardiology/European Society of Hypertension¹⁸, por exemplo, sugerem que os adultos devem ter uma meta inicial de PA ≤140/90 mmHg. Desde que essa meta seja tolerada, posteriormente ela deve ser reduzida para ≤130/80 mmHg para a maioria dos pacientes, embora adultos com idade >65 anos devam ter uma PAS alvo de 130-139 mmHg¹⁸.

Tabela 1 – Mudanças saudáveis de estilo de vida para prevenção ou tratamento da hipertensão.

<p>Redução no consumo de sal</p> <p>Evidências indicam a existência de uma relação entre o alto consumo de sal e o aumento da pressão arterial. Reduzir a quantidade de sal durante o preparo das refeições e seu uso à mesa é, portanto, recomendando, assim como evitar ou limitar a ingestão de alimentos com alto teor de sal, como molho de soja, fast foods e alimentos processados, incluindo pães e cereais com alto teor de sal¹⁹.</p>
<p>Dieta saudável</p>

Manter uma dieta rica em grãos integrais, frutas, vegetais, gorduras poli-insaturadas e laticínios e reduzir o consumo de alimentos ricos em açúcar, gordura saturada e gorduras trans são estratégias dietéticas recomendadas para o controle da hipertensão. Aumentar a ingestão de vegetais ricos em nitratos, conhecidos por reduzir a pressão alta, como vegetais folhosos e beterraba, e de alimentos e nutrientes ricos em magnésio, cálcio e potássio, como abacates, nozes, sementes, legumes, tofu, também contribuem de forma benéfica para a redução da pressão arterial²⁰.

Bebidas saudáveis

Para manter os níveis pressóricos sob controle, o consumo de café, chá verde e preto deve ser moderado. Bebidas com efeitos benéficos incluem chá de hibisco, chá, suco de romã, suco de beterraba e de cacau²⁰.

Consumo moderado de álcool

Existe associação linear positiva entre consumo de álcool, pressão arterial, prevalência de hipertensão e risco de DCV. O limite diário recomendado para consumo de álcool é de 2 drinques padrão para homens e 1,5 para mulheres (10 g de álcool/bebida padrão)²¹.

Redução do peso corporal

O controle do peso corporal é indicado para evitar a obesidade, especialmente a obesidade abdominal, que deve ser tratada. Para isso, pontos de corte étnico-específicos para IMC e circunferência da cintura devem ser usados. Alternativamente, uma relação cintura-altura $<0,5$ é recomendada para todas as populações²².

Parar de fumar

Fumar é um importante fator de risco para DCV, DPOC e câncer. Aconselha-se, nesse caso, a cessação do tabagismo e o encaminhamento para programas específicos de auxílio²³.

Prática regular de exercício físico

Estudos indicam que a prática de exercícios aeróbicos e de resistência regulares podem ser benéficos tanto para a prevenção quanto para o tratamento da hipertensão. Exercícios aeróbicos de intensidade moderada (caminhada, corrida, ciclismo, ioga ou natação) por 30 minutos, entre cinco a sete dias por semana, ou HIIT (treinamento intervalado de alta intensidade), que envolve a alternância de curta atividade intensa com períodos de recuperação com atividade mais leve, são igualmente recomendados. O treinamento de força também pode ajudar a reduzir a pressão arterial, assim como a realização de exercícios de resistência/força, durante 2 a 3 dias por semana^{24,25}.

Redução do estresse

O estresse crônico tem sido associado à hipertensão arterial mais tarde na vida. Embora sejam necessárias mais pesquisas para determinar os efeitos do estresse crônico na pressão sanguínea, estudos clínicos randomizados sobre meditação transcendental/atenção plena sugerem que essa prática reduz a pressão sanguínea. O estresse deve ser reduzido e a atenção plena ou meditação introduzida na rotina diária²⁶.

Medicamentos complementares, alternativos ou tradicionais

Muitos pacientes hipertensos de regiões como África e China usam medicamentos complementares, alternativos ou tradicionais, sendo necessária a realização de ensaios clínicos e em larga escala para avaliar sua eficácia e segurança. Assim, o uso de tal tratamento ainda não é suportado^{27,28}.

Reduzir a exposição à poluição do ar

Evidências de estudos apoiam um efeito negativo da poluição do ar sobre a pressão arterial a longo prazo²⁹.

Dados mais recentes coletados em mais de 100 países^{30,31}, por sua vez, revelam que, em média, menos de 50% dos adultos com hipertensão estão medicados, com poucos países apresentando resultados melhores e muitos piores. Isso ocorre mesmo diante do fato de uma diferença na PA de 20/10 mm Hg estar associada a uma redução de 50% no risco cardiovascular³². Evidências obtidas em ensaios clínicos randomizados fizeram com que as diretrizes atuais passassem a recomendar o uso de quatro classes principais de medicamentos anti-hipertensivos, formadas por inibidores da enzima conversora de angiotensina, bloqueadores dos receptores da angiotensina II, bloqueadores dos canais de cálcio e diuréticos (diuréticos tiazídicos e semelhantes a tiazídicos). Drogas adicionais também podem ser necessárias. Porém, os efeitos colaterais dos anti-hipertensivos são comuns, contribuindo com a não adesão do paciente, um fator importante associado à hipertensão não controlada³³.

3.1 Agentes anti-hipertensivos

Capaz de reduzir a ocorrência futura de DCVs, o controle tanto individual quanto populacional da pressão arterial passou a exigir uma solução praticamente imediata. Nos últimos anos, esse fato tem levado à reavaliação da eficácia de agentes anti-hipertensivos já existentes e menos utilizados, assim como de agentes licenciados para outras indicações, além da hipertensão, principalmente para pacientes com alto risco de DCV. Essas estratégias buscam minimizar a lacuna gerada pelo tempo necessário para o lançamento de novos medicamentos, estimada em 10 anos³⁴.

3.2 Hipertensão resistente ao tratamento

Quando uma combinação de três anti-hipertensivos (incluindo um diurético), prescrita em doses máximas toleradas e com adesão confirmada, falha na redução da pressão arterial, a hipertensão resistente ao tratamento é diagnosticada. Afetando cerca de 10% dos hipertensos tratados, a hipertensão resistente ao tratamento é mais comum em homens idosos de origem africana e indivíduos com maior prevalência de comorbidades, como doença renal crônica e DCV, sendo associada a desfechos piores do que a hipertensão controlada por tratamento^{35,36}.

3.2.1 Espironolactona

Antagonista do receptor mineralocorticoide, a espironolactona, um agente anti-hipertensivo diurético lançado na década de 1960, reduz efetivamente a pressão arterial na hipertensão resistente ao tratamento. Desenvolvido para determinar o agente anti-hipertensivo de quarta linha mais eficaz no controle da hipertensão resistente ao tratamento, o PATHWAY-2, um estudo duplo-cego, controlado por placebo, cruzado de quatro vias, comparou a resposta das medições caseiras de pressão arterial a ciclos de 12 semanas de espironolactona (25–50 mg/d), β -bloqueador (bisoprolol 5–10 mg/d), α -bloqueador (doxazosina de liberação modificada 4–8 mg/d) e placebo³⁷.

A redução relativa média da PAS domiciliar com espironolactona foi superior ao placebo (-8,7 mmHg), bisoprolol (-4,5 mmHg) e doxazosina (-4,0 mmHg). A espironolactona foi bem tolerada naqueles com uma taxa de filtração glomerular estimada em >45 mL/min/1,73m², embora a exposição de 12 semanas ao medicamento tenha sido considerada muito curta para que os efeitos colaterais fossem totalmente avaliados³⁷. Dados de um estudo posterior encontrou evidências que apoiam a hipótese de que hipertensão resistente ao tratamento é resultado da retenção inapropriada de sal e água secundária, em alguns casos, do excesso de mineralocorticoide³⁸.

Assim como a espironolactona, a amilorida é um diurético tubular distal que inibe o canal de sódio epitelial sensível à aldosterona. Porém, a substância não apresenta os efeitos antiandrogênicos adversos associados à espironolactona. Seis semanas de amilorida (10 mg/d) reduziram a PAS no consultório de forma semelhante à espironolactona (25 mg/d; -20,4 vs. -18,3 mmHg, respectivamente), sendo considerada uma terapia alternativa eficaz à espironolactona para hipertensão resistente ao tratamento³⁸.

3.3 Antagonistas dos receptores de endotelina

Descoberta em 1988, a endotelina-1 é um potente vasoconstritor endógeno, que, de acordo com resultados de estudos, reduz a pressão arterial por meio do bloqueio do receptor da endotelina-A seletivamente ou em combinação com o bloqueio do receptor da endotelina-B. Os antagonistas dos receptores da endotelina, por sua vez, são indicados no tratamento da hipertensão arterial pulmonar e ulceração digital por esclerodermia³⁹.

3.3.1 Antagonistas dos receptores da endotelina na hipertensão resistente ao tratamento

Dois estudos randomizados controlados avaliaram o efeito do antagonista seletivo de endotelina na hipertensão resistente ao tratamento. No estudo DORADO, 14 semanas do medicamento (50-300 mg) reduziram a PAS/PAD no consultório em cerca de 18,0/10,0 mm Hg em comparação ao placebo (9,0/5,0 mmHg)⁴⁰, enquanto o estudo DORADO-AC comparou o

medicamento ao placebo e à guanfacina, um agonista do receptor α 2A altamente seletivo. Embora o antagonista seletivo de endotelina tenha reduzido a PAS/PAD clínica mais do que a guanfacina (-15,0/-10,0 mmHg vs. -12,0/-6,0 mmHg), ele não superou o placebo (-14,0/-8,0 mmHg)⁴¹. As preocupações com a segurança impediram o desenvolvimento adicional do medicamento, porém esses estudos conseguiram verificar que os antagonistas seletivos de endotelina são capazes de diminuir a pressão arterial na hipertensão resistente ao tratamento^{40,41}.

O aprocitentan é um antagonista seletivo de endotelina duplo, com meia-vida de quase 44 horas em pacientes do sexo masculino. Dados de um estudo de fase II mostrou que, em doses diárias de 25 mg, o medicamento reduziu a pressão arterial. Em relação ao lisinopril, em dose de manutenção de 20 mg/dia, a diferença foi de aproximadamente -5,0/-3,0 mmHg. O aprocitentan também foi capaz de reduzir os níveis do ácido úrico sérico, sugerindo que, quando mantido por um longo prazo, poderia gerar melhores resultados de DCV⁴².

3.3.2 Antagonistas dos receptores da endotelina na doença crônica renal proteinúrica

Tradicionalmente, a doença crônica renal proteinúrica é tratada com o uso de um bloqueador do sistema renina-angiotensina-aldosterona. Muitos pacientes com doença renal crônica, no entanto, continuam a ter hipertensão e proteinúria, fato que torna os antagonistas dos receptores da endotelina uma terapia complementar promissora, sendo capazes de reduzir a pressão arterial, proteinúria, rigidez arterial e os lipídios circulantes nesses pacientes⁴³.

Estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, o SONAR selecionou 2.648 pacientes com nefropatia diabética em bloqueio máximo tolerado do sistema renina-angiotensina-aldosterona com o objetivo de avaliar os efeitos do atrasentan, um antagonista seletivo de endotelina-A, em desfechos cardiovasculares e renais. O desfecho primário foi o tempo para duplicação da creatinina sérica ou ocorrência de doença renal terminal. Apesar de interrompido prematuramente, esse estudo, com base dados disponíveis, registrou uma redução de 35% no resultado primário com atrasentan vs. placebo e uma diferença entre os grupos na proteinúria (-34%) e PAS média (-1,6 mmHg) favorável ao atrasentan. 35

3.3.3 Antagonistas dos receptores da endotelina, terapias antiangiogênicas e pré-eclâmpsia

A inibição do fator de crescimento endotelial vascular limita a angiogênese, sendo uma estratégia terapêutica em vários tipos de câncer. A pré-eclâmpsia, por sua vez, é caracterizada por um nível excessivo da parte extramembranosa solúvel circulante do receptor-1 do fator de crescimento endotelial vascular, sequestrando-o e ocasionando sua deficiência funcional. Essas duas situações são associadas à ativação do sistema endotelínico⁴⁵.

A terapia antiangiogênica está associada ao desenvolvimento de hipertensão e proteinúria, com uma microangiopatia trombótica comumente identificada na biópsia renal dos pacientes acometidos. Esses efeitos adversos, observados em cerca de 30% dos tratados, podem limitar o tratamento, mas também podem prever uma resposta antitumoral⁴⁶. Um aumento nos níveis plasmáticos de endotelina-1 após a inibição de fator de crescimento endotelial vascular foi observado com vários agentes, sugerindo seu efeito⁴⁷.

Na pré-eclâmpsia, a pressão arterial se eleva com o desenvolvimento de proteinúria. Um aumento nos níveis plasmáticos circulantes de endotelina-1 é uma característica comum da doença, estando associado ao aumento dos níveis do receptor 1 do fator de crescimento endotelial vascular⁴⁸. Possivelmente, a endotelina-1 é fator importante na patogênese da hipertensão e proteinúria observadas com a inibição do fator de crescimento endotelial vascular e na pré-eclâmpsia. O uso potencial de antagonistas dos receptores da endotelina, juntamente com a inibição do fator de crescimento endotelial vascular, torna-se uma opção promissora, capaz de permitir a continuidade do tratamento da doença⁴⁶⁻⁴⁸.

3.3.4 Segurança dos antagonistas dos receptores da endotelina

Os antagonistas dos receptores da endotelina podem provocar efeitos vasodilatadores, como rubor, dor de cabeça e hipotensão/desmaio, além de causarem uma redução reversível na hemoglobina. Embora a lesão hepática tenha sido associada a alguns antagonistas dos receptores da endotelina anteriores, isso não parece ser uma característica de agentes recentes, como atrasentan e apocitantan. Possivelmente, seu efeito mais desafiador seja a retenção de líquidos, que na hipertensão provou ser manejável com o uso adicional de diuréticos³⁹⁻⁴⁸.

4. Cronoterapia

O monitoramento ambulatorial da pressão arterial (MAPA) de 24 horas fornece uma avaliação mais completa do perfil da PAS e, em comparação com as medições realizadas em consultório, prevê com mais confiabilidade os resultados de DCV devido à análise noturna. O ritmo circadiano da pressão arterial é parcialmente determinado por genes do relógio central e periférico, que regulam fatores neuro-humorais e sistemas cardiovasculares, e pelo padrão comportamental sono-vigília^{49,50}. Com base nos dados do MAPA, a diferença percentual entre a média da PAS noturna – que registra uma queda padrão durante à noite de 10 a 20% – e diurna pode ser usada para estratificar os pacientes com >20% de queda noturna, com >10 ou ≤ 20%, com 0 a 10% ou <0%. Pacientes que registram 0 a 10% ou <0% são associados a DCV, enrijecimento arterial e lesão de órgãos-alvo, promovendo um interesse crescente se a administração de anti-hipertensivos pode melhorar os resultados de DCV, restaurando um padrão fisiológico noturno normal de queda da PA⁵¹.

Dados de uma revisão sistemática, incluindo 21 RCTs com 1.993 pacientes, comparou manhã vs. administração de anti-hipertensivos à noite. Embora nenhuma diferença significativa entre os grupos tenha sido observada na PAS ou PAD matinal, a pressão arterial de 24 horas apresentou uma diferença pequena na PAS e na PAD no grupo noturno⁵². O estudo HARMONY, por outro lado, não encontrou diferença na PA de 24 horas, diurna, noturna ou entre a pressão arterial matinal vs. dosagem noturna⁵³.

5. Novos agentes anti-hipertensivos

Os anti-hipertensivos atuais não têm como alvo todas as vias pró-hipertensivas, podendo estimular mecanismos contrarregulatórios capazes de atenuar seu efeito no longo prazo. Nesse caso, tornam-se necessárias novas estratégias farmacológicas, que promovam uma redução adicional da pressão arterial e proteção mais ampla contra DCV, especialmente quando administradas em pacientes com comorbidades, com doença renal crônica e diabetes⁵⁴.

5.1 Inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2

O cotransportador de sódio-glicose-2 (SGLT2) está localizado, principalmente, no rim e age na reabsorção da glicose filtrada. Sua inibição reduz essa reabsorção e aumenta sua depuração urinária, diminuindo os níveis de glicose no sangue. Os inibidores de SGLT2 – canagliflozina, dapagliflozina e empagliflozina – começaram a comercializados em 2013, visando melhorar o controle glicêmico de pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (DM2)⁵⁵. Dados de uma meta-análise indicam que os inibidores de SGLT2 reduzem eventos cardiovasculares em 11% dos indivíduos com DCV aterosclerótica estabelecida, além de morte por DCV ou hospitalização por insuficiência cardíaca em 23% naqueles com ou sem DCV aterosclerótica⁵⁶.

5.1.1 Inibidores de SGLT2 na hipertensão

Para avaliar a eficácia da empagliflozina (10 ou 25 mg) no MAPA de 24 horas, o estudo EMPA-REG BP selecionou mais de 800 pacientes com DM2 e hipertensão. Após 12 semanas de tratamento, a PAS e a PAD de 24 horas caíram 4,2 e 1,7 mmHg, respectivamente, naqueles que receberam 25 mg de empagliflozina em comparação ao placebo. Reduções menores, mas ainda significativas, da pressão arterial foram observadas nos pacientes administrados com dose mais baixa de empagliflozina, que se mostrou tolerada⁵⁷.

Uma redução maior da pressão arterial foi observada no estudo SACRA, que avaliou 132 pacientes japoneses idosos não obesos com hipertensão noturna não controlada, que foram randomizados para receber 10 mg de empagliflozina ou placebo, além de um bloqueador do receptor de angiotensina basal. Após 12 semanas de tratamento, a empagliflozina reduziu a PAS diurna média, a PAS de 24 horas e a PAS de consultório em

comparação ao placebo. Nenhuma diferença na PAS noturna, no entanto, foi identificada⁵⁸.

A eficácia da dapagliflozina, por sua vez, foi analisada em um estudo de fase 3 multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo em pacientes com DM2 e hipertensão, que também exigiu tratamento com um bloqueador do sistema renina-angiotensina-aldosterona e outro agente anti-hipertensivo. Um total de 225 pacientes foram randomizados para receber 10 mg/dia de dapagliflozina, enquanto 224 receberam placebo. Após 12 semanas, a PAS clínica sentada caiu em -11,9 mmHg no grupo dapagliflozina, com uma diferença ajustada ao placebo de -4,3 mmHg⁵⁹.

5.1.2 Segurança dos inibidores de SGLT2

Apesar de seus benefícios, esses agentes têm efeitos colaterais reconhecidos, sendo as infecções genitais e urinárias com progressão para pielonefrite, como consequência do aumento da glicosúria, relativamente comuns⁶⁰. Estudos destacaram uma incidência de amputação periférica (dedos, pés ou pernas), fratura óssea e lesão renal aguda^{58,60}. está associado a inibidores de SGLT2 e hipovolemia. A cetoacidose diabética e a gangrena de Fournier são complicações raras, mas potencialmente graves, causadas por esses medicamentos⁵⁸.

5.2 Receptor duplo de angiotensina-inibidores de neprilisina

Na hipertensão, a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona resulta em retenção de sal e água, vasoconstrição, ativação simpática e remodelamento cardiovascular. Esses mecanismos são compartilhados e contribuem para o desenvolvimento da insuficiência cardíaca. A neprilisina é uma endopeptidase de zinco ligada à membrana que decompõe peptídeos vasoativos endógenos, incluindo peptídeo natriurético tipo A e peptídeo natriurético tipo B. A inibição da neprilisina previne a degradação desses peptídeos, resultando em natriurese, vasodilatação e redução do tônus simpático. Esses efeitos, por sua vez, reduzem a pressão arterial. Em combinação com o bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona, os inibidores da neprilisina reduzem a pressão e a rigidez arterial, a hipertrofia cardíaca e a fibrose⁶¹.

Embora os estudos iniciais com o omapatrilat – primeiro inibidor duplo da enzima conversora de angiotensina-neprilisina – tenham observado uma redução significativa da pressão arterial em comparação com a monoterapia com inibidores da enzima conversora de angiotensina, o aumento do risco de angioedema fez com que a pesquisa dessa classe de drogas fosse abandonada⁶². Consequentemente, os inibidores da neprilisina foram desenvolvidos para reduzir o risco de angioedema. Sacubitril/valsartan, comercializado como Entresto, foi o primeiro inibidor da neprilisina, demonstrando de acordo com o estudo PARADIGM-HF uma ação superior à inibição da enzima conversora de angiotensina isoladamente, gerando

melhores resultados em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida⁶³.

5.2.1 Inibidores da neprilisina e hipertensão

Em uma meta-análise de 12 estudos clínicos randomizados, duplo-cegos, multicêntricos, realizados com 3.816 pacientes, sete compararam o uso de Entresto com valsartana isoladamente, enquanto cinco compararam Entresto com olmesartana isoladamente na redução da pressão arterial. O Entresto (100-400 mg/d) reduziu a PAS e a PAD com mais eficácia do que os tratamentos isolados, sendo também mais eficaz na redução da PAS de 24 horas. Seu efeito redutor foi mais significativo na dose máxima de 400 mg/dia, sem causar qualquer aumento significativo nos efeitos adversos relacionados em comparação com doses mais baixas⁶⁴.

5.2.2 Inibidores da neprilisina e hipertensão resistente ao tratamento

Desenvolvido com o objetivo de investigar se o Entresto teria um efeito mais favorável na rigidez arterial do que a monoterapia com bloqueadores dos receptores da angiotensina II, o estudo PARAMETER avaliou pacientes hipertensos recém-diagnosticados, não tratados, com mais de 60 anos e aumento da rigidez arterial. Randomizados para 12 semanas de Entresto (200 mg/d) ou olmesartan (20 mg /d), os pacientes mostraram que o Entresto causou mais redução da PAS central aórtica do que o olmesartan, com efeitos semelhantes na pressão de pulso aórtica central e na PAS braquial. O Entresto também melhorou a PAS central aórtica e braquial ambulatorial de 24 horas, efeitos mais aparentes durante o sono⁶⁵.

5.3 Outras abordagens farmacológicas

Existem várias outras novas terapias medicamentosas potenciais para a hipertensão, incluindo, inibidores da aldosterona sintase, estimuladores solúveis da guanilato ciclase, inibidores da fosfodiesterase-5 e xantina oxidase, e avançados destruidores do produto final da glicação⁶⁶⁻⁶⁸.

5.4 Tratamentos não farmacológico

A falta de adesão à medicação apresenta uma grande dificuldade no manejo da hipertensão. Considera-se que, cerca de um ano após o início da terapia medicamentosa, até 50% dos pacientes se submete parcialmente ou abandona totalmente o tratamento. Efeitos colaterais e falta de benefício percebido na ausência de sintomas evidentes são os principais motivos da falta de adesão, que exige o desenvolvimento de estratégias que evitem os riscos causados pelos níveis pressóricos continuamente alterados⁶⁹.

5.4.1 Imunização

A resposta imune aos componentes das principais vias envolvidas na hipertensão, como o sistema renina-angiotensina-aldosterona, visa melhorar

a adesão ao tratamento com a substituição da terapia oral. As tentativas iniciais de imunizar pacientes hipertensos, responsivos a inibidores orais da enzima conversora de angiotensina ou bloqueadores dos receptores da angiotensina II, contra a angiotensina I (Ang I) com uma vacina conjugada, falharam na tentativa de obter qualquer redução significativa na pressão arterial durante os ensaios clínicos de fase 2⁷⁰. Porém, durante os ensaios de fase 1 para uma vacina conjugada contra a angiotensina II, CYT006-AngQb (AngQb), foi observada uma redução média da PAS de até 21,0 mmHg em modelos de ratos hipertensos, além de identificados como imunogênicos e bem tolerados em voluntários humanos⁷¹.

Em um estudo de fase 2, duplo-cego, randomizado e controlado por placebo, 72 pacientes com hipertensão leve a moderada foram randomizados para receber AngQb subcutânea (100 µg ou 300 µg) ou placebo. A medição da MAPA de 24 horas foi realizada antes e 14 semanas após a imunização. Após 14 semanas, os pacientes que receberam 300 µg de AngQb apresentaram uma redução na média da pressão arterial diurna ambulatorial comparação ao grupo placebo⁷². A AngQb 300 µg também foi associada a uma redução significativa no aumento da pressão arterial no início da manhã, um fenômeno associado a um risco aumentado de acidente vascular cerebral. A imunização também foi bem tolerada sem diferença em eventos adversos entre os dois grupos^{73,74}.

5.4.2 Terapias com uso de dispositivos

A atividade do nervo simpático renal contribui para o início e manutenção da hipertensão, sendo o objetivo da denervação simpática renal destruir de modo permanente uma grande parte desses nervos. Em 2007, o estudo SYMPLICITY HTN-1 foi lançado para provar o conceito de denervação simpática renal em pacientes com hipertensão resistente ao tratamento. Os resultados indicaram uma redução da pressão arterial de consultório de 22,0/10,0 mmHg em 6 meses, com efeitos do tratamento persistentes após três anos de acompanhamento. A denervação simpática renal foi relacionada a uma série de complicações, incluindo dissecção da artéria renal, pseudoaneurisma da artéria femoral e hematoma significativo^{75,76}.

O estudo SYMPLICITY HTN-2, por sua vez, comprovou a maioria dos resultados obtidos no r SYMPLICITY HTN-1, evidenciando novamente o efeito redutor da pressão arterial da denervação simpática renal durante três anos de acompanhamento, assim como uma redução da pressão arterial no consultório de 33,0/14,0 mmHg^{77,78}. Com a finalidade de rebater as críticas relacionadas ao fato desses dois estudos serem abertos, o SYMPLICITY HTN-3 foi randomizado e controlado por simulação de 535 pacientes com hipertensão resistente ao tratamento. Seis meses pós-procedimento, a redução da pressão arterial no consultório de 14,0/7,0 mmHg foi comparável à redução observada no grupo placebo. Além disso, não houve diferença significativa nas medidas de MAPA entre os grupos⁷⁹.

Além dessa, várias outras terapias baseadas em dispositivos foram desenvolvidas, incluindo: terapia de ativação do barorreflexo, ablação do corpo carotídeo e anastomose arteriovenosa ilíaca central. Atualmente, todas essas tecnologias permanecem como opções terapêuticas experimentais e carecem de dados de segurança e eficácia suficientes para apoiar seu uso na prática clínica de rotina, o que indica um potencial promissor no campo de tratamentos futuros da hipertensão.

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, Borenskie KF, Arora RC, Umpierre D, Sz wajcjer 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, Danaïetash 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 praliguat 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 ii-induced 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.

Adilson Bosen Almeida Junior
Beatriz Brígido Pontes
Luciana Netto Gioia
Vinicius Rangel

Resumo As dislipidemias estão entre as condições crônicas mais comumente detectadas e tratadas no mundo. São comumente caracterizadas por níveis séricos anormais de colesterol, triglicerídeos ou ambos, envolvendo níveis alterados de espécies de lipoproteínas relacionadas. A consequência clínica mais associada à dislipidemia é o aumento do risco de doença cardiovascular aterosclerótica, relacionado, principalmente, a níveis elevados de colesterol total, lipoproteína de baixa densidade, triglicerídeos e lipoproteína a. As dislipidemias são uma área de pesquisa ativa e em expansão, com estudos recentes fornecendo informações sobre suas bases moleculares e origens genéticas, revelando seu papel no desenvolvimento da aterosclerose e esclarecendo a capacidade dos agentes farmacológicos de melhorar o risco de doença cardiovascular aterosclerótica em indivíduos afetados. As opções de tratamento para dislipidemias também estão se expandindo, sendo a abordagem e os atuais objetivos terapêuticos tópicos essenciais de revisão contínua para profissionais de todas as especialidades médicas.

Palavras-chave: Hipercolesterolemia. Doenças Cardiovasculares. Aterosclerose. Colesterol. Triglicerídeos.

1. Introdução

Principal causa de morte, as doenças cardiovasculares (DCV) são responsáveis pelo aumento exponencial no número de mortes mundiais registrado nas últimas décadas, passando de dois milhões em 2000 para quase nove milhões em 2019. Sendo assim, 32% das mortes globais ocorridas em 2019 foram causadas por DCV, com 17,9 milhões de pessoas morrendo em decorrência dessas doenças em termos absolutos¹. A dislipidemia, juntamente com o diabetes, é um dos mais importantes fatores de risco para DCV. Estudos clínicos têm demonstrado o papel da lipoproteína de baixa densidade (LDL) no desenvolvimento de aterosclerose e DCV, assim como uma relação proporcional entre sua redução e a diminuição do infarto agudo do miocárdio (IAM) e síndrome coronariana crônica (CCS)².

A dislipidemia pode resultar de uma predisposição intrínseca, extrínseca ou de uma combinação de predisposição genética e fatores externos. Suas causas primárias constituem um grupo heterogêneo de doenças de etiologia genética, mono ou poligênica, enquanto as secundárias decorrem da associação de fatores de risco com externos ou outras patologias. As dislipidemias podem alterar os valores de colesterol total (CT), triglicérides (TG), colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL) ou colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL) e ocorrem desde a infância até a adolescência isoladamente ou em associação e persistem durante a vida adulta^{3,4}.

Ocorre com mais frequência na diabetes mellitus (DM), por afetar enzimas importantes e vias do metabolismo lipídico. Em pacientes com DM, os padrões mais comuns de dislipidemia são hipertrigliceridemia, diminuição dos níveis de colesterol HDL e níveis acelerados de partículas de LDL, aumentando, com isso, o risco de DCV⁵. Indivíduos com dislipidemia têm um risco duas vezes maior de DCV em comparação com aqueles com níveis lipídicos normais⁶.

Também está associada à aterosclerose. Nesse caso, o colesterol acumulado pela dislipidemia é oxidado e acelera a descrição da molécula de adesão intercelular (ICAM)-1 e da selectina endotelial (E-selectina) para adesão de monócitos, sequenciando o influxo de monócitos e a geração de citocinas. Os monócitos se diferenciam em macrófagos e sintetizam a proteína quimioatraente de monócitos (MCP)-1 para promover mais o influxo de monócitos⁷. Além disso, os monócitos sintetizam citocinas, como a interleucina (IL)-6, e aumentam a oxidação do colesterol por meio da liberação de substâncias oxidantes. Os macrófagos, por sua vez, absorvem o colesterol oxidado e se transformam em células espumosas, que se depositam nas paredes dos vasos sanguíneos. Esse processo leva à formação da placa e causa aterosclerose⁸.

Considera-se que as lesões ateroscleróticas surgem do transporte e retenção do LDL plasmático, por meio da camada de células endoteliais para a matriz extracelular do espaço subendotelial. Uma vez na parede da artéria, o LDL é revisado quimicamente por oxidação e glicação não enzimática, sendo levemente oxidado e capaz de recrutar monócitos para a parede da artéria. Os monócitos, por sua vez, se transformam em macrófagos que aumentam a oxidação do LDL. Danos e reparos repetidos dentro de uma placa aterosclerótica geram uma capa fibrosa que protege o núcleo subjacente de lipídios, colágeno, cálcio e células inflamatórias, como os linfócitos T. A manutenção da placa fibrosa é crítica para inibir a ruptura da placa e, conseqüentemente, a trombose coronária^{9,10}.

O estresse oxidativo é um dos componentes patogênicos básicos da aterosclerose, pois a geração escalonada de espécies reativas de oxigênio (ERO) está intimamente relacionada à disfunção endotelial e à promoção da

resposta inflamatória vascular. Situações comuns, consideradas fatores de risco cardiovascular que predispõem à aterosclerose, como hipercolesterolemia, hipertensão, diabetes e tabagismo, estão associadas à geração acelerada de ERO. A aterosclerose também é reconhecida como um distúrbio inflamatório das artérias médias e grandes. As citocinas têm uma influência fundamental na patogênese dessa doença, pois estão incluídas em todos os estágios da aterosclerose. Fator de necrose tumoral- α (TNF- α), interleucina (IL)-1 e IL-6 são citocinas pró-aterogênicas geradas por macrófagos, linfócitos, células natural killer e células musculares lisas vasculares. TNF- α e IL-1 promovem a descrição de citocinas, moléculas de adesão, migração e mitogênese do músculo liso vascular e células endoteliais na parede vascular durante o procedimento aterosclerótico^{10,11}.

A abordagem e os objetivos terapêuticos da dislipidemia, portanto, dependem do risco de o paciente desenvolver DCV aterosclerótica, sendo os critérios ainda mais restritos para aqueles de alto risco. Visando diminuir o risco de DCV no futuro, os procedimentos de manejo da dislipidemia correspondem inicialmente dos valores de LDL, sendo a avaliação criteriosa um dos componentes fundamentais do tratamento¹².

2. Bases do metabolismo lipídico

Clinicamente, os dois lipídios plasmáticos mais relevantes são o colesterol e os triglicerídeos (TG). Os papéis fisiológicos do colesterol o tornam: constituinte da membrana celular; precursor da síntese de hormônios esteroides, ácidos biliares e oxisteróis; e modificador de moléculas de sinalização neuronal. Os TGs, por sua vez, são uma fonte de energia para o tecido muscular e adiposo. Colesterol e TGs circulam sequestrados dentro do núcleo hidrofóbico de partículas esféricas de lipoproteínas, protegidos do plasma aquoso por fosfolipídios de superfície e apolipoproteínas¹³. Espécies de lipoproteínas, como quilomícrons, lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL), lipoproteína de densidade intermediária (IDL), LDL e HDL são diferenciadas por características como função, tamanho, densidade, conteúdo lipídico relativo e apolipoproteínas. Estas últimas conferem estabilidade às partículas, podendo servir como ligantes para receptores e cofatores para processamento e transporte de moléculas^{13,14}.

O colesterol plasmático é derivado principalmente da síntese hepática, com apenas 15% a 20% provenientes da dieta. O colesterol dietético é absorvido pelos enterócitos na parte superior do intestino delgado pelo transportador Niemann-Pick C1-like 1 (NPC1L1)¹⁵. No fígado, o colesterol pode ser obtido do plasma pela captação de lipoproteínas ou sintetizado novamente em um processo de várias etapas, no qual a enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA redutase (HMGCR) é limitante. O colesterol livre é esterificado para trânsito em lipoproteínas na forma de éster de colesterol^{15,16}.

O plasma TG, por sua vez, tem origem tanto de fontes dietéticas quanto de síntese hepática. Nesse caso, os ácidos graxos dietéticos são absorvidos pelas proteínas de transporte de ácidos graxos enterocíticos e são sintetizados em TGs por um processo de várias etapas que inclui diacilglicerol O-aciltransferase¹⁷. O empacotamento de TG e éster de colesterol em lipoproteínas nascentes no intestino e fígado requer proteína de transferência de triglicerídeos microssomais¹⁸. No intestino, a proteína intracelular SAR1B GTPase codificada pelo gene SAR1B também é essencial para a montagem de quilomícrons¹⁹. Edição específica de tecido de APOB mRNA dá origem à apo B-48 intestinal e à apo B-100 hepática, que são exclusivas das partículas quilomícrons e VLDL, respectivamente^{18,19}.

Quilomícrons contêm aproximadamente 90% de TGs, com o restante lipídico correspondendo à colesterol livre dietético. Eles atravessam os linfáticos intestinais e entram na circulação pelo ducto torácico, sendo rapidamente eliminados da circulação via hidrólise mediada pela lipoproteína lipase (LPL), com os ácidos graxos liberados absorvidos pelos tecidos periféricos²⁰. A LPL intracelular é escolhida para a superfície endotelial pelo fator 1 de maturação da lipase e é amarrada pela proteína 1 de ligação a HDL ancorada a glicosilfosfatidilinositol (GPI). A atividade da LPL é aumentada por apo C-II e apo AV, e inibida por apo C-III (C3) e proteínas semelhantes à angiopoietina 3 e 4 (ANGPTL3 e ANGPTL4)²⁰⁻²². Os remanescentes de quilomícrons com depleção de TG são eliminados hepaticamente pela proteína tipo 1 relacionada ao receptor de LDL²³.

A principal lipoproteína sintetizada e secretada pelo fígado é a VLDL, que contém TG e éster de colesterol/colesterol em uma proporção de 3 a 4:1 juntamente com uma única molécula definidora de apo B-100. Os TGs dentro do VLDL circulante são hidrolisados pelo LPL, produzindo partículas remanescentes aterogênicas, como o IDL, que contém concentrações aproximadamente iguais de TG e éster de colesterol/colesterol²⁰. O enriquecimento adicional de colesterol ocorre depois que éster de colesterol de HDL é trocado por TG de lipoproteínas contendo apo B, um processo mediado pela proteína de transferência de éster de colesterol²⁴.

A depleção adicional de TG e o enriquecimento do éster de colesterol pela lipase hepática (HL) geram LDL, que é eliminado pelos receptores hepáticos de LDL (LDLRs), com auxílio da proteína adaptadora LDLR 1. Os LDLRs são continuamente reciclados até serem alvo de degradação pela pró-proteína convertase PCSK9, enquanto os ésteres de colesterol são decompostos em colesterol livre pela lipase ácida lisossômica²⁵.

O HDL medeia o transporte reverso do colesterol das células periféricas para o fígado. Contendo apo AI (A1), pobre em lipídios, o HDL pré-beta obtém colesterol de células periféricas via transportador de cassetes de ligação de ATP A1 e após processamento adicional por lecitina colesterol aciltransferase (LCAT) forma o HDL maduro. O HDL circulante é remodelado

por HL e pela troca de lipídios, sendo suas partículas endocitadas pelo receptor necrófago B1 (SR-B1) nos hepatócitos, com conteúdo de colesterol direcionado para secreção na bile^{25,26}.

3. Avaliação de lipídios

Um dos principais métodos de prevenção e tratamento da DCV aterosclerótica é a terapia hipolipemiante, sendo atualmente a medição dos níveis lipídicos séricos, a definição de metas lipídicas estratificadas de risco adequadas, a avaliação da resposta à terapia e a determinação do risco individual áreas em plena expansão, fato que exige entendimento das metas e métricas direcionadas pelas diretrizes internacionais^{27,28}.

O painel lipídico padrão pode ser determinado em uma simples coleta de sangue periférico. Comumente, os componentes mais medidos e utilizados clinicamente incluem colesterol total, triglicerídeos, colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) e lipoproteína de alta densidade (HDL-C). Embora não seja observado no painel lipídico padrão, o colesterol de lipoproteína muito baixa de densidade (VLDL-C) e a lipoproteína aterogênica também são relevantes²⁷. Embora o painel lipídico sem jejum seja apropriado para a maioria dos pacientes, existem duas exceções para esse caso: pacientes que consumiram uma refeição muito rica em gordura nas oito horas antes da coleta ou que estão sendo avaliados devido a um histórico familiar de DCV aterosclerótica prematura^{27,28}.

Atualmente, as diretrizes da American Heart Association (AHA)/American College of Cardiology (ACC) relacionam 11 fatores ao aumento do risco de DCV aterosclerótica, favorecendo o uso inicial de estatina, que correspondem a²⁷:

1. histórico familiar;
2. síndrome metabólica;
3. hipercolesterolemia primária;
4. condições inflamatórias crônicas;
5. doença renal crônica;
6. história de pré-eclâmpsia ou menopausa prematura;
7. grupos étnicos de alto risco;
8. elevação persistente de triglicerídeos (TGs) ≥ 175 mg/dL;
9. proteína C-reativa (PCR) de alta sensibilidade $\geq 2,0$ mg/L;
10. apolipoproteína B ≥ 130 mg/dL;
11. lipoproteína(A) ≥ 50 mg/dL ou índice tornozelo-branquial $< 0,9$.

No Brasil, a nova estratificação de risco DCV aterosclerótica, proposta pelo Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC-DA), está baseado em quatro níveis de risco de eventos cardiovasculares²⁹:

Risco muito alto – indivíduos que apresentam doença aterosclerótica significativa (coronária, cerebrovascular ou vascular periférica) com ou sem eventos clínicos;

Risco alto – pacientes em prevenção primária com escore de risco global (ERG) > 20% (homens) ou > 10% (mulheres) ou com condições agravantes de risco com base em dados clínicos ou de aterosclerose subclínica;

Risco intermediário – pacientes com ERG entre 5 e 20% (homens) e entre 5 e 10% (mulheres). Também são considerados como de risco intermediário os portadores de diabetes mellitus (DM) sem os critérios de doença aterosclerótica subclínica (DASC) ou a presença dos estratificadores de risco (ER);

Risco baixo – adultos com idade entre 30 e 74 anos, de ambos os sexos, e risco de eventos cardiovasculares em 10 anos, calculado pelo ERG, inferior a 5%.

4. Terapia hipolipemiante

O objetivo principal da terapia hipolipemiante é reduzir o LDL-C. As partículas de LDL compõem o produto final do metabolismo das lipoproteínas, devendo ser eliminadas por uma via endossomal pelos receptores de lipoproteínas hepáticas, como o receptor de LDL e a proteína 1 relacionada ao receptor de LDL. Os riscos cardiovasculares associados ao LDL-C elevado e os benefícios da redução do LDL-C bem abaixo dos 70 mg/dL são, muitas vezes, recomendados para pacientes de alto risco ou com histórico de eventos anteriores de DCV aterosclerótica^{30,31}.

As metas de redução de lipídios, no entanto, foram reconsideradas pelas diretrizes da European Society of Cardiology (ESC)/European Atherosclerosis Society (EAS), que atualmente recomendam um LDL-C < 55 mg/dL para indivíduos com risco muito alto na prevenção primária e secundária e uma meta de <40 mg/dL para pacientes com um segundo evento de DCV aterosclerótica registrado dois anos após o incidente^{28,32}. Mesmo diante dessas recomendações, o início do tratamento, a obtenção dos níveis-alvo de LDL-C e a manutenção das terapias hipolipemiantes ainda permanecem abaixo do ideal³³. Apesar dos avanços da indústria farmacêutica e das opções para redução de lipídios, a acessibilidade e a disponibilidade desses medicamentos diminuíram substancialmente nos últimos anos, dificultando a prevenção e o tratamento adequados³⁴.

5. Mudanças no estilo de vida

Normalmente, o tipo e a gravidade da dislipidemia determinam seu nível de intervenção. Dislipidemia menos grave exige restrição no consumo de gordura saturada e aumento da atividade aeróbica pode corrigir grande parte do perfil lipídico. Somente 15% a 20% do colesterol sérico é derivado de fontes dietéticas, tornando as mudanças na dieta, muitas vezes, insuficientes para a redução necessária do colesterol plasmático. A dieta saudável, no entanto, não deve ser desconsiderada, por ser um importante recurso no manejo farmacológico do LDL-C elevado, contribuindo com o uso de doses menores de medicamentos³⁵.

De forma geral, as intervenções dietéticas para dislipidemia incluem^{27,28}:

1. redução geral na ingestão e diminuição do tamanho das porções;
2. redistribuição das quantidades relativas de fontes de calorías;
3. adição de alimentos específicos que podem ter efeitos benéficos no perfil lipídico – como fibras solúveis e esteróis vegetais, capazes de reduzir o LDL-C em 6%-14%;
4. eliminação de componentes específicos que comprometem o perfil lipídico – a exemplo da ingestão de eliminar o álcool em pacientes com TG elevado.

Para hipercolesterolemia grave e hipertrigliceridemia (HTG), registradas em algumas condições monogênicas, são recomendadas restrições dietéticas mais severas. Indivíduos com HTG grave devem manter uma dieta com baixo teor de gordura (<30% da ingestão calórica diária total), enquanto a restrição de gordura potencialmente mais severa (<15% da ingestão calórica diária total) é indicada para pacientes com TG persistentemente > 10 mmol/ L (>885 mg/dL)^{35,36}.

As recomendações de intensidade do exercício regular dependem da saúde e condicionamento físico do paciente. Nesse caso, adultos e crianças sem restrições devem manter uma rotina 30 a 60 minutos de exercícios físico, com intensidade moderada a intensa, três a cinco dias por semana. O exercício não só contribui para o equilíbrio calórico neutro ou negativo, prevenindo o ganho de peso e combatendo a obesidade, como pode aumentar a sensibilidade à insulina, melhorando a lipólise e promovendo o catabolismo das lipoproteínas ricas em TG. O manejo de outros fatores de risco é outro aspecto importante para pacientes com dislipidemia, como cessação do tabagismo, controle da pressão arterial elevada e da glicemia^{27,28}.

6. Terapia farmacológica

A prioridade da terapia medicamentosa é reduzir o LDL-C, atingindo, com isso, os limiares ou as metas de tratamento recomendados pelas

diretrizes. O nível de risco do paciente mostra o melhor momento de iniciar e qual a intensidade do tratamento. Geralmente, os medicamentos podem ser introduzidos juntamente com a intervenção no estilo de vida em pacientes de alto risco. A resposta à terapia medicamentosa e possíveis efeitos adversos devem ser avaliados com a repetição do perfil lipídico cerca de seis a oito semanas após início do tratamento, com ajustes das doses, caso necessário. Quando a terapia medicamentosa é indicada reduzir o risco de DCV aterosclerótica, um redutor de LDL é quase sempre a primeira recomendação^{27,28}.

6.1 Estatinas

As estatinas são agentes orais que inibem a 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) redutase, depletando assim o colesterol intracelular e regulando positivamente o receptor de LDL, que por sua vez aumenta o catabolismo das partículas de LDL e reduz os níveis plasmáticos de C-LDL. Exercem um efeito menor na redução da secreção de lipoproteínas contendo apo B. Essa diminuição resultante nas partículas de LDL circulantes reduz em 30% a 50% a proporção de colesterol plasmático do LDL, dependendo do agente, dose, fatores farmacogenéticos e adesão, que por sua vez, reduz a exposição da parede arterial aos efeitos deletérios do LDL³⁷.

Em meta-análise definitiva de 27 estudos randomizados com estatinas, Fulcher et al³⁸ constataram que, para cada 1 mmol/L (38,7 mg/dL) de redução do LDL-C, houve uma redução de 9% na mortalidade por todas as causas e uma redução de 21% nos principais eventos de DCV aterosclerótica. Amplamente utilizadas, as estatinas são, na maioria das vezes, bem toleradas, raramente causando miopatia grave ou toxicidade hepática. Cerca de 10% dos pacientes relatam sintomas de mialgia. Altas doses de estatinas, por sua vez, geram um risco de desenvolver diabetes em indivíduos predispostos que provavelmente o desenvolveriam em qualquer evento^{37,39}.

6.1.1 Intolerância à estatina

A intolerância às estatinas pode ser um obstáculo importante no tratamento de controle lipídico. Os efeitos adversos causados pelas estatinas que podem levar à descontinuação são vários, podendo comprometer os sistemas musculoesquelético, gastrointestinal, neurocognitivo e nervoso. Os mais prevalentes são os sintomas musculares associados às estatinas (SMAS), manifestados sob a forma de dor muscular, rigidez, sensibilidade ou câibras e geralmente se apresentam sem elevações na creatina quinase (CK)^{40,41}.

A manifestação mais comum dos SMAS envolve grandes grupos musculares proximais, como coxas, nádegas, panturrilhas e músculos das costas, geralmente em um padrão simétrico. Esses sintomas geralmente ocorrem nas primeiras quatro a seis semanas após o início do tratamento, com a possibilidade de ocorrer vários anos depois. SMAS com elevações de CK $>10 \times$ LSN são registrados em 1 em 10.000 e rabdomiólise em 1 em 100.000 indivíduos por ano de tratamento com estatina^{37,40}.

6.1.2 Gestão de SMAS

Durante a consulta é importante conscientizar o paciente sobre a indicação do tratamento com estatina e o benefício esperado com a terapia continuada. Para pacientes com SMAS e CK $<5 \times$ LSN, recomenda-se o uso de estatina sem descontinuação, caso os sintomas sejam toleráveis. Se a descontinuação for favorável, os sintomas devem ser reavaliados após duas a quatro semanas. Nesse caso, se nenhuma melhora for observada, os sintomas provavelmente não estão relacionados à estatina e o tratamento pode ser reiniciado. Se os sintomas melhorarem, é possível reiniciar o uso da estatina original ou mudar de estatina, nas doses iniciais usuais^{42,43}.

Caso os sintomas fiquem recorrentes ou a CK for $> 5 \times$ LSN na avaliação inicial, as opções incluem nova administração da estatina original em uma dose mais baixa, tentativa de uma estatina de menor intensidade ou de uma estatina de alta intensidade com meia-vida mais longa, com dosagem alterada. Das estatinas disponíveis, a sinvastatina pode estar mais associada com SMAS e a fluvastatina menos. Os sintomas musculares parecem ser dependentes da dose, mas não relacionados ao grau de redução do LDL^{42,43}.

6.2 Inibidores de PCSK9

A PCSK9 é uma serina protease encontrada em muitos tecidos, expressa principalmente no fígado e tendo como alvo o receptor de LDL-R. Leva os receptores à degradação mediada por lisossomos, diminuindo sua reciclagem e a taxa de remoção do LDL-C circulante e causando um aumento na concentração de LDL-C no sangue. Por isso, dois anticorpos monoclonais inibidores de PCSK9i (alirocumabe e evolocumabe) foram desenvolvidos e aprovados pela Food and Drug Administration (FDA) em 2015, tornando-se uma opção terapêutica para pacientes com hipercolesterolemia familiar e em casos de intolerância à estatina. Segundo as diretrizes da AHA e da ESC, podem ser usados isoladamente ou em combinação com estatinas e ezetimiba para atingir os objetivos terapêuticos^{27,28}.

Estudo randomizado, duplo-cego e controlado, o ODYSSEY LONG TERM⁴⁴ avaliou o efeito de 78 semanas de terapia com alicumabe versus placebo em 2.341 pacientes com alto risco de DCV, que já estavam

recebendo a dose máxima tolerada de estatinas. Em comparação ao placebo, o alirocumabe gerou uma redução de 61,9% do LDL-C. Também foi registrada uma diminuição dos níveis de colesterol total (37,5%), colesterol não-HDL (52,3%), ApoB (54%), Lp(a) (25,6%) e triglicerídeos em jejum (17,3%), assim como níveis aumentados de ApoA1 (2,9%) e HDL-C (4,6%)^{44,45}. Em um estudo clínico, pacientes com risco de DCV moderado a alto com intolerância à estatina foram randomizados para tratamento com alirocumabe ou ezetimiba, resultando em uma redução média de 45,0% do LDL-C com alirocumabe e uma redução média de 14,6% do LDL-C com ezetimiba⁴⁶.

Avaliando 18.924 pacientes com síndrome coronariana aguda e um nível de LDL-C de 1,81 mmol/L (70 mg/dL), um nível de não-HDL-C de 2,58 mmol/L (100 mg/dL) ou um nível de ApoB de 1,56 mol/L (80 mg/dL), o ODYSSEY OUTCOMES⁴⁷, estudo randomizado, multicêntrico, duplo-cego, promoveu um tratamento com dose máxima tolerada de estatina. Como resultado, o alirocumabe reduziu o desfecho primário – composto de morte por doença arterial coronariana, infarto agudo do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral isquêmico fatal ou não fatal ou angina instável que requer hospitalização) e mortes por qualquer causa – em 15% dos participantes durante o período médio de acompanhamento de 2,8 anos.

O tratamento com evolocumabe foi foco do FOURIER⁴⁸, um estudo duplo-cego, randomizado, controlado por placebo, que analisou 27.564 pacientes com doença cardiovascular aterosclerótica estável e fatores de risco adicionais. O medicamento reduziu em 15% o desfecho primário – formado por morte cardiovascular, infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral, revascularização coronária ou internação hospitalar por angina instável. Também foi observada uma redução de 20% do desfecho secundário principal (morte cardiovascular, infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral) durante o período médio de acompanhamento de 2,2 anos.

A redução substancial na concentração de LDL-C promovida pela inibição de PCSK9 gerou preocupações relacionadas a sua segurança. Uma análise secundária do estudo FOURIER⁴⁹ observou uma forte relação entre o nível de LDL-C alcançado e os principais resultados cardiovasculares até níveis de LDL-C <0,2 mmol/L (7,7 mg/dL). Esses dados defendem uma redução mais agressiva do LDL-C em pacientes com DCV para níveis bem abaixo das recomendações atuais. Uma preocupação crescente após testes anteriores de PCSK9i foi a maior incidência de eventos neurocognitivos adversos no grupo de pacientes tratados com PCSK9i em comparação ao placebo^{44,45}.

Porém, tanto o FOURIER⁴⁸ quanto o ODYSSEY OUTCOMES⁴⁷ não identificaram uma diferença significativa na incidência de eventos neurocognitivos adversos entre pacientes tratados com PCSK9i versus

placebo. O EBBINGHAUS⁵⁰, estudo duplo-cego, randomizado e controlado por placebo, avaliou essa possibilidade, contanto, para isso, com a participação de um total de 1.204 pacientes do estudo FOURIER⁴⁸. Suas funções cognitivas foram analisadas prospectivamente com a realização de testes neuropsicológicos. Os resultados mostraram que não houve diferenças significativas na função cognitiva em uma média de 19 meses entre os pacientes que receberam evolocumabe ou placebo em adição à terapia com estatina. Nenhuma associação entre os níveis de LDL-C e alterações cognitivas foi registrada neste estudo. Os efeitos adversos do PCSK9i são geralmente leves e incluem infecções do trato respiratório superior, reações no local da injeção e nasofaringite⁵¹.

6.3 Ácido bempedóico (AB)

Expressa principalmente no fígado, a enzima acil-CoA sintetase 1 (ACSVL1) converte a pró-droga AB no metabólito ativo ETC-1002-CoA. Após ativação, o AB inibe o ATP citrato liase, resultando em uma redução nos níveis de acetil-CoA na via de síntese de colesterol, relacionados à HMG-CoA redutase, alvo molecular das estatinas. Isso gera uma diminuição na síntese de colesterol, levando a uma regulação positiva do LDL-R e uma conseqüente redução dos níveis de LDL-C. A ativação da proteína quinase ativada por AMP, por sua vez, promove a fosforilação inibitória da HMG-CoA redutase e acetil-CoA carboxilase, melhora a regulação da glicose e reduz a produção de quimiocinas pró-inflamatórias em macrófagos humanos^{52,53}. O músculo esquelético não pode ativar a pró-droga devido à ausência da enzima ACSVL1, resultando na redução dos efeitos musculares adversos, que muitas vezes complicam a terapia com estatinas⁵⁴.

O BA é uma nova molécula oral de uso diário, com meia-vida de 15 a 24 horas. O primeiro estudo de fase 2 contou com participação de 177 indivíduos, sendo 133 pacientes com hipercolesterolemia e triglicerídeos normais ou elevados avaliados com o objetivo de verificar a eficácia e segurança do AB na redução do LDL-C em comparação ao placebo. Após 12 semanas de tratamento os níveis de LDL-C foram significativamente reduzidos – em média 18, 25 e 27% em doses de 40, 80 e 120 mg, respectivamente – em comparação com uma média de 2% de participantes tratados com placebo. O AB também reduziu os biomarcadores aterogênicos ApoB, partículas colesterol não-HDL e LDL⁵².

Estudo multicêntrico de fase 3, o CLEAR Harmony⁵⁵ investigou 2.230 pacientes com DCV aterosclerótica e/ou hipercolesterolemia familiar heterozigótica (HFHe), LDL-C > 1,81 mmol/L (> 70 mg/dL), submetidos a um tratamento com uma dose máxima tolerada de estatina randomizada durante 52 semanas. Os participantes foram aleatoriamente designados para receber AB (180 mg) ou placebo. Uma avaliação após 12 semanas observou que o nível médio de LDL-C diminuiu 18,1% em relação ao placebo. Nenhuma

diferença significativa em relação aos eventos adversos foi encontrada entre os dois grupos. Porém, a AB levou a uma maior incidência de eventos adversos, resultando em descontinuação e gota.

O ensaio fase 3 CLEAR Wisdom⁵⁶ avaliou a redução dos níveis de LDL-C em pacientes com dose máxima tolerada de estatina, LDL-C > 70 mg/dL, DCV aterosclerótica e/ou HeFH. Os pacientes foram aleatoriamente designados para receber AB (180 mg) versus placebo, sendo registrada uma redução de 15,1% de LDL-C no grupo AB versus 2,4% no grupo placebo. O CLEAR Serenity⁵⁷, estudo randomizado de fase 3 de 24 semanas, contou com a participação de 345 pacientes com intolerância à estatina e diagnosticados hipercolesterolemia. O grupo foi aleatoriamente designado para receber AB ou um placebo. Na 12ª semana, o grupo que recebeu AB obteve uma redução significativa do LDL-C e uma menor incidência de mialgia em comparação ao placebo, sem alterações significativas no HDL-C e níveis de triglicérides.

Em todos os estudos CLEAR⁵⁵⁻⁵⁷, os eventos adversos mais frequentes associados à terapia com AB foram infecções do trato urinário (4,5%), redução do filtrado glomerular (0,7%), cefaleia (2,8%), hiperuricemia (2,1%) e gota (1,4%), sendo o medicamento também relacionado a um risco reduzido de aparecimento ou agravamento de diabetes mellitus.

6.4 Inclisiran

O uso de pequenos RNA interferentes (siRNA) é outra estratégia que visa reduzir a secreção de PCSK9. Os siRNAs bloqueiam a expressão de genes específicos com sequências de nucleotídeos complementares, silenciando seletivamente a tradução de seus mRNAs alvo complementares. O inclisiran é um siRNA sintético de ação prolongada, administrado via subcutânea, conjugado com carboidratos N-acetilgalactosamina. Liga-se aos receptores da asialoglicoproteína no fígado, resultando na sua captação e na supressão da produção hepática de PCSK9, elevando o LDL-R nas membranas dos hepatócitos e diminuindo os níveis circulantes de LDL-C⁵⁸.

As concentrações plasmáticas máximas de Inclisiran são alcançadas após 4 horas, com uma meia-vida plasmática de 5 a 10 horas, que não é influenciada pela insuficiência renal. Após uma única injeção, os efeitos da droga no LDL-C são revertidos a uma taxa de cerca de 2% ao mês⁵⁹. Os ensaios ORION foram realizados mundialmente, com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança do inclisiran em uma população específica, incluindo aqueles com DCV aterosclerótica e/ou hipercolesterolemia familiar estabelecidos e aqueles com alto risco de DCV aterosclerótica².

Ensaio clínico de fase 3, o estudo ORION-9⁶⁰ analisou 482 pacientes – 47% homens; idade mediana 56 anos; 3,95 mmol/L (153 mg/dL) média

basal de LDL-C – com HeFH, aleatoriamente designados para receber injeções de 300 mg de inclisiran sódico ou placebo no 1º dia, 3º mês, 9º mês e 15º mês. Após 17 meses, o nível de LDL-C aumentou 8,2% no grupo placebo, enquanto foi observada uma redução de 39,7% no grupo inclisiran. A variação percentual média de tempo no nível de LDL-C entre o 3º mês e o 18º mês aumentou 6,2% no grupo placebo e uma redução de 38,1% foi observada no grupo inclisiran. Houve reduções significativas nos níveis de LDL-C em todos os genótipos de HF, enquanto eventos adversos foram semelhantes nos dois grupos.

O estudo ORION-10⁶¹ avaliou pacientes com DCV aterosclerótica, enquanto o estudo ORION-11⁶² contou com a participação de pacientes submetidos à terapia com estatina, na dose máxima tolerada, com DCV aterosclerótica ou risco equivalente de DCV aterosclerótica, que apresentavam níveis elevados de LDL-C. Um total de 1.561 participantes com LDL-C na linha de base de 2,71 0,99 mmol/L (104,7 38,3 mg/L) e 1617 pacientes, com níveis de LDL-C na linha de base de 2,73 1,01 mmol/L (105,5 39,1 mg/dL) foram randomizados nos ensaios ORION-10 e 11, respectivamente. Aleatoriamente, 284 mg de inclisiran ou placebo injetáveis foram administrados no 1º dia, 3º mês e a cada 6 meses durante 18 meses. Após 17 meses de tratamento, o inclisiran reduziu os níveis de LDL-C em 52,3% e 49,9% nos ensaios ORION-10 e 11, respectivamente. Os eventos adversos foram semelhantes nos grupos de inclisiran e placebo em cada estudo, embora as reações no local da injeção tenham sido mais frequentes com inclisiran do que com placebo, sendo consideradas leves e sem nenhuma gravidade ou persistência².

6.5 Agonistas LXR

Os receptores X do fígado (LXRs) são fatores de transcrição que desempenham um papel fundamental na homeostase lipídica e no transporte reverso do colesterol (ReCT), um processo pelo qual o HDL transporta o excesso de colesterol das estruturas extra-hepáticas de volta ao fígado para metabolismo e excreção. LXRs incluem duas isoformas, LXR α – expresso no pulmão, intestino, fígado, rim, tecido adiposo e imunócitos – e LXR β – expresso de forma ubíqua. Ambos são receptores ativados por ligantes nucleares, sendo a ligação de oxisteróis e outros metabólitos do colesterol ao LXR capaz de promover uma mudança de conformação que causa liberação de correpressores, recrutamento de coativadores e transcrição de genes-alvo^{63,64}.

A ativação de LXR em macrófagos induz o efluxo de colesterol, regulando positivamente o cassete de ligação do ATP ABCA1 e ABCG1. Estudos demonstraram que ABCA1 promove o efluxo de colesterol por ligação à apolipoproteína A-I. Além de seu efeito no metabolismo lipídico, desempenha um importante papel anti-inflamatório. Os LXRs também

reduzem a absorção intestinal de colesterol e promovem a excreção intestinal, aumentando a expressão da apolipoproteína E e diminuindo a regulação de Niemann-Pick C1-like⁶⁵. A estimulação dos LXRs revelou-se como um potencial mecanismo de ação para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas. Apesar das propriedades antiateroscleróticas e anti-inflamatórias dos agonistas de LXR, o agonismo total de LXR natural ou sintético aumenta a lipogênese hepática, levando a hipertrigliceridemia e esteatose hepática⁶⁶.

6.6 Agonistas PPAR

Os receptores ativados por proliferadores de peroxissomos (PPARs) pertencem ao grupo dos receptores hormonais nucleares, formando um subgrupo de três fatores de transcrição ativados por ligantes. Os PPARs desempenham uma função relevante na homeostase lipídica, regulando muitos aspectos do metabolismo lipídico. São proteínas ativadas pelo ligante nuclear que, após a ativação, modulam a transcrição dos genes-alvo que controlam e regulam a homeostase, o metabolismo da glicose, triglicerídeos e lipoproteínas, a proliferação celular, a função do tecido vascular e a inflamação⁶⁷.

O NR1C1, NR1C2 e NR1C3 são os três isotipos de PPARs mais estudados e entre os agonistas do PPAR destacam-se os fibratos utilizados no tratamento da dislipidemia, capazes de reduzir, principalmente, os níveis plasmáticos de triglicerídeos, modular o HDL-C e o LDL-C e fornecer um efeito cardioprotetor de longo prazo. As tiazolidinedionas são usados para tratar diabetes mellitus, enquanto rosiglitazona e pioglitazona são sensibilizadores de insulina utilizados como agentes hipoglicemiantes orais. Os agonistas PPAR ainda não são utilizados na prática clínica, embora ensaios clínicos tenham relatado resultados promissores².

6.7 Inibidores de ANGPTL3

As proteínas semelhantes à angiopoietina (ANGPTLs) surgiram como importantes reguladores do metabolismo das lipoproteínas e novos alvos para modular os níveis lipídicos e o risco de DCV. Codificada pelo gene ANGPTL3, a proteína ANGPTL3 está localizada no cromossomo 1p31 em humano, composta por 460 aminoácidos e pertencente à família de proteínas semelhantes à angiopoietina, sendo secretada no fígado. Contém um domínio N-terminal de ligação à heparina que aumenta os níveis circulantes de TG, suprimindo reversivelmente o efeito catalítico da lipoproteína lipase (PPAR), um domínio espiralado e o fibrinogênio C-terminal, que pode se ligar ao receptor da integrina 3 e facilitar a progressão da angiogênese⁶⁸.

Uma região ligante entre os domínios N- e C-terminal funciona como um sítio de clivagem de furina, necessário para a ativação biológica do ANGPTL3. O ANGPTL3 é um regulador essencial dos níveis circulantes de TG por meio da inibição reversível da atividade catalítica da LPL, enzima responsável pela depuração das lipoproteínas ricas em triglicerídeos circulantes, quilomícrons e VLDL, levando à formação de remanescentes de quilomícrons e lipoproteínas de densidade intermediária. Além disso, ANGPTL3 inibe a associação de LPL com proteína 1 de ligação a HDL ancorada ao glicosilfosfatidilinositol, uma proteína expressa em células endoteliais capilares que desempenham um papel essencial na ligação de LPL ao lúmen capilar^{68,69}.

A inibição de ANGPTL3 levou a uma diminuição dos níveis plasmáticos de triglicerídeos, ApoB, LDL-C e HDL-C pela inibição da atividade da enzima lipase endotelial. Estudos *in vitro* e *in vivo* indicam que a perda de função e a inativação ou expressão diminuída de ANGPTL3 estão associadas a uma redução nos níveis plasmáticos de TGs, LDL-C, HDL-C e, consequentemente, ao risco de eventos CV. A inibição farmacológica de ANGPTL3, portanto, pode ser uma estratégia terapêutica promissora para diminuir os níveis lipídicos⁷⁰.

6.8 Mipomersen

Oligonucleotídeo antisense, o mipomersen é capaz de se ligar ao mRNA de ApoB-100 para impedir a tradução da proteína ApoB, a apolipoproteína primária associada ao LDL-C. Após injeção subcutânea, ele é transportado para o fígado, causando a degradação seletiva do mRNA da ApoB-100 e, consequentemente, a diminuição da produção de LDL, VLDL e Lp(a)⁷¹. Atualmente, o mipomersen é aprovado pela FDA, sendo uma opção adjuvante à terapia hipolipemiante para hipercolesterolemia familiar de pacientes em que o alvo do LDL-C não é atingido adequadamente⁷².

Em estudos de fase 3, pacientes com hipercolesterolemia moderada a grave, em terapia hipolipemiante máxima, foram randomizados para 200 mg de mipomersen por semana ou placebo. Após 26 semanas, os resultados mostraram reduções significativas nos níveis de LDL-C, ApoB, colesterol total e Lp(a). McGowan et al⁷³ identificaram uma redução significativa nos níveis de LDL-C e ApoB em pacientes com hipercolesterolemia grave em terapia hipolipemiante máxima, enquanto Stein et al⁷⁴ observaram uma diminuição importante nos níveis de LDL-C e apoB em pacientes com HFHe em terapia com estatinas máxima tolerada. Thomas et al⁷⁵, por sua vez, verificaram que pacientes sem hipercolesterolemia familiar, mas com alto risco de DCV, níveis de LDL-C 2,58 mmol/L (100 mg/dL), em terapia hipolipemiante tolerada ao máximo no primeiro estudo de fase 3, tiveram uma redução significativa no LDL-C e nos níveis de ApoB.

Nesses estudos, os principais efeitos colaterais foram reações no local da injeção, sintomas semelhantes aos da gripe, aumento das transaminases hepáticas e aumento da gordura hepática, sugerindo um possível efeito hepatotóxico^{73,74}. Devido ao risco de hepatotoxicidade, a FDA recomenda que os níveis basais de transaminases, bilirrubina total e fosfato alcalino sejam medidos e monitorados pelo menos uma vez por mês durante o primeiro ano e a cada 3 meses durante o segundo ano de tratamento. Também é necessária uma avaliação de risco e estratégia de mitigação para gerenciar efeitos colaterais graves. Caso os sintomas clínicos de lesão hepática forem acompanhados por um aumento nos níveis de transaminases superior a três vezes o limite superior do normal, o tratamento deve ser descontinuado. O mipomersen é contraindicado em pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave ou doença hepática ativa⁷¹.

6.9 Lomitapida

Pacientes hipercolesterolemia familiar homocigótica (HFHo) têm um risco elevado de DCV, devido aos níveis elevados de C-LDL. Agentes hipolipemiantes convencionais, muitas vezes, são insuficientes no manejo da doença, comprovando a necessidade de terapias potenciais capazes de reduzir o LDL-C. Novos medicamentos estão surgindo para o tratamento da HFHo, incluindo a lomitapida, um inibidor da proteína de transferência de triglicerídeos (MTP) microsossomal, aprovado, em 2012, em vários países⁷⁶.

A lomitapida atua por meio de um mecanismo independente do LDL-R, visando a etapa limitante da síntese de lipoproteínas. Especificamente, ela impede a transferência de lipídios, ligando-se diretamente ao MTP e bloqueando sua atividade no fígado e intestino, resultando na redução da produção de lipoproteínas, especialmente de lipoproteínas contendo Apo B. Com isso, os níveis de lipídios plasmáticos diminuem, incluindo os de LDL-C. Esse mecanismo de ação era um acúmulo de partículas de VLDL e LDL no fígado e níveis mais baixos de lipoproteína contendo ApoB no plasma. A lomitapida é administrada por via oral, sendo metabolizada pelo fígado pelo CYP3A4, do qual é um forte inibidor, aumentando assim a exposição das estatinas na coadministração^{76,77}.

Agindo por meio de uma via independente de LDL-R, a lomitapida gerou uma redução significativa dos níveis de LDL-C dependentes da dose, quando testada em pacientes com HFHo e baixa atividade residual de LDL-R durante ensaios de fase 2⁷⁸ e fase 3⁷⁹. De forma geral, esse inibidor de MTP pode reduzir os níveis de LDL-C em mais de > 50% dos pacientes com HFHo, alcançando alvos de LDL-C não registrados por outras terapias hipolipemiantes. Esses dados foram confirmados por um estudo de extensão de fase 3, de 246 semanas, mostrando que 74% dos pacientes atingiram as metas de LDL-C adicionadas à terapia hipolipemiante máxima tolerada. Além disso, foi destacado o uso potencial de lomitapida em pacientes não HFHo

com hipercolesterolemia que não atingem os níveis alvo de LDL-C, apesar do uso de doses máximas toleradas de outros agentes hipolipemiantes⁸⁰.

6. 10 Volanesorsen

Apolipoproteína C-III (ApoC-III) desempenha um papel importante na regulação dos níveis plasmáticos de triglicerídeos sendo, portanto, essencial para o metabolismo das lipoproteínas. É um componente do triglicerídeos ricos em lipoproteínas (TRL), sintetizado principalmente no fígado. É conhecido por inibir a hidrólise mediada por lipoproteína lipase (LPL) e prejudicar a absorção hepática mediada por receptor de remanescentes de TRL. Em concentrações mais elevadas, a ApoC-III está associada tanto ao comprometimento da lipólise quanto ao da depuração de TRL da corrente sanguínea, pois inibe a atividade da lipase hepática, enzima que atua na conversão de VLDL em lipoproteína de densidade intermediária (LDI) e LDL e no remodelamento de HDL. Isso leva ao acúmulo de VLDL aterogênico e remanescentes de quilomícrons⁸¹.

Estudo de fase 3 multicêntrico, duplo-cego, randomizado, controlado por placebo, o COMPASS⁸² buscou investigar a eficácia e segurança de volanesorsen em pacientes com hipertrigliceridemia grave multifatorial ou familiar síndrome de quilomiconemia (FCS), que tinha um IMC de 45 kg/m² ou menos e um TG plasmático em jejum de 5,65 mmol/L (500 mg/dL) ou mais. Os participantes, nesse caso, foram distribuídos aleatoriamente para tratamento subcutâneo uma vez por semana com 300 mg de volanesorsen ou placebo, durante 26 semanas. Os resultados mostraram que o volanesorsen reduziu as concentrações plasmáticas médias de TG após três meses em 71,2% versus 0,9% no grupo placebo. Os principais eventos adversos observados foram relacionados à tolerabilidade, incluindo reações no local da injeção. A doença do soro ocorreu em um paciente e a contagem de plaquetas diminuiu para menos de 50.000/L em um participante do grupo volanesorsen.

Digenio et al⁸³ observaram uma melhora na dislipidemia metabólica em pacientes com diabetes tipo 2, com uma forte relação entre a melhora da sensibilidade à insulina e a supressão de ApoC-III e TG no plasma. Em maio de 2019, a European Medicines Agency (EMA) concedeu autorização de comercialização para volanesorsen como adjuvante da dieta em pacientes adultos com resposta inadequada à dieta e terapia de redução de TG e com síndrome de quilomiconemia familiar geneticamente confirmada, que apresentam alto risco de pancreatite. Com isso, o inibidor ApoC-III inaugura uma nova era de agentes hipolipemiantes que visam controlar o TRL, podendo, como agentes não estatinas, reduzir a progressão e as consequências da aterosclerose²⁸.

Referências

1. World Health Organization (WHO). WHO reveals leading causes of death and disability worldwide: 2000-2019. Disponível em: <https://www.who.int/news/item/09-12-2020-who-reveals-leading-causes-of-death-and-disability-worldwide-2000-2019>.
2. Kosmas CE, Pantou D, Sourlas A, Papakonstantinou EJ, Uceta, RE, Guzman E. New and emerging lipid-modifying drugs to lower LDL cholesterol. *Drugs Context*. 2021;10:1–22.
3. Jeong J, Kim M. Awareness and related factors of dyslipidemia in menopausal women in Korea. *Healthcare*. 2022;10(1):112.
4. Tang N, Ma J, Tao R, Chen Z, Yang Y, et al. The effects of the interaction between BMI and dyslipidemia on hypertension in adults. *Scientific Reports*. 2022;12(1):927.
5. Han KT, Kim S. Lipid-lowering drug adherence and combination therapy effects on gastrointestinal cancer in patients with dyslipidemia without diabetes: a retrospective cohort study in South Korea. *BMC Cancer*. 2022;22(1):156.
6. Ouchi G, Komiya I, Taira S, Wakugami T, Ohya Y, et al. Triglyceride/ low-density-lipoprotein cholesterol ratio is the most valuable predictor for increased small, dense LDL in type 2 diabetes patients. *Lipids in Health and Disease*. 2022;21(1):4.
7. Abdissa D, Hirpa D. Dyslipidemia and its associated factors among adult diabetes outpatients in West Shewa zone public hospitals, Ethiopia. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2022;22(1):39.
8. Favero V, Cremaschi A, Parazzoli C, Falchetti A, Gaudio A, et al. Pathophysiology of mild hypercortisolism: from the bench to the bedside. *Int J Mol Sci*. 2022;23(2):673.
9. Pathak P, Kanshana JS, Kanuri B, Rebello SC, Aggarwal H, et al. Vasoreactivity of isolated aortic rings from dyslipidemic and insulin resistant inducible nitric oxide synthase knockout mice. *Eur J Pharmacol*. 2019;855:90–97.
10. Aggarwal H, Pathak P, Singh P, Gayen JR, Jagavelu K, et al. Systemic insulin resistance and metabolic perturbations in chow fed inducible nitric oxide synthase knockout male mice: partial reversal by nitrite supplementation. *Antioxidants*. 2020;9(8):736.

11. Gheibi S, Jeddi S, Carlström M, Gholami H, Ghasemi A. Effects of long-term nitrate supplementation on carbohydrate metabolism, lipid profiles, oxidative stress, and inflammation in male obese type 2 diabetic rats. *Nitric Oxide*. 2018;75:27–41.
12. Liu L, Zhao J, Zhang R, Wang X, Wang Y, et al. () Serum untargeted metabolomics delineates the metabolic status in different subtypes of non-alcoholic fatty liver disease. *J Pharm Biomed Anal*. 2021;200(5):114058.
13. Hegele RA. Plasma lipoproteins: genetic influences and clinical implications. *Nat Rev Genet*. 2009;10(2):109-121.
14. Rosenson RS, Brewer HB Jr, Chapman MJ, et al. HDL measures, particle heterogeneity, proposed nomenclature, and relation to atherosclerotic cardiovascular events. *Clin Chem*. 2011;57(3):392-410.
15. Altmann SW, Davis HR Jr, Zhu LJ, et al. Niemann-Pick C1 Like 1 protein is critical for intestinal cholesterol absorption. *Science*.2004;303(5661):1201-1204.
16. Howles PN. Cholesterol absorption and metabolism. *Methods Mol Biol*. 2016;1438:177-197.
17. Alves-Bezerra M, Cohen DE. Triglyceride metabolism in the liver. *Compr Physiol*. 2017;8(1):1-8.
18. Hussain MM. Intestinal lipid absorption and lipoprotein formation. *Curr Opin Lipidol*. 2014;25(3):200-206.
19. Levy E, Poinot P, Spahis S. Chylomicron retention disease: genetics, biochemistry, and clinical spectrum. *Curr Opin Lipidol*. 2019;30(2):134-139.
20. Brahm AJ, Hegele RA. Chylomicronaemia—current diagnosis and future therapies. *Nat Rev Endocrinol*. 2015;11(6):352-362.
21. Young SG, Fong LG, Beigneux AP, et al. GPIHBP1 and lipoprotein lipase, partners in plasma triglyceride metabolism. *Cell Metab*. 2019;30(1):51-65.
22. Wolska A, Dunbar RL, Freeman LA, et al. Apolipoprotein C-II: new findings related to genetics, biochemistry, and role in triglyceride metabolism. *Atherosclerosis*. 2017;267:49-60.
23. Au DT, Strickland DK, Muratoglu SC. The LDL receptor-related protein 1: at the crossroads of lipoprotein metabolism and insulin signaling. *J Diabetes Res*. 2017;2017:8356537.

24. Tosheska Trajkovska K, Topuzovska S. High-density lipoprotein metabolism and reverse cholesterol transport: strategies for raising HDL cholesterol. *Anatol J Cardiol*. 2017;18(2):149-154.
25. Zhang H. Lysosomal acid lipase and lipid metabolism: new mechanisms, new questions, and new therapies. *Curr Opin Lipidol*. 2018;29:218-223.
26. Shen WJ, Azhar S, Kraemer FB. SR-B1: a unique multifunctional receptor for cholesterol influx and efflux. *Annu Rev Physiol*. 2018;80:95-116.
27. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ ACC/ AACVPR/ AAPA/ ABC/ ACPM/ ADA/ AGS/ APhA/ ASPC/ NLA/ PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;139:e1082–1143.
28. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2020;41:111–188.
29. Précoma DB, de Oliveira GMM, Simão AF, Dutra OP, Coelho OR. Atualização da Diretriz de Prevenção Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia – 2019. *Arq Bras Cardiol*. 2019; 113(4):787-891.
30. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2017;38:2459–2472.
31. 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 metaanalysis. *JAMA*. 2016;316:1289–1297.
32. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: the Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2020;41:407–477.
33. Berger JS, Ladapo JA. Underuse of prevention and lifestyle counseling in patients with peripheral artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:2293–2300.

34. Navar AM, Taylor B, Mulder H, et al. Association of prior authorization and out-of-pocket costs with patient access to pcsk9 inhibitor therapy. *JAMA Cardiology*. 2017;2:1217–1225.
35. Wang N, Fulcher J, Abeysuriya N, et al. Intensive LDL cholesterol-lowering treatment beyond current recommendations for the prevention of major vascular events: a systematic review and meta-analysis of randomised trials including 327037 participants. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8:36–49.
36. Dron JS, Hegele RA. Genetics of hypertriglyceridemia. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:455.
37. Hirota T, Fujita Y, Ieiri I. An updated review of pharmacokinetic drug interactions and pharmacogenetics of statins. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2020;16(9):809–822.
38. Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of LDL lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174 000 participants in 27 randomised trials. *Lancet*. 2015;385(9976):1397–1405.
39. Mach F, Ray KK, Wiklund O, et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Adverse effects of statin therapy: perception vs. the evidence—focus on glucose homeostasis, cognitive, renal and hepatic function, haemorrhagic stroke and cataract. *Eur Heart J*. 2018;39(27):2526–2539.
40. Toth PP, Patti AM, Giglio RV, et al. Management of statin intolerance in 2018: still more questions than answers. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2018;18(3):157–173.
41. Joy TR, Monjed A, Zou GY, Hegele RA, McDonald CG, Mahon JL. N-of-1 (single-patient) trials for statin-related myalgia. *Ann Intern Med*. 2014;160(5):301–310.
42. Bruckert E, Hayem G, Dejager S, Yau C, Bégaud B. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients—the PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2005;19(6):403–414.
43. Harper CR, Jacobson TA. The broad spectrum of statin myopathy: from myalgia to rhabdomyolysis. *Curr Opin Lipidol*. 2007;18(4):401–408.
44. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ, Blom DJ, Robinson J., et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2015;372:1500–1509.

45. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Avena M, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2015;372:1489–1499.
46. Moriarty PM, Thompson PD, Cannon CP, Guyton JR, Bergeron J, et al. Efficacy and safety of alirocumab vs ezetimibe in statin-intolerant patients, with a statin rechallenge arm: The ODYSSEY ALTERNATIVE randomized trial. *J Clin Lipidol*. 2015;9:758–769.
47. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2018;379:2097–2107.
48. Hadjiphilippou S, Ray KK. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *J R Coll Physicians Edinb*. 2017;47:153–155.
49. Giugliano RP, Pedersen TR, Park JG, De Ferrari GM, Gaciong ZA, Ceska R, et al. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the pcsk9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial. *Lancet Lond Engl*. 2017;390:1962–1971.
50. Giugliano RP, Sabatine MS, Ott BR. Cognitive function in a randomized trial of evolocumab. *N Engl J Med*. 2017;377:1997.
51. Kosmas CE, Skavdis A, Sourlas A, Papakonstantinou EJ, Peña Genao E, Echavarria Uceta R, et al. Safety and tolerability of PCSK9 inhibitors: current insights. *Clin Pharmacol Adv Appl*. 2020; 12:191–202.
52. Bilen O, Ballantyne CM. Bempedoic acid (ETC-1002): An investigational inhibitor of ATP citrate lyase. *Curr Atheroscler Rep*. 2016;18:61.
53. Filippov S, Pinkosky SL, Lister RJ, Pawloski C, Hanselman JC, Cramer CT, et al. ETC-1002 regulates immune response, leukocyte homing, and adipose tissue inflammation via LKB1-dependent activation of macrophage AMPK. *J Lipid Res*. 2013;54:2095–2108.
54. Sirtori CR, Yamashita S, Greco MF, Corsini A, Watts GF, Ruscica M. Recent advances in synthetic pharmacotherapies for dyslipidaemias. *Eur J Prev Cardiol*. 2020;27:1576–1596.
55. Ray KK, Bays HE, Catapano AL, Lalwani ND, Bloedon LT, Sterling LR, et al. CLEAR Harmony Trial. Safety and efficacy of bempedoic acid to reduce LDL cholesterol. *N Engl J Med*. 2019;380:1022–1032.
56. Goldberg AC, Leiter LA, Stroes ESG, Baum SJ, Hanselman JC, Bloedon LT, et al. Effect of bempedoic acid vs placebo added to maximally tolerated

statins on low-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk for cardiovascular disease: The CLEAR Wisdom randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;322:1780–1788.

57. Jia X, Virani SS. CLEAR Serenity trial: more clarity for the future of bempedoic acid in patients unable to take statins? *J Am Heart Assoc*. 2019;8:E012352.

58. Ray KK, Wright RS, Kallend D, Koenig W, Leiter LA, Raal FJ, et al. Two phase 3 trials of inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med*. 2020;382:1507–1519.

59. Wright RS, Collins MG, Stoekenbroek RM, Robson R, Wijngaard PLJ, Landmesser U, et al. Effects of renal impairment on the pharmacokinetics, efficacy, and safety of inclisiran: an analysis of the ORION-7 and ORION-1 studies. *Mayo Clin Proc*. 2020;95:77–89.

60. Landmesser U, Haghikia A, Leiter LA, Wright RS, Kallend D, Wijngaard P., et al. Effect of inclisiran, the small-interfering RNA against proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, on platelets, immune cells, and immunological biomarkers: A pre-specified analysis from ORION-1. *Cardiovasc Res*. 2021;117:284–291.

61. Dyrbus K, Gasior M, Penson P, Ray KK, Banach M. Inclisiran-new hope in the management of lipid disorders? *J Clin Lipidol*. 2020;14:16–27.

62. German CA, Shapiro MD. Small interfering RNA therapeutic inclisiran: a new approach to targeting PCSK9. *Biodrugs Clin Immunother Biopharm Gene Ther*. 2020;34:1–9.

63. Auboeuf D, Rieusset J, Fajas L, Vallier P, Frering V, Riou JP, et al. Tissue distribution and quantification of the expression of mRNAs of peroxisome proliferator-activated receptors and liver x receptor-alpha in humans: no alteration in adipose tissue of obese and NIDDM patients. *Diabetes*. 1997;46:1319–1327.

64. Heine G, Dahten A, Hilt K, Ernst D, Milovanovic M, Hartmann B, et al. Liver X receptors control IgE expression in B cells. *J Immunol Baltim Md*. 2009;182:5276–5282.

65. Zhang S, Li L, Wang J, Zhang T, Ye T, Wang S, et al. Recent advances in the regulation of ABCA1 and ABCG1 by lncRNAs. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem*. 2021;516:100–110.

66. Baranowski M. Biological Role of Liver X Receptors. *J Physiol Pharmacol Off J Pol Physiol. Soc*. 2008;59:31–55.

67. Han L, Shen WJ, Bittner S, Kraemer FB, Azhar S. PPARs: regulators of metabolism and as therapeutic targets in cardiovascular disease. Part II: PPAR- α and PPAR- γ . *Future Cardiol.* 2017;13:279–296.
68. Kersten S. Angiotensin-like 3 in lipoprotein metabolism. *Nat Rev Endocrinol.* 2017;13:731–739.
69. Lu X. Structure and function of angiotensin-like protein 3 (ANGPTL3) in atherosclerosis. *Curr Med Chem.* 2020;27:5159–5174.
70. Dewey FE, Gusarova V, Dunbar RL, O’dushlaine C, Schurmann C, Gottesman O, et al. Genetic and pharmacologic inactivation of ANGPTL3 and cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2017;377: 211–221.
71. Agarwala A, Jones P, Nambi V. The Role of antisense oligonucleotide therapy in patients with familial hypercholesterolemia: risks, benefits, and management recommendations. *Curr Atheroscler Rep.* 2015;17:467.
72. Ricotta DN, Frishman W. Mipomersen: a safe and effective antisense therapy adjunct to statins in patients with hypercholesterolemia. *Cardiol Rev.* 2012;20:90–95.
73. McGowan MP, Tardif JC, Ceska R, Burgess LJ, Soran H, Gouni-Berthold I, et al. Randomized, placebo-controlled trial of mipomersen in patients with severe hypercholesterolemia receiving maximally tolerated lipid-lowering therapy. *PLoS ONE.* 2012;7:e49006.
74. Stein EA, Dufour R, Gagne C, Gaudet D, East C, Donovan JM, et al. Apolipoprotein B synthesis inhibition with mipomersen in heterozygous familial hypercholesterolemia: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial to assess efficacy and safety as add-on therapy in patients with coronary artery disease. *Circulation.* 2012;126:2283–2292.
75. Thomas GS, Cromwell WC, Ali S, Chin W, Flaim JD, Davidson M. Mipomersen, an apolipoprotein b synthesis inhibitor, reduces atherogenic lipoproteins in patients with severe hypercholesterolemia at high cardiovascular risk: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:2178–2184.
76. Khoury E, Brisson D, Roy N, Tremblay G, Gaudet D. Review of the long-term safety of lomitapide: a microsomal triglycerides transfer protein inhibitor for treating homozygous familial hypercholesterolemia. *Expert Opin Drug Saf.* 2019;18:403–414.

77. Stefanutti, C. Lomitapide-A microsomal triglyceride transfer protein inhibitor for homozygous familial hypercholesterolemia. *Curr Atheroscler Rep.* 2020;22:38.
78. Cuchel M, Bloedon LT, Szapary PO, Kolansky DM, Wolfe ML, Sarkis A, et al. Inhibition of microsomal triglyceride transfer protein in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 2007;356:148–156.
79. Cuchel M, Meagher EA, Du Toit Theron H, Blom DJ, Marais AD, Hegele RA, et al. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a single-arm, open-label, phase 3 study. *Lancet Lond Engl.* 2013;381;40–46.
80. Stefanutti C, Blom DJ, Aversa MR, Meagher EA, Theron HD, Marais AD, et al. The lipid-lowering effects of lomitapide are unaffected by adjunctive apheresis in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia—a post-hoc analysis of a phase 3, single-arm, open-label trial. *Atherosclerosis.* 2015;240:408–414.
81. Gaudet D, Alexander VJ, Baker BF, Brisson D, Tremblay K, Singleton W, et al. Antisense inhibition of apolipoprotein c-iii in patients with hypertriglyceridemia. *N Engl J Med.* 2015;373:438–447.
82. Gouni-Berthold I, Alexander VJ, Yang Q, Hurh E, Steinhagen-Thiessen E, Moriarty PM, et al. Efficacy and safety of volanesorsen in patients with multifactorial chylomicronaemia (COMPASS): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9:264–275.
83. Digenio A, Dunbar RL, Alexander VJ, Hompesch M, Morrow L, Lee RG, et al. Antisense-mediated lowering of plasma apolipoprotein c-iii by volanesorsen improves dyslipidemia and insulin sensitivity in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2016;39:1408–1415.

Rachel Vianna O'Neill de Souza
Rene Martins Caldeira
Rhuam Carlos Rocha Castello
Thaís Freitas da Cruz Lobo

Resumo Arritmias cardíacas são alterações que ocorrem no ritmo normal do coração. Elas podem ser benignas ou graves, acometendo indivíduos de todas as idades. Várias causas são atribuídas aos episódios arrítmicos, incluindo doenças cardíacas, problemas metabólicos, estresse e uso de drogas. Seus sintomas podem variar, mas os mais comuns incluem palpitações, tonturas, desmaios, falta de ar e dor no peito. O tratamento para arritmias pode incluir medicação, mudanças no estilo de vida e procedimentos médicos, como cardioversão elétrica, ablação por cateter, marca-passo e desfibrilador cardioversor implantável. O tratamento escolhido dependerá do tipo e da gravidade da arritmia, da idade e do estado de saúde geral da pessoa, sendo, nesse caso, o conhecimento seus diferentes tipos e das principais descobertas relacionadas ao seu diagnóstico e tratamento relevantes para a prevenção de quadros mais graves.

Palavras-chave: Arritmias cardíacas. Taquicardia. Doenças Cardiovasculares. Frequência cardíaca. Fibrilação atrial.

1. Introdução

As arritmias cardíacas são distúrbios do ritmo cardíaco, causados por irregularidades ou frequências anormais, que se manifestam de forma rápida (taquicardia) ou lenta (bradicardia). Caracteristicamente, esses distúrbios estão relacionados à geração de impulsos, condução de impulsos ou a combinação dos dois, podendo ser fatal devido a uma redução no débito cardíaco e no fluxo sanguíneo do miocárdico ou da precipitação de uma arritmia mais grave¹.

O ritmo normal de um coração adulto em repouso é iniciado por impulsos gerados a partir do nó sinoatrial, com uma frequência variando entre 60 a 100 batimentos por minuto (bpm). Durante o sono, essa frequência pode diminuir para 30 a 50 bpm, com episódios de pausas sinusais de até três segundos. Bloqueio sinoatrial, ritmos juncionais, bloqueio nodal atrioventricular de primeiro e segundo graus ocorrendo com frequência

suficiente devem ser considerados variantes normais^{1,2}. Os impulsos gerados a partir do nó sinoatrial se espalham por vias de condução atrial internodais especializadas para o nó atrioventricular, onde são retardados antes de serem finalmente distribuídos para o miocárdio ventricular por meio do sistema His-Purkinje³.

Em casos de anormalidade, os pacientes sentem as palpitações com mais frequência, ou têm consciência de que seus corações estão batendo rápida ou lentamente. Outros sintomas relacionados à arritmia incluem fraqueza, falta de ar, tontura, desmaio e, ocasionalmente, dor no peito. Esses sintomas tendem a ser mais graves quando a frequência é mais rápida, a função ventricular é pior ou a arritmia está associada a anormalidades do tônus autonômico. Porém, muitos pacientes acometidos não relatam sintomas, fazendo com que a condição seja descoberta somente durante o exame de rotina^{1,4}.

Uma taquiarritmia suficientemente rápida e duradoura pode resultar em cardiomiopatia e insuficiência cardíaca congestiva. Nesses casos, o tratamento muitas vezes pode devolver a função normal dos ventrículos. Embora certos sinais físicos presentes durante as arritmias cardíacas possam ajudar o médico a fazer um diagnóstico correto, a eletrocardiografia é o método padrão usado para reconhecê-las. Uma gravação eletrocardiográfica prolongada, mais conhecida como Holter, ou um registro de eventos em que os paciente o ativam ao detectar uma anormalidade, pode ajudar a confirmar o diagnóstico quando a arritmia ocorre esporadicamente, como normalmente costuma acontecer^{3,4}. Compreender os diferentes tipos de arritmia e as principais descobertas relacionadas ao seu diagnóstico e tratamento são de extrema importância para prevenir quadros cardiovasculares mais graves.

2. Diagnóstico de arritmia

A avaliação de uma arritmia visa determinar o local do distúrbio de condução, os ritmos atriais e ventriculares presentes e a relação entre os impulsos atriais e ventriculares. O uso de derivações padrão de eletrocardiograma (ECG) permite verificar melhor o ritmo cardíaco a partir das derivações II ou V1, que fornecem as amplitudes máximas das ondas P e QRS e facilitam a determinação da relação supraventricular e impulso ventricular⁴. Em circunstâncias incomuns, um traço de até 60 segundos pode ser necessário. Embora as derivações II e V1 não sejam ideais para o reconhecimento de isquemia miocárdica, a V5 é considerada, uma vez que mostra cerca de 90% das alterações do segmento ST devido à isquemia anterior, inferior ou posterior⁵.

Uma alteração das derivações II e V5 – onde o eletrodo do braço direito é montado no manúbrio do esterno, o eletrodo do braço esquerdo no xifistosterno e o eletrodo da perna esquerda é colocado na posição V5 – facilita o diagnóstico de alterações rítmicas e isquêmicas. Usando esta derivação, a configuração da derivação I resulta na amplitude máxima da

onda P e a configuração da derivação II oferece detecção isquêmica ideal, com as vantagens adicionais de reduzir a interferência e o artefato elétrico⁶. Para obter o traço de ritmo do ECG, o paciente deve estar em um ambiente confortável para reduzir a possibilidade de tremor. A gravação não deve ser realizada com o corpo em movimento, pois a mobilidade muscular ou dos membros pode simular taquicardia ventricular⁷.

3. Descrição de arritmia

As arritmias podem ser descritas com base nas seguintes características⁴:

1. Frequência – taquicardia ou bradicardia;
 - a) taquicardia – definida como três ou mais impulsos consecutivos do mesmo marca-passo a uma frequência superior a 100 bpm em adultos, ou seja, > 8 anos de idade;
 - b) bradicardia – definida como três ou mais impulsos consecutivos do mesmo marca-passo em uma frequência inferior a 60 bpm.
2. Ritmo – regular ou irregular;
3. Origem do impulso – supraventricular, ventricular ou marca-passo artificial;
4. Condução do impulso – atrioventricular, ventrículo-atrial ou bloqueio;
5. Frequência ventricular;
6. Fenômenos especiais – como, por exemplo, pré- excitação.

4. Manejo da arritmia

Geralmente, o manejo de uma arritmia se concentra em⁸:

- a) corrigir as causas precipitantes – como, por exemplo, hipocalcemia, hipomagnesemia, hipercapnia, hipocapnia, hipóxia, alcalose metabólica, envenenamento por drogas ou toxicidade;
- b) restaurar o ritmo sinusal ou fornecer uma terapia supraventricular ritmo com uma frequência ventricular aceitável;
- c) prevenir uma recaída.

Para o manejo específico da arritmia é verificar se trata-se de um impulso ectópico, uma arritmia sustentada ou um fenômeno especial. As ectópicas ventriculares têm pouco significado clínico em indivíduos normais, assumindo importância quando associadas a evidências clínicas de doença cardíaca, a um indicador de doença cardíaca e não a um distúrbio que precisa ser tratado, pois o tratamento para suprimi-las pode estar relacionado a um aumento em vez de uma diminuição na mortalidade^{9,10}.

4.1 Impulsos ectópicos

Um impulso ectópico é aquele que surge de qualquer local que não seja o nó sinoatrial (SA), enquanto o impulso de escape surge de um marca-passo diferente do marca-passo subjacente, devido a um atraso na chegada

do impulso esperado do ritmo predominante. Uma extra-sístole é um impulso prematuro – ou seja, surge mais cedo do que se poderia prever ao observar o ritmo predominante – e, geralmente, mantém uma relação fixa e provavelmente causal com a ativação anterior da mesma câmara cardíaca⁹.

Os batimentos ectópicos ventriculares são caracterizados por um complexo QRS largo, não precedido por uma onda P. Frequentemente, apresentam uma relação relativamente fixa com o complexo sinusal anterior. Caso não exista acoplamento fixo, mas os intervalos entre os batimentos ectópicos ventriculares sejam regulares, o batimento ectópico tem um bloqueio de entrada e a parassístole ventricular está presente. Um aumento nos ectópicos atriais e ventriculares pode estar associado a:

- condições fisiológicas – como, por exemplo, frio, emoção, fadiga, gravidez;
- drogas – incluindo álcool, chá, café, tabaco, aminofilina, tricíclicos, digoxina, quinidina, simpatomiméticos;
- doenças – doença isquêmica do coração, cardiomiopatias, embolia pulmonar, doença sistêmica, febre, cólica renal, hipocalcemia, doença do trato biliar, entre outras.

4.2 Ritmos sinusais

O ritmo normal do coração se origina no nó sinusal, um conjunto de células encontrada na junção do átrio direito e da veia cava superior, compartilhada com poucos tecidos cardíacos. Suas células automáticas sofrem influência autonômica do sistema nervoso parassimpático, que regula as frequências cardíacas durante a maioria das atividades normais e em repouso, e pela estimulação simpática, que aumenta a frequência cardíaca durante o exercício. A ativação atrial, que produz ondas P no ECG durante o ritmo sinusal normal, passa do nó sinusal para o nó atrioventricular e do átrio direito para o esquerdo. Esse processo produz um eixo das ondas P no plano frontal que varia aproximadamente de 0 a 1758^{5,6}.

Após a ativação atrial, a atividade elétrica atravessa o nó atrioventricular e despolariza os ventrículos, produzindo o complexo QRS no ECG. Durante décadas, o ritmo sinusal em adultos foi definido como presente quando a frequência cardíaca era de 60 a 100 bpm. Diretrizes internacionais, no entanto, sugerem que a frequência mais baixa deve ser de 50 bpm, uma frequência frequentemente encontrada em atletas normais, cujo tônus parassimpático em repouso é maior do que na maioria das pessoas. A taquicardia sinusal é diagnosticada quando a frequência excede 100 bpm e a bradicardia sinusal quando a frequência é inferior a 60 ou 50 bpm^{4,5}.

Nas crianças, o ritmo sinusal normal é mais rápido do que nos adultos. Ele também tende a ser ligeiramente irregular. A inspiração aumenta brevemente a frequência e a expiração a diminui. O nome arritmia sinusal é dado ao ritmo cardíaco quando a variação é particularmente acentuada. A

arritmia sinusal é mais observada em indivíduos jovens com corações normais. Em alguns pacientes, mais mulheres do que homens, o marca-passo sinusal pode descarregar continuamente mais rápido do que o normal na ausência de qualquer doença cardíaca estrutural, outra arritmia atrial ou doenças como tireotoxicose. Caso essa condição cause sintomas, o diagnóstico de taquicardia sinusal inapropriada pode ser atribuído. Os pacientes que precisam de tratamento podem receber betabloqueadores ou medicamentos bloqueadores de cálcio para diminuir a frequência cardíaca. Raramente, o tratamento ablativo ou cirúrgico é aplicado⁴⁻⁷.

4.3 Batimentos prematuros

Os batimentos prematuros, que podem se originar nos átrios ou nos ventrículos, são o tipo de arritmia cardíaca mais comum. Eles ocorrem em indivíduos com corações normais e em pacientes com doença cardíaca de menor ou maior gravidade. As palpitações são os principais sintomas produzidos pelos batimentos prematuros, seja qual for a sua origem. A sensação é produzida pela contração precoce dos ventrículos seguida, após uma pausa, por uma contração mais forte que o normal. O nome bigeminismo é aplicado aos batimentos prematuros, que se alternam com batimentos sinusais; trigeminismo, quando um ou dois dos três batimentos são prematuros; e quadrigeminismo, quando um dos quatro batimentos é prematuro. Batimentos prematuros em pacientes com corações normais não requerem tratamento^{1,2}.

4.3.1 Batimentos atriais prematuros

Os batimentos atriais prematuros são produzidos por anormalidades da atividade elétrica atrial, que descarregam os átrios precocemente em competição com a função normal do nó sinusal. A forma das ondas P dos batimentos atriais prematuros são anormais, refletindo sua origem em locais diferentes do nó sinusal. Batimentos atriais prematuros podem indicar a presença de patologia atrial, que pode produzir arritmias atriais sustentadas, como fibrilação atrial ou flutter atrial. A maioria dos pacientes com batimentos atriais prematuros não requer tratamento específico para arritmia^{1,11}.

4.3.2 Batimentos ventriculares prematuros

Os batimentos ventriculares prematuros são reconhecidos pela presença no eletrocardiograma de complexos QRS precoces, com formas anormais indicando sua origem nos ventrículos. Quando presentes em indivíduos normais raramente são complexos, característica definida por serem repetitivos, bigeminados, frequentes ou multiformes. Batimentos ventriculares prematuros ocorrem em todos os pacientes durante o infarto do miocárdio e mais frequentemente naqueles que sofreram grandes danos no miocárdio. A trombólise bem-sucedida geralmente está associada a batimentos simples e complexos adicionais logo após a terapia^{1,4}.

Muitos pacientes apresentam batimentos prematuros após a recuperação do IM. Pacientes com angina pectoris têm mais batimentos ventriculares prematuros do que aqueles sem a condição. Batimentos simples e complexos frequentemente se desenvolvem durante episódios de vasoespasm coronário. A maioria dos pacientes com prolapso da válvula mitral não apresenta mais batimentos ventriculares prematuros do que os sem lesão. Outras condições que estimulam os batimentos ventriculares prematuros são: cardiomiopatia, hipertensão, doença pulmonar, doença cardíaca congênita, cirurgia cardíaca, distúrbios metabólicos, álcool e determinadas drogas^{4,11}.

As palpitações são o principal sintoma produzido pelos batimentos ventriculares prematuros, e, geralmente, o paciente está ciente da condição, assim como do forte batimento sinusal posterior. Os principais achados físicos incluem o batimento prematuro do pulso, a anormalidade do ritmo cardíaco, formas anormais de ondas nas veias do pescoço e variações nos sons cardíacos. No ECG, a forma dos complexos QRS dos batimentos ventriculares prematuros é anormal. Sua duração é prolongada e sua amplitude é maior do que a normal. A monitorização eletrocardiográfica ambulatorial define melhor a frequência dos batimentos prematuros. O exercício também pode expor batimentos prematuros^{1,11}.

O estudo eletrofisiológico clínico pode identificar batimentos ventriculares prematuros quando o diagnóstico é confundido com condução aberrante de batimentos supraventriculares. Poucos pacientes com batimentos ventriculares prematuros requerem terapia específica. Embora muitas drogas antiarrítmicas sejam eficazes, elas podem reduzir a função ventricular e colocar em risco a vida do paciente devido ao seu efeito pró-arrítmico. Os medicamentos betabloqueadores podem ser úteis para alguns pacientes com sintomas intoleráveis. A terapia antiarrítmica não prolonga a sobrevida em pacientes com batimentos ventriculares prematuros e IM, podendo aumentar a mortalidade^{4,8}.

A cirurgia de revascularização do miocárdio não reduz a incidência de batimentos ventriculares prematuros. O local de origem dos batimentos ventriculares prematuros pode ser submetido a ablação. O prognóstico é pior para pacientes com doença coronariana estabelecida e batimentos ventriculares prematuros do que para aqueles sem arritmia. Quando batimentos ventriculares prematuros estão presentes e a função ventricular está diminuída, a sobrevida se reduz ainda mais. Batimentos ventriculares prematuros também aumentam a mortalidade em pacientes com outras formas de doença cardíaca crônica, incluindo pacientes ressuscitados de fibrilação ventricular fora do hospital, cardiomiopatia e transplante cardíaco^{8,11}.

4.4 Taquiarritmias supraventriculares

Arritmias rápidas, regulares ou irregulares, caracterizadas por complexos QRS supraventricular e com duração normal, a menos que distorcidas por um defeito de condução intraventricular, são conhecidas como

taquiarritmias supraventriculares. Seu tipo mais comum é a fibrilação atrial, com flutter atrial, taquicardia atrial, taquicardia atrial multifocal, taquicardia supraventricular paroxística e taquicardia ectópica juncional como outros exemplos¹².

4.4.1 Flutter atrial

A frequência atrial, de forma geral, varia entre 250 a 350 bpm no flutter atrial, causado, muitas vezes, por um único circuito reentrante no átrio direito¹³. Enquanto flutter atrial tipo 1, o circuito corre no sentido anti-horário ao redor do átrio direito, no flutter atrial tipo 2, esse processo acontece no sentido horário. Ao contrário da fibrilação atrial, após cada onda de flutter elétrico ocorre uma discreta sístole mecânica atrial, motivo que torna a embolia arterial rara nos casos de flutter atrial. A regurgitação atrioventricular, por sua vez, não é registrada, sendo comum na fibrilação atrial^{13,14}.

Normalmente, o traçado do ECG mostra padrão dente de serra nas derivações II e III, caracterizado por ritmo atrial regular. No paciente não tratado, o bloqueio AV 2:1 apresenta frequência ventricular de cerca de 150 bpm. Não há linha isoeétrica entre as ondas P, que aparecem invertidas em II, III e aVF em 70% (padrão típico ou tipo 1) e retas em 30% (padrão atípico ou tipo 2)^{13,14}. Uma variante, nesse caso, é o flutter/fibrilação, onde a atividade atrial se alterna entre os dois ritmos, existindo a possibilidade de ocorrência de embolia arterial. O flutter atrial, muitas vezes, é causado por distúrbios que também provocam a fibrilação atrial. O tratamento é a cardioversão com choque de corrente contínua de baixa voltagem¹⁵.

Embora a anticoagulação prévia não seja recomendada¹⁵, a menos que o paciente varie entre flutter atrial e fibrilação, relatos de eventos embólicos após cardioversão para flutter atrial sem anticoagulação alteraram essa orientação¹⁷⁻¹⁹. Energias mais altas, portanto, podem ser necessárias se a vibração for prolongada. Em um estudo de 330 pacientes com flutter atrial, uma taxa de conversão mais alta foi relatada com o uso de 100 J em comparação a 50 J, independentemente da duração da arritmia²⁰. Caso um fio de estimulação atrial direita esteja presente, 15 s de estimulação atrial rápida – com duração de ciclo de estimulação 10 ms menor do que a frequência atrial e progressivamente reduzida para 150 ms ou 400 por minuto durante 15 a 30 segundos – também converterá a arritmia¹³.

Para manter o ritmo sinusal, antiarrítmicos, como procainamida, amiodarona ou verapamil, podem ser necessários após a cardioversão. Verapamil, digoxina ou amiodarona também podem ser usados no lugar da cardioversão para diminuir a frequência ventricular ou converter a arritmia em ritmo sinusal. O verapamil converterá o ritmo para sinusal em 10 a 30% dos casos. Se os medicamentos para manutenção do ritmo sinusal forem usados para converter a arritmia – que têm taxas de conversão variando entre 30 a 50% – eles podem, em casos raros, aumentar a condução atrioventricular

antes que o ritmo reverta, causando uma resposta ventricular de 1:1 e taquicardia que pode evoluir para fibrilação ventricular^{13,14}.

4.4.2 Taquicardia atrial

Tipo de taquiarritmia supraventricular relativamente incomum, a taquicardia atrial é produzida por circuitos reentrantes ou focos automáticos nos átrios. Adultos acometidos, normalmente, apresentam doença cardíaca intrínseca. Na maioria dos casos, cada batimento atrial anormal é transmitido aos ventrículos, podendo, ocasionalmente, ocorrer bloqueio atrioventricular, como na arritmia conhecida como "TAP (taquicardia atrial paroxística) com bloqueio", causada por possível intoxicação digitálica²². A frequência do átrio em pacientes com taquicardia atrial varia de menos de 100 a mais de 250 bpm, com uma frequência média de cerca de 150 bpm. A taxa em crianças pequenas é mais rápida^{22,23}.

Em pacientes com taquicardia atrial devido à reentrada, o início e o término dos picos arrítmicos são súbitos e o paciente pode relatar esse fenômeno. Na taquicardia atrial automática, a arritmia pode ir e vir sem as características típicas de uma arritmia paroxística. Ondas P idênticas e formadas de forma anormal, indicando a origem não sinusal da ativação atrial, são características do ECG de pacientes com taquicardia atrial²³. Em alguns pacientes, a forma das ondas P durante a arritmia pode parecer quase idêntica à presente durante o ritmo sinusal. Nesses casos, algumas diretrizes atribuem o nome de reentrada do nódulo sinusal à arritmia²².

A adenosina, a amiodarona e os bloqueadores dos canais de cálcio e beta, administrados por via intravenosa, convertem a maioria dos pacientes com taquicardia atrial reentrante. As combinações dessas e de outras drogas antiarrítmicas geralmente suprimem as recorrências. Amiodarona, flecainida e drogas bloqueadoras b-adrenérgicas parecem ser os agentes mais eficazes para suprimir a taquicardia atrial automática^{24,25}. A cardioversão e a estimulação auricular convertem a taquicardia auricular reentrante, mas a cardioversão é ineficaz para reverter a taquicardia atrial automática e a estimulação suprime apenas temporariamente a arritmia²⁵.

A ablação do local de origem da taquicardia atrial com corrente de radiofrequência fornecida por eletrodos-cateteres pode suprimir o foco da arritmia, qualquer que seja seu mecanismo. A arritmia, no entanto, pode retornar após o tratamento ablativo, com a taquicardia originando de outro foco. Em casos refratários, a ablação do nó atrioventricular ou feixe de His e a inserção de um marcapasso ventricular podem fornecer uma solução satisfatória²⁶.

4.4.3 Taquicardia atrial multifocal

Trata-se de uma taquicardia atrial não reentrante causadora de taquicardia supraventricular em 1 a 2% dos casos. Sua frequência varia de

100 a 220 bpm, sendo caracterizada pela ausência de um foco atrial predominante com três ou mais ondas P de diferentes morfologias em uma única derivação do ECG, uma linha de base isoeétrica entre as ondas P e uma variação em PR, PP e intervalos RR^{27,28}. Difere da condição de marca-passo atrial errante, que geralmente se refere a complexos de escape multifocais supraventriculares na presença de bradicardia sinusal²⁸.

A taquicardia atrial multifocal se diferencia da fibrilação atrial, sendo, nesse caso, a digoxina usada na fibrilação atrial, porém não eficaz nessa condição¹³. Geralmente ocorre em pacientes idosos, do sexo masculino, gravemente doentes, sendo, na maioria das vezes, associada a DPOC, insuficiência cardíaca ou doença isquêmica do coração, e precipitada por hipóxia, hipercapnia, sepse, distúrbios eletrolíticos, simpatomiméticos, digoxina ou metilxantinas^{28,29}. Embora a mortalidade possa ser baixa, os pacientes que desenvolvem taquicardia atrial multifocal apresentam uma mortalidade intra-hospitalar de cerca de 45%²⁷.

O tratamento consiste em esforços para corrigir toxicidades do medicamento – como toxicidade simpaticomimética, digoxina ou teofilina – e corrigir anormalidades eletrolíticas, ou seja, hipocalemia, hipomagnesemia ou alcalose. Caso a frequência ventricular seja considerada muito rápida, a terapia de escolha é sulfato de magnésio intravenoso ou verapamil intravenoso³⁰. Se o verapamil for usado, o pré-tratamento deve ser realizado com 1 g de gluconato de cálcio intravenoso, visando, com isso, prevenir qualquer efeito hipotensor, sem impedir seu efeito antiarrítmico³¹. O uso de metoprolol se mostrou mais eficaz do que o verapamil na redução da frequência ventricular e na conversão do MAT para o ritmo sinusal. No entanto, sendo muitos pacientes idosos com DPOC, o metoprolol pode estar associado a efeitos colaterais adversos, como, por exemplo, bronquite e hipotensão³².

4.4.4 Taquicardia supraventricular paroxística (TSVP)

A síndrome de Wolff-Parkinson-White é a causa mais comum de taquicardia supraventricular paroxística (TSVP), que surge da reentrada em vias duplas dentro do nódulo atrioventricular ou pelas vias acessórias. É a taquiarritmia regular mais frequente em adultos, sendo seu principal mecanismo a reentrada nodal atrioventricular. Quando a TSVP se manifesta pela primeira vez em indivíduos relativamente jovens, a reentrada é, na maioria dos casos, sustentada nas vias acessórias³³.

A maior parte dos pacientes com TSVP não apresenta doença cardíaca estrutural. As palpitações são o sintoma mais frequente, e muitos podem reconhecer que os paroxismos começam e param repentinamente. Batendo no pescoço, devido a grandes ondas venosas produzidas pela contração do átrio direito quando a válvula tricúspide está fechada, surge com mais frequência em pacientes com reentrada nodal atrioventricular do que naqueles cuja reentrada é sustentada por vias acessórias. A TSVP reduz a

pressão arterial sistêmica, o débito cardíaco, o volume sistólico e a fração de ejeção, e aumenta as pressões da artéria pulmonar, do átrio direito e do átrio esquerdo. O desmaio parece depender mais da instabilidade vasomotora do que apenas dos efeitos hemodinâmicos da taquicardia^{33,34}. Poucos adultos têm vias nodais atrioventriculares duplas, porém nem todos têm TSVP. A maioria das taquicardias mantidas nas vias nodais atrioventriculares duplas cursa na direção anterógrada, pela via de condução mais lenta e conduz retrogradamente pela via mais rápida. Em alguns casos, o curso inverso é seguido e muitos pacientes apresentam taquicardia persistente³⁴.

Quando a TSVP ocorre em pacientes com a síndrome de Wolff-Parkinson-White, o nó atrioventricular, geralmente, é o ramo anterógrado que suporta a taquicardia, sendo a via retrógrada usada como via acessória. O circuito que sustenta a taquicardia inclui os ventrículos e os átrios³⁵. O ECG mostra um ritmo rápido e regular geralmente com complexos QRS normais. Porém, a aberrância do ramo relacionada à frequência ou a condução anterógrada por vias acessórias podem produzir complexos QRS anormais. A TSVP incessante ou persistente nesses pacientes cursa na direção oposta à via usual. As vias acessórias ocultas não podem conduzir na direção anterógrada e nunca produzem pré-excitação ventricular, a marca eletrocardiográfica da síndrome de Wolff-Parkinson-White³⁶.

Os batimentos ventriculares prematuros se iniciam mais facilmente a TSVP sustentada nas vias acessórias do que nas vias nodais atrioventriculares duplas. As arritmias também são sustentadas por vias que conectam outras estruturas além dos átrios e ventrículos, e alguns pacientes têm vias múltiplas. As ondas P são invertidas nas derivações inferiores quando podem ser encontradas. Na maioria dos casos de reentrada de via dupla, eles são invisíveis, escondidos dentro dos complexos QRS. Na reentrada pelas vias acessórias, as ondas P geralmente seguem os complexos QRS. Partes das ondas P podem produzir o que parecem ser pequenas ondas Q, pequenas ondas S ou bloqueio incompleto do ramo direito^{35,36}.

A conversão é produzida pela redução da condução no nó atrioventricular. Este é o efeito da pressão do seio carotídeo ou da manobra de Valsalva que os pacientes podem autoadministrar para produzir o ritmo sinusal. O estudo eletrofisiológico pode indicar quais medicamentos têm maior probabilidade de converter ou suprimir a TSVP reentrante. Drogas que retardam a condução incluem adenosina e bloqueadores dos canais de cálcio, que, administrados por via intravenosa, convertem a maioria dos paroxismos^{33,34}.

Drogas bloqueadoras b-adrenérgicas também são eficazes, mas com menos frequência, sendo prescritas para prevenir recorrências. Porém, a supressão crônica é menos bem-sucedida do que a conversão aguda. Consequentemente, muitos pacientes são tratados por ablação por cateter,

que cura permanentemente a maioria dos casos de arritmia, seja ela sustentada no nodo atrioventricular duplo ou nas vias acessórias. A TSVP raramente afeta o prognóstico. As vias metabólicas apresentam risco de arritmias ventriculares potencialmente fatais, mas geralmente podem ser identificadas e curadas com ablação por cateter^{37,38}.

4.5 Taquicardia ectópica juncional

A taquicardia ectópica juncional é uma taquiarritmia automática anormal que surge no sistema de condução atrioventricular acima da bifurcação do feixe de His. As crianças a desenvolvem como uma doença congênita, sem defeitos estruturais associados. É um tipo de arritmia rara em adultos. Muitas crianças com taquicardia ectópica juncional congênita – que normalmente se apresenta no início da vida – têm histórico familiar de arritmia. Defeitos cardíacos congênitos associados são incomuns. Quando a arritmia segue uma cirurgia cardíaca, as crianças podem ser submetidas a procedimentos que envolvem junção atrioventricular. Insuficiência cardíaca congestiva e hipotensão acompanham frequências cardíacas rápidas^{39,40}.

O achado ECG característico é a dissociação atrioventricular. A arritmia tem as características eletrofisiológicas de um mecanismo automático, não reentrante. A taquicardia ectópica juncional congênita é geralmente tratada com drogas bloqueadoras b-adrenérgicas e amiodarona, que diminuem a frequência ventricular. Nesse caso, os digitálicos são administrados para melhorar a função cardíaca⁴¹. A estimulação atrial pode restabelecer temporariamente a sincronia atrioventricular e aumentar o débito cardíaco. A ablação da junção atrioventricular oblitera a arritmia, mas um marca-passo é necessário. Como a taquicardia ectópica juncional pode comprometer a função cardíaca quando se desenvolve após cirurgia cardíaca, geralmente em crianças com cardiopatia congênita, o tratamento agudo é essencial⁴².

Os digitálicos também devem ser administrados para aumentar o débito cardíaco. Medicamentos que aumentam a estimulação de catecolaminas, capazes de acelerar focos automáticos precisam ser evitados, enquanto agentes com efeitos vagotônicos podem ser administrados. Amiodarona, bloqueadores b-adrenérgicos e propafenona diminuem a frequência da taquicardia, mas outros antiarrítmicos geralmente são ineficazes. A ablação da junção atrioventricular e estimulação ventricular pode ocasionalmente ser necessária. Espera-se que a arritmia se resolva de forma espontânea, caso os pacientes sobrevivam ao período pós-operatório imediato^{40,43}.

4.6 Taquicardias ventriculares

As taquiarritmias com origem nos ventrículos – taquicardia ventricular monomórfica e polimórfica e fibrilação ventricular – ameaçam a vida dos adultos com mais frequência do que quaisquer outras taquicardias.

4.6.1 Taquicardia ventricular monomórfica

A taquicardia ventricular, na qual os complexos QRS têm uma morfologia uniforme, é um tipo incomum de arritmia, com ocorrência maior em homens do que mulheres. A arritmia pode surgir brevemente como taquicardia ventricular “transitória” ou “não sustentada”, dentro de um intervalo de três batimentos consecutivos a um paroxismo com duração não superior a 30 s. Quando ‘sustentada’ ou ‘incessante’, a arritmia dura mais de 30 s ou requer conversão devido à deterioração hemodinâmica nesse período. A causa mais comum de taquicardia ventricular monomórfica é a doença coronariana crônica. Ela também ocorre em pacientes com cardiomiopatia, cardiopatia reumática ou sem evidência de cardiopatia estrutural e, ocasionalmente, em associação com uma variedade de outras condições cardíacas^{44,45}.

Cientes da condição, os pacientes muitas vezes se queixam de ação cardíaca rápida. Dor no peito, dispneia, fraqueza e sintomas neurológicos, incluindo desmaio, também podem se desenvolver. O sinal físico mais característico é uma frequência cardíaca acelerada, correspondente a uma taquiarritmia aparentemente regular⁴⁴. Pressão arterial sistólica variável, irregular, grandes ondas A nas veias do pescoço e intensidade variável da primeira bulha e sopros sistólicos identificam dissociação atrioventricular, que é característica de cerca de metade dos casos de taquicardia ventricular sustentada. O ECG mostra uma taquicardia rápida, regular ou ligeiramente irregular com complexos QRS de largura maior do que o normal e com aparência de bloqueio de ramo direito ou esquerdo. Os complexos podem ter forma constante (monomórfica) ou variável (polimórfica)^{45,46}.

As ondas P identificam a dissociação atrioventricular quando presente. A taquicardia ventricular pode ser diferenciada da taquicardia atrial ou supraventricular com condução aberrante na maioria dos casos por meio do histórico clínico, exame físico e avaliação criteriosa do ECG. A taquicardia ventricular é diagnosticada quando a largura dos complexos QRS excede 0,14 s, ou quando há dissociação, concordância ou fusão atrioventricular⁴⁶. Potenciais tardios são observados durante o ritmo sinusal no ECG de alta resolução de pacientes com taquicardia ventricular sustentada. Muitos apresentam sofrimento hemodinâmico grave durante a taquicardia ventricular sustentada e incessante que produz muitos dos sintomas observados^{47,48}.

Hipotensão e diminuição da função ventricular são frequentes. O tecido endocárdico ventricular patológico fornece o substrato para a arritmia nos casos de cardiopatia estrutural. O estudo eletrofisiológico mostra que a taquicardia ventricular pode ser sustentada por reentrada e, algumas vezes, por atividade desencadeada ou automaticidade⁴⁸. A estimulação ventricular por estimulação programada induz a arritmia na maioria dos pacientes com taquicardia ventricular sustentada espontânea. A eficácia de muitas drogas antiarrítmicas pode ser avaliada por sua capacidade de prevenir a indução⁴⁹.

A taquicardia ventricular sustentada pode ser induzida em alguns pacientes sintomáticos com taquicardia ventricular transitória. A estimulação programada dos ventrículos frequentemente termina a taquicardia ventricular. Drogas antiarrítmicas intravenosas e choque elétrico convertem a maioria dos episódios de taquicardia ventricular sustentada ou incessante espontânea. O tratamento crônico deve ser desenvolvido por meio do estudo eletrofisiológico, que geralmente leva ao implante de cardiodesfibriladores^{50,51}.

A maioria dos pacientes com taquicardia ventricular transitória não precisa de tratamento específico. Porém, o desfibrilador cardioversor implantável deve ser considerado para aqueles com doença cardíaca coronária, cuja função ventricular é reduzida e em quem uma arritmia potencialmente fatal pode ser induzida por estudo eletrofisiológico⁵¹. O prognóstico de pacientes com taquicardia ventricular recorrente depende de sua função ventricular. Conseqüentemente, a sobrevida é observada naqueles com taquicardia ventricular transitória ou sustentada e sem doença cardíaca estrutural, mas piora à medida que a função ventricular se deteriora, devido a infartos do miocárdio, cardiomiopatia ou outras doenças⁵².

4.6.2 Torsade de pointes

Esta é uma arritmia ventricular que apresenta características de taquicardia ventricular e fibrilação ventricular. Alguns pesquisadores acreditam que se trata taquicardia ventricular atípica⁵³, enquanto outros a consideram uma fase inicial de fibrilação ventricular⁵⁴. Porém, é comumente considerada uma taquicardia ventricular polimórfica, precedida por prolongamento do intervalo QT, sendo caracterizada por^{55,56}:

- frequência superior a 200 bpm;
- deflexão do QRS alargada, que mostra uma mudança contínua na amplitude dando a aparência de uma onda senoidal modulada, ou fuso;
- reversão completa das deflexões das ondas do QRS e T, conforme elas parecem torcer em torno da linha isoeétrica;
- dissociação atrioventricular.

Os episódios arrítmicos são de curta duração e autolimitados. O paciente não chega a perder a consciência, pois a pressão arterial, em média, varia de 20 a 40 mmHg na maioria das vezes. Porém, os episódios podem recorrer e se prolongar na presença de hipocalcemia, hipomagnesemia e bradicardia subjacente, podendo evoluir para fibrilação ventricular com sinais clínicos de parada cardíaca^{57,58}.

4.7 Fibrilação atrial

Por se tratar de um tipo de arritmia cardíaca grave e mais comum nos países ocidentais, a fibrilação atrial (FA) é caracterizada por impulsos elétricos anormais, que começam a disparar repentinamente nos átrios e

anulam o marcapasso natural do coração, que não consegue mais controlar o ritmo cardíaco⁵⁹. A FA causa contrações irregulares e, muitas vezes, anormalmente rápidas dos cardiomiócitos atriais, gerando vários sintomas, como frequência cardíaca irregular, palpitações, tontura, falta de ar e cansaço. Pode ser classificada com base na persistência ou etiologia da doença. Quando a classificação é baseada na persistência, a FA é categorizada como^{59,60}:

- **FA paroxística** – quando os episódios arrítmicos terminam espontaneamente ou com intervenção dentro de 7 dias após o início;
- **FA contínua** – se mantém por pelo menos 7 dias ou termina por cardioversão (farmacêutica ou cardioversão elétrica);
- **FA persistente** – continua se manifestando após 7 dias de FA contínua;
- **FA contínua sustentada** – permanece por pelo menos 12 meses;
- **FA persistente de longa duração** – permanece por pelo menos 12 meses, combinada com uma estratégia de controle do ritmo;
- **FA permanente** – caso em que o paciente e o médico decidem interromper as tentativas de restaurar ou manter o ritmo sinusal.

A FA é diagnosticada, principalmente, em indivíduos mais velhos, com mais de 70 anos de idade, e naqueles com condições relacionadas ao estilo de vida, como pressão alta, diabetes mellitus e obesidade. Também pode se manifestar em situações específicas, como, por exemplo, consumo excessivo de álcool e estresse. Com base em fatores de risco, pode ser classificada como FA de desgaste (induzida por fatores ambientais), FA congênita ou FA genética. A FA de desgaste está associada a alterações relacionadas ao envelhecimento e a fatores de risco da dieta ocidental e do estilo de vida, como hipertensão, diabetes mellitus, obesidade, doenças das artérias coronárias e várias outras condições, incluindo doença renal crônica e doenças inflamatórias⁵⁹.

Pode ocorrer em pacientes com doença cardíaca congênita (estimada em 4,7%), sendo, nesse caso, denominada FA congênita, resultado de uma combinação de defeitos da embriogênese, fatores perioperatórios e pós-operatórios relacionados ao tratamento cirúrgico de cardiopatias⁶⁰. A FA congênita surge em uma idade mais jovem do que outras formas, progredindo de forma rápida de FA persistente para permanente^{61,62}. Em cerca de 15% dos pacientes, a condição também se manifesta em membros da família, sugerindo uma predisposição genética⁶³⁻⁶⁶.

Atualmente, os mecanismos fisiopatológicos subjacentes ao desgaste, FA congênita e genética foram parcialmente elucidados, sendo a estratégia ideal para seu manejo eficaz um desafio decorrente, principalmente, do entendimento incompleto de sua etiologia, o que resultou na falta de instrumentos e terapias eficazes de diagnóstico⁶⁷. Como a expectativa de vida está crescendo em todo o mundo, o aumento acentuado

na prevalência de FA na população em geral está se tornando um problema de saúde pública urgente, especialmente no mundo ocidental e em partes do mundo oriental. Além disso, a doença pode afetar gravemente a qualidade de vida do paciente, pois está associada a complicações graves, como AVC, insuficiência cardíaca, comprometimento cognitivo e parada cardíaca súbita, que resultam em aumento da morbidade e mortalidade e aumento dos custos com saúde⁶⁸.

O tratamento atual da FA é em grande parte baseado na ablação por cateter, que visa eliminar seu gatilho inicial ou o substrato arritmogênico subjacente – uma condição pré-existente necessária para a indução da arritmia –, usando calor (ablação por radiofrequência) ou congelamento (crioablação). Como os episódios de FA podem ser desencadeados por focos localizados predominantemente nas veias pulmonares, o isolamento das veias pulmonares — isolando eletricamente as veias pulmonares criando uma lesão circunferencial ao redor dos óstios das veias pulmonares direita e esquerda — foi introduzido na década de 1990^{60,68}.

Ao longo do tempo, estratégias adicionais de ablação foram propostas, incluindo a criação de lesões lineares ou ablação direcionada de eletrogramas atriais fracionados complexos, áreas de baixa voltagem ou atividade rotacional, entre outras^{59,69-71}. Embora a terapia invasiva de isolamento das veias pulmonares seja promissora nos estágios iniciais da FA, as recorrências da FA ocorrem em até 70% dos pacientes com FA persistente dentro de 1 ano após o primeiro isolamento das veias pulmonares e, portanto, requerem múltiplos procedimentos⁷². Apesar dessas recorrências, a ablação por cateter provou ser benéfica na redução da carga de FA e na melhora da qualidade de vida do paciente^{73,74}.

4.7.1 Tratamento da FA

Mudanças no estilo de vida e na dieta, incluindo perda de peso, redução do consumo de álcool e controle dos fatores de risco cardiometabólicos, são consideradas a base para a prevenção da FA. Em pacientes com paroxismos curtos de FA, as estratégias terapêuticas geralmente devem se concentrar no controle da própria arritmia. Independentemente do padrão da arritmia ou da estratégia terapêutica escolhida, e na ausência de contraindicações, os pacientes devem ser considerados para anticoagulação caso apresentem um ou mais fatores de risco para tromboembolismo. Pacientes de risco baixo ou intermediário e de alto risco, nos quais a varfarina é contraindicada, podem se beneficiar do tratamento antiplaquetário^{75,76}.

A prescrição médica de outros medicamentos além dos anti-inflamatórios, como inibidores da enzima conversora de angiotensina, bloqueadores dos receptores de angiotensina e antagonistas da aldosterona, pode ajudar a reduzir o aumento do átrio esquerdo, a fibrose atrial e os indicadores de TGF- β , além da disfunção atrial. Estas são as drogas mais

utilizadas para FA e devem ser consideradas para pacientes com história de insuficiência cardíaca. Os novos inibidores de SGLT-2 revelam efeitos benéficos na insuficiência cardíaca sistólica, incluindo melhor metabolismo energético cardíaco, prevenção de inflamação, estresse oxidativo, remodelamento cardíaco adverso, menor aumento do átrio esquerdo, fibrose, disfunção mitocondrial atrial, inflamação e indução de FA⁷⁷⁻⁷⁹.

4.7.1.1 Estratégias para controle do ritmo cardíaco

Terapia de quelação – eficaz na prevenção de recorrências arritmicas e sobrecarga de ferro⁸⁰;

Deferoxamina – primeiro quelante de ferro introduzido na prática clínica. Tem vida plasmática curta e não é absorvido no trato gastrointestinal, devendo ser administrado por via parenteral. Também pode ser administrada em infusão intravenosa contínua quando a quelação intensiva é necessária⁸⁰;

Amiodarona – costuma ser eficaz no controle das recorrências arritmicas e segura a curto prazo. Porém, administrada continuamente, seus múltiplos efeitos adversos são associados à frequente coexistência de lesões orgânicas por acúmulo de ferro. A terapia de longo prazo, de fato, é muitas vezes complicada por disfunção tireoidiana e hepática⁸⁰;

Outros antiarrítmicos – flecainida, propafenona, sotalol⁸⁰.

Redução de efeitos colaterais no longo prazo e ablação por cateter – a ablação por cateter tem se mostrado uma opção segura e eficaz para o controle do ritmo em pacientes com FA. As diretrizes internacionais recomendam esse recurso para pacientes com FA sintomática, tanto paroxística quanto persistente, que falharam na terapia com drogas antiarrítmicas, acrescentando seu uso potencial em pacientes selecionados, mesmo antes de um teste de drogas antiarrítmicas^{81,82}.

Flecainida e propafenona – demonstraram ser igualmente eficazes na supressão de paroxismos sintomáticos e, na ausência de doença cardíaca estrutural, nenhuma das drogas parece causar pró-arritmia significativa. Em geral, esses agentes tendem a ser mais bem tolerados e mais eficazes do que a quinidina e a disopiramida, por exemplo⁸³.

4.7.1.2 Estratégia de controle da frequência

É indicada para pacientes sintomáticos devido ao padrão paroxístico da FA e à presença de uma circulação hiperdinâmica. Os β -bloqueadores são eficazes na redução dos sintomas quando o controle do ritmo não é possível. Indicado também para insuficiência cardíaca⁸⁴.

Bloqueadores dos canais de cálcio (verapamil, diltiazem) – eficazes na redução dos sintomas quando o controle do ritmo não é possível⁵⁹.

Digoxina – terapia de segunda linha quando β -bloqueadores ou bloqueadores dos canais de cálcio não são tolerados⁵⁹.

4.7.1.3 Anticoagulação

Varfarina – monitoramento frequente do estado de coagulação⁸⁵,

DOACs (apixabana, dabigatrana, edoxabana, rivaroxabana) – Mais manejáveis e seguros do que a varfarina⁸⁵.

4.7.1.4 Drogas anti-inflamatórias

Estatinas – têm ações pleiotrópicas, além de reduzirem o colesterol, melhorando a função endotelial, diminuindo a trombogênese e suprimindo o estresse oxidativo e a inflamação. Em modelos animais, as estatinas diminuíram a vulnerabilidade à FA⁸⁶.

Colchicina – suprime a ativação leucocitária, adesão e migração de células endoteliais. A dose ajustada de colchicina iniciada no pós-operatório preveniu a fibrilação atrial pós-operatória e reduziu a internação hospitalar sem observação de efeitos adversos significativos em um estudo randomizado duplo-cego⁸⁷⁻⁸⁹.

Corticosteroides – resultados de um estudo experimental mostraram que o remodelamento atrial induzido por taquicardia e a vulnerabilidade à FA foram atenuados pelo tratamento com prednisona. Os níveis circulantes de PCR também diminuíram⁹⁰⁻⁹³.

Referências

1. Clarke JM, Hamer J, Shelton JR, Taylor S, Venning GR. The rhythm of the normal human heart. *Lancet*. 1976;ii:508–512.
2. Swiryn S, McDonough T, Hueter DC. Sinus node function and dysfunction. *Med Clin N Amer*. 1984;68:935–954.
3. Mangrum JM, Dimarco JP. The evaluation and management of bradycardia. *N Engl J Med*. 2000;342:703–709.
4. Schamroth L. How to approach an arrhythmia. *Circulation*. 1973;47:420–426.
5. Roy WL, Edelist G, Gilbert B. Myocardial ischaemia during non-cardiac procedures in patients with coronary heart disease. *Anesthesiology*. 1979;51:393–397.

6. Wicks M, Hunt J, Walker R, Torda TA. An electrode montage for electrocardiographic monitoring. *Anaesth Intens Care*. 1989;17:74–77.
7. Knight BP, Pelosi F, Michaud GF, Strickberger SA, Morady F. Clinical consequences of electrocardiographic artifact mimicking ventricular tachycardia. *N Engl J Med*. 1999;341:1270–1274.
8. Moss AJ. Clinical significance of ventricular arrhythmias in patients with and without coronary artery disease. *Prog Cardiovasc Dis*. 1980;23:33–52.
9. Echt DS, Liebson PR, Mitchel BR, et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide or placebo: The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med*. 1991;324:781–788.
10. Campbell RWF. Ventricular ectopic beats and non-sustained ventricular tachycardia. *Lancet*. 1993;341:1454–1458.
11. Barrett PA, Peter T, Swan HJC, Singh BN, Mandel WJ. The frequency and prognostic significance of the electrocardiographic abnormalities in clinically normal individuals. *Prog Cardiovasc Dis*. 1981;23:299–319.
12. Wren C. Broad complex tachycardias. *Lancet*. 1986;ii:972.
13. Murgatroyd FD, Camm AJ. Atrial arrhythmias. *Lancet*. 1993;341:1317–1322.
14. Ferrer MI. Atrial flutter. *Chest*. 1974;66:111–112.
15. Arnold AZ, Mick MJ, Mazurek RP, Loop FD, Trohman RG. Role of prophylactic anticoagulation for direct current cardioversion in patients with atrial fibrillation or atrial flutter. *J Am Coll Cardiol*. 1992;19:851–855.
16. Dunn M, Alexander J, de Silva R, Hildner F. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Chest*. 1989;95:118S–127S.
17. Mehta D, Baruch L. Thromboembolism following cardioversion of "common" atrial flutter. Risk factors and limitations of transesophageal echocardiography. *Chest*. 1996;110: 1001–1003.
18. Kinch JW, Davidoff R. Prevention of embolic events after cardioversion of atrial fibrillation. Current and evolving strategies. *Arch Intern Med*. 1995;155:1353–1360.
19. Dunn MI. Thrombolism with atrial flutter. *Am J Cardiol* 1998;82:638.

20. Pinski SL, Sgarbossa EB, Ching E, Trohman RG. A comparison of 50-J versus 100-J shocks for direct-current cardioversion of atrial flutter. *Am Heart J*. 1999;137:439–442.
21. Sing BN. Acute conversion of atrial fibrillation and flutter: direct current versus intravenously administered pure class III agents. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29:391–393.
22. Buttà C, Tuttolomondo A, Giarrusso L, Pinto A. Electrocardiographic diagnosis of atrial tachycardia: classification, P-wave morphology, and differential diagnosis with other supraventricular tachycardias. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2015;20(4):314–327.
23. Poutiainen AM, Koistinen MJ, Airaksinen KE, Hartikainen EK, Kettunen RV, Karjalainen JE, Huikuri HV. Prevalence and natural course of ectopic atrial tachycardia. *Eur Heart J*. 1999;20(9):694–700.
24. Steinbeck G, Hoffmann E. 'True' atrial tachycardia. *Eur Heart J*. 1998;19(E10-2):E48–49.
25. Baruscotti M, Bianco E, Bucchi A, DiFrancesco D. Current understanding of the pathophysiological mechanisms responsible for inappropriate sinus tachycardia: role of the If "funny" current. *J Interv Card Electrophysiol*. 2016;46(1):19–28.
26. Leonelli F, Bagliani G, Boriani G, Padeletti L. Arrhythmias originating in the atria. *Card Electrophysiol Clin*. 2017;9(3):383–409.
27. Scher DL, Arsura EL. Multifocal atrial tachycardia: mechanisms, clinical correlates, and treatment. *Am Heart J* 1989;118:574–580.
28. Kastor JA. Multifocal atrial tachycardia. *N Engl J Med*. 1990;322:1713–1717.
29. McCord J, Borzak S. Multifocal atrial tachycardia. *Chest*. 1998;113:203–209.
30. Levine JH, Michael JR, Guarnieri T. Treatment of multifocal atrial tachycardia with verapamil. *N Engl J Med*. 1985;312:21–25.
31. Salerno DM, Anderson B, Sharkey PJ, Iber C. Intravenous verapamil for treatment of multifocal atrial tachycardia with and without calcium pretreatment. *Ann Intern Med*. 1987;107:623–628.
32. Arsura E, Lefkin AS, Scher DL, Solar M, Tessler S. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of verapamil and metoprolol in treatment of multifocal atrial tachycardia. *Am J Med*. 1988;85:519–524.

33. McGovern B, Garan H, Ruskin JN. Precipitation of cardiac arrest by verapamil in patients with Wolff-Parkinson-White syndrome. *Ann Int Med.* 1986;104:791–794.
34. Exner DV, Muzyka T, Gillis AM. Proarrhythmia in patients with the Wolff-Parkinson-White syndrome after standard doses of intravenous adenosine. *Ann Intern Med.* 1995;122:351–352.
35. Rodriguez LM, Geller JC, Tse HF, Timmermans C, Reek S, Lee KL, Ayers GM, Lau CP, Klein HU, Crijns HJ. Acute results of transvenous cryoablation of supraventricular tachycardia (atrial fibrillation, atrial flutter, Wolff-Parkinson-White syndrome, atrioventricular nodal reentry tachycardia). *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2002;13(11):1082–1089.
36. Wang K, Asinger R, Hodges M. Electrocardiograms of Wolff-Parkinson-White syndrome simulating other conditions. *Am Heart J.* 1996;132(1 Pt 1):152-155.
37. Timmermans C, Smeets JL, Rodriguez LM, Vrouchos G, van den Dool A, Wellens HJ. Aborted sudden death in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *Am J Cardiol.* 1995;76(7):492–494.
38. Wolff L, Parkinson J, White PD. Bundle-branch block with short P-R interval in healthy young people prone to paroxysmal tachycardia. 1930. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2006;11(4):340–353.
39. Coumel P, Fidelle JE, Attuel P, Brechenmacher C, Batisse A, Bretagne J, et al. Congenital bundle-of-His focal tachycardias. Cooperative study of 7 cases. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 1976;69:899–909.
40. Ruder MA, Davis JC, Eldar M, Abbott JA, Griffin JC, Seger JJ, et al. Clinical and electrophysiologic characterization of automatic junctional tachycardia in adults. *Circulation.* 1986;73:930–937.
41. Sarubbi B, Vergara P, D'Alto M, Calabro R. Congenital junctional ectopic tachycardia: Presentation and outcome. *Indian Pacing Electrophysiol J.* 2003;3:143–147.
42. Villain E, Vetter VL, Garcia JM, Herre J, Cifarelli A, Garson A., Jr Evolving concepts in the management of congenital junctional ectopic tachycardia. A multicenter study. *Circulation.* 1990;81:1544–1549.
43. Pfammatter JP, Bachmann DC, Wagner BP, Pavlovic M, Berdat P, Carrel T, et al. Early postoperative arrhythmias after open-heart procedures in children with congenital heart disease. *Pediatr Crit Care Med.* 2001;2:217–222.

44. Shenthar J. Unusual incessant ventricular tachycardia what is the underlying cause and the possible mechanism? *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2015;8:1507–1511.
45. Sesselberg HW, Moss AJ, Mc Nitt S, Zareba W, Daubert JP, Andrews ML. Ventricular arrhythmia storms in postinfarction patients with implantable defibrillators for primary prevention indications: a MADIT-II substudy. *Heart Rhythm.* 2007;4:1395–1402.
46. Al-Ahmad A, Shenasa M, Shenasa H, Soleimanieh M. Incessant ventricular tachycardia and fibrillation: electrical storms. *Card Electrophysiol Clin.* 2014;6:613–621.
47. Guerra F, Shkoza M, Scappini L, Flori M, Capucci A. Role of electrical storm as a mortality and morbidity risk factor and its clinical predictors: a meta-analysis. *Europace.* 2014;16:347–353.
48. Vaughan Williams EM. A classification of antiarrhythmic actions reassessed after a decade of new drugs. *J Clin Pharmacol.* 1984;24:129–147.
49. Hsieh J-C, Bui M, Yallapragda S, Shoei K, Huang S. Current management of electrical storm. *Acta Cardiol Sin.* 2011;27:716.
50. Sorajja D, Munger TM, Shen W-K. Optimal antiarrhythmic drug therapy for electrical storm. *J Biomed Res.* 2015;29:20–34.
51. Guerra F, Shkoza M, Scappini L, Flori M, Capucci A. Role of electrical storm as a mortality and morbidity risk factor and its clinical predictors: a meta-analysis. *Europace.* 2014;16:347–353.
52. Proietti R, Sagone A. Electrical storm: incidence, prognosis and therapy. *Indian Pacing and Electrophysiol J.* 2011;11:34–42.
53. Krikler DM, Curry PVL. Torsades de pointes: an atypical ventricular tachycardia. *Br Heart J.* 1976;38:117–120.
54. Kossmann CE. Torsades de pointes: An addition to the nosography of ventricular tachycardia. *Am J Cardiol.* 1978;42:1054–1056.
55. Stratmann HG, Kennedy HL. Torsades de pointes associated with drugs and toxins: recognition and management. *Am Heart J.* 1987;113:1470–1482.
56. Sing BN. When is QT prolongation antiarrhythmic and when is it proarrhythmic. *Am J Cardiol.* 1989;63:867–869.

57. Fontaine G, Frank R, Grosogoeat Y. Torsades de pointes: definition and management. *Mod Conc Cardiovasc Dis.* 1982;51:103–108.
58. Viskin S. Long QT syndromes and torsade de pointes. *Lancet.* 1999;354:1625-1633.
59. Hindricks G, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio- Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur. Heart J.* 2021;42:373–498.
60. Lip GYH et al. Atrial fibrillation. *Nat Rev Dis Prim.* 2016;2:16016.
61. Waldmann V, Laredo M, Abadir S, Mondesert B, Khairy P. Atrial fibrillation in adults with congenital heart disease. *Int J Cardiol.* 2019;287:148–154.
62. Teuwen CP, de Groot NMS. Atrial fibrillation: the next epidemic for patients with congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70:2949–2950.
63. Teuwen CP, et al. Frequent atrial extrasystolic beats predict atrial fibrillation in patients with congenital heart defects. *Europace.* 2018;20:25–32.
64. Darbar D, et al. Familial atrial fibrillation is a genetically heterogeneous disorder. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:2185–2192.
65. Ellinor PT, Yoerger DM, Ruskin JN, MacRae CA. Familial aggregation in lone atrial fibrillation. *Hum Genet.* 2005;118:179–184.
66. Palatinus JA, Das S. Your father and Grandfather’s atrial fibrillation: a review of the genetics of the most common pathologic cardiac dysrhythmia. *Curr Genomics.* 2015;16:75–81.
67. Tucker NR, Clauss S, Ellinor PT. Common variation in atrial fibrillation: navigating the path from genetic association to mechanism. *Cardiovasc. Res.* 2016;109:493–501.
68. Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clin Epidemiol.* 2014;6:213–220.
69. Krittayaphong R, et al. A randomized clinical trial of the efficacy of radiofrequency catheter ablation and amiodarone in the treatment of symptomatic atrial fibrillation. *J Med Assoc Thai.* 2003;86(1):S8–S16.

70. Stabile G, et al. Catheter ablation treatment in patients with drug-refractory atrial fibrillation: a prospective, multi-centre, randomized, controlled study (Catheter Ablation for the Cure of Atrial Fibrillation Study). *Eur Heart J*. 2006;27:216–221.
71. Pappone C, et al. A randomized trial of circumferential pulmonary vein ablation versus antiarrhythmic drug therapy in paroxysmal atrial fibrillation: the APAF Study. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:2340–2347.
72. Calkins H, et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2017;14:e275–e444.
73. Blomstrom-Lundqvist C, et al. Effect of catheter ablation vs antiarrhythmic medication on quality of life in patients with atrial fibrillation: The CAPTAF randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;321: 1059–1068.
74. Mantovan R, et al. Relationship of quality of life with procedural success of atrial fibrillation (AF) ablation and post ablation AF burden: substudy of the STAR AF randomized trial. *Can J Cardiol*. 2013;29:1211–1217.
75. Coppini R, Santini L, Olivetto I, Ackerman MJ, Cerbai E. Abnormalities in sodium current and calcium homeostasis as drivers of arrhythmogenesis in hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiovasc Res*. 2020;116(9):1585–1599.
76. Pool L, Wijdeveld L, de Groot N, Brundel B. The Role of Mitochondrial Dysfunction in Atrial Fibrillation Translation to Druggable Target and Biomarker Discovery. *Int J Mol Sci*. 2021;22(16): 8463.
77. Jia Z, Zhang Y, Deng J, Guo Y, Du Y, et al. Novel LMNA indel mutation identified in a family with atrioventricular block and atrial fibrillation. *Medicine*. 2021;100(19):25910.
78. Gerbino A, Forleo C, Milano S, Piccapane F, Procino G, et al. Pro-inflammatory cytokines as emerging molecular determinants in cardiomyopathies. *J Cell Mol Med*. 2021;25(23):10902–10915.
79. Ziki MDA, Bhat N, Neogi A, Driscoll TP, Ugwu N, et al. Epistatic interaction of PDE4DIP and DES mutations in familial atrial fibrillation with slow conduction. *Hum Mutat*. 2021;42(10):1279–1293.
80. Chalazan B, Mol D, Darbar FA, Ornelas Loredó A, Al Azzam B, et al. Association of rare genetic variants and early-onset atrial fibrillation in ethnic minority individuals. *JAMA Cardiol*. 2021;6(7): 811–819.

81. Heffler J, Shah PP, Robison P, Phyo S, Veliz K, et al. Balance between intermediate filaments and microtubules maintains nuclear architecture in the cardiomyocyte. *Circ Res.* 2020;126(3).
82. Rodríguez Sinovas A, Sánchez J, Valls Lacalle L, Consegal M, Ferreira González I. Connexins in the heart regulation function and involvement in cardiac disease. *Int J Mol Sci.* 2021;22(9):4413.
83. Herrmann H, Cabet E, Chevalier NR, Moosmann J, Schultheis D, et al. Dual functional states of R406W-Desmin assembly complexes cause cardiomyopathy with severe intercalated disc derangement in humans and in knock-in mice. *Circulation.* 2020;142(22):2155–2171.
84. Song S, Shi A, Lian H, Hu S, Nie Y. Filamin C in cardiomyopathy from physiological roles to DNA variants. *Hear Fail Rev.* 2021:1–13.
85. Bollati M, Lopez C, Bioletto F, Ponzetto F, Ghigo E, et al. Atrial fibrillation and aortic ectasia as complications of primary aldosteronism: focus on pathophysiological aspects. *Int J Mol Sci.* 2022;23(11):2111.
86. Parasiliti Caprino M, Lopez C, Prencipe N, Lucatello B, Settanni F, et al. Prevalence of primary aldosteronism and association with cardiovascular complications in patients with resistant and refractory hypertension. *J Hypertens.* 2020;38(9):1841–1848.
87. Boczar KE, Boodhwani M, Beauchesne L, Dennie C, Chan KL. Aortic stiffness central blood pressure and pulsatile arterial load predict future thoracic aortic aneurysm expansion. *Hypertension.* 2020;77(1):126–134.
88. Pandey AK, Okaj I, Kaur H, Belley Cote EP, Wang J, et al. Sodium-glucose co-transporter inhibitors and atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(17):02222.
89. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, et al. Heart disease and stroke statistics-2020 update: a report from the american heart association. *Circulation.* 2020;141(9): 139–596.
90. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *NEJM.* 2020;383(15):1413–1424.
91. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, Cannon CP, Leiter LA, et al. (2021) Sotagliflozin in patients with diabetes and recent worsening heart failure. *NEJM.* 384(2):117–128.

92. Seferović PM, Fragasso G, Petrie M, Mullens W, Ferrari R, et al. Heart failure association of the European Society of Cardiology update on sodium–glucose co-transporter 2 inhibitors in heart failure. *EJHF*. 2020;22(11):1984–1986.

93. Zaidi Y, Aguilar EG, Troncoso M, Ilatovskaya DV, DeLeon Pennell KY () Immune regulation of cardiac fibrosis post myocardial infarction. *Cell Signal*. 2021;77:109837.

Rachel Vianna O'Neill de Souza
Rene Martins Caldeira
Rhuam Carlos Rocha Castello
Thaís Freitas da Cruz Lobo

Resumo A insuficiência cardíaca (IC) é uma doença epidêmica que afeta cerca de 1% a 2% da população mundial. Sua etiologia e seu fenótipo diferem amplamente. Após uma lesão cardíaca, ocorrem modulações celulares, estruturais e neuro-humorais que influenciam tanto a função intra quanto intercelular. Conseqüentemente, a ativação do sistema simpatoadrenérgico e renina-angiotensina-aldosterona levam à mecanismos adaptativos, acompanhados por sobrecarga de volume, taquicardia, dispneia e deterioração da função celular. Não existe um sinal clínico específico de IC, sendo seu quadro sintomático caracterizado pela deterioração cardíaca progressiva, de forma aguda ou crônica. Atualmente, a terapia farmacológica, com dispositivos associados, intervencionista e cirúrgica de estágio final são os tratamentos clínicos disponíveis. O tratamento da IC tem evoluído gradualmente com o objetivo de ser mais preciso, seguro e eficaz. Vários estudos nesse sentido têm sido realizados, com base em diferentes patogêneses e causas, buscando, com isso, tratar os pacientes com IC de forma multifacetada e integrada

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

1. Introdução

A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome clínica complexa, resultante do comprometimento estrutural ou funcional do enchimento ventricular ou da ejeção de sangue. Dispneia e fadiga são as principais manifestações, capazes de limitar a tolerância ao exercício e provocar retenção de líquidos, levando à congestão pulmonar e/ou esplâncnica e/ou edema periférico. A fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) é a razão entre o volume sistólico do ventrículo esquerdo e o volume diastólico final¹. Com base nessa referência, a IC foi classificada em três categorias de fração de ejeção (FE): IC com redução (ICFEr), leve redução (ICFE_{mr}) e FE preservada (ICFE_p), de acordo com os níveis de FE $\leq 40\%$, 41–49% e $\geq 50\%$, respectivamente².

Além dessa classificação, a IC é dividida em quatro classes com base na gravidade dos sintomas e na atividade física, sendo classe I quando a atividade física normal não causa falta de ar, fadiga ou palpitações indevidas (sem limitação da atividade física); classe II quando confortável em repouso, mas a atividade física comum resulta em falta de ar, fadiga ou palpitações indevidas (ligeira limitação da atividade física); classe III quando confortável em repouso, porém as atividades menos comuns resultam em falta de ar, fadiga ou palpitações (limitação acentuada da atividade física); classe IV quando há incapacidade de realizar qualquer atividade física sem desconforto. Se qualquer atividade física for realizada, o desconforto aumenta².

Epidemia crescente em todo o mundo, a IC afeta cerca de 60 milhões de pessoas, se tornando a cada dia mais comum tanto em nações industrializadas como a Europa quanto em nações emergentes como a China³. Estima-se que futuramente o envelhecimento populacional aumente significativamente a prevalência de IC, que atualmente afeta de 1 e 3% da população adulta geral em algumas regiões desenvolvidas como Europa e América do Norte. As taxas de mortalidade e internação por IC ainda são altas e, apesar da melhora no prognóstico, os custos gerados pela doença no sistema de saúde global considerados altos, com aumento ainda maior previsto para os próximos anos^{4,5}.

Múltiplas causas subjacentes, mas mutuamente exclusivas, contribuem para que a IC seja uma doença complexa. Sua etiologia difere entre os países, com grandes disparidades entre países industrializados e em desenvolvimento. Cardiopatia isquêmica, hipertensão, cardiopatia valvular e reumática, cardiomiopatia dilatada, cardiomiopatia induzida por quimioterapia e radioterapia e cardiopatia congênita podem causar IC, assim como diabetes, obesidade, doença pulmonar crônica, inflamação ou infecção crônica, doença metabólica, terapia medicamentosa cardiotóxica e abuso de álcool^{6,7}. Embora exista uma considerável variação geográfica na etiologia da IC, a doença isquêmica do coração é sua principal causa em todo o mundo, com altas estimativas na Europa Oriental, Oriente Médio e Sudeste Asiático. A hipertensão é outra causa importante, com estimativas mais altas na África em comparação a outras regiões^{8,9}.

Normalmente, a IC é causada por uma falha nas atividades sistólica e diastólica do coração, assim como a incapacidade de expelir o volume sanguíneo de retorno, resultando em perfusão sanguínea sistêmica insuficiente, o que desencadeia os mecanismos compensatórios adequados e eventualmente evolui para o seu estágio final. Alterações na função sistólica e diastólica são influenciadas por uma série de fatores de risco que induzem lesão miocárdica, o que leva à disfunção cardíaca¹⁰. A ativação neuro-humoral subsequente à lesão miocárdica desempenha um papel fundamental na patogênese da IC. Pela ativação do sistema nervoso adrenérgico e do sistema renina-angiotensina-aldosterona, a lesão e morte dos cardiomiócitos desencadeiam a hipertrofia das células sobreviventes, resultando em fibrose

do miocárdio e dilatação gradual do ventrículo esquerdo. Essas alterações, conhecidas como remodelamento ventricular esquerdo, aumentam a demanda miocárdica de oxigênio, causando mais dano miocárdico e um ciclo vicioso¹¹.

A ativação do sistema neuro-hormonal causa vasoconstrição e redução da excreção de sódio e água, resultando em sobrecarga de fluidos e edema, o que aumenta o estresse coronário. Estudos demonstraram que o estresse oxidativo contribui para o desenvolvimento e progressão da IC¹². O aumento do estresse oxidativo eleva uma variedade de derivados reativos do oxigênio que estimulam a hipertrofia dos cardiomiócitos, induzem apoptose, promovem fibrose do miocárdio e ativam respostas inflamatórias, além de alterações na regulação do Ca²⁺ e nas vias de ativação associadas ao remodelamento elétrico em pacientes com IC. Todas essas alterações são reconhecidas como elementos-chave no desenvolvimento da IC¹³.

Quando se desacoplam, as enzimas do óxido nítrico sintases (NOS) alteram a produção de óxido nítrico (NO) para O₂⁻, devido à depleção do cofator tetrahidrobiopterina. Caso os NOS estejam parcialmente desacoplados, O₂⁻ e NO podem ser produzidos concomitantemente e gerar peroxinitrito, capaz de danificar a função e a estrutura de todas as macromoléculas celulares e contribuir ainda mais para o desenvolvimento de IC^{14,15}. Identificar as vias fisiopatológicas que induzem a IC é fundamental para determinar as opções de tratamento adequadas, que incluem o uso de medicamentos e/ou a escolha de novas estratégias disponíveis.

2. Prevalência da insuficiência cardíaca

Vários motivos têm contribuído para que os dados globais sobre IC sejam limitados. A codificação diferencial da síndrome, assim como diferenças nas definições de casos, desafia a comparação regional. A Classificação Internacional de Doenças (CID) considera a IC aguda (ICA) e a IC crônica condições intermediárias e não causas subjacentes de morte. Não existem dados globais disponíveis sobre a proporção de ICFe e ICFeP como causas subjacentes de ICA. No período de 1980 a 2017, a Global Burden of Disease (GBD) destacou na lista de 282 causas de mortalidade global, regional e nacional, específica por idade e sexo, em 195 países, as doenças cardiovasculares, listando, entre elas, a doença cardíaca reumática, a isquemia e a cardiomiopatia, sem mencionar a IC¹⁶.

A estimativa mais recente da GBD é de 2010, com 37,7 milhões de casos mundiais de IC, correspondendo, em média, a 4,2 anos vividos por cada paciente com essa condição, mas dados sobre a incidência global de ICA não foram relatados¹⁷. Os dados disponíveis sobre internações anuais provocadas por IC se referem somente aos Estados Unidos e à Europa, ultrapassando 1 milhão de casos em ambas as regiões. Mais de 90% dessas internações foram decorrentes de sintomas e sinais de acúmulo de fluidos – uma indicação de ICA. Além disso, cerca de 1 a cada 4 pacientes (24%)

chega a ser reinternado após 30 dias, sendo as taxas de reinternação 3 meses após a primeira internação por ICA correspondente a 30% nos Estados Unidos. Nos países europeus, 4 a cada 2 pacientes (50%) são readmitidos no prazo de 6 meses^{18,19}.

O acúmulo recorrente de líquido em pacientes com IC tem sido associado a piores desfechos, independentemente da idade e da função renal. Em estudos relacionados ao período de 30 a 90 dias pós-alta, aproximadamente 25 a 30% dos pacientes com ICA são readmitidos^{17,20}, sendo uma proporção significativa readmitida com uma causa não relacionada à IC²¹. As comorbidades levam à reinternação e, quando mal administradas, contribuem para o agravamento da IC ao longo do tempo. Fatores psicossociais, como ansiedade, depressão, comprometimento cognitivo e isolamento social, também oferecem maior risco de readmissão recorrente não planejada ou morte de pacientes após internação por ICA^{22,23}.

Não há dados sobre a prevalência de ICA ou IC crônica em países de baixa e média renda, sendo os disponíveis baseados em registros hospitalares que incluíram apenas pacientes internados por ICA. O estudo INTER-CHF, um dos maiores registros sobre o tema, relatou 5.823 pacientes com IC de 108 centros em seis regiões geográficas. A mortalidade geral em 1 ano foi de 16,5%, com a maior mortalidade na África (34%) e na Índia (23%), sobre a mortalidade média no sudeste da Ásia (15%) e a menor mortalidade na China (7%), América do Sul (9%) e Oriente Médio (9%)²⁴.

3. Fatores de risco

Dados sobre os fatores de risco mundiais para IC revelou que a doença isquêmica do coração foi a principal contribuinte subjacente para internações por ICA em >50% dos pacientes em regiões de alta renda, assim como em regiões da Europa Oriental e Central. Nos locais de alta renda da Ásia-Pacífico e na América Latina, a doença cardíaca isquêmica contribuiu com 30 a 40% das internações, enquanto na África subsaariana foi relacionada com menos de 10% dos casos. A hipertensão, por sua vez, foi um contribuinte consistente para a IC globalmente (17%). Entre os outros fatores de risco comumente relatados, a doença cardíaca reumática foi particularmente prevalente no leste da Ásia (34%) e na África subsaariana (14%)^{25,26}.

O grupo heterogêneo de cardiomiopatias – incluindo cardiomiopatia familiar, periparto, infecciosa, autoimune, pós-miocardite e cardiomiopatia idiopática, entre outras – foi particularmente prevalente na África (25,7%), com doença de Chagas sendo a cardiomiopatia associada uma causa específica na América Latina²⁵. A miocardite aguda associada à doença de Chagas, correspondente a >50% dos casos, é comumente associada ao derrame pericárdico substancial, causando, no entanto, ICA em apenas 1 a 5 a cada 10.000 pessoas infectadas²⁷. A doença, porém, permanece comum

na América Latina, desencadeando IC em 10 a 28% dos pacientes, segundo constatações de diferentes estudos^{28,29}.

Em países de alta renda com pontuações mais elevadas no Índice de Desenvolvimento Humano (IDH), os pacientes com ICA têm idade, em média de >75 anos, enquanto em outras regiões, como América Latina e África subsaariana, a idade média dos pacientes com ICA é até duas décadas menor²⁴. Possivelmente, essa diferença está relacionada a casos de hipertensão mal tratada, cardiopatia isquêmica e cardiopatia reumática diagnosticadas tardiamente, levando à apresentação de IC em faixas etárias mais jovens. Além disso, existem diferenças entre regiões na distribuição por sexo. A doença cardíaca reumática, por exemplo, afeta mais as mulheres do que os homens^{30,31} e a cardiomiopatia periparto é particularmente comum na África³². Como a epidemia de obesidade também afeta desproporcionalmente as mulheres, a cardiopatia hipertensiva que leva à IC é comumente mais prevalente em mulheres do que em homens²⁴.

4. Morbidade e mortalidade

Globalmente, a mortalidade hospitalar por ICA oscila em cerca 4%, aumenta cerca de 10% entre 60 a 90 dias após a alta e de 25 a 30% em 1 ano^{20,33,34}. Dados do estudo INTER-CHF encontrou variações globais significativas na mortalidade associada à IC, com a maior mortalidade geral em 1 ano e relacionada à IC nos países com as populações mais jovens, como Índia e regiões africanas²⁴.

Os dados do THESUS-HF – um estudo prospectivo de ICA realizado em nove países subsaarianos – foram analisados para determinar os preditores de readmissão e desfecho, incluindo morte, após um evento de ICA. Semelhante aos resultados de países de alta renda, os preditores de mortalidade em 180 dias incluíram malignidade, doença pulmonar grave, histórico de tabagismo, pressão arterial sistólica e frequência cardíaca abaixo ou acima de suas faixas fisiológicas e sintomas e sinais de congestão (ortopneia (dispneia quando deitado), edema periférico e estertores) na admissão, disfunção renal, anemia e positividade para HIV³⁴.

5. Mecanismos/fisiopatologia

Uma condição cardíaca estrutural ou funcional subjacente é pré-requisito para ICA e inclui várias patologias cardíacas agudas, como infarto do miocárdio, ou crônicas, a exemplo da cardiomiopatia dilatada e doença isquêmica do coração. A doença cardíaca subjacente leva à ativação de várias vias fisiopatológicas – inicialmente respostas adaptativas, que com o tempo se tornam mal adaptativas – que contrariam os efeitos negativos da IC na oferta de oxigênio aos tecidos periféricos. Eventualmente, essas vias também podem causar congestão sistêmica, remodelação e disfunção orgânica³⁵.

Além disso, algumas doenças agudas podem desencadear ICA, ao prejudicar diretamente a função diastólica e/ou sistólica cardíaca ou promover ainda mais a congestão sistêmica, que exerce um efeito importante na apresentação clínica da maioria dos pacientes, sendo um determinante relevante da disfunção de múltiplos órgãos que ocorre nessa condição. A fisiopatologia da ICA é heterogênea, por ser afetada pela natureza da doença cardíaca subjacente. Com isso, as respostas ao tratamento podem variar, fazendo com que diferentes pacientes possam responder melhor às diversas estratégias de tratamento³⁵.

A insuficiência cardíaca aguda (IC) resulta da combinação de uma disfunção cardíaca subjacente recentemente diagnosticada com fatores precipitantes; do surgimento de uma nova disfunção cardíaca (IC de novo); ou da união de uma disfunção cardíaca crônica subjacente com um ou mais fatores precipitantes (descompensação da IC crônica). Fatores precipitantes, como isquemia miocárdica e arritmias, podem afetar diretamente a função ventricular esquerda ou ventricular direita ou contribuir para o desenvolvimento de congestão, a exemplo de infecção, hipertensão e não cumprimento das recomendações de tratamento¹. A disfunção ventricular esquerda – disfunção diastólica na IC com fração de ejeção preservada (ICFEp) ou disfunção diastólica e sistólica na IC com fração de ejeção reduzida (ICFEr) – leva à congestão pulmonar, que, por sua vez, contribui para a disfunção ventricular direita e congestão sistêmica. A congestão sistêmica, a ativação neuro-humoral e a inflamação afetam negativamente a função ventricular e contribuem ainda mais para a autoperpetuação da congestão^{1,2}.

6. Tratamento da insuficiência cardíaca

6.1 Intervenções não medicamentosas

A educação contínua sobre a importância de mudanças no estilo de vida é fundamental para cuidar de pacientes com IC. Uma dieta com o consumo de baixo teor de sal deve ser recomendada, juntamente com a cessação do tabagismo, ingestão mínima de álcool e prática regular de exercícios físicos. A participação em um programa de reabilitação cardíaca e o apoio de uma equipe multidisciplinar de IC – formada por médico, enfermeiros e outros profissionais de saúde – demonstraram ser benéficos. A intervenção precoce do médico para abordar os sinais e sintomas de IC identificados pelo paciente pode reduzir as hospitalizações causadas por essa condição^{36,37}.

Uma complicação da IC pode ser anunciada por dispneia com atividades diárias habituais, tolerância reduzida ao exercício, distensão abdominal e falta de apetite. Os pacientes devem saber de que forma sua condição era previamente estável, monitorando seu peso corporal e verificando se possíveis aumentos estejam relacionados à retenção de líquidos. É necessário estar ciente de que no momento em que peso

ultrapassar os limites estabelecidos, é preciso solicitar suporte profissional. Uma restrição de fluidos para sobrecarga de volume pode ser recomendada, com a adoção de um regime diurético flexível, sempre que apropriado. Esses recursos estão disponíveis para auxiliar no desenvolvimento do melhor plano de ação para tratamento da IC³⁷.

6.2 Intervenções medicamentosas

O desenvolvimento de novas intervenções eficazes para o tratamento da IC não teve sucesso desde a década de 1990. Ao contrário da evolução obtida em outras áreas da cardiologia, nenhum novo medicamento ou dispositivo foi aprovado para o tratamento dessa condição. Muitas terapias foram testadas, incluindo agentes inotrópicos, como levosimendan e omecantiv mecarbil; vasodilatadores, a exemplo de nesiritide, ularitide e serelaxina; e diuréticos, incluindo tolvaptan, mas os resultados foram inconclusivos, não deixando claro se isso se deve à inatividade das drogas testadas ou à inadequação dos desenhos dos estudos^{38,39}.

Estudos avaliaram os resultados iniciais e recomendam o uso de agentes eficazes o mais cedo possível. Por um lado, se os medicamentos que melhoram a função cardíaca forem administrados o mais rápido possível – como, por exemplo, até 6 horas após a chegada ao pronto-socorro –, podem prevenir o agravamento da disfunção orgânica e a morte. Por outro lado, a mortalidade nas primeiras horas ou dias após a ocorrência está associada a alterações graves e irreversíveis da função dos órgãos, ou seja, congestão excessiva, hipóxia e/ou hipoperfusão, e drogas que melhoram a função cardíaca podem não prevenir a morte. Portanto, estudos sugerem que as drogas testadas para IC devem ser administradas em até 48 horas após a apresentação^{38,39}.

Além disso, escolher o desfecho primário mais adequado continua sendo um desafio. Durante anos, os reguladores procuraram por uma "sobrevivência melhorada", como o desfecho primário de eficácia em pacientes com ICA e IC crônica, mesmo que medicamentos intravenosos testados em pacientes com ICA sejam geralmente administrados por somente 48 horas e a terapia oral administrada durante muitos anos em pacientes com IC crônica. Como nenhum medicamento demonstrou melhorar as taxas de sobrevivência de pacientes com ICA, especialistas e associações de pacientes estão pedindo a designação de morbidade melhorada como o desfecho primário de eficácia e a taxa de mortalidade como o desfecho primário de segurança, em vez do desfecho primário de eficácia^{38,39}.

Novos medicamentos estão sendo testados no ICA, atuando como moduladores da função da célula endotelial por meio da via da adrenomedulina – um peptídeo envolvido na manutenção da função da barreira endotelial e na regulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, com propriedades protetoras contra a retenção de água na ICA

– ou melhorando a função cardiovascular pela modulação intracelular enzimas, como a dipeptidil peptidase 3 – enzima celular envolvida na clivagem da angiotensina II e encefalinas, com propriedades inibitórias sobre o miocárdio (sua inibição pode melhorar a hemodinâmica) – que é liberada na circulação durante a necrose celular⁴⁰⁻⁴².

Embora estudos estejam em andamento, dois desafios permanecem no manejo do ICA. Primeiramente, a implementação da terapia oral modificadora da doença para IC em pacientes com ICFeR continua sendo um grande desafio. Somente um pequeno número de pacientes recebeu a classe e a dose corretas de inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), antagonistas dos receptores β -adrenérgicos e antagonistas dos receptores mineralocorticoides. O segundo desafio é a medicação pós-alta para pacientes com ICA e ICFeP. Com exceção do tratamento de comorbidades cardiovasculares e metabólicas, nenhum medicamento é recomendado após a alta para prevenir a reinternação por um novo episódio de dispneia aguda⁴⁰⁻⁴².

Biomarcadores circulantes, como peptídeos natriuréticos, são cada vez mais utilizados no tratamento de pacientes com ICA. Porém, durante um episódio agudo, eles indicam estiramento do miocárdio, mas não congestão venosa. Embora estudos observacionais tenham associado uma diminuição rápida nos níveis de peptídeos natriuréticos a melhores resultados, o estudo de Troughton et al⁴³ não encontrou nenhum benefício na intensificação da terapia para atingir baixos níveis de peptídeos natriuréticos. Nesse caso, uma estratégia de multimarcadores baseada em biomarcadores avaliados seriadamente – como peptídeos natriuréticos, troponinas cardíacas de alta sensibilidade, ST2 solúvel, fator de diferenciação de crescimento 15, cistatina-C, galectina-3 e proteína C-reativa de alta sensibilidade – pode oferecer melhor acurácia e predição de risco, mas requer investigação adicional em diferentes coortes de pacientes com IC⁴⁴.

6.2.1 Intervenção medicamentosa para IC com ICFeR

O objetivo do manejo da ICFeR é controlar os sintomas, prevenir a progressão da disfunção ventricular esquerda, diminuir a hospitalização e melhorar a sobrevida. Drogas que bloqueiam a ativação neuro-hormonal são essenciais. Eles incluem inibidores da ECA, betabloqueadores e como antagonistas da aldosterona. Uma nova combinação de sacubitril e valsartana – um inibidor da neprilisina-antagonista do receptor da angiotensina – tem promovido melhora da modulação neuro-hormonal, aumentando os peptídeos natriuréticos benéficos. Para obter os benefícios sintomáticos e de mortalidade máximos desses medicamentos, eles devem ser titulados a cada 2 a 4 semanas, desde que os sintomas, frequência cardíaca, pressão arterial, potássio sérico e função renal permaneçam dentro dos limites aceitáveis. A obtenção das doses-alvo pode levar de semanas a meses³⁷.

Na ausência de hipotensão sintomática, os medicamentos podem ser administrados conjuntamente. Porém, a administração separada permite distinguir qual medicamento está causando um possível efeito adverso, que tende a melhorar com o tempo. Se um aumento de dose não for tolerado, ela deve ser reduzida e administrada tão logo o paciente esteja clinicamente estável. Na ocorrência de efeitos adversos significativos, a mudança para um medicamento diferente dentro da mesma classe deve ser tentada antes da descontinuação permanente da terapia^{37,38}.

6.2.1.1 Inibidores da ECA e antagonistas dos receptores da angiotensina

Os inibidores da ECA são terapia de primeira linha na ICFEr e disfunção ventricular esquerda assintomática, registrando redução absoluta de 3,8% (20% relativa) de morte, diminuição de infarto do miocárdio e hospitalização por insuficiência cardíaca⁴⁵. Os efeitos benéficos ocorrem precocemente e se mantém no longo prazo, em todas as faixas etárias. Os inibidores da ECA reduzem os efeitos mal adaptativos da ativação crônica do sistema renina-angiotensina-aldosterona, incluindo retenção de sódio e água, vasoconstrição e hipertrofia e fibrose cardíacas. Os estudos com antagonistas dos receptores da angiotensina, por sua vez, não demonstraram redução consistente da mortalidade^{46,47}.

Os antagonistas dos receptores da angiotensina são, portanto, considerados medicamentos de segunda escolha, indicados apenas em pacientes intolerantes aos inibidores da ECA. O tratamento deve começar logo após o diagnóstico, na menor dose. A administração ascendente é recomendada quando a pressão arterial corresponder a 90 mmHg sistólica ou mais e limitada por sintomas, e não pela pressão arterial medida. Caso ocorra hipotensão sintomática, outros vasodilatadores devem ser reduzidos ou interrompidos e, desde que o paciente não esteja congesto, os diuréticos devem ser reduzidos ou suspensos antes da diminuição da dose do inibidor da ECA. Uma piora menor da função renal – uma redução de até 30% na taxa de filtração glomerular estimada – é geralmente aceitável. Pode-se esperar um pequeno aumento no potássio, mas a dose do inibidor da ECA deve ser reduzida à metade se a concentração de potássio exceder 5,5 mmol/L. Se o inibidor da ECA induzir uma tosse crônica, a mudança para um antagonista dos receptores da angiotensina pode ser indicada, após outras causas de tosse terem sido excluídas, como edema pulmonar ou doença pulmonar subjacente⁴⁵⁻⁴⁷.

6.2.1.2 Betabloqueadores

São outra importante terapia de primeira linha para ICFEr. Administrados com inibidores da ECA, são responsáveis por uma redução absoluta de 4,3% (redução relativa de 24%) na mortalidade por todas as causas e nas internações hospitalares para pacientes em ritmo sinusal⁴⁸. Os betabloqueadores reduzem a demanda de oxigênio do miocárdio, protegem contra isquemia, têm efeitos antiarrítmicos e diminuem a morte súbita

cardíaca. Somente os betabloqueadores que demonstraram ser eficazes na insuficiência cardíaca devem ser usados, sendo eles: bisoprolol, carvedilol, succinato de metoprolol de liberação prolongada e nebivolol, caso o paciente tenha mais de 70 anos⁴⁹⁻⁵³.

Todos os pacientes clinicamente estáveis e euvolêmicos com ICFEr devem receber betabloqueadores após um inibidor da ECA. A princípio, os sintomas de IC podem piorar, portanto, a menor dose deve ser usada e administrada até atingir a dose alvo ou tão alta quanto tolerada. A frequência cardíaca, a pressão arterial e os sintomas de congestão devem ser revistos a cada mudança de dosagem. As contraindicações aos betabloqueadores incluem bloqueio atrioventricular de segundo ou terceiro grau. Caso ocorram, um marca-passo ou terapia de ressincronização cardíaca deve ser considerada para permitir a continuação da terapia. A asma é apenas uma contraindicação relativa. A doença pulmonar obstrutiva crônica deve ser avaliada com testes de função pulmonar antes de decidir não administrar betabloqueadores. Se não houver reversibilidade significativa das vias aéreas, o paciente deve ser capaz de tolerar esse medicamento⁴⁹⁻⁵³.

Normalmente, o impacto da terapia com betabloqueador nos testes de função pulmonar é mínimo e sem relevância clínica. A dose deve ser reavaliada na ocorrência de deterioração clínica ou se a frequência cardíaca for inferior a 50 batimentos por minuto. Assim como acontece com os inibidores da ECA, a hipotensão assintomática não requer mudança de terapia. Se sintomático, é necessário considerar, a princípio, a redução de outros vasodilatadores ou a dose de qualquer diurético, caso não haja congestão, antes de reduzir a dose do betabloqueador⁵⁴. O bisoprolol e o metoprolol têm um efeito menos vasodilatador e podem ser melhor tolerados se a pressão arterial for limítrofe. Porém, os efeitos vasodilatadores adicionais do carvedilol podem compensar o agravamento precoce da insuficiência cardíaca⁴⁹⁻⁵³.

6.2.1.3 Antagonistas da aldosterona

Esses medicamentos melhoram a sobrevida em todo o ICFEr, registrando uma redução absoluta de 11% (30% relativa) na mortalidade na IC grave, de 7,6% (37% relativa) na mortalidade e hospitalização cardiovascular na ICFEmr e de 2,3% (15%) na morte em pacientes com IC pós-infarto do miocárdio. Bloqueiam os efeitos adversos da ativação da aldosterona, que inclui reabsorção de sódio e água e fibrose cardiovascular, porém são marcadamente subutilizadas e devem ser adicionadas aos inibidores da ECA e betabloqueadores em todos os pacientes que permanecem sintomáticos. Pode ocorrer hipercalemia grave, especialmente com insuficiência renal subjacente⁵⁵⁻⁵⁷.

O potássio sérico deve ser monitorado uma semana e após 1, 2 e 3 meses do início do tratamento ou aumento da dose, passando a cada 3 meses durante 1 ano e depois a cada 4 meses. A dose inicial pode ser

reduzida à metade se houver diabetes ou insuficiência renal, reduzida sempre à metade quando o potássio exceder 5,5 mmol/L e interrompida quando for superior a 6,0 mmol/L. A ginecomastia pode ocorrer em homens, mas é menos comum com eplerenona do que com espironolactona⁵⁵⁻⁵⁷.

6.2.1.4 Sacubitril com valsartana

Trata-se de uma nova combinação que se mostrou superior ao enalapril em um grande estudo comparativo, com uma redução absoluta de morte cardiovascular e hospitalização por IC de 4,7% (20% relativa)⁵⁸. Sacubitril é um inibidor da neprililina. Inibe a degradação de peptídeos vasoativos, incluindo peptídeos natriuréticos, aumentando assim seus efeitos benéficos, como vasodilatação e diurese. A combinação reduz o tônus simpático, a aldosterona e a fibrose e hipertrofia miocárdica. Sacubitril com valsartan pode substituir um inibidor da ECA ou sartan se os sintomas persistirem apesar da terapia médica ideal⁵⁹.

Devido a sua eficácia, essa combinação pode se tornar a terapia de primeira escolha no futuro. Atualmente, porém, deve ser usada quando um paciente foi estabilizado com um inibidor da ECA, betabloqueador e antagonista da aldosterona. Angioedema prévio de qualquer causa é uma contraindicação. Um período de eliminação do inibidor da ECA de 36 horas é essencial para reduzir o risco de angioedema. O sacubitril com valsartan reduz a pressão arterial de forma mais potente, podendo causar hipotensão. Isso melhora com o tempo, mas pode ser resolvido reduzindo a dose de outros vasodilatadores ou diminuindo pela metade sua dose inicial administrada⁵⁸.

6.3 Outros recursos medicamentosos

Outras terapias podem ser adicionadas aos medicamentos indicados para IC (betabloqueadores, inibidores da ECA e antagonistas da aldosterona). Também são considerados escolhas secundárias caso os medicamentos de primeira linha não forem tolerados⁵⁹.

6.3.1 Diuréticos de alça

São usados pela maioria dos pacientes para controle sintomático da IC. Devem ser administrados em associação com inibidores da ECA e betabloqueadores em pacientes com ICFe se houver congestão sintomática associada. Muitas vezes, os diuréticos podem ser reduzidos à medida que as doses de bloqueadores neuro-hormonais são aumentadas. Uma pequena dose de um diurético tiazídico ou poupador de potássio pode ser adicionada à furosemida ou bumetanida por um curto período. Isso tem um efeito diurético sinérgico em pacientes com edema periférico resistente ao tratamento com um diurético de alça. A função renal e o potássio devem ser cuidadosamente monitorados⁵⁹.

6.3.2 *Ivabradina*

A frequência cardíaca elevada em repouso é um marcador de risco cardiovascular⁶⁰. A ivabradina reduz a frequência cardíaca ao inibir o nódulo sinusal e resulta em uma redução absoluta de 5% (18% relativa) no risco de mortalidade cardiovascular ou hospitalizações por insuficiência cardíaca. É usada na IC com ritmo sinusal quando a fração de ejeção do ventrículo esquerdo é inferior a 35%, como complemento de um inibidor da ECA, antagonista da aldosterona e betabloqueador máximo tolerado quando a frequência cardíaca é correspondente a pelo menos 77 batimentos por minuto. Pode ser administrada em casos de intolerância aos betabloqueadores, sendo indicada somente para casos de IC em ritmo sinusal. Não afeta a pressão arterial, a condução intracardíaca ou a contratilidade miocárdica. Pode causar sintomas visuais, incluindo luzes piscantes, que não estão associadas a danos na retina e geralmente desaparecem espontaneamente. Caso ocorra fibrilação atrial, seu uso deve ser interrompido⁶¹.

6.3.3 *Digoxina*

A digoxina é útil para o controle sintomático da IC em ritmo sinusal, mas somente após a otimização da terapia com um inibidor da ECA, betabloqueador, antagonista da aldosterona e diurético. É um inotrópico positivo fraco e aumenta o tônus vagal. Na fibrilação atrial, o medicamento reduz a frequência cardíaca, pois diminui a condução nodal atrioventricular. A digoxina não melhora a sobrevida, mas pode reduzir as hospitalizações associadas à IC e melhora os sintomas^{62,63}.

Deve ser administrada em dose baixa em ritmo sinusal, visando uma sorologia de 0,5 a 0,9 nanograma/mL, medida pelo menos seis horas após a administração oral. A toxicidade da digoxina pode resultar da deterioração da função renal ou desidratação, com sintomas mais comumente incluindo náusea, vômito e sonolência. Também pode ser útil para o controle da taxa em tratamento da fibrilação atrial na IC^{64,65}.

6.3.4 *Hidralazina e dinitrato de isossorbida*

A hidralazina em altas doses é um vasodilatador arterial, enquanto o dinitrato de isossorbida é predominantemente um venodilatador. Essa combinação pode ser usada com um betabloqueador, caso o paciente seja intolerante a inibidores da ECA e antagonistas dos receptores da angiotensina⁵⁹.

6.3.5 *Dispositivos*

Um cardioversor desfibrilador implantável (CDI) deve ser considerado para prevenção primária ou secundária de arritmias ventriculares, caso a fração de ejeção do ventrículo esquerdo corresponda a 35% ou menos para reduzir o risco de morte súbita e mortalidade por todas as causas. O dispositivo pode ser implantado isoladamente ou usado em combinação com

terapia de ressincronização cardíaca (ou estimulação biventricular) se a duração do QRS no ECG for prolongada em 130 milissegundos ou mais, com morfologia de bloqueio de ramo esquerdo. Isso reduz a mortalidade e as internações por insuficiência cardíaca e melhora os sintomas⁵⁹.

6.4 Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp)

Em comparação aos pacientes com ICFEr, indivíduos com ICFEp são mais velhos, têm maior probabilidade de ser do sexo feminino e de apresentar hipertensão, fibrilação atrial, diabetes ou obesidade. O mecanismo provavelmente está relacionado a uma combinação de processos fisiopatológicos, incluindo rigidez miocárdica aumentada, relaxamento miocárdico anormal e rigidez arterial aumentada⁶⁶.

Nenhum medicamento demonstrou melhorar a sobrevida, porém, dados recentes sugerem que, em um subconjunto de pacientes com ICFEp, os antagonistas da aldosterona podem melhorar os resultados clínicos^{66,67}. Sacubitril com valsartana foi considerado benéfico em um estudo de fase II⁶⁸. Os diuréticos devem ser usados criteriosamente e o excesso de diurese deve ser evitado. O tratamento deve se concentrar no controle de condições concomitantes, especialmente hipertensão. A fibrilação atrial deve ser manejada de acordo com as diretrizes, usando uma estratégia inicial de controle da frequência e anticoagulação, com tentativa de controle do ritmo para sintomas persistentes. Isquemia miocárdica, obesidade e anemia devem ser abordadas. O treinamento físico pode melhorar a qualidade de vida⁶⁶⁻⁶⁸.

6.5 Suspensão do tratamento

Melhoras significativas nos sintomas são observadas após o início da terapia medicamentosa e, muitas vezes, os pacientes voltam ao normal. Às vezes, a fração de ejeção do ventrículo esquerdo pode retornar ao normal ou próximo da faixa normal. Os medicamentos que conferem um benefício de sobrevida, em particular os inibidores da ECA e os betabloqueadores, não devem ser interrompidos, pois podem levar à recorrência da IC. Os diuréticos e a digoxina (em ritmo sinusal) podem ser reduzidos e interrompidos se o paciente permanecer estável⁶⁹.

Quando os objetivos do tratamento passam para palição e controle dos sintomas, os inibidores da ECA, betabloqueadores e antagonistas da aldosterona devem ser continuados, se possível, pois melhoram os sintomas. A redução das doses pode ser necessária se ocorrer hipotensão ou problemas com a função renal e eletrólitos. Estatinas e digoxina, se não estiverem sendo usadas para fibrilação atrial, podem ser suspensas. A desativação do CDI deve ser considerada em um paciente entrando na fase paliativa ou um paciente tomando uma decisão informada de fim de vida, nesse caso, conjuntamente com sua família e um especialista⁷⁰.

Assim, a maioria dos tratamentos clínicos, incluindo terapia farmacológica, terapia com dispositivos associados, terapia intervencionista e terapia relacionada à cirurgia em estágio final, pode reduzir os sintomas da IC e melhorar a qualidade de vida dos pacientes em certa medida, enquanto a prevenção da progressão da IC, juntamente com a redução da carga financeira e de saúde para pacientes com IC ainda precisa ser mais explorada. Uma grande quantidade de novas pesquisas está sendo realizada em todo o mundo para investigar estratégias e táticas para melhorar o prognóstico de pacientes com IC.

6.6 Medicamentos a evitar

Muitos medicamentos podem estimular a IC. Anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), incluindo os inibidores da COX-2, devem ser evitados, pois causam retenção de sal e água e prejudicam a função renal. Os bloqueadores dos canais de cálcio não diidropiridínicos (verapamil e diltiazem) devem ser rigorosamente evitados na ICFEr, devido ao seu efeito inotrópico negativo. Drogas antiarrítmicas (exceto betabloqueadores e amiodarona) e antidepressivos tricíclicos têm potencial pró-arrítmico⁷¹.

Os corticosteroides resultam em retenção de sal e água, enquanto a pioglitazona e alguns inibidores da dipeptidil peptidase 4 (DPP-4) podem aumentar o risco de IC. Os diuréticos não poupadores de potássio podem contribuir para a toxicidade da digoxina, causando hipocalcemia, que pode ter suas concentrações aumentadas pela amiodarona e espironolactona. Interações medicamentosas potenciais ocorrem com várias terapias complementares, incluindo erva-de-são-joão, cohosh preto e suco de toranja, que devem ser evitados⁷¹.

6.7 Tratamentos em potencial

6.7.1 Células-tronco

Estimular a cicatrização miocárdica com o uso de células-tronco é uma das novas abordagens para o tratamento da IC. Células-tronco pluripotentes induzidas (iPSCs), células-tronco embrionárias (ESCs) e células miogênicas do músculo esquelético têm sido extensivamente investigadas para uso em doenças cardíacas, com o objetivo de reparar as células do coração. Nesse caso, iPSCs e ESCs são indicados para a regeneração miocárdica devido à sua capacidade de autorrenovar e ao potencial de se diferenciar em vários tipos de células, como cardiomiócitos. Contratilidade, batimento espontâneo e expressão de canais iônicos são propriedades práticas dos cardiomiócitos apresentadas por cardiomiócitos derivados de iPSCs. Espera-se que por meio de seu transplante ocorra melhora da função cardíaca por meio da contribuição mecanicista para a contração cardíaca e efeitos tróficos⁷².

A viabilidade de reparar o coração lesado por transplante de cardiomiócitos derivados de iPSCs foi demonstrada em modelos de ratos neonatais. Nesse estudo, Zimmermann et al⁷³ observaram, após 28 dias da implantação, que o tecido cardíaco manipulado mostrou acoplamento elétrico ininterrupto ao miocárdio nativo, sem evidência de indução de arritmia. O tecido cardíaco modificado também impediu uma dilatação maior, induziu o espessamento sistólico da parede dos segmentos do miocárdio infartado e melhorou o encurtamento da área fracional dos corações infartados em comparação com os controles.

No relato do primeiro transplante clínico de células progenitoras cardíacas derivadas de ESCs humanas, Menasche et al⁷⁴ mencionaram que o paciente apresentou melhora significativa da função cardíaca 3 meses após o transplante, demonstrando a viabilidade desse tipo de para o tratamento de IC isquêmica. Considerando as semelhanças entre cardiomiócitos derivados de ESCs humanos e cardiomiócitos derivados de iPSCs, a plataforma desenvolvida usando ESCs humanos também deve ser aplicável a iPSCs humanos⁷⁵.

Tem havido interesse contínuo no potencial das células miogênicas do músculo esquelético no tratamento de pacientes com IC. Derivadas das células progenitoras do músculo esquelético, essas células têm capacidade regenerativa, podendo ser transplantadas para um coração comprometido para reduzir o reparo antagonista ventricular e a fibrose intersticial, além de aumentar a função cardíaca. O acompanhamento de pacientes transplantados mostrou melhora gradual dos sintomas clínicos e da função cardíaca e diminuição da incidência de IC⁷⁶. Mecanismos parácrinos desempenham um papel importante na terapia celular. Células estromais mesenquimais de diferentes fontes e células estromais cardíacas, por exemplo, podem secretar substâncias biologicamente ativas, incluindo citocinas e vesículas extracelulares, desempenhando um papel terapêutico no coração lesionado⁷².

6.7.2 Exossomos

Exossomos são nanovesículas comuns ligadas à membrana contendo várias biomoléculas, como lipídios, proteínas e ácidos nucleicos. Contêm uma série de complexos proteicos associados à membrana, exibem heterogeneidade molecular pronunciada e se desenvolvem a partir do brotamento nas membranas plasmática e endossomal. São secretados extracelularmente pelas células e captados pelas células-alvo, fornecem informações biológicas às células-alvo e regulam as vias de sinalização⁷⁷. Desempenham um papel fundamental na fisiopatologia da doença cardiovascular. Todos os principais tipos de células cardíacas, incluindo cardiomiócitos, células endoteliais e fibroblastos, liberam exossomos, que modulam as funções celulares e atuam como mediadores de mensagens entre as células⁷⁸.

Estudos observaram que as células-tronco exercem efeitos terapêuticos por meio da função parácrina dos exossomos, estabelecendo, com isso, o mecanismo de ação dos cardiomiócitos derivados de iPSCs no resgate de cardiomiócitos danificados contra apoptose, necrose, inflamação, remodelação e fibrose no miocárdio infartado, e fornecendo informações únicas sobre o potencial terapêutico de exossomos endógenos derivados de seus próprios derivados de iPSC^{79,80}. Durante a lesão cardíaca, os exossomos podem ser introduzidos exogenamente para promover o reparo miocárdico com seus efeitos antiapoptóticos, pró-angiogênicos e proliferativos. Devido à membrana bicamada e ao tamanho em nanoescala, os exossomos protegem seus portadores da fixação do complemento ou eliminação ou dano dos macrófagos, prolongando assim sua meia-vida circulante e aumentando sua atividade biológica⁸¹.

Com isso, os exossomos podem atuar como vesículas de liberação de fármacos no tratamento da IC, atingindo seletivamente tipos específicos de células e fornecendo medicamentos com precisão⁸². Verificou-se que sua distribuição terapêutica subsequente no coração registrou sucesso e eficácia pelo pré-bloqueio da endocitose de exossomos por macrófagos. A estratégia estabelecida de entrega de exossomos em duas etapas – bloqueando a captação de exossomos primeiro, seguida pela entrega de exossomos terapêuticos – se mostra um método promissor para terapias direcionadas⁸³.

6.7.3 Biomateriais

Oferecem a possibilidade de prevenir e tratar a IC após o infarto do miocárdio. Estratégias de engenharia de tecidos usando biomateriais têm sido exploradas, visando, com isso, mitigar a escassez de órgãos doadores por meio da fabricação *in vitro* de estruturas biológicas funcionais. A engenharia de tecidos clássica tem sido utilizada no tratamento de várias doenças, substituindo tecidos ou órgãos comprometidos⁸⁴. Projetado em laboratório, o patch cardíaco, por exemplo, foi desenvolvido com o objetivo de funcionar como o tecido miocárdico natural. Remendos cardíacos feitos de biomateriais buscam substituir miocárdio ventricular nativo doente ou danificado, mostrando resultados promissores em modelos animais⁸⁵.

Os adesivos cardíacos, por vez, têm potencial para interromper o aumento e remodelar o músculo cardíaco danificado, melhorar a função cardíaca e prevenir a IC. Os andaimes de biomateriais injetáveis também são outra estratégia que tende promover a regeneração endógena do coração. São implantados por meio de cateteres, facilitando o acesso direto ao local lesionado do coração. A princípio, esses andaimes transportavam células para entrega ao músculo cardíaco lesionado de forma semelhante aos adesivos cardíacos⁷³. Tem-se observado agora que parte do próprio biomaterial exerce um papel preventivo na remodelação ventricular esquerda. Além das células, materiais injetáveis podem fornecer outros agentes

terapêuticos, como fatores de crescimento e genes para estimular ainda mais a função cardíaca e a sobrevivência celular⁸⁶.

A bioimpressão 3D é outra técnica promissora da engenharia de tecidos cardíacos. Recentemente, muitas estruturas intrincadas do coração anatômico macroscópico foram bioimpressas, incluindo uma válvula cardíaca de três folhetos, um coração de colágeno em escala neonatal e um modelo de ventrículo cardíaco humano. Considera-se, com isso, que o uso da bioimpressão 3D oferece novas estratégias para o reparo de defeitos cardíacos⁸⁷.

6.7.4 Nanotecnologia

Campo multidisciplinar emergente e dinâmico, que envolve estruturas atômicas e moleculares com propriedades mecânicas, elétricas, catalíticas, térmicas, magnéticas e de imagem, a nanotecnologia tem sido um dos assuntos mais discutidos na área médica nos últimos anos, fato que deu origem à nanomedicina⁸⁸. Com vantagens únicas no diagnóstico e tratamento de doenças, especialmente as cardiovasculares, nanopartículas direcionadas são projetadas para se ligar à determinada proteína, anexar ao biomarcador e detectar o estágio inicial da IC com sensibilidade e precisão^{89,90}.

A nanotecnologia direciona com eficiência biomoléculas específicas ao seu alvo, sem expor células saudáveis, facilitando o acesso de moléculas terapêuticas a tecidos doentes. Foi demonstrado que o direcionamento do gene adenoviral S100A1 normalizou a expressão da proteína S100A1 em um modelo de rato pós-infarto de IC e reverteu a disfunção contrátil do miocárdio em falência *in vitro* e *in vivo*. A transferência de genes via nanotecnologia para restaurar os níveis da proteína S100A1 pode, portanto, ser uma nova estratégia terapêutica para o tratamento da IC⁹¹. Em experimentos com animais, verificou-se que os cardiomiócitos são capazes de internalizar e transportar nanomateriais para a região perinuclear sem causar toxicidade. Também foi demonstrada a viabilidade da administração de fármacos, proteínas e materiais genéticos baseados em nanotecnologia no miocárdio com insuficiência, comprovando o potencial da nanotecnologia no tratamento da IC⁹².

Referências

1. Mele D, Nardoza 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 low and 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):1108–1113.
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. Hajjipour 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 Invest*. 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.

Bruno Jardim Grossi
Deise Regina Zvoboter
Maurício Fagner Santos Lima Dias
Paulo Zuppo Junior

Resumo A parada cardiorrespiratória (PCR) pode ser definida como a cessação da atividade mecânica cardíaca, confirmada pela ausência de sinais de circulação. Se não for tratada, a morte é inevitável. As taxas gerais de sobrevivência pós-PCR permanecem baixas, com a maioria dos estudos indicando que cerca de 1 em cada 10 pacientes sobreviverá por 30 dias. Nota-se, no entanto, uma variação significativa nas proporções de sobrevivência entre regiões e países. O desempenho da equipe de emergência e do sistema médico é relevante para o aumento nos índices de sobrevivência, assim como o perfil do paciente. Ritmo cardíaco, idade e causa da PCR são associadas a uma maior chance de sobrevivência. Atrasos entre a PCR e o tratamento são outros aspectos cruciais, sendo o evento testemunhado, o tempo de resposta da equipe de emergência e para desfibrilação também relacionados a uma maior sobrevida. Nesse caso, a sobrevivência depende de uma resposta rápida não apenas dos socorristas, mas também dos cidadãos. Isso é resumido no conceito de cadeia de sobrevivência, criado pela American Heart Association (AHA), que consiste em reconhecimento dos sintomas e chamada de alarme, ressuscitação e desfibrilação precoces e cuidados pós-ressuscitação, essenciais para o manejo correto dos pacientes, prevenção ou identificação de eventuais lesões no cérebro.

Palavras-chave: Parada cardiorrespiratória. Ressuscitação cardiorrespiratória. Compressão torácica. Desfibrilação. Lesão cerebral.

1. Introdução

Considerada uma das principais causas de morte pré e intra-hospitalar, a parada cardiorrespiratória (PCR) é uma condição que ainda preocupa o campo da saúde, devido aos esforços de ressuscitação dos pacientes, fato que, na maioria das vezes, não é bem-sucedido^{1,2}. Dados revelam que as taxas de sobrevida geral após uma PCR não traumática variam de 1 a <20% fora do hospital e superiores a 40% no ambiente hospitalar. Porém, 10 a 50% desses apresentam função neurológica comprometida¹⁻⁴. Isso indica que os princípios fisiológicos que fundamentam

o processo de ressuscitação cardiopulmonar (RPC), no intuito de salvar vidas, permanecem pouco compreendidos e controversos^{4,5}.

Alguns acreditam que as abordagens atuais para PCR são falhas e, por esse motivo, as taxas de sobrevivência global não sofrem alterações significativas. giraram em torno de 7% para parada cardíaca fora do hospital e <30% para parada cardíaca intra-hospitalar em todo o país por meio século⁶. Avanços significativos na compreensão da fisiologia da ressuscitação, no entanto, foram registrados nas últimas duas décadas, com novos insights sobre os mecanismos que regulam o fluxo sanguíneo para os órgãos vitais, os erros comuns na aplicação da RPC que muitas vezes reduzem sua eficácia, as formas de melhorar a circulação durante a RPC e os meios para reduzir as lesões associadas à reperfusão¹⁻⁶.

Quando a causa da PCR é reversível, o principal objetivo do tratamento é restaurar completamente a função cardíaca e cerebral. Suas principais causas – como arritmia primária ou induzida por isquemia, embolia pulmonar, hemorragia, trauma ou overdose de medicamento/droga – exigem esforços urgentes para aumentar a circulação cardiocerebral. O primeiro passo crítico para uma ressuscitação bem-sucedida é restaurar o fluxo sanguíneo com pressão aórtica suficiente. Compreender a complexa fisiologia da perfusão cardiocerebral durante a RPC, portanto, é crucial para reduzir a morbidade e a mortalidade após a RPC. O aumento do fluxo de órgãos vitais é crítico, mas, muitas vezes, insuficiente por si só, para restaurar totalmente a vida pós evento³⁻⁶.

Existem várias áreas no campo da ressuscitação em que lacunas significativas de conhecimento e necessidades não atendidas limitam a capacidade de restaurar a vida plena de forma consistente. A princípio, é preciso obter um fluxo sanguíneo maior do que a quantidade mínima produzida pela massagem cardíaca convencional de tórax fechado – o método de RPC mais usado permanece o mesmo por mais de meio século³.

Também são necessárias ferramentas que auxiliem a aplicar uma RPC de melhor qualidade^{7,8}, assim como reduzir o potencial de lesão cerebral associada às ondas de compressão de pressão arterial e venosa simultâneas, focadas no cérebro cada vez que o tórax é comprimido⁹. Prevenir lesões de reperfusão nos primeiros segundos e minutos, especialmente após períodos prolongados sem fluxo, e aprimorar os cuidados pós-ressuscitação são outros aspectos que exigem mais conhecimento e desenvolvimento de novas técnicas de atendimento e tratamento, contribuindo, dessa forma, com a redução das taxas de mortalidade e melhor sobrevivência dos pacientes tanto no ambiente pré quanto intra-hospitalar¹⁰⁻¹².

2. Parada cardiopulmonar (PCR) intra-hospitalar

Definida no Protocolo de Registro Utstein como a aplicação de compressões torácicas e/ou desfibrilação em pacientes internados em leitos

de internação, a PCR intra-hospitalar é associada a um alto risco de morte, sendo cada vez mais reconhecida como fundamentalmente diferente da PCR extra-hospitalar^{13,14}. Sua incidência varia entre instituições e países ao redor do mundo, indicando taxas de 1,2 a cada 1.000 admissões¹⁵. No Japão, a incidência mais recentemente relatada correspondeu a 5,1 a cada 1.000 internações hospitalares, entre 2011 e 2017, enquanto nos Estados Unidos a 9,7 por 1.000 admissões e no Reino Unido entre 1 e 1,6 por 1.000 internações registradas de 2011 a 2021¹⁵⁻¹⁷.

No Brasil, mais 190 mil pessoas foram vítimas de PCR, somente em 2022. Durante a pandemia da COVID-19, o número de mortes registrou um aumento de 132%, elevando ainda mais a estatística. Segundo a Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC), estima-se que até 2040 haverá um aumento de até 250% de mortes causadas por PCR no país¹⁸. Normalmente, a população atendida em ambiente intra-hospitalar difere da fora do hospital, no que se refere a dados demográficos, comorbidades e ritmo cardíaco inicial. Porém, em uma análise recente desses dados, Høybye et al¹⁵ não encontraram diferenças significativas entre os dois grupos, formados, em sua maioria, por homens, com comorbidades semelhantes – houve predominância de cardiopatia isquêmica no grupo intra-hospitalar.

Um estudo retrospectivo com pacientes admitidos na unidade de terapia intensiva (UTI) pós-PCR, no entanto, identificou uma predominância de homens com taxas mais altas da maioria das comorbidades, incluindo diabetes, doença cardíaca e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). Os grupos também diferiram em número de eventos testemunhados, ambiente clínico, pessoal disponível e disponibilidade de tratamento. Em comparação com pacientes atendidos fora do ambiente hospitalar, os pacientes intra-hospitalares apresentaram maior sobrevida em 30 dias (24% vs. 17%), além de melhor sobrevida funcional a longo prazo¹⁴.

No atendimento intra-hospitalar, as chances de sobrevivência sem lesão cerebral hipóxica-isquêmica ou necessidade de cuidados contínuos após 1 ano aumentam de acordo com a idade (mais jovem), ritmo cardíaco passível de choque, menor tempo para desfibrilação e menor incidência de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). Essas chances aumentam com uma taxa mais alta de doença cardíaca, possivelmente em decorrência da predominância de ritmos passíveis de choque associados a doenças cardíacas. Entre os sobreviventes de 30 dias, a taxa de sobrevivência em 1 ano sem lesão cerebral isquêmica hipóxica é tão alta quanto (79,8%)¹⁹.

De forma geral, a sobrevida de 1 ano parece estar melhorando ao longo do tempo. Dados observacionais do Get With The Guidelines®-Resuscitation (GWTG-R)¹³, de 2000 a 2011, sugerem um aumento na sobrevida em 1 ano de 4,7 para 10,2% para PCR intra-hospitalar e uma meta-análise de 40 estudos identificou uma sobrevida de 1 ano de 13,4% após PCR intra-hospitalar²⁰. Nesse mesmo estudo, 17,6% dos pacientes sobreviveram

até a alta hospitalar, indicando que 76% dos indivíduos que sobrevivem à internação terão uma sobrevida de pelo menos 1 ano²⁰. Em recente revisão sistemática e meta-análise, que incluiu 27.102 pacientes, Allencherril et al²¹ observaram que as documentou que as causas mais prevalentes de PCR intra-hospitalar são hipóxia, síndrome coronariana aguda, hipovolemia, arritmias, infecção e insuficiência cardíaca.

3. Registros de PCR intra-hospitalar

A primeira diretriz do Protocolo de Registro Utstein para ambiente intra-hospitalar foi publicada em 1997²², oferecendo uma comparação confiável das características, tendências em intervenções e resultados de PCR intra-hospitalar entre hospitais, regiões e países, com mais 20 anos de dados padronizados e resultados disponíveis desde então. Esses registros podem ser considerados um recurso de grande relevância que, por meio de estudos observacionais, auxiliam a avaliar e aplicar estratégias e diretrizes de ressuscitação^{23,24}.

Vários bancos de dados mundiais usando as diretrizes do estilo Utstein foram estabelecidos, sendo recentemente lançado primeiro registro nacional de PCR intra-hospitalar da China, conhecido como BASeline Investigation of Cardiac Parada (BASIC)–IHCA²⁵, que incluiu 40 hospitais em 29 das 31 províncias chinesas e documentou 19.443 PCR intra-hospitalar após 18 meses de coleta de dados. Os dados se alinham com as diretrizes do Protocolo de Registro Utstein, permitindo realizar comparações internacionais com a estratégia de PCR. Registros internacionais existentes, como o GWTG-R, dos Estados Unidos, e o National Cardiac Arrest Audit, do Reino Unido, fornecem dados que informam e apoiam as diretrizes de PCR, além de permitirem compreender como a incidência de PCR é influenciada por diretrizes e avanços médicos²⁶.

4. Equipes de emergência

Com o tempo, a resposta intra-hospitalar à PCR se desenvolveu e agora varia entre as instituições. Comumente, a PCR intra-hospitalar exige a presença de uma equipe de socorristas dedicada somente ao cuidado de pacientes em PCR ou em estado crítico ou peri-parada. Equipes de emergência médica (EEM) ou equipes de resposta rápida (ERR) também podem ser acionadas. Porém, elas não são universais, fazendo com que pacientes com PCR sejam tratados por equipes específicas do local^{25,27}.

Apesar da padronização da prática em muitos países, as taxas de sobrevivência após PCR intra-hospitalar variam internacionalmente. A abordagem algorítmica da ressuscitação pode oferecer resultados semelhantes entre os centros de atendimento após o ajuste para os fatores do paciente. Porém, uma variação significativa permanece. Uma razão proposta para a variação no resultado é a implementação de diretrizes de ressuscitação. A formação das equipes de PCR foi relatada como um fator

chave no desempenho da ocorrência²³. Equipes dedicadas – em que um único membro era responsável por responder pela equipe ou onde as tarefas clínicas permitiam um rápido redirecionamento do foco da equipe – são responsáveis pelos maiores índices de sobrevivência de PCR intra-hospitalar²⁸.

Outras características dos hospitais de alto desempenho incluem pré-alocação de funções específicas, inclusão de pessoal treinado e/ou experiente e boa comunicação entre os membros da equipe. O treinamento é um fator importante, especificamente a fidelidade da ressuscitação simulada. Simulações multidisciplinares in situ não planejadas também parecem melhorar o desempenho²⁸. Ao avaliarem os processos recomendados pelas diretrizes, Andersson et al¹⁴ verificaram que cada aumento de 10% no desempenho do processo hospitalar estava associado a uma chance de sobrevivência ajustada de 22%. Esse desempenho foi avaliado por meio da adesão às medidas do processo de diretriz; confirmação do dispositivo de posicionamento correto do tubo traqueal, PCR monitorada ou testemunhada, tempo até a primeira compressão torácica ≤ 1 min, tempo até a primeira desfibrilação administrada ≤ 2 min para VF/VT e administração de adrenalina ou vasopressina para eventos sem pulso em 5 min¹⁴.

Quando avaliados, os hospitais de maior desempenho demonstram maior adesão às medidas de diretrizes individuais para PCR intra-hospitalar. Os dados do GWTG-R mostram que a adesão com a confirmação do posicionamento do tubo traqueal foi de 70,8% no quartil 1 (menor desempenho) para 94,3% no quartil 4 (maior desempenho). A primeira desfibrilação em <2 min também apresentou pontuações mais altas (49,4% no quartil 1 a 66,5% no quartil 4). Esses dados destacam a importância de determinados processos durante atendimento da PCR intra-hospitalar¹⁴.

Os hospitais que rastreiam as interrupções nas compressões torácicas, por sua vez, têm duas vezes mais chances de fazer parte de um centro de quintil de sobrevivência mais alto em comparação aos que não rastreiam. Hospitais de alto desempenho revisam seus dados de PCR com mais frequência, com todos pertencentes ao quintil superior revisando seus dados pelo menos a cada 3 meses. A percepção de treinamento adequado pelos membros da equipe de ressuscitação melhora as chances de um hospital ser o centro de sobrevivência superior²⁹.

5. PCR fora do ambiente hospitalar

A PCR fora do hospital é uma das principais causas de morte nos países ocidentais. Estima-se que 275.000 pessoas na Europa e 180.000 nos Estados Unidos enfrentam essa condição anualmente, sendo tratadas com tentativas de ressuscitação pelos serviços médicos de emergência. Porém, é difícil avaliar o número exato dessa condição na sociedade e seu impacto na saúde pública, pois as incidências variam consideravelmente entre regiões e países. Isso é atribuído, principalmente, a diferenças nas definições, nos relatórios e na organização dos sistemas de emergência, assim como nos

fatores de risco da população. A taxa de sobrevivência global é baixa, variando entre 7 e 10%^{30,31}. No relatório EuReCa ONE-27, sobre PCR em 27 países europeus durante um mês, houve uma incidência geral de PCR fora do hospital avaliada pelos serviços de emergência de 81/100.000 e PCR fora do hospital tratada pelos serviços de emergência de 47/100.000 (variando de 19 a 104), com sobrevivência global até a alta hospitalar de 10,3%³¹.

6. A história da ressuscitação

A ventilação boca a boca foi descrita pela primeira vez em 1744, por William Tossach, um cirurgião escocês. Ele verificou o potencial dessa técnica após soprar na boca de um mineiro que inalou fumaça tóxica e parou de respirar. Porém, outras técnicas na época consideradas auxiliares da ventilação, como compressões torácicas ou manobras de inclinação corporal, ganharam mais atenção, fazendo com que a técnica boca-a-boca (ou boca-a-nariz) se tornasse quase esquecida. Seu renascimento ocorreu quando o Dr. James Elam, em 1946, descreveu sua realização bem-sucedida de respiração boca-a-nariz em um menino com poliomielite bulbar, provando, mais tarde, que o ar expirado poderia ser suficiente para fornecer oxigenação adequada ao soprar no tubo traqueal de pacientes cirúrgicos³².

Em parceria com o Dr. Peter Safar, o Dr. Elam promoveu uma série de experimentos em voluntários anestesiados e paralisados, conseguindo demonstrar que ao inclinar a cabeça para trás é possível criar uma via aérea aberta e que as compressões torácicas externas não fornecem ventilação suficiente, em contraste à respiração boca a boca. Isso os levaram a concluir que a respiração boca-a-boca poderia ser usada na ressuscitação³². Em 1958, o método foi endossado pela American Medical Association. O relato inicial de compressões torácicas para manutenção da circulação, por sua vez, foi publicado pelo Dr. Friedrich Maas, em 1892, após aplicação da técnica em um menino de 9 anos, vítima de PCR devido à inalação de clorofórmio, enquanto a primeira massagem cardíaca de peito aberto foi realizada em 1901, na Noruega³³.

Durante estudos experimentais sobre desfibrilação em cães anestesiados, o Dr. Kouwenhoven, o Dr. Knickerbocker e o Dr. Jude fizeram, em 1958, uma descoberta acidental. A aplicação de eletrodos de desfibrilação no tórax é capaz de produzir um pulso femoral. Eles provaram que as compressões manuais sobre o esterno podem induzir a circulação e que essa circulação pode estender a janela de tempo para o sucesso da desfibrilação. Dois anos depois, eles relataram 20 casos de PCR tratadas com massagem torácica fechada, realizadas no Hospital John Hopkins, em que 14 pacientes sobreviveram^{34,35}. Em reunião da Maryland Medical Society, os pesquisadores apresentaram seus achados, correlacionando, com isso, as compressões torácicas com a respiração boca a boca, que criou o conceito de ressuscitação cardiopulmonar conhecido até hoje³⁶.

7. Fisiologia da ressuscitação cardiopulmonar (RCR)

O principal objetivo da RCR é gerar fluxo sanguíneo suficiente para os órgãos vitais, principalmente cérebro e coração, até que a restauração da circulação espontânea (RCE) seja alcançada. Em modelos animais, cerca de 25% da pressão de perfusão sistêmica e 12 a 27% do débito cardíaco normal em repouso podem ser alcançados durante a RCR ideal^{37,38}. Duas teorias sobre a geração de fluxo sanguíneo pelas compressões torácicas foram sugeridas. Na teoria da bomba cardíaca, os ventrículos cardíacos são comprimidos entre o esterno e as vértebras torácicas, criando pressões mais altas nos ventrículos do que nos compartimentos circundantes e causando, conseqüentemente, o fechamento das válvulas mitral e da tricúspide e a abertura das válvulas aórtica e pulmonar^{39,40}.

Na teoria da bomba torácica, a compressão torácica gera uma pressão maior em todos os compartimentos intratorácicos, em comparação aos vasos extratorácicos, promovendo o fluxo sanguíneo anterior^{40,41}. O fluxo venoso retrógrado é impedido por válvulas nas veias jugulares e veias colapsadas na saída torácica. Como o aumento da pressão se aplica a todos os compartimentos intratorácicos, as válvulas aórtica e mitral permanecem abertas durante a compressão. Segundo essa teoria, o coração está apenas agindo como um canal passivo. Durante a descompressão, o recuo passivo da parede torácica cria uma pressão intratorácica mais baixa, permitindo o retorno venoso das veias extratorácicas^{41,42}.

7.1 Pressão de perfusão coronária

Devido ao aumento da pressão intratorácica durante a RCR, existem diferenças importantes entre o fluxo sanguíneo sistêmico e cardíaco. A pressão de perfusão coronariana (PPC) pode ser definida como a diferença de pressão entre a aorta ascendente e o átrio direito durante a fase de descompressão das compressões torácicas. A PPC mostrou boa correlação com o fluxo sanguíneo coronariano em modelos experimentais^{43,44}. Após o início da fibrilação ventricular (FV), ocorre queda da pressão aórtica e aumento gradual da pressão atrial direita até que a PPC se aproxime de zero⁴⁵. Steen et al⁴⁶ constataram que eram necessários até dois minutos de compressão mecânica do tórax para estabelecer uma PPC adequada, que era perdida quando as compressões paravam.

Portanto, as interrupções nas compressões torácicas podem ter um impacto maior no fluxo sanguíneo coronariano em comparação com a pressão sistêmica. Além disso, o PPC máximo obtido durante a RCR mostrou estar associado ao RCE em estudos experimentais e em humanos^{47,48}. Dados de um estudo observacional de 100 vítimas de PCR, por exemplo, revelaram que nenhum paciente exigiu RCR quando a PPC se manteve abaixo de 15 mmHg⁴⁸. Uma vez que o fluxo sanguíneo pelos vasos coronários é maior durante a descompressão, o recuo torácico completo entre as compressões torácicas é importante para permitir a perfusão^{37,49}. A taxa

mais efetiva de compressões torácicas aparentemente se mantém entre 100 e 120 por minuto, sendo a profundidade de compressão ideal de 4 a 5,5 cm⁵⁰.

7.2 Ventilação

A ventilação na RCR é fornecida por ventilação com pressão positiva (VPP), boca a boca ou uma máscara de bolso. Para unidades médicas capazes de realizar suporte cardíaco avançado, a VPP é obtida por ventilação com bolsa-máscara, intubação ou dispositivos de vias aéreas supraglóticas. A PPV durante a RCR pode manter a oxigenação do sangue e permitir a eliminação do dióxido de carbono, além de prevenir a atelectasia pulmonar que comumente se desenvolve durante a RCR^{51,52}.

A PPV, no entanto, também pode afetar a circulação. O aumento da pressão intratorácica espreme o sangue dos capilares pulmonares para o lado esquerdo do coração, aumentando momentaneamente as pressões de enchimento do ventrículo esquerdo e o volume sistólico. Porém, o aumento da pressão intratorácica reduz o retorno venoso para o lado direito do coração e as altas pressões intratorácicas durante a RCR correlacionam-se inversamente com a PPC e o fluxo sanguíneo cerebral^{53,54}. Portanto, a hipoventilação durante a RCR pode causar hipóxia e hipercarbica, enquanto a hiperventilação pode afetar adversamente a circulação, ocorrendo, indiscutivelmente, um equilíbrio entre ventilação excessiva e insuficiente durante a RCR^{54,55}.

7.3 Fases da RCR convencional

7.3.1 Fase de compressão

A RCR convencional ou padrão é realizada com as mãos. Em cada compressão torácica, a pressão intratorácica aumenta e o coração é comprimido entre o esterno e a coluna vertebral. Tanto a pressão aórtica quanto a atrial direita aumentam, com a pressão atrial direita semelhante ou, às vezes, maior que a pressão do lado esquerdo. O sangue é impelido para frente do coração parado em direção ao cérebro, às artérias coronárias e ao resto do corpo, devido à presença das válvulas unidirecionais no interior do coração e às diferenças de pressão entre o tórax e as regiões não torácicas^{56,57}.

Nas últimas décadas, tem havido um interesse crescente no efeito do aumento da pressão intratorácica na pressão intracraniana (PIC) durante a fase de compressão. Observa-se que a PIC se eleva, aumentando a resistência a perfusão cerebral. Possivelmente, o aumento e a diminuição da PIC durante a RCR sejam secundários a alterações na pressão intratorácica transduzida pelo plexo venoso paravertebral/peridural e líquido espinhal para o compartimento intracraniano. A PIC aumenta a cada ventilação com pressão positiva^{58,59}.

As pressões do átrio direito, do ventrículo direito e da artéria pulmonar aumentam paralelamente a cada compressão. Durante a RCR, a pressão de perfusão da artéria coronária é calculada como a diferença entre as pressões aórtica e do lado direito. Assim, altas pressões do lado direito também limitam as pressões de perfusão coronária. Os autores acreditam que uma das razões pelas quais os resultados dos pacientes com alguns métodos de RCR sejam tão insatisfatórios esteja relacionada à falta de compreensão das interações entre as mudanças nas pressões cardíacas do lado direito, PIC e o resultado das pressões de perfusão cerebral e coronariana⁶⁰.

Estudos pré-clínicos e clínicos apoiam a recomendação da American Heart Association (AHA) de que as compressões torácicas devem ter 5 cm de profundidade. Quando o tórax é comprimido muito lentamente, muito rapidamente, muito ou pouco, os resultados clínicos são prejudicados. Interrupções nas compressões torácicas também são prejudiciais⁶¹. Sem compressões torácicas não há fluxo sanguíneo para frente. Com muita frequência, as equipes de resgate interrompem as compressões torácicas por mais de um minuto para intubar, sentir os pulsos, auscultar o tórax e/ou verificar o ritmo subjacente. No calor do momento, os socorristas geralmente se esquecem de realizar uma RCR de alta qualidade⁶².

Erros comuns afetam significativa e adversamente os resultados. Uma análise sobre a qualidade da RCR demonstrou que esses erros eram comuns e prejudiciais. Quase metade do tempo, as compressões foram realizadas em frequências e profundidades fora do intervalo recomendado pelas diretrizes da AHA. Pelo menos um terço dos indivíduos tiveram taxas de compressão superiores a 120 por minuto, resultando em piores índices de sobrevivência. Em taxas mais altas de compressão, os tempos de enchimento diastólico podem ser muito curtos e a profundidade da compressão e o recuo total não serem alcançados. A falta de conformidade com os protocolos de desempenho e as diretrizes da AHA foi associada a piores resultados⁶².

7.3.2 Fase de decompressão torácica

A fisiologia de decompressão, ou recuo do tórax, é complexa. Durante essa fase, o coração é recarregado após esvaziado pela compressão torácica anterior. Este processo de reenchimento é ineficiente durante a RCR, quando o recuo passivo da parede torácica fornece a única força capaz de atrair o sangue de volta para o lado direito do coração. Esse efeito pode ser ainda maior nos indivíduos com recuo torácico prejudicado, incluindo costelas quebradas. Além de aumentar o retorno venoso ao coração, a PIC é reduzida durante a fase de decompressão⁶³. Cada vez que a parede torácica recua, a PIC diminui com base nos mesmos mecanismos de transferência de pressão que a aumentam durante a fase de compressão. As alterações na PIC que ocorrem durante as fases de compressão e decompressão ajudam a determinar o nível de perfusão cerebral durante a RCR^{63,64}.

O leve vácuo gerado no interior do tórax durante seu recuo passivo atrai um pouco de sangue de volta para o coração e de ar para os pulmões. Este, por sua vez, extrai sangue do espaço extratorácico para o espaço intratorácico e reenche parcialmente o coração antes da próxima compressão. Se a equipe de resgate inadvertidamente se apoiar no tórax, impedindo-o de recuar totalmente após cada compressão, a pressão intratorácica permanecerá maior que a pressão atmosférica. Esse erro comum diminui o reabastecimento do coração e a redução da PIC que ocorre com o recuo total da parede torácica^{65,66}.

Estudos em animais demonstraram que o recuo incompleto do tórax ou apoiar-se no tórax após a conclusão do movimento de compressão torácica reduz acentuadamente as pressões de perfusão no cérebro e no miocárdio⁶⁵. Da mesma forma, comprimir e descomprimir o tórax muito rapidamente (>120/minuto) diminui o tempo de retorno venoso abaixo do necessário para reabastecer o coração. Esses erros na técnica afetam adversamente as taxas de sobrevivência⁶⁶.

7.3.3 Ventilação com pressão positiva

Durante a RCR, cada respiração com pressão positiva infla os pulmões, facilita o fornecimento de oxigênio e abre a vasculatura venosa e arterial pulmonar, permitindo a respiração e circulação transpulmonar. Cada uma dessas funções é crítica. Pouca pressão positiva (frequências e/ou volume corrente baixos) não fornecerá oxigenação sanguínea adequada e a pressão positiva em excesso (frequências e/ou volumes correntes excessivos) pode aumentar a resistência vascular pulmonar. As interações entre coração, pulmões e cérebro durante a ventilação com pressão positiva (VPP) são complexas⁶⁷. Uma respiração com pressão positiva aumenta a pressão intratorácica, diminuindo o retorno venoso para o lado direito do coração³.

O aumento da pressão intratorácica eleva momentaneamente a pós-carga ventricular direita. O resultado é a diminuição na pré-carga do ventrículo direito e um aparente aumento na pós-carga. Ao mesmo tempo, a respiração com pressão positiva espreme o sangue venoso pulmonar no lado esquerdo do coração. Assim, cada respiração com pressão positiva resulta em um aumento temporário no volume sistólico do ventrículo esquerdo por meio do mecanismo de Starling durante a função cardíaca normal. Além disso, a ventilação com pressão positiva afeta a PIC e a perfusão cerebral calculada (CerPP). Cada respiração de pressão positiva eleva instantaneamente a PIC, gerando assim maior resistência ao fluxo cerebral para frente. Um segundo e menos compreendido impacto da ventilação com pressão positiva é o efeito na troca de CO₂^{68,69}.

Acredita-se que os valores de ETCO₂ (mensuração do CO₂ exalado) durante a RCR reflitam a circulação. A hipoventilação resulta em diminuição da depuração de CO₂. Estudos em animais sugerem que altos níveis de pCO₂ (pressão parcial de CO₂) durante a RCR são prejudiciais. Na ausência

de autorregulação, menos se sabe sobre o papel da pCO₂ na regulação cerebral perfusão durante a RCR. O efeito líquido dessas alterações após PCR é menos bem caracterizado, sendo o equilíbrio entre circulação e respiração durante a RCR obviamente crítico^{71,72}.

Capaz de fornecer O₂ e remover CO₂, a ventilação com pressão positiva tem se mostrado importante, mas não tão essencial quanto a compressão torácica, durante a RCR⁶⁸. Alguns socorristas têm realizado apenas compressões torácicas, sem ventilações, durante os primeiros minutos de RCR. Somente compressões, em vez de compressões e respiração de resgate boca a boca, são mais fáceis para um atendente do 911 ensinar e um socorrista leigo executar com eficácia⁷³. Porém, não existem estudos prospectivos randomizados em apoio à abordagem apenas de compressão torácica, que foi, em parte, uma reação às taxas excessivas de ventilação observadas clinicamente³.

Com base nos dados de animais e no consenso de especialistas, a AHA recomenda uma relação compressão-ventilação de 30:2 para suporte básico de vida e compressões torácicas contínuas a uma taxa de 100 com ventilações assíncronas a cada 10 compressões para suporte avançado de vida. O volume corrente da ventilação deve ser de aproximadamente 600 mL, o que, para a maioria dos adultos, é de aproximadamente 8 mL/kg, de modo a minimizar a incompatibilidade ventilação-perfusão induzida por RCR⁷⁴.

Tanto a ventilação excessiva quanto a hipoventilação podem ser prejudiciais durante a RCR. Depois de observar que pacientes em PCR fora do hospital foram ventilados em média 37 vezes por minuto em um ensaio clínico de dispositivo de RCR, estudos em animais foram realizados, demonstrando que as taxas excessivas de ventilação foram associadas a uma diminuição acentuada nas pressões de perfusão cerebral e miocárdica e aumento acentuado da mortalidade³. Da mesma forma, após os primeiros minutos de RCR, a ausência de ventilação com pressão positiva periódica reduz o fluxo sanguíneo pelos pulmões secundário ao colapso dos bronquíolos e da vasculatura pulmonar. Isso pode causar uma diminuição profunda na oxigenação e perfusão cerebral⁶⁸. Um equilíbrio correto entre muito pouca e muita ventilação é crítico para uma sobrevivência neurologicamente favorável após PCR³.

8. Desfibriladores Externos Automáticos (DEA)

O desenvolvimento dos desfibriladores externos automáticos (DEA) revolucionou a ressuscitação fora do hospital. O equipamento monitora o eletrocardiograma (ECG) por meio de eletrodos autoadesivos aplicados no tórax do paciente. O ritmo é analisado por um microprocessador no desfibrilador e se o algoritmo detecta fibrilação ventricular, os dispositivos soam um alarme de que um choque é recomendado ou, em versões totalmente automáticas, um choque de desfibrilação é aplicado após um aviso sonoro para ficar longe^{75,76}.

As taxas de especificidade do algoritmo de detecção de fibrilação ventricular se aproximam de 100%. A equipe de emergência equipada com DEAs atinge taxas de ressuscitação e sobrevivência mais altas do que aquelas equipadas com desfibriladores manuais ou sem desfibriladores. Isso provavelmente se deve ao tempo reduzido para aplicação do primeiro choque. Sua ampla disponibilidade provou ser benéfica para melhorar a sobrevivência da PCR fora do ambiente hospitalar. Em um grande estudo sobre desfibrilação, houve significativamente mais sobreviventes à alta hospitalar em cenários onde voluntários leigos foram treinados no uso de DEA e RCR (23%) em oposição a RCR apenas (14%)⁷⁵. Benefícios semelhantes foram demonstrados para DEAs usados em escolas e também pela polícia. Porém, os DEAs de acesso público estão envolvidos em apenas uma fração modesta de todas as paradas cardíacas e o uso precoce generalizado continua sendo um desafio^{76,77}.

9. Limitações da RCR convencional

Sob as melhores condições clínicas fora do hospital e intra-hospitalar, a taxa de sobrevivência com função neurológica favorável após uma parada cardíaca é < 20% e <40%, respectivamente. A taxa média de sobrevivência com boa função cerebral é de apenas cerca de 6% nas cidades norte-americanas que estudam resultados. A complexa fisiologia da RCR convencional, portanto, pode ser difícil de implementar, mas sem compressão correta, profundidade de compressão, recuo torácico completo, falta de interrupções na RCR e técnica de ventilação adequada, os resultados são ainda mais prejudiciais^{3,55,65}.

Alguns desses desafios podem ser superados com o uso de DEAs que, conforme mencionado, promove uma RCR de alta qualidade. Nas últimas décadas, o estudo do a fisiologia da RCR revelou uma série de limitações inerentes, mesmo quando é realizada corretamente^{3,65}. Pesquisas recentes têm focado em maneiras de aumentar o reabastecimento do coração após cada compressão, pois a RCR em si fornece somente 15% a 25% do débito cardíaco normal quando realizada perfeitamente. A compreensão de algumas limitações resultou em várias descobertas que prometem melhorar significativamente a circulação cardiocerebral durante a PCR^{3,55,65}.

10. Gerenciamento de cuidados intensivos no retorno da circulação espontânea (RCE)

Diretrizes mencionam 3 fases de tratamento após o RCE, sendo eles: tratamento imediato; diagnóstico; e otimização da recuperação. O tratamento imediato segue uma abordagem de circulação respiratória, com foco específico na manutenção de uma temperatura corporal entre 32 e 36°C. Um exame clínico completo deve ser realizado, incluindo histórico colateral e avaliação de comorbidades. A causa precipitante da PCR deve ser elucidada

e tratada. Na admissão para terapia intensiva, vários tratamentos para otimizar a recuperação é iniciado^{78,79}.

A ressuscitação e os cuidados pós-ressuscitação são frequentemente realizados quando há informações limitadas sobre o paciente. Caso se torne evidente que o tratamento é inútil, isso deve ser discutido com os familiares e o suporte à vida deve ser interrompido. Durante as primeiras 72 horas na unidade de terapia intensiva (UTI), é necessário se concentrar em detalhes clínicos além do estado neurológico do paciente. A gravidade da ocorrência, a reserva cardiopulmonar preexistente e a reversibilidade da patologia no contexto das comorbidades do paciente devem ser consideradas. Vários casos demonstram que o prognóstico neurológico se torna mais preciso com o avanço da internação na UTI^{78,80}.

Normalmente ocorre um período de atordoamento cardíaco. Isso geralmente tem algum grau de reversibilidade. A reperfusão sistêmica inicia uma resposta inflamatória, que pode levar à falência de múltiplos órgãos e à necessidade de várias modalidades de suporte, que também pode ser reversível. Existe um subconjunto de pacientes em que a sobrevivência é improvável, devido a uma doença terminal pré-existente, baixa reserva cardiopulmonar ou irreversibilidade da causa da PCR. Nesse caso, é inapropriado estender o cuidado a um ponto em que o prognóstico neurológico possa ocorrer^{80,81}.

10.1 Prognóstico neurológico

A lesão cerebral hipóxico-isquêmica é uma seqüela comum da PCR, sendo a causa de morte em dois terços dos pacientes que sofrem uma parada cardíaca fora do hospital. Essas mortes ocorrem em grande parte quando o tratamento de suporte à vida é retirado, com base na previsão de um mau resultado neurológico. Os estudos de prognóstico neurológico após uma PCR se concentraram na previsão de desfechos ruins, com poucos conduzidos para prever bons resultados. A identificação precoce de pacientes com prognóstico neurológico ruim evita tratamentos desnecessários e permite uma morte digna. À medida que novas investigações são adotadas na prática clínica, a identificação de pacientes com prognóstico neurológico ruim está se tornando cada vez mais possível^{79,82}.

A febre é prejudicial para pacientes com lesão cerebral hipóxico-isquêmica. Muitas investigações sobre o tema sugeriram que o resfriamento pode oferecer proteção neurológica. Estudos amplos demonstraram que a hipotermia terapêutica oferece benefícios clínicos significativos a esse grupo de pacientes^{79,82}. Pesquisas mais recentes mostraram que a temperatura alvo de 36°C não é inferior a uma temperatura mais baixa de 33°C⁸³. Muitas unidades optaram por atingir a temperatura mais alta, pois isso é tecnicamente mais fácil de alcançar. Este novo alvo é muitas vezes interpretado como não fazer nada e, subseqüentemente, há evidências de que este alvo não foi alcançado e os resultados dos pacientes foram afetados.

O controle da temperatura interfere no prognóstico baseado no exame clínico. Por esse motivo, o prognóstico é adiado até que ocorra um período de reaquecimento⁸³.

10.2 Medição dos resultados

O resultado após a ressuscitação cardiopulmonar é relatado tanto em termos de sobrevida absoluta quanto em função neurológica. Muitos estudos, no entanto, apresentam falhas metodológicas, incluindo baixo número de pacientes. O modo mais comum de morte neste grupo de pacientes é a retirada do tratamento de suporte à vida, devido ao mau prognóstico neurológico previsto. Portanto, no cenário do estudo, a mortalidade é melhor pensada como um marcador de prognóstico clínico^{78,84}.

Para os sobreviventes, o desempenho cerebral e a incapacidade são mais comumente medidos em escalas, como a escala de Categorias de Desempenho Cerebral (CPC) e a Escala de Rankin modificada (ERm). Embora as pontuações sejam semelhantes, a CPC expressa os resultados neurológicos e o ERm se concentra na incapacidade e considera a função neurológica pré-existente. Os estudos então agrupam as várias pontuações em 'bom' (níveis 1 e 2 do CPC) e 'ruim' (níveis 4 e 5). Considerado bom em estudos mais antigos, o grau 3 agora é ruim nos mais recentes⁸⁴.

Ao agrupar pontuações semelhantes, é possível realizar estudos de maior potência com menos pacientes. Porém, se um paciente em particular tiver um bom resultado, isso não corresponderá necessariamente ao desempenho de todo o grupo selecionado para o estudo. Embora cerca de 70 a 80% dos sobreviventes sejam definidos como CPC 1 ou 2, metade terá comprometimento cognitivo detectável por testes mais sofisticados do que aqueles comumente usados em testes de ressuscitação⁸⁴.

10.3 Dados de prognóstico integrados

Nas recentes diretrizes de ressuscitação, um algoritmo de prognóstico é fornecido para ajudar na integração de investigações multimodais, indicando a importância do exame clínico, dos estudos neurofisiológicos, marcadores bioquímicos e das investigações radiológicas. O objetivo é auxiliar na combinação de vários achados para a melhor tomada de decisões. Nesse caso, o algoritmo usa um intervalo de confiança estreito e de baixa taxa de falsos positivos como um corte para um resultado neurológico ruim⁷⁸.

10.4 Avaliação clínica

O exame clínico é barato e fácil de realizar, mas nenhum achado clínico único prediz de forma confiável um resultado ruim de forma independente. Os resultados da avaliação clínica são influenciados pelo momento da observação do REC inicial, temperatura corporal central e estado metabólico e farmacológico, além da experiência profissional durante

avaliação do paciente. Antes da análise neurológica, a sedação residual, agentes bloqueadores neuromusculares, hipotermia e distúrbios metabólicos devem ser corrigidos⁸¹.

A combinação da perda bilateral do reflexo pupilar à luz e da córnea, quando avaliada em 72 h, prediz com segurança um desfecho ruim. O uso isolado dos reflexos da córnea é menos útil devido à potencial influência do bloqueio neuromuscular residual. Uma resposta motora extensora ou ausente à dor é mais sensível que os sinais oculares, mas menos específica. Por esse motivo, é usado como uma ferramenta de triagem durante a avaliação. Quando os reflexos centrais estão ausentes, o escore motor é 1 e há apneia, deve-se considerar o teste de morte do tronco encefálico⁸³.

Crises únicas não são úteis para prever o resultado no longo prazo. Convulsões prolongadas ou crises repetidas (*status epilepticus*) estão associadas a um mau resultado clínico, embora casos de recuperação neurológica tenham sido descritos. A mioclonia – espasmos involuntários breves causados pela contração muscular – está associada a resultados ruins, mas tem uma taxa de falsos positivos de 9%. A síndrome de Lance-Adams é um diferencial importante, mas raro, caracterizado por mioclonia generalizada ou repetitiva provocada por ação voluntária ou estímulo sensorial. Ela persiste com o retorno da consciência, mas não prediz mau resultado⁸³.

10.5 Tomografia computadorizada

A maioria dos pacientes deve ser submetida a uma tomografia computadorizada (TC) do cérebro após o REC e antes da admissão na UTI. A varredura é útil quando há suspeita de infarto isquêmico agudo ou hemorragia, embora um infarto isquêmico agudo possa não ser inicialmente aparente. A lesão cerebral hipóxica-isquêmica é vista principalmente como uma perda de diferenciação cinza-branco. Devido à natureza subjetiva desse achado, ele deve ser usado em combinação com outros para fazer previsões sobre o resultado neurológico⁸⁴.

10.6 Ressonância magnética

O uso da ressonância magnética (RM) no terceiro dia após a parada cardíaca é mais sensível do que a TC na detecção de lesão cerebral hipóxica-isquêmica global. Não deve ser interpretado isoladamente, mas em combinação com outras avaliações da função neurológica. A RM em um paciente gravemente doente pode apresentar dificuldades práticas⁸⁴.

10.7 Eletroencefalograma

O eletroencefalograma (EEG) é uma investigação não invasiva, usada para registrar a atividade elétrica do cérebro. A reatividade elétrica a um estímulo nocivo, a presença de estado epiléptico e a presença de supressão de explosão são usadas para prever o resultado neurológico.

Ausência de reatividade ECG prediz mau resultado com uma baixa taxa de falsos positivos, mas um alto intervalo de confiança⁸⁴.

O estado de mal epiléptico pode ser confirmado no ECG, sendo relacionado a um mau resultado. Sua taxa de falsos positivos é de 0 a 6%. Supressão de rajada refere-se às características de um ECG em que >50% do traço consiste em complexos de baixa voltagem com rajadas alternadas. O achado de supressão de surto em >72 h pós-REC está associado a um desfecho ruim⁸⁴.

10.8 Potenciais evocados somatossensoriais (PESS) de curta latência

Os potenciais evocados somatossensoriais (PESS) de curta latência são provavelmente o teste eletrofisiológico individual mais confiável da função neurológica intacta. Em um nível básico, o teste PESS examina a integridade das vias neurológicas que transitam pelo tronco cerebral e registra a resposta do córtex somatossensorial primário à estimulação. A estimulação do nervo mediano levará a um sinal N20 no eletrodo receptor no córtex somatossensorial primário quando todas as vias estiverem intactas. N20 refere-se aos 20 ms que levam desde a indução do sinal no nervo até sua recepção no córtex somatossensorial primário⁸⁵.

A perda bilateral deste sinal tem uma taxa de falsos positivos de 0% após 24h de REC. A perda de sinal só pode ser confirmada de forma confiável quando o teste da função do nervo na parte superior da medula espinhal cervical (N13) e do plexo braquial (N9/10) é realizado. Isso ocorre porque uma lesão ou dano nesses níveis não refletirá o funcionamento neurológico no nível do córtex ou do tronco cerebral. Os PESS podem ser interpretados com segurança com medicamentos sedativos e opioides e não são afetados por agentes bloqueadores neuromusculares. Seu uso é limitado devido a sua disponibilidade e à exigência de interpretação especializada⁸⁵.

10.9 Biomarcadores

Biomarcadores de proteínas são liberados em resposta ao dano do tecido neuronal que ocorre após a PCR. Quanto maior a lesão anóxica-isquêmica, maiores os níveis de biomarcadores presentes no soro. Enolase neurônio-específica (NSE) e S-100B são liberados de neurônios e células gliais, respectivamente. A NSE é cada vez mais utilizada na prática clínica. Preocupações iniciais sobre a concentração limiar ideal para identificar um mau prognóstico foram mencionadas, assim como a variabilidade dos níveis medidos entre o uso de diferentes analisadores, produção extraneuronal de biomarcadores, cinética e tempo de medição.

Referências

1. Aufderheide TP, Frascone RJ, Wayne MA, Mahoney BD, Swor RA, Domeier RM, et al. Standard cardiopulmonary resuscitation versus active compression-decompression cardiopulmonary resuscitation with augmentation of negative intrathoracic pressure for out-of-hospital cardiac arrest: a randomised trial. *Lancet*. 2011;377:301–11.
2. Kiehna EN, Huffmyer JL, Thiele RH, Scalzo DC, Nemergut EC. Use of the intrathoracic pressure regulator to lower intracranial pressure in patients with altered intracranial elastance: a pilot study. *J Neurosurg*. 2013;119:756–759.
3. Aufderheide TP, Lurie KG. Death by hyperventilation: a common and life-threatening problem during cardiopulmonary resuscitation. *Crit Care Med* 2004;32(9):S345–S351.
4. Stiell IG, Brown SP, Christenson J, Cheskes S, Nichol G, Powell J, et al; Resuscitation Outcomes Consortium (ROC) Investigators. What is the role of chest compression depth during out-of-hospital cardiac arrest resuscitation? *Crit Care Med*. 2012;40:1192–1198.
5. Idris AH, Guffey D, Aufderheide TP, Brown S, Morrison LJ, Nichols P, et al; Resuscitation Outcomes Consortium (ROC) Investigators. Relationship between chest compression rates and outcomes from cardiac arrest. *Circulation*. 2012;125:3004–3012.
6. Bardy GH. A critic's assessment of our approach to cardiac arrest. *N Engl J Med*. 2011;364:374–375.
7. Bobrow BJ, Vadeboncoeur TF, Stolz U, Silver AE, Tobin JM, Crawford SA, et al. The influence of scenario-based training and real-time audiovisual feedback on out-of-hospital cardiopulmonary resuscitation quality and survival from out-of-hospital cardiac arrest. *Ann Emerg Med*. 2013;62:47–56.e1.
8. Bohn A, Weber TP, Wecker S, Harding U, Osada N, Van Aken H, Lukas RP. The addition of voice prompts to audiovisual feedback and debriefing does not modify CPR quality or outcomes in out of hospital cardiac arrest—a prospective, randomized trial. *Resuscitation* 2011;82:257–262.
9. Debaty G, Shin SD, Metzger A, Kim T, Ryu HH, Rees J, et al. Tilting for perfusion: head-up position during cardiopulmonary resuscitation improves brain flow in a porcine model of cardiac arrest. *Resuscitation*. 2015;87:38–43.
10. Camuglia AC, Randhawa VK, Lavi S, Walters DL. Cardiac catheterization is associated with superior outcomes for survivors of out of hospital cardiac arrest: review and meta-analysis. *Resuscitation*. 2014;85:1533–1540.

11. Walters EL, Morawski K, Dorotta I, Ramsingh D, Lumen K, Bland D, et al. Implementation of a post-cardiac arrest care bundle including therapeutic hypothermia and hemodynamic optimization in comatose patients with return of spontaneous circulation after out-of-hospital cardiac arrest: a feasibility study. *Shock*. 2011;35:360–366.
12. Bartos JA, Matsuura TR, Sarraf M, Youngquist ST, McKnite SH, Rees JN, et al. Bundled postconditioning therapies improve hemodynamics and neurologic recovery after 17 min of untreated cardiac arrest. *Resuscitation*. 2015;87:7–13.
13. Thompson LE, Chan PS, Tang F, Nallamothu BK, Girotra S, Perman SM, et al. Long-term survival trends of medicare patients after in-hospital cardiac arrest: insights from get with the guidelines-resuscitation. *Resuscitation*. 2018;123:58–64.
14. Andersson A, Arctadius I, Cronberg T, Levin H, Nielsen N, Friberg H, et al. In-hospital versus out-of-hospital cardiac arrest: Characteristics and outcomes in patients admitted to intensive care after return of spontaneous circulation. *Resuscitation*. 2022;176:1–8.
15. Høybye M, Stankovic N, Holmberg M, Christensen HC, Granfeldt A, Andersen LW. In-hospital vs. out-of-hospital cardiac arrest: patient characteristics and survival. *Resuscitation*. 2021;158:157–165.
16. Holmberg MJ, Ross CE, Fitzmaurice GM, Chan PS, Duval-Arnould J, Grossestreuer AV, et al. Annual incidence of adult and pediatric in-hospital cardiac arrest in the United States. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2019;12:e005580.
17. Ohbe H, Tagami T, Uda K, Matsui H, Yasunaga H. Incidence and outcomes of in-hospital cardiac arrest in Japan 2011–2017: a nationwide in patient database study. *J Intensive Care*. 2022;10:10.
18. Calderon LG. Mais de mil pessoas morrem por dia por AVC ou infarto no Brasil. Estado de Minas [Internet]. 2022 Jun 25 [cited 2023 May]; Available from: https://www.em.com.br/app/noticia/opiniao/2022/06/25/interna_opiniao,1375863/mais-de-mil-pessoas-morrem-por-dia-por-avc-ou-infarto-no-brasil.shtml.
19. Yonis H, Ringgren KB, Andersen MP, Wissenberg M, Gislason G, Køber L, et al. Long-term outcomes after in-hospital cardiac arrest: 30-day survival and 1-year follow-up of mortality, anoxic brain damage, nursing home admission and in-home care. *Resuscitation*. 2020;157:23–31.

20. Schlupe M, Gravesteijn BY, Stolker RJ, Endeman H, Hoeks SE. One-year survival after in-hospital cardiac arrest: a systematic review and metaanalysis. *Resuscitation*. 2018;132:90–100.
21. Allencherril J, Lee P Y K, Khan K, Loya A, Pally A. Etiologies of In-hospital cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis. *Resuscitation*. 2022;175:88–95.
22. Cummins RO, Chamberlain D, Hazinski MF, Nadkarni V, Kloeck W, Kramer E, et al. Recommended guidelines for reviewing, reporting, and conducting research on in-hospital resuscitation: the in-hospital 'Utstein style': a statement for healthcare professionals from the American Heart Association, the European Resuscitation Council, the H. *Resuscitation*. 1997;34:151–83.
23. Girotra S, Nallamothu BK, Tang Y, Chan PS. Association of hospital-level acute resuscitation and postresuscitation survival with overall risk-standardized survival to discharge for in-hospital cardiac arrest. *JAMA Netw Open*. 2020;3:e2010403.
24. Stankovic N, Andersen LW, Granfeldt A, Holmberg MJ. Hospital-level variation in outcomes after in-hospital cardiac arrest in Denmark. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2022;66:273–81.
25. Wang C, Zheng W, Zheng J, Shao F, Zhu Y, Li C, et al. A national effort to improve outcomes for in-hospital cardiac arrest in China: the BASeline Investigation of Cardiac Arrest (BASIC-IHCA). *Resusc Plus*. 2022;11:100259.
26. Girotra S, Nallamothu BK, Spertus JA, Li Y, Krumholz HM, Chan PS. Trends in survival after in-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med*. 2012;367:1912–20.
27. Factora F, Maheshwari K, Khanna S, Chahar P, Ritchey M, O'Hara JJ, et al. Effect of a rapid response team on the incidence of in-hospital mortality. *Anesth Analg*. 2022;135:595–604.
28. Nallamothu BK, Guetterman TC, Harrod M, Kellenberg JE, Lehrich JL, Kronick SL, et al. How do resuscitation teams at top-performing hospitals for in-hospital cardiac arrest succeed? A qualitative study. *Circulation*. 2018;138:154–163.
29. Chan PS, Krein SL, Tang F, Iwashyna TJ, Harrod M, Kennedy M, et al. Resuscitation practices associated with survival after in-hospital cardiac arrest: a nationwide survey. *JAMA Cardiol*. 2016;1:189–197.
30. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart disease and stroke statistics-2019 update: A report from the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(10):e526–e528.

31. Grasner JT, Lefering R, Koster RW, Masterson S, Böttiger BW, Herlitz J, et al. EuReCa ONE-27 Nations, ONE Europe, ONE Registry: A prospective one month analysis of out-of-hospital cardiac arrest outcomes in 27 countries in Europe. *Resuscitation*. 2016;105:188–195.
32. Nolan J, Soar J, Eikeland H. The chain of survival. *Resuscitation*. 2006;71(3):270–1.
33. Figl M, Pelinka LE, Mauritz W. Resuscitation great. Franz Koenig and Friedrich Maass. *Resuscitation*. 2006;70(1):6–9.
34. Jude JR, Kouwenhoven WB, Knickerbocker GG. Clinical and experimental application of a new treatment for cardiac arrest. *Surgical Forum*. 1960;11:252–254.
35. Kouwenhoven WB, Jude JR, Knickerbocker GG. Closedchest cardiac massage. *JAMA J Am Med Assoc*. 1960;173(10):1064–1067.
36. Safar P, Brown TC, Holtey WJ, Wilder RJ. Ventilation and circulation with closed-chest cardiac massage in man. *JAMA*. 1961;176:574–576.
37. Rubertsson S, Grenvik A, Zemgulis V, Wiklund L. Systemic perfusion-pressure and blood-flow before and after administration of epinephrine during experimental cardiopulmonary-resuscitation. *Crit Care Med*. 1995;23(12):1984–1996.
38. Fitzgerald KR, Babbs CF, Frissora HA, Davis RW, Silver DI. Cardiac output during cardiopulmonary resuscitation at various compression rates and durations. *Am J Physiol*. 1981;241(3):H442–448.
39. Kuhn C, Juchems R, Frese W. Evidence for the cardiac pump theory in cardiopulmonary-resuscitation in man by transesophageal echocardiography. *Resuscitation*. 1991;22(3):275–282.
40. Guerci AD, Halperin HR, Beyar R, Beattie C, Tsitlik JE, Wurmb EC, et al. Aortic diameter and pressure-flow sequence identify mechanism of blood flow during external chest compression in dogs. *J Am Coll Cardiol*. 1989;14(3):790–798.
41. Beattie C, Guerci AD, Hall T, Borkon AM, Baumgartner W, Stuart RS, et al. Mechanisms of blood flow during pneumatic vest cardiopulmonary resuscitation. *J Appl Physiol*. 1991;70(1):454–465.
42. Fisher J, Vaghaiwalla F, Tsitlik J, Levin H, Brinker J, Weisfeldt M, et al. Determinants and clinical-significance of jugular venous valve competence. *Circulation*. 1982;65(1):188–196.

43. Harris AW, Kudenchuk PJ. Cardiopulmonary resuscitation: the science behind the hands. *Heart (British Cardiac Society)*. 2018;104(13):1056–1061.
44. Idris AH, Becker LB, Ornato JP, Hedges JR, Bircher NG, Chandra NC, et al. Utstein-style guidelines for uniform reporting of laboratory CPR research. A statement for healthcare professionals from a task force of the American Heart Association, the American College of Emergency Physicians, the American College of Cardiology, the European Resuscitation Council, the Heart and Stroke Foundation of Canada, the Institute of Critical Care Medicine, the Safar Center for Resuscitation Research, and the Society for Academic Emergency Medicine. Writing Group. *Circulation*. 1996;94(9):2324–2336.
45. Halperin HR, Tsitlik JE, Guerci AD, Mellits ED, Levin HR, Shi AY, et al. Determinants of blood-flow to vital organs during cardiopulmonary-resuscitation in dogs. *Circulation*. 1986;73(3):539–550.
46. Steen S, Liao QM, Pierre L, Paskevicius A, Sjoberg T. The critical importance of minimal delay between chest compressions and subsequent defibrillation: a haemodynamic explanation. *Resuscitation*. 2003;58(3):249–258.
47. Berg RA, Sanders AB, Kern KB, Hilwig RW, Heidenreich JW, Porter ME, et al. Adverse hemodynamic effects of interrupting chest compressions for rescue breathing during cardiopulmonary resuscitation for ventricular fibrillation cardiac arrest. *Circulation*. 2001;104(20):2465–70.
48. Paradis NA, Martin GB, Rivers EP, Goetting MG, Appleton TJ, Feingold M, et al. Coronary perfusion-pressure and the return of spontaneous circulation in human cardiopulmonary resuscitation. *JAMA J Am Med Assoc*. 1990;263(8):1106–1113.
49. Idris AH, Guffey D, Aufderheide TP, Brown S, Morrison LJ, Nichols P, et al. Relationship Between chest compression rates and outcomes from cardiac arrest. *Circulation*. 2012;125(24):3004–3012.
50. Stiell IG, Brown SP, Nichol G, Cheskes S, Vaillancourt C, Callaway CW, et al. What is the optimal chest compression depth during out-of-hospital cardiac arrest resuscitation of adult patients? *Circulation*. 2014;130(22):1962–1970.
51. Sanders AB, Kern KB, Berg RA, Hilwig RW, Heidenrich J, Ewy GA. Survival and neurologic outcome after cardiopulmonary resuscitation with four different chest compression-ventilation ratios. *Ann Emerg Med*. 2002;40(6):553–562.

52. Markstaller K, Rudolph A, Karmrodt J, Gervais HW, Goetz R, Becher A, et al. Effect of chest compressions only during experimental basic life support on alveolar collapse and recruitment. *Resuscitation*. 2008;79(1):125–132.
53. Michard F. Changes in arterial pressure during mechanical ventilation. *Anesthesiology*. 2005;103(2):419–428.
54. Aufderheide TP, Lurie KG. Death by hyperventilation: a common and life-threatening problem during cardiopulmonary resuscitation. *Crit Care Med*. 2004;32(9):S345–351.
55. Lurie KG, Nemergut EC, Yannopoulos D, Sweeney M. The physiology of cardiopulmonary resuscitation. *Anesth Analg*. 2016;122(3):767–783.
56. Paradis NA, Martin GB, Rivers EP, Goetting MG, Appleton TJ, Feingold M, Nowak RM. Coronary perfusion pressure and the return of spontaneous circulation in human cardiopulmonary resuscitation. *JAMA*. 1990;263:1106–1113
57. Paradis NA, Martin GB, Rosenberg J, Rivers EP, Goetting MG, Appleton TJ, Feingold M, Cryer PE, Wortsman J, Nowak RM. The effect of standard- and high-dose epinephrine on coronary perfusion pressure during prolonged cardiopulmonary resuscitation. *JAMA*. 1991;265:1139–1144.
58. Metzger AK, Herman M, McKnite S, Tang W, Yannopoulos D. Improved cerebral perfusion pressures and 24-hr neurological survival in a porcine model of cardiac arrest with active compression decompression cardiopulmonary resuscitation and augmentation of negative intrathoracic pressure. *Crit Care Med*. 2012;40:1851–1856.
59. Guerci AD, Shi AY, Levin H, Tsitlik J, Weisfeldt ML, Chandra N. Transmission of intrathoracic pressure to the intracranial space during cardiopulmonary resuscitation in dogs. *Circ Res*. 1985;56:20–30.
60. Voelckel WG, Lurie KG, Zielinski T, McKnite S, Plaisance P, Wenzel V, Lindner KH. The effects of positive end-expiratory pressure during active compression decompression cardiopulmonary resuscitation with the inspiratory threshold valve. *Anesth Analg*. 2001;92:967–974.
61. Vadeboncoeur T, Stolz U, Panchal A, Silver A, Venuti M, Tobin J, Smith G, Nunez M, Karamouz M, Spaite D, Bobrow B. Chest compression depth and survival in out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation*. 2014;85:182–188.
62. Idris AH, Guffey D, Pepe PE, Brown SP, Brooks SC, Callaway CW, et al; Resuscitation Outcomes Consortium Investigators. Chest compression rates

and survival following out-of-hospital cardiac arrest. *Crit Care Med.* 2015;43:840–848.

63. Metzger AK, Lurie KG. Harnessing cardiopulmonary interactions to improve circulation and outcomes after cardiac arrest and other states of low blood pressure. *Handbook of Cardiac Anatomy, Physiology, and Devices.* 2nd. ed. New York, NY: Humana Press. 2009:583–604.

64. Aufderheide TP, Alexander C, Lick C, Myers B, Romig L, Vartanian L, et al. From laboratory science to six emergency medical services systems: new understanding of the physiology of cardiopulmonary resuscitation increases survival rates after cardiac arrest. *Crit Care Med.* 2008;36(11):S397–404.

65. Yannopoulos D, McKnite S, Aufderheide TP, Sigurdsson G, Pirralo RG, Benditt D, Lurie KG. Effects of incomplete chest wall decompression during cardiopulmonary resuscitation on coronary and cerebral perfusion pressures in a porcine model of cardiac arrest. *Resuscitation.* 2005;64:363–372.

66. Aufderheide TP, Pirralo RG, Yannopoulos D, Klein JP, von Briesen C, Sparks CW, et al. Incomplete chest wall decompression: a clinical evaluation of CPR performance by EMS personnel and assessment of alternative manual chest compression-decompression techniques. *Resuscitation.* 2005;64:353–362.

67. Fitzgerald KR, Babbs CF, Frissora HA, Davis RW, Silver DI. Cardiac output during cardiopulmonary resuscitation at various compression rates and durations. *Am J Physiol.* 1981;241:H442–448.

68. Markstaller K, Rudolph A, Karmrodt J, Gervais HW, Goetz R, Becher A, et al. Effect of chest compressions only during experimental basic life support on alveolar collapse and recruitment. *Resuscitation.* 2008;79:125–132.

69. Michard F. Changes in arterial pressure during mechanical ventilation. *Anesthesiology.* 2005;103:419–428.

70. Metzger A, Herman M, McKnite S, Yannopoulos D, Lurie K. Effect of an impedance threshold device and a novel active compression decompression cardiopulmonary resuscitation device on cerebral perfusion pressures and 24-hour neurological survival in a porcine model of cardiac arrest. *Circulation.* 2006;114:II–554.

71. Weil MH, Bisera J, Trevino RP, Rackow EC. Cardiac output and end-tidal carbon dioxide. *Crit Care Med.* 1985;13:907–909.

72. Yannopoulos D, Tang W, Roussos C, Aufderheide TP, Idris AH, Lurie KG. Reducing ventilation frequency during cardiopulmonary resuscitation in a porcine model of cardiac arrest. *Respir Care*. 2005;50:628–635.
73. Rea TD, Fahrenbruch C, Culley L, Donohoe RT, Hambly C, Innes J, et al. CPR with chest compression alone or with rescue breathing. *N Engl J Med*. 2010;363:423–433.
74. Berg RA, Hemphill R, Abella BS, Aufderheide TP, Cave DM, Hazinski MF, et al. Part 5: adult basic life support: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2010;122:S685–705.
75. Hallstrom AP, Ornato JP, Weisfeldt M, Travers A, Christenson J, McBurnie MA, et al. Public-access defibrillation and survival after out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med*. 2004;351:637–646.
76. Drezner JA, Toresdahl BG, Rao AL, Huszti E, Harmon KG. Outcomes from sudden cardiac arrest in US high schools: a 2-year prospective study from the National Registry for AED Use in Sports. *British journal of sports medicine*. 2013;47:1179–1183.
77. Husain S, Eisenberg M. Police AED programs: a systematic review and meta-analysis. *Resuscitation*. 2013;84:1184–1191.
78. Nolan J, Neumar R, Adrie C, et al. Post-cardiac arrest syndrome: epidemiology, pathophysiology, treatment, and prognostication. *Resuscitation*. 2008;79:350–379.
79. Bray J, Stub D, Bloom J, et al. Changing target temperature from 33°C to 36°C in the ICU management of out-of-hospital cardiac arrest: a before and after study. *Resuscitation*. 2017;113:39–43.
80. Hawkes C, Booth S, Ji C, et al. Epidemiology and outcomes from out-of-hospital cardiac arrests in England. *Resuscitation*. 2017;110: 133–140.
81. Nolan J. *Advanced life support*. 7th ed. London: Resuscitation Council UK; 2016.
82. Nielsen N, Wetterslev J, Cronberg T, et al. Targeted temperature management at 33°C versus 36°C after cardiac arrest. *New Engl J Med*. 2013;369:2197–206.
83. Sandroni C, Cavallaro F, Callaway CW, et al. Predictors of poor neurological outcome in adult comatose survivors of cardiac arrest: a

systematic review and meta-analysis. Part 2: patients treated with therapeutic hypothermia. *Resuscitation*. 2013;84:1324– 1338.

84. Torbey MT, Selim M, Knorr J, Bigelow C, Recht L. Quantitative analysis of the loss of distinction between gray and white matter in comatose patients after cardiac arrest. *Stroke*. 2000;31:2163–2167.

85. Horn J, Tjepkema-Cloostermans MC. Somatosensory evoked potentials in patients with hypoxiceischemic brain injury. *Semin Neurol*. 2017;37:60–5.

Streitberger K, Leithner C, Wattenberg M, et al. Neuronspecific enolase predicts poor outcome after cardiac arrest and targeted temperature management. *Crit Care Med*. 2017;45:1145–1151.

Bruno Jardim Grossi
Deise Regina Zvoboter
Maurício Fagner Santos Lima Dias
Paulo Zuppo Junior

Resumo As síndromes coronárias agudas (SCA) são o termo utilizado para descrever coletivamente o infarto agudo do miocárdio e angina instável. Trata-se de uma manifestação da doença arterial coronariana e geralmente resulta da ruptura da placa nas artérias coronárias (aterosclerose). Seus fatores de risco comuns são tabagismo, hipertensão, diabetes, hiperlipidemia, sexo masculino, sedentarismo, obesidade familiar e hábitos alimentares pouco saudáveis. O histórico familiar de infarto do miocárdio precoce também é um fator de alto risco. A fisiopatologia subjacente na SCA é a diminuição do fluxo sanguíneo para parte da musculatura cardíaca, normalmente secundária à ruptura da placa e formação de trombo. Às vezes, a SCA pode ser secundária a vasoespasma com ou sem aterosclerose subjacente. O resultado é a diminuição do fluxo sanguíneo para uma parte da musculatura cardíaca, resultando primeiro em isquemia e depois em infarto dessa parte do coração. Apesar de seu manejo se manter como um dos temas mais estudados, de uma quantidade impressionante de pesquisas, levando a uma melhora significativa nos resultados nos últimos 50 anos, a doença arterial coronariana ainda é a principal causa de mortes no mundo, devendo-se, com isso, ter uma compreensão cada vez mais ampla sobre seu cuidado e manejo, com a finalidade de mudar essa realidade.

Palavras-chave: Síndrome coronariana aguda. Infarto agudo do miocárdio. Angina instável. Aterosclerose. Doença arterial coronariana.

1. Introdução

A síndrome coronariana aguda (SCA), manifestação mais grave da doença arterial coronária (DAC), é responsável um número significativo de mortes, correspondente a cerca de 5% a 8% dos casos que ocorrem até seis meses após o diagnóstico. Para melhorar esses resultados, é fundamental implementar na prática clínica as descobertas mais recentes de grandes ensaios controlados randomizados. O objetivo das principais diretrizes mundiais é resumir e avaliar as evidências disponíveis para facilitar os processos de tomada de decisão e propor o melhor manejo dos pacientes de acordo com suas situações específicas e possíveis comorbidades^{1,2}.

Entre os métodos de diagnóstico de SCA, a medição da troponina I cardíaca (cTnI) e troponina T cardíaca (cTnT) é obrigatória para sua detecção e estratificação de risco. Nas últimas décadas, o uso de ensaios de alta sensibilidade (Hs) cresceu consideravelmente na prática clínica, permitindo uma detecção mais rápida da elevação da troponina, dentro de uma hora do início dos sintomas, e com sensibilidade e especificidade aprimoradas³. Considerando o Hs-cTn uma variável contínua com alterações absolutas precoces (ou seja, dentro de 1 ou 2 horas), um substituto de alterações absolutas posteriores (dentro de 3 ou 6 horas), as diretrizes da European Society of Cardiology (ESC) de 2015, por exemplo, recomendavam o uso de protocolos rápidos de exclusão e inclusão. O algoritmo ESC 0 h/1 h é baseado em uma amostra de sangue coletada até 1 h antes, usando limites validados para níveis basais e de variação (ou seja, Δ hs-cTn) de hs-cTn⁴.

As diretrizes atuais da ESC para infarto agudo do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST estenderam essas recomendações, incluindo algoritmos validados de 0h/2h. Por outro lado, o algoritmo ESC 0 h/3 h foi rebaixado de uma recomendação de classe I para uma classe IIa, seguindo os resultados de 3 grandes estudos de diagnóstico que sugeriram que os algoritmos ESC 0 h/1 h estavam associados a maior segurança e eficácia^{5,6}. No caso de pacientes com casos suspeitos, mas diagnóstico descartado, ou pacientes em que o eletrocardiograma (ECG) ou a dosagem de hs-cTn podem ser inconclusivos, a angiotomografia computadorizada pode ser prontamente realizada como uma alternativa à angiografia coronariana invasiva para excluir SCA⁴.

No estudo de Smulders et al⁷, 207 pacientes apresentando dor torácica aguda, elevação da TNC-hs e eletrocardiograma inconclusivo foram randomizados para uma estratégia de ressonância magnética cardiovascular ou angiotomografia computadorizada versus tratamento padrão. Enquanto todos os pacientes randomizados para o tratamento padrão foram submetidos a angiografia coronária, apenas 67% dos pacientes randomizados para angiotomografia computadorizada realizaram o exame, sem registro de diferença significativa relacionadas a eventos cardíacos adversos maiores em um ano. Além disso, uma subanálise do estudo VERDICT⁸ (Early Versus Deferred Invasive Evaluation Using Computerized Tomography in Patients with Acute Coronary Syndromes) confirmou o alto valor preditivo negativo da angiotomografia computadorizada. Os dados revelam que a angiotomografia computadorizada foi realizada antes da angiografia coronária em 1.023 pacientes, sendo associada a um valor preditivo negativo de 90,9%, intervalo de confiança (IC) de 95%, com sensibilidade e especificidade de 96,5%⁸.

Entre os biomarcadores da SCA, também é possível destacar o peptídeo natriurético tipo B (BNP) ou o pró-BNP N-terminal (NT-proBNP), úteis para o diagnóstico e avaliação da gravidade da insuficiência cardíaca no cenário de SCA⁹. A avaliação sistemática de outros biomarcadores, como

proteína C-reativa ou coceptina, embora associada a desfechos após SCA, não é mais recomendada, pois seu valor prognóstico em comparação com BNP/NT-proBNP ou o Registro Global de Eventos Coronarianos Agudos (GRACE) permanece limitada¹⁰. Compreender os aspectos que caracterizam a SCA, assim como as terapias atualmente disponíveis, auxiliam tanto no rápido diagnóstico quanto na escolha do tratamento mais adequado.

2. Síndromes coronárias agudas

As síndromes coronarianas agudas (SCA) – angina instável, infarto do miocárdio (IM) sem onda Q e infarto do miocárdio com onda Q – são contínuas, envolvendo a oclusão de uma artéria coronária em diferentes graus, duração e danos causados. Na angina instável, por exemplo, a oclusão é breve e não ocorre necrose miocárdica, enquanto no IM sem onda Q, o bloqueio é mais prolongado e ocorre necrose, que não se estende a toda a espessura do miocárdio. No IM com onda Q, por sua vez, a necrose se estende por toda a espessura do miocárdio. Ao distinguir entre as síndromes coronarianas agudas, os cardiologistas passaram a confiar menos nas elevações da creatina quinase e mais nos achados eletrocardiográficos (elevação do segmento ST, depressão do segmento ST ou inversão da onda T) e em marcadores séricos mais sensíveis de necrose miocárdica (por exemplo, a fração creatina quinase-MB, troponina I, troponina T)^{11,12}.

2.1 Angina instável

A angina instável pode ser manifestar de diversas formas. Inicialmente, Braunwald¹³ a classificou em 3 classes, de acordo com sua gravidade e apresentação clínica, conforme tabela abaixo:

SISTEMA DE CLASSIFICAÇÃO DE BRAUNWALD PARA ANGINA INSTÁVEL

Gravidade

- I Sintomas com início de esforço nos últimos 2 meses
- II Sintomas em repouso no último mês, mas não nas últimas 48 horas
- III Sintomas em repouso nas últimas 48 horas

Precipitante

- A Secundário (condições extrínsecas que agravam os sintomas)
- B Primário (sem contribuição de condições extrínsecas)
- C Pós-infarto (dentro de 2 semanas do índice MI)

Tratamento durante os sintomas

- 1 Sem tratamento

2 Tratamento habitual da angina

3 Tratamento máximo

Em 1994, as diretrizes práticas do National Heart, Lung and Blood Institute (NHbBI) a definiram-na em 3 possíveis apresentações¹⁴:

- Angina em repouso – geralmente com mais de 20 minutos de duração;
- Angina de esforço de novo início (dentro de 2 meses) – com pelo menos classe III em gravidade segundo os critérios Canadian Cardiovascular Society Classification (CCSC);
- Piora recente (dentro de 2 meses) da angina – caracterizada por um aumento na gravidade de uma classe CCSC.

Atualmente esses 2 sistemas de classificação estão em uso, sendo o sistema Braunwald citado com mais frequência e o NHbBI mais fácil de seguir. Ambos têm eficácia semelhante. A angina instável também pode ser classificada como primária ou secundária, sendo a primária resultado de uma obstrução mecânica progressiva (trombo não oclusivo) ou obstrução dinâmica (vasoconstrição) e a secundária decorrente de um aumento da demanda de oxigênio do miocárdio causada por taquicardia, em conjunto com estenose coronariana ou angina estável crônica. Em termos clínicos, a angina instável implica sintomas de isquemia miocárdica de início recente ou uma mudança do padrão usual de dor torácica, servindo como um prenúncio de infarto¹⁵.

2.2 IM sem onda Q

No IM com depressão do segmento ST – mais conhecido como IM sem onda Q – a necrose miocárdica é evidente. A apresentação clínica é semelhante à da angina instável. Porém, a dor pode durar mais tempo, com oclusão durando até 1 hora^{16,17}. Pode se manifestar de forma espontânea, após procedimentos como intervenção coronária percutânea ou cirurgia não cardíaca. Seu diagnóstico está apoiado na apresentação clínica e em evidências objetivas, como achados eletrocardiográficos e elevações nos níveis plasmáticos de creatina quinase, fração creatina quinase-MB, troponina I ou troponina T. Durante muito tempo o IM sem onda Q foi considerado relativamente benigno, com prognóstico semelhante ao da angina instável. Evidências posteriores, no entanto, passaram a sugerir que seu prognóstico é semelhante ao IM com onda Q^{14,18}.

2.3 IM com onda Q

O IM com elevação do segmento ST, conhecido como IM com onda Q, refere-se à necrose miocárdica transmural decorrente de oclusão total de um vaso coronário. Em mais de 80% dos pacientes, a oclusão dura mais de 1 hora. No ECG, as elevações do segmento ST aparecem rapidamente com

progressão para ondas Q, caso a reperfusão rápida não ocorra. No eletrocardiograma, as elevações do segmento ST aparecem rapidamente com progressão para ondas Q se a reperfusão rápida não ocorrer. Este processo é reduzido quando a terapia é imediatamente administrada e a reperfusão completa estabelecida por terapia farmacológica ou baseada em cateter¹⁷.

3. Estágios das lesões ateroscleróticas

Em uma grande série de estudos de autópsia, Stary¹⁹ observou que o espessamento da íntima estava presente mesmo em lactentes, identificando 5 tipos de lesões presentes em grupos de pacientes sucessivamente mais velhos. Esses diferentes tipos passaram a representar estágios de progressão das lesões ateroscleróticas, sendo eles^{19,20}:

Tipo I: Dano endotelial – a aterosclerose começa com alterações funcionais das células endoteliais, sem alterações morfológicas significativas. O endotélio torna-se mais poroso e pegajoso, permitindo que os lipídios se acumulem e os monócitos comecem a aderir na íntima;

Tipo II: Estria gordurosa – à medida que os macrófagos derivados de monócitos liberam produtos inflamatórios, as células musculares lisas migram para a lesão e começam a proliferar, e uma cápsula começa a envolver a lesão;

Tipo III: Pré-ateroma – com o tempo, forma-se um núcleo lipídico na camada musculoesclerótica. Gotículas e partículas lipídicas extracelulares interrompem a coerência de algumas células musculares lisas da íntima;

Tipo IV: Ateroma – o núcleo lipídico aumenta e rompe ainda mais as células musculares lisas da íntima. Trata-se de uma lesão celular com grande quantidade de lipídio extracelular;

Tipo V: Fibroateroma – forma-se uma capa fibrosa e a lesão agora consiste em um núcleo lipídico com camadas espessas de tecido conjuntivo fibroso ou com uma cápsula fina que pode ser facilmente rompida, levando à formação de trombos e proliferação mais extensa de células musculares lisas. Se os trombos forem pequenos, podem se organizar e contribuir para o crescimento da placa aterosclerótica. Quando os trombos são grandes, podem ocluir o lúmen arterial e levar a síndromes coronarianas agudas.

3.1 Fatores envolvidos na aterosclerose

As placas geralmente se desenvolvem em locais de alto estresse de cisalhamento e alta oscilação, como a parede externa de uma bifurcação coronária, a parede interna de um segmento curvo de uma artéria e próximo a áreas de ponte miocárdica^{21,22}. Isso sugere que a lesão tipo I é resultado de uma lesão crônica mínima do endotélio, devido, principalmente, a um distúrbio no fluxo sanguíneo. Fatores secundários como tabagismo,

hiperlipidemia, infecção e aminas vasoativas potencializam esse processo^{19,21-23}.

Pesquisas sobre o papel da inflamação e da infecção nas síndromes coronarianas agudas indicam que pacientes com angina instável apresentam ativação sistêmica de células inflamatórias, somada às seguintes alterações:

- Aumento dos níveis de elastase de neutrófilos no sangue²⁴.
- Expressão aumentada de moléculas de adesão – como CD11b/18, molécula de adesão intercelular-1, molécula de adesão celular vascular-1, selectina endotelial e selectina de leucócitos^{24,25}.
- Reagentes de fase aguda elevadas, como proteína C reativa (PCR) e fibrinogênio – a PCR é um bom preditor clínico para eventos adversos futuros em pacientes com síndromes coronarianas agudas. Seus níveis foram relatados como maiores em pacientes com angina instável e IM do que naqueles com angina estável. Nenhum aumento na PCR foi detectado em pacientes com angina vasoespástica primária ou após angioplastia coronária transluminal percutânea em pacientes estáveis. Pacientes com angina instável e níveis elevados de PCR antes da angioplastia exibiram um aumento ainda maior em seus níveis, atingindo o pico 24 horas após o procedimento²⁵⁻²⁷.
- Ativação endotelial – moléculas de adesão podem ativar o endotélio, que normalmente é antiadesivo e anticoagulante, tornando-o mais adesivo e pró-coagulante. O endotélio ativado pode promover a expressão de genes importantes no processo aterogênico, por meio de fatores de transcrição, como o fator nuclear- κ B, e liberar mediadores de hiperreatividade do músculo liso, como a endotelina-1. A endotelina-1, expressa pelo endotélio ativado, é um potente vasoconstritor e também potencializa os efeitos de outros vasoconstritores como catecolaminas, serotonina e angiotensina II²⁹.
- Ativação do fator nuclear kappa κ (NF- κ κ) – o fator nuclear kappa κ (NF- κ κ) normalmente reside em uma forma inativa, ligada à proteína inibidora I κ B no citoplasma de linfócitos, monócitos, células endoteliais e células musculares lisas. Uma vez estimulado, o NF- κ κ ativa interleucinas, interferons, fator de necrose tumoral alfa e moléculas de adesão, promovendo o processo contínuo de aterogênese rápida. Foi relatado que o NF- κ κ foi seletiva e marcadamente ativado em pacientes com instabilidade angina. Além disso, as evidências sugerem que sua expressão na angina instável é um fator causal e não uma associação casual. Com isso, o NF- κ κ também pode servir como um marcador da atividade da doença coronariana³⁰⁻³¹.

3.2 Infecção e aterosclerose

Infecções como *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori* e citomegalovírus foram consideradas desencadeantes ou contribuintes para a inflamação em síndromes coronarianas agudas. Altas quantidades de anticorpos para *C pneumoniae* foram verificadas em pacientes com doença coronariana aterosclerótica sintomática, enquanto dados de um estudo mencionaram um número aumentado de espécies de *C pneumoniae* em pacientes com síndromes coronarianas agudas^{33,34}.

Também houve uma associação independente entre títulos aumentados de anticorpos IgA para *C pneumoniae* e níveis de fibrinogênio (reagente de fase aguda), sugerindo que a infecção estava promovendo inflamação. Em um ensaio clínico, a terapia com azitromicina reduziu os níveis de marcadores inflamatórios (PCR, interleucina 1, interleucina 6 e fator de necrose tumoral alfa) em 6 meses quando comprada ao placebo, mas não teve efeito significativo nos eventos clínicos³⁵.

4. Ruptura da placa vulnerável

As SCAs surgem quando uma placa vulnerável desenvolve fissuras ou erosões ou se rompe completamente. Placas vulneráveis geralmente contêm um núcleo lipídico na íntima e células inflamatórias no local da ruptura, que frequentemente ocorre na capa fibrosa com a parede arterial normal adjacente. Embora vários termos sejam usados para descrever a ruptura da placa (ruptura, fissuras íntimas, lacerações, cortes e úlceras), nem todos são sinônimos^{36,37}.

A fissura ou erosão da placa indica ulceração superficial do endotélio que cobre a placa e posterior erosão de uma porção da capa fibrosa, sem exposição do núcleo lipídico ao sangue circulante. A ruptura da placa, por sua vez, refere-se a uma ruptura completa da capa fibrosa sobre um núcleo lipídico, resultando em comunicação direta entre a circulação e o núcleo lipídico. Estudos angiográficos e patológicos demonstraram uma associação entre erosão ou ruptura primária da placa e desenvolvimento de angina instável^{38,39}.

A análise angiográfica pós-morte de 166 pacientes com morte causada por trombose da artéria coronária demonstrou a ruptura da placa como o fator precipitante em 124 dos casos, enquanto a erosão superficial do endotélio sobre a placa foi responsável pelos 42 casos restantes⁴⁰. Outros estudos sugerem que a ruptura da placa pode ser o gatilho predominante para a trombose nos homens⁴¹ e a erosão do endotélio a maior causadora nas mulheres⁴². Os vasa vasorum – pequenos vasos sanguíneos dentro da própria parede da artéria – também podem se romper e causar hemorragia na artéria placa, contribuindo para o processo^{40,41}.

Muitas vezes, as lesões responsáveis por SCA costumam ser pequenas. Estudos retrospectivos de angiogramas realizados antes de pacientes com SAC demonstraram que, antes do evento agudo, a lesão principal causava menos de 50% de estenose em dois terços dos casos^{43,44}. Em pacientes com infarto agudo do miocárdio que receberam terapia fibrinolítica, um número considerável tinha lesões subjacentes com menos de 70% de estenose após fibrinólise, mesmo com trombo residual ocluindo parcialmente o lúmen⁴⁵.

4.1 Ruptura da placa e sintomas clínicos

O grau de ruptura da placa influencia o tamanho do trombo e, com ele, os sintomas clínicos. Com a erosão da placa superficial, forma-se um trombo mural não oclusivo, que, na maioria dos casos, não causa um evento clínico. Porém, em alguns casos, a erosão da placa leva a um trombo oclusivo transitório ou a uma oclusão prolongada, resultando em isquemia aguda ou infarto⁴⁶. Estudos demonstraram que as estenoses coronárias da angina instável são o resultado de episódios repetidos de ulceração e cicatrização da placa, resultando em um aumento gradual do volume da placa com incorporação e organização de trombos murais^{47,48}.

A angina pós-infarto, após trombólise farmacológica ou espontânea, pode resultar da resolução incompleta do trombo, da presença de um trombo mural residual ou da vasoconstrição local, aumentando a probabilidade de reoclusão. Com a ruptura profunda da placa, o núcleo lipídico com seu mingau ateromatoso altamente trombogênico é exposto, levando à ativação plaquetária e frequentemente à oclusão trombótica rápida de uma artéria⁴⁷. Outros fatores que influenciam a apresentação clínica incluem a viscosidade do sangue, a agregabilidade plaquetária, a vasoconstrição distal e o equilíbrio entre os fatores hemostáticos e trombolíticos endógenos⁴⁸.

4.2 Vulnerabilidade à ruptura

Fatores extrínsecos, como estresse emocional, atividade física, hiperatividade simpática, pressão arterial diastólica elevada, estresse de cisalhamento do fluxo sanguíneo e da parede circunferencial podem potencialmente desencadear um evento agudo. Porém, fatores intrínsecos à própria placa a tornam vulnerável. Esses fatores incluem a consistência e o conteúdo da placa ateromatosa, a espessura da capa fibrosa e o equilíbrio entre a inflamação e o processo de reparação da capa fibrosa^{47,48}.

4.3 Consistência e conteúdo da placa

As placas propensas à ruptura são relativamente macias, devido, principalmente, a uma alta concentração de ésteres de colesterol⁴¹.

4.3.1 Espessura da capa fibrosa

As placas vulneráveis têm capas fibrosas finas e, muitas vezes, têm forma diferenciada. A capa fibrosa varia em espessura, resistência, celularidade e rigidez. A resistência tênsil e a espessura da capa fibrosa dependem da interação entre células musculares lisas, síntese de colágeno, fatores que inibem a síntese de colágeno, metaloproteinases da matriz e macrófagos (que produzem citocinas inflamatórias). O acúmulo de células musculares lisas contribui proeminentemente para o crescimento da placa e formação de capa fibrosa⁴⁹. Estudos patológicos de placas propensas à ruptura mostraram uma escassez de células musculares lisas no local comprometido⁵⁰.

Colágeno, proteoglicano e elastina são componentes essenciais da placa matriz, e as células musculares lisas são a fonte dessas moléculas. A relativa escassez de células musculares lisas pode promover o adelgaçamento da capa fibrosa pela redução do colágeno e de outras proteínas da matriz. Os mecanismos potenciais que levam à escassez de células musculares lisas em uma placa incluem a inibição da replicação das células musculares lisas por interferon gama e o processo de apoptose, influenciado pelo fator de necrose tumoral alfa e interleucina-1^{51,52}.

A degradação do colágeno fibrilar por enzimas proteolíticas, como a colagenase intersticial, por sua vez, enfraquecem ainda mais a capa fibrosa. A colagenase, a gelatinase e a estromelisin são metaloenzimas — enzimas da família das metaloproteinases de matriz que requerem um átomo de zinco para sua atividade. Em circunstâncias normais, as células nas artérias humanas têm quantidades insignificantes de metaloenzimas ativas. Porém, em regiões vulneráveis de placas ateroscleróticas humanas, essas enzimas proteolíticas ativas são altamente expressas, levando à quebra do colágeno fibrilar na capa fibrosa⁵³.

A inflamação parece ser um componente importante na patogênese das SACs. Moléculas inflamatórias influenciam macrófagos, células endoteliais e células musculares lisas, levando ao enfraquecimento da integridade da placa (ruptura da placa), liberação de fatores pró-coagulantes (trombose) e disfunção endotelial (vasoconstrição). Os macrófagos desempenham um papel fundamental na rápida progressão de uma placa aterosclerótica, resultando em SAC. Um estudo in vivo revelou que placas de pacientes com SAC tinham significativamente mais macrófagos do que aqueles com angina estável⁵⁴, enquanto outro demonstrou heterogeneidade térmica (aumento da temperatura) em placas propensas à ruptura, possivelmente indicando calor liberado por macrófagos ativados e inflamação contínua⁵⁵.

Os macrófagos são ativados por⁵⁴:

- Interferon gama secretado por linfócitos T;
- Ligante CD40 expresso na superfície dos linfócitos T;
- Fator de necrose tumoral alfa;
- Fator estimulador de colônias de macrófagos;
- Proteína quimioatraente de macrófagos.

Macrófagos ativados enfraquecem a capa fibrosa secretando metaloproteinases da matriz, fatores mitogênicos como fator de crescimento derivado de plaquetas e produtos tóxicos da oxidação lipídica⁵⁴.

5. Formação do trombo

A ruptura de uma placa leva à formação de um trombo em várias etapas, que ocorrem em poucos minutos⁵⁶⁻⁵⁸:

Plaquetas aderem à parede do vaso – quando as plaquetas são expostas a componentes da matriz subendotelial, como colágeno, fator de von Willebrand e fator tecidual, os receptores de superfície nas plaquetas, principalmente a glicoproteína Ib, reconhecem esses componentes e as plaquetas aderem à parede do vaso, inicialmente em uma única camada.

Plaquetas são ativadas – à medida que as plaquetas aderem, elas se tornam ativadas e secretam de seus grânulos alfa várias substâncias, incluindo quimiotaxia, vasoconstrição e ativação de outras plaquetas.

Plaquetas se agregam e formam um coágulo branco – as plaquetas ativadas mudam de forma e expressam receptores de superfície da glicoproteína IIb/IIIa, que permitem que se liguem umas às outras e se agreguem. A única camada de plaquetas recruta mais plaquetas e se transforma em um trombo branco, rico em plaquetas - conforme o trombo cresce, os glóbulos vermelhos são recrutados.

5.1 Geração de trombina

A agregação plaquetária e outros cofatores promovem a conversão de protrombina em trombina. Combinado com o fator VII da coagulação, o fator tecidual, liberado durante a ruptura da placa ativa a cascata de coagulação extrínseca para formar mais trombina. Agonista potente para ativação plaquetária adicional, a trombina promove ainda mais o processo de formação de trombos, além de mediar a conversão de fibrinogênio em fibrina, que estabiliza o trombo⁵⁹.

Estudos oferecem evidências de que a ativação plaquetária, a geração de trombina e a trombose ocorrem nas SACs. Fitzgerald et al⁶⁰ observaram aumento dos níveis urinários de tromboxano B2 em pacientes com episódios de angina, sugerindo ativação plaquetária, enquanto Merlini et al⁶¹ relataram níveis aumentados de fragmento de protrombina 1+2 e

fibrinopeptídeo A, sugerindo atividade aumentada do fator Xa e formação de trombina e atividade aumentada de trombina e formação de fibrina, respectivamente, durante episódios de angina.

Estudos angiográficos e angioscópicos registraram a correlação entre SACs e trombo intracoronário^{58,62}. Mecanismos de proteção como a lise espontânea do trombo (via ativador de plasminogênio tecidual endógeno) e vasorrelaxamento (via prostaglandina 12 e óxido nítrico) tentam interromper ou reverter a mediadores pró-coagulantes e vasoconstritores durante SACs. O equilíbrio desses fatores determina a apresentação clínica e o grau de lesão miocárdica^{58,62}.

6. Vasoconstrição na isquemia

A vasoconstrição coronariana também contribui com a redução do fluxo sanguíneo coronariano e causa isquemia⁶³. Nas SACs, as plaquetas ativadas liberam serotonina, tromboxano A2, difosfato de adenosina e trombina que, além de promoverem trombose, são potentes vasoconstritores. A aterosclerose e a disfunção endotelial estimulam ainda mais a vasoconstrição, conforme evidenciado pela liberação de endotelina-1 e pela vasoconstrição paradoxal após a administração de acetilcolina. De forma geral, o tônus vasomotor aumentado nas SACs parece depender das plaquetas e da trombina. O grau e a duração da vasoconstrição no local ou distal ao local da ruptura da placa e da trombose contribuem para os sintomas clínicos da angina⁶⁴.

7. Diagnóstico e manejo iniciais de pacientes com SCA

Equipes de emergência são responsáveis pelo diagnóstico precoce, triagem, transporte e tratamento de pacientes com SCA. Com a finalidade de melhorar a qualidade do atendimento e diminuir o atraso do tratamento adequado, o diagnóstico precoce e a estratificação de risco devem ser realizados o mais rápido possível. O tratamento eficiente de pacientes com SCA requer equipamento de ambulância apropriado e competências da equipe⁶⁵. Todas as ambulâncias do sistema de emergência devem estar equipadas com gravadores de ECG, desfibriladores e pelo menos uma pessoa treinada em suporte avançado de vida. Todo o pessoal da ambulância deve ser treinado para reconhecer os sintomas clínicos de IM, registrar e transmitir ECG, administrar oxigênio quando apropriado, aliviar a dor e fornecer suporte básico de vida⁶⁶.

Conforme mencionado, a SCA pode estar associada a uma ampla variedade de sintomas, desde parada cardíaca, instabilidade elétrica ou hemodinâmica com choque cardiogênico devido à isquemia contínua ou complicações mecânicas, como regurgitação mitral grave, até pacientes que não apresentam dor no momento da apresentação. O principal gatilho para as ações diagnósticas e terapêuticas em pacientes com suspeita de SCA é o desconforto torácico agudo, caracterizado principalmente por dor, pressão,

aperto e queimação. Sintomas equivalentes à dor torácica, como dispneia, dor epigástrica ou dor no braço esquerdo, também podem ocorrer³. O ECG de 12 derivações em repouso é a ferramenta diagnóstica de primeira linha na avaliação de pacientes com suspeita de SCA. Recomenda-se realizá-lo em até 10 minutos após o primeiro contato com os serviços médicos de emergência em ambiente pré-hospitalar e ser imediatamente interpretado por um médico qualificado usando tecnologias remotas^{3,65,66}.

A presença de supradesnivelamento persistente do segmento ST em duas derivações contíguas é considerada um dos melhores indicadores de IM em curso com uma artéria de infarto ocluída⁶⁶. Se as derivações padrão forem inconclusivas, o registro de derivações adicionais deve ser realizado, pois podem ser os únicos a revelar oclusão da artéria circunflexa esquerda ou infarto do ventrículo direito, respectivamente³. Recomenda-se o manejo de indivíduos com sintomas clínicos típicos de isquemia miocárdica contínua e bloqueio de ramo esquerdo (BRE), independentemente de o bloqueio de ramo ter sido previamente conhecido^{3,66}.

Em pacientes com bloqueio de ramo direito, a interpretação das alterações eletrocardiográficas é mais específica, pois a elevação do ST é indicativa de IM com supradesnivelamento do segmento ST, enquanto a depressão do segmento ST na derivação I, a VL e V5–V6 é indicativa de SCA sem supradesnivelamento do ST. A intervenção coronária percutânea (ICP) primária também é recomendada quando há apresentações eletrocardiográficas atípicas, combinadas com sintomas contínuos sugestivos de isquemia miocárdica, incluindo: ritmo ventricular estimulado, IM posterior isolado, isquemia devido a oclusão do tronco da coronária esquerda ou doença multiarterial^{3,64}. Os aspectos característicos do ECG da IM com supradesnivelamento do segmento ST incluem depressão e elevação transitória do segmento ST, além de alterações da onda T. O ECG, no entanto, pode permanecer normal em mais de 30% dos pacientes³.

O ECG deve ser monitorado em todos os pacientes com diagnóstico inicial de SCA, a fim de detectar arritmias potencialmente fatais e permitir a desfibrilação imediata, quando indicada^{64,65}. As SACs são caracterizadas por alta instabilidade clínica, portanto pacientes com diagnóstico inicial, mesmo aqueles que não são candidatos à coronariografia imediata e posterior ICP no momento do diagnóstico inicial, devem ser encaminhados para centros com serviços de cardiologia invasiva independentemente de alterações no ECG^{67,68}.

Além dos aspectos diagnósticos preliminares e logísticos, a teleconsulta deve ser utilizada para coordenar a terapia pré-hospitalar, principalmente em relação à terapia antiplaquetária e heparina não fracionada. Essa estratégia visa reduzir o atraso no tratamento levando à redução da mortalidade em IM com supradesnivelamento do segmento ST e pacientes com SCA sem supradesnivelamento do ST de alto risco. Isso permite a

ativação imediata da equipe intervencionista e o transporte direto de pacientes para uma estratégia de ICP primária para o laboratório de cateterismo, evitando o departamento de emergência^{65,66,69}.

Nos locais onde há mais de um hospital com unidade de cardiologia invasiva, a escolha do centro de destino deve ser baseada tanto no quadro clínico do paciente quanto na categoria do centro, dependendo do seu nível de preparo para o tratamento de pacientes com SCA. A categorização desses locais deve levar em consideração os seguintes fatores: a disponibilidade de cardiologia invasiva e cirurgia cardíaca em um local, o número de laboratórios de cateterismo disponíveis, a disponibilidade de salas híbridas e sistemas de suporte circulatório e o número de leitos na unidade de tratamento intensiva (UTI)^{65,66,70}.

Para garantir alta qualidade de atendimento em pacientes com SCA, um diagnóstico de trabalho, declarações essenciais, decisões, medicamentos e pontos de tempo devem ser registrados e monitorados. A avaliação periódica deve abranger a correção do diagnóstico e tratamento inicial, a duração e as causas de atrasos relacionados ao transporte, diagnóstico e tratamento, a qualidade da cooperação entre as equipes médicas de emergência e o pessoal do hospital e a correção da escolha do centro de destino⁶⁶.

8. Fatores de risco para SCA

Geralmente, os fatores de risco para SCA se dividem em não modificáveis e modificáveis. Enquanto os não modificáveis (irreversíveis) correspondem à idade, sexo e histórico familiar, os modificáveis incluem colesterol sérico elevado, presença de diabetes mellitus tipo 2 (DM2), tabagismo, obesidade, sedentarismo e hipertensão⁷¹.

8.1 Fatores de risco não modificáveis

8.1.2 Idade

É um fator de risco bem conhecido, responsável por quase 80% das mortes por doenças cardiovasculares (DCV) em indivíduos com mais de 65 anos⁷².

8.1.3 Sexo

O gênero também está associado ao risco de doenças cardiovasculares, sendo diferente em homens e mulheres⁷³. Embora homens e mulheres com idades mais avançadas tenham a mesma probabilidade de apresentar problemas de saúde, as mulheres, geralmente, apresentam mais dificuldades de desempenho em atividades físicas⁷⁴. Por isso, o gênero deve ser sempre considerado em estudos sobre fatores de risco para DCV. Os homens são mais propensos a ataques cardíacos durante a juventude do que as mulheres. Embora a taxa de ataque cardíaco nas mulheres se maior após

a menopausa, ainda é menor do que a taxa masculina. As DCVs, no entanto, continuam sendo a principal causa de morte em humanos⁷⁵.

8.1.3 Hereditariedade/Histórico familiar

Estudos epidemiológicos indicam que a histórico familiar de IM é um importante fator de risco para doença coronariana⁷⁶. A probabilidade de manifestar uma DCV é alta caso um parente de primeiro grau tenha desenvolvido doença arterial coronariana ou acidente vascular cerebral antes dos 55 anos (sexo masculino) ou 65 anos (sexo feminino)⁷⁷.

8.2 Fatores de risco modificáveis

Tabagismo, hipertensão, níveis elevados de colesterol sérico, sedentarismo, obesidade e DM2 constituem os fatores de risco modificáveis para SCA. Esses fatores podem ser modificados ou reduzidos por mudanças no estilo de vida e tratamento. Quanto mais fatores de risco uma pessoa apresentar, maior o risco de doença arterial coronariana. A redução do risco baseia-se no controle dos fatores de risco modificáveis⁷¹.

8.2.1 Tabagismo

Considerado um alto fator de risco para IM. Vários estudos mostraram uma correlação positiva entre aterosclerose, tabagismo e IM. Fumar causa aterosclerose prematura e morte cardíaca. Uma em cada 5 mortes anuais nos Estados Unidos é devido ao tabagismo. O risco é maior em mulheres que fumam e tomam pílulas anticoncepcionais⁷⁸. A nicotina aumenta a liberação de epinefrina e nem epinefrina, o que aumenta a vasoconstrição periférica e resulta em aumento da pressão arterial e frequência cardíaca, portanto, maior consumo de oxigênio e maior probabilidade de disritmias. Além disso, a nicotina estimula as plaquetas e induz a proliferação de células musculares lisas nas artérias coronárias⁷⁹.

O tabagismo é considerado o principal fator de risco para a doença arterial periférica (DAP). É uma condição na qual a placa se forma nas artérias que levam sangue para a cabeça, órgãos e membros, aumentando as chances de ataque cardíaco e derrame⁸⁰. Os não fumantes expostos à fumaça passiva do tabaco em casa ou no trabalho também podem ter uma taxa de mortalidade mais alta por doença arterial coronariana⁸¹. O sucesso da cessação do tabagismo pode ser aumentado por aconselhamento de suporte e terapia farmacológica. As chances de doença arterial coronariana são reduzidas em 50% após 1 ano sem fumar⁸².

8.2.2 Álcool

O consumo de álcool em excesso é considerado uma condição de risco, pois leva ao aumento da progressão aterosclerótica. Pode causar batimento cardíaco irregular devido ao dano direto no músculo cardíaco. Vários mecanismos foram mencionados com o objetivo de comprovar a

associação entre o consumo de álcool e a aterosclerose, incluindo ganho de peso, triglicérides e pressão arterial elevados⁸³.

8.2.3 Hipertensão

A pressão arterial sistólica é o preditor mais importante do risco de DCV. É prejudicial para as artérias coronárias e aumenta o risco de infarto do miocárdio. Eleva a pressão de trabalho do coração, aumentando e enfraquecendo o ventrículo esquerdo ao longo do tempo. À medida que a pressão arterial aumenta, a probabilidade de eventos cardiovasculares graves também cresce⁸⁴.

A literatura científica comprova que a chance de desenvolver DCV é maior em pessoas com comorbidades como hipertensão, obesidade, tabagismo, colesterol alto e diabetes. A hipertensão pode ser prevenida mantendo um peso corporal saudável, reduzindo a ingestão de sal, controlando o estresse, evitando o fumo e o álcool. Se essas medidas preventivas falharem, existem medicamentos que auxiliam na sua manutenção. Embora a hipertensão nem sempre possa ser controlada e prevenida, deve ser tratada para diminuir o risco de doença arterial coronariana e morte prematura⁸⁵.

8.2.4 DM2

Pessoas com DM2 são mais propensas a doenças coronárias. A DCV é uma das principais complicações do diabetes, sendo as doenças cardíacas e os acidentes cerebrais vasculares a principal causa de morte de cerca de 65% dos diabéticos. Esses indivíduos também apresentam uma incidência 2 a 4 vezes maior de desenvolver todas as formas de doença arterial coronariana⁸⁶, além de índices mais altos de pressão arterial elevada, problemas lipídicos e obesidade. Fumar dobra o risco de DCV na DM2, que combinada a um nível elevado de colesterol aumenta as chances de DCVs em comparação a pacientes não diabéticos, mas colesterol elevado. diabetes com o mesmo nível de colesterol⁸⁷.

8.2.5 Colesterol elevado

O risco de DCV aumenta à medida que os níveis de colesterol no sangue se elevam. Esse risco cresce ainda mais quando outros fatores de risco estão presentes. O depósito de colesterol nas paredes das artérias coronárias leva a danos e bloqueio das artérias, resultando em isquemia miocárdica. Quando o nível de LDL é maior, ocorre um depósito na parede da artéria, onde eles são oxidados e captados por células espumosas, levando ao desenvolvimento e à progressão da aterosclerose⁸⁸. Níveis mais elevados de HDL, por sua vez, são saudáveis, pois se opõem à progressão da aterosclerose, inibindo a oxidação do LDL e limitando os processos inflamatórios subjacentes à aterosclerose. O HDL ajuda a remover o excesso de colesterol dos tecidos para o fígado. Seus baixos níveis são considerados

como preditores de doenças cardíacas. A adoção de uma dieta saudável e o tratamento medicamentoso adequado são considerados essenciais para controlar e gerenciar os níveis de colesterol no sangue⁸⁹.

8.2.6 Obesidade

Está diretamente associada à ocorrência de IM. Doença crônica multifatorial, caracterizada pelo acúmulo de gordura visceral e subcutânea, a obesidade leva a uma predisposição para doenças cardiometabólicas⁹⁰. Indivíduos obesos têm maior probabilidade de ter pressão alta, DM2 e gordura elevada no sangue. Os mecanismos que ligam a obesidade à aterosclerose são anormalidades no metabolismo lipídico, resistência à insulina, inflamação, disfunção endotelial e desequilíbrio da adipoquinase. Perda de peso modesta pode reduzir o risco, mas a perda de peso deve ser mantida⁹¹. Redução da ingestão de gordura saturada, açúcar e álcool, ser mais ativo fisicamente e reduzir o estresse mental, são as formas eficazes de reduzir o peso⁹⁰.

8.2.7 Sedentarismo

O sedentarismo é um importante contribuinte para doenças cardíacas. Sedentários com fatores de risco cardiovascular são mais propensos a desenvolver IM. O exercício regular diminui o risco de DCVs, por contribuir com a redução da pressão arterial elevada e a perda de peso e redução da circunferência da cintura, o que ajuda a reduzir o risco de doença cardíaca. Para obter esses benefícios, recomenda-se a prática de 30 a 60 minutos de exercícios físicos, como corrida, caminhada, natação ou bicicleta, pelo menos 4 dias da semana⁹².

9. Tipos de tratamento

9.1 Manejo inicial

9.1.1 Nitratos

A nitroglicerina é um potente vasodilatador usado para aumentar o fluxo sanguíneo coronário. É administrado por via sublingual ou por infusão intravenosa para proporcionar alívio dos sintomas. Devido ao potencial efeito adverso da hipotensão, não deve ser usado se os pacientes estiverem hipotensos ou tomando um inibidor da fosfodiesterase-5⁹³.

9.1.2 Opioides

Morfina e fentanil são analgésicos potentes. Eles são recomendados para o alívio da dor torácica isquêmica⁹³.

9.1.2 Oxigênio

O uso rotineiro de suplementação de oxigênio não é recomendado em pacientes que não são hipóxicos⁹³.

9.2 Terapia medicamentosa

A terapia medicamentosa melhora os resultados da SCA, sendo a terapia antiplaquetária o tipo de tratamento com melhores resultados no manejo dessa condição⁹⁴.

9.2.1 Aspirina

A aspirina oral reduz significativamente o risco de infarto do miocárdio recorrente, acidentes vasculares cerebrais e morte 12 meses após o IM. Na ausência de contraindicações, uma dose de 300 mg deve ser administrada o mais rápido possível após a apresentação do paciente. A inibição plaquetária máxima ocorre dentro de 2 horas⁹⁴.

9.2.2 Inibidores de P2Y12

A escolha dos inibidores de P2Y12 medicamento varia entre países, porém, as diretrizes clínicas recomendam o ticagrelor em vez do clopidogrel na ausência de outras considerações, como a necessidade de anticoagulação oral de longo prazo, risco elevado de sangramento ou preocupações sobre a adesão do paciente ao regime posológico de ticagrelor 2 vezes ao dia. Essa recomendação se deve a uma maior redução no ponto final composto de 12 meses de morte por causas cardiovasculares, acidente vascular cerebral e IM com ticagrelor em comparação com clopidogrel⁹⁵.

Os pacientes devem receber doses de ataque de ticagrelor (180 mg) ou clopidogrel (600 mg ou 300 mg) no momento do diagnóstico. O pico de inibição plaquetária ocorre dentro de 2 horas com ticagrelor, 2 horas com clopidogrel 600 mg e 8 horas com clopidogrel 300 mg. O pré-tratamento com inibidores P2Y12 antes da angiografia coronária não é necessário, na ausência de características de risco muito alto, incluindo tórax contínuo dor ou atrasos antecipados na angiografia ou na transferência para um centro de intervenção percutânea primária, pois o pré-tratamento não reduz os eventos isquêmicos⁹⁶.

Além disso, a probabilidade de necessidade de cirurgia de revascularização miocárdica deve ser considerada antes da administração de inibidores P2Y12. Pacientes com instabilidade hemodinâmica ou alterações isquêmicas extensas no ECG têm maior probabilidade de precisar de cirurgia. Nesse caso, a terapia com inibidores de P2Y12 pode atrasar a procedimento e aumentar o sangramento perioperatório⁹⁶.

9.2.3 Anticoagulantes

O objetivo da anticoagulação na SCA é prevenir a propagação ou reforma do coágulo, em combinação com a terapia antiplaquetária. Pode-se usar enoxaparina ou heparina não fracionada. No caso de fibrinólise para pacientes com IM com supradesnívelamento do segmento ST, um bolus intravenoso de enoxaparina 0,3 mg/kg é recomendado para pacientes com

menos de 75 anos. Isto é seguido por enoxaparina subcutânea 1 mg/kg (até uma dose máxima de 100 mg em pessoas com função renal normal) e 0,75 mg/kg acima da idade de 75 anos. A anticoagulação deve ser mantida até que uma intervenção percutânea primária seja realizada. Se for adotada uma estratégia conservadora e não invasiva, a anticoagulação deve ser administrada por pelo menos 48 horas, ou durante a hospitalização até oito dias. A função renal do paciente deve ser verificada antes de determinar a dose de anticoagulante em uso^{97,98}.

9.3 Prevenção secundária

Após o manejo agudo do IM, as estratégias de prevenção secundária devem começar antes que o paciente deixe o hospital. Essas estratégias são essenciais para minimizar o risco de novos eventos cardiovasculares ateroscleróticos. Além disso, o encaminhamento para reabilitação cardíaca é recomendado para pacientes em recuperação de SCA⁹⁹.

Aspirina – deve ser continuada indefinidamente, a menos que seja contraindicada.

Inibidores P2Y12 – devem ser continuados por pelo menos 12 meses após a SCA, independentemente de ter ocorrido revascularização coronariana, devido à redução do risco de condição recorrente, acidente vascular cerebral ou morte. A continuação além de 12 meses deve ser decidida em conjunto com o cardiologista responsável.

Estatinas – a dose mais alta tolerada de estatinas deve ser continuada indefinidamente para atingir alvos de LDL $\leq 1,8$ mmol/L. A adição de ezetimiba e a terapia com inibidor de PCSK9, caso a LDL permanecer $>2,6$ mmol/L, devem ser consideradas, apesar das doses máximas toleradas de estatina e ezetimiba.

Antagonistas da renina-angiotensina – SCA, inibidor da enzima conversora de angiotensina (ECA) ou antagonista do receptor de angiotensina limitam o tamanho do infarto e a remodelação ventricular esquerda, além de reduzirem a mortalidade cardiovascular geral, infarto do miocárdio não fatal e acidente vascular cerebral. Esses medicamentos devem ser aumentados para as doses mais altas toleradas para benefício máximo, especialmente se houver hipertensão concomitante ou disfunção ventricular esquerda. As metas de pressão arterial de 130-140 mmHg sistólica e 80-90 mmHg diastólica devem ser consideradas.

Betabloqueadores – o benefício dos betabloqueadores é duvidoso em pacientes com função ventricular esquerda preservada, principalmente após 1 ano do infarto. Eles podem ser usados somente se forem necessários mais medicamentos anti-hipertensivos.

Referências

1. Guedeney P, Aboyans V, Dalon F, Oksen D, Belhassen M, Nolin M, et al. Epidemiology, treatment patterns and outcomes in patients with coronary or lower extremity artery disease in France. *Arch Cardiovasc Dis.* 2019;112:670–679.
2. Puymirat E, Simon T, Cayla G, Cottin Y, Elbaz M, Coste P, et al. Acute myocardial infarction: changes in patient characteristics, management, and 6-month outcomes over a period of 20 years in the FAST-MI Program (French Registry of Acute ST-Elevation or Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) 1995 to 2015. *Circulation.* 2017;136:1908–1919.
3. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthélémy 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.* 2020; 1–79.
4. Ro M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016;37:267–315.
5. Badertscher P, Boeddinghaus J, Twerenbold R, Nestelberger T, Wildi K, Wussler D, et al. Direct comparison of the 0/1h and 0/3h algorithms for early rule-out of acute myocardial infarction. *Circulation.* 2018;137:2536–2538.
6. Chapman AR, Fujisawa T, Lee KK, Andrews JP, Anand A, Sandeman D, et al. Novel high-sensitivity cardiac troponin I assay in patients with suspected acute coronary syndrome. *Heart.* 2019;105: 616–622.
7. Smulders MW, Kietselaer BLJH, Wildberger JE, Dagnelie PC, Brunner-La Rocca H, Mingels AMA, et al. Initial imaging-guided strategy versus routine care in patients with non–ST-segment elevation myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2019;74:2466–2477.
8. Linde JJ, Kelbæk H, Hansen TF, Sigvardsen PE, Torp-Pedersen C, Bech J, et al. Coronary CT angiography in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75:453–463.
9. Zhang C, Jiang L, Xu L, Tian J, Liu J, Zhao X, et al. Implications of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with three-vessel disease. *Eur Heart J.* 2019;40:3397–3405.

10. Lattuca B; Sy V, Nguyen LS, Bernard M, Zeitouni M, Overtchouk P, et al. Copeptin as a prognostic biomarker in acute myocardial infarction. *Int J Cardiol.* 2019;274:337–341.
11. Nyman I, Areskog M, Areskog NH, Swahn E, Wallentin L. Very early risk stratification by electrocardiogram at rest in men with suspected unstable coronary heart disease. The RISC Study Group. *J Intern Med.* 1993;234:293–301.
12. Langer A, Freeman MR, Armstrong PW. ST segment shift in unstable angina: pathophysiology and association with coronary anatomy and hospital outcome. *J Am Coll Cardiol.* 1989;13:1495–1502.
13. Braunwald E. Unstable angina. A classification. *Circulation.* 1989;80:410–414.
14. Braunwald E, Jones RH, Mark DB, et al. Diagnosing and managing unstable angina. Agency for Health Care Policy and Research. *Circulation.* 1994;90:613–622.
15. Braunwald E. Unstable angina: an etiologic approach to management. *Circulation.* 1998; 98:2219–2222.
16. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (2). *N Engl J Med.* 1992;326:310–318.
17. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (1). *N Engl J Med.* 1992;326:242–250.
18. Aguirre FV, Younis LT, Chaitman BR, et al. Early and 1-year clinical outcome of patients' evolving non-Q-wave versus Q-wave myocardial infarction after thrombolysis. Results from The TIMIII Study. *Circulation.* 1995;91:2541–2548.
19. Stary HC. Evolution and progression of atherosclerotic lesions in coronary arteries of children and young adults. *Arteriosclerosis.* 1989;9:119–132.
20. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis—an update. *N Engl J Med.* 1986;314:488–500.
21. Kimura BJ, Russo RJ, Bhargava V, McDaniel MB, Peterson KL, DeMaria AN. Atheroma morphology and distribution in proximal left anterior descending coronary artery: in vivo observations. *J Am Coll Cardiol.* 1996;27:825–831.

22. Asakura T, Karino T. Flow patterns and spatial distribution of atherosclerotic lesions in human coronary arteries. *Circ Res.* 1990;66:1045–1066.
23. Ip JH, Fuster V, Badimon L, Badimon J, Taubman MB, Chesebro JH. Syndromes of accelerated atherosclerosis: role of vascular injury and smooth muscle cell proliferation. *J Am Coll Cardiol.* 1990;15:1667–1687.
24. Crea F, Biasucci LM, Buffon A, et al. Role of inflammation in the pathogenesis of unstable coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 1997;80:10E–16E.
25. Ghaisas NK, Shahi CN, Foley B, et al. Elevated levels of circulating soluble adhesion molecules in peripheral blood of patients with unstable angina. *Am J Cardiol.* 1997;80:617–619.
26. Berk BC, Weintraub WS, Alexander RW. Elevation of C-reactive protein in "active" coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 1990;65:168–172.
27. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N Engl J Med.* 1994;331:417–424.
28. Liuzzo G, Biasucci LM, Rebuffi AG, et al. Plasma protein acute-phase response in unstable angina is not induced by ischemic injury. *Circulation.* 1996;94:2373–2380.
29. Stewart DJ. Impact of endothelin-1 on vascular structure and function. *Am J Cardiol.* 1998;82:14S–16S.
30. Barnes PJ, Karin M. Nuclear factor- κ B: a pivotal transcription factor in chronic inflammatory diseases. *N Engl J Med.* 1997; 336:1066–1071.
31. Ritchie ME. Nuclear factor- κ B is selectively and markedly activated in humans with unstable angina pectoris. *Circulation.* 1998;98:1707–1713.
32. Speir E, Yu ZX, Ferrans VJ. Infectious agents in coronary artery disease: viral infection, aspirin, and gene expression in human coronary smooth muscle cells. *Rev Port Cardiol.* 1998;17(2):II33–II39.
33. Toss H, Gnarpe J, Gnarpe H, Siegbahn A, Lindahl B, Wallentin L. Increased fibrinogen levels are associated with persistent *Chlamydia pneumoniae* infection in unstable coronary artery disease. *Eur Heart J.* 1998;19:570–577.

34. Muhlestein JB, Hammond EH, Carlquist JF, et al. Increased incidence of *Chlamydia* species within the coronary arteries of patients with symptomatic atherosclerotic versus other forms of cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 1996;27:1555–1561.
35. Anderson JL, Ivluhlestein JB, Carlquist J, et al. Randomized secondary prevention trial of azithromycin in patients with coronary artery disease and serological evidence for *Chlamydia pneumoniae* infection: The Azithromycin in Coronary Artery Disease: Elimination of Myocardial Infection with *Chlamydia* (ACADEMIC) study. *Circulation*. 1999;99:1540–1547.
36. Davies MJ, Thomas AC. Plaque fissuring—the cause of acute myocardial infarction, sudden ischaemic death, and crescendo angina. *Br Heart J*. 1985;53:363–373.
37. Falk E. Morphologic features of unstable atherothrombotic plaques underlying acute coronary syndromes. *Am J Cardiol*. 1989;63:114E–120E.
38. Barger AC, Beeuwkes RD. Rupture of coronary vasa vasorum as a trigger of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1990;66:41G–43G.
39. Ambrose JA, Tannenbaum MA, Alexopoulos D, et al. Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1988;12:56–62.
40. Davies MJ. A macro and micro view of coronary vascular insult in ischemic heart disease. *Circulation*. 1990;82:1138–1146.
41. Burke AP, Farb A Malcom GT, Liang YH, Smialek J, Virmani R. Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly. *N Engl J Med*. 1997;336:1276–1282.
42. Farb A, Burke AP, Tang AL, et al. Coronary plaque erosion without rupture into a lipid core. A frequent cause of coronary thrombosis in sudden coronary death. *Circulation*. 1996;93:1354–1363.
43. Davies MJ. A macro and micro view of coronary vascular insult in ischemic heart disease. *Circulation*. 1990; 82:1138–1146.
44. Burke AP, Farb A Malcom GT, Liang YH, Smialek J, Virmani R. Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly. *N Engl J Med*. 1997;336:1276–1282.
45. Kereiakes DJ, Topol EJ, George BS, et al. Myocardial infarction with minimal coronary atherosclerosis in the era of thrombolytic reperfusion. The Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction (TAMI) Study Group. *J Am Coll Cardiol*. 1991; 17:304–312.

46. Fuster V, Lewis A. Conner Memorial Lecture. Mechanisms leading to myocardial infarction: insights from studies of vascular biology. *Circulation*. 1994;90:2126–2146.
47. Moise A, Theroux P, Taeymans Y, et al. Unstable angina and progression of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med*. 1983;309:685–689.
48. Falk E. Unstable angina with fatal outcome: dynamic coronary thrombosis leading to infarction and/or sudden death. Autopsy evidence of recurrent mural thrombosis with peripheral embolization culminating in total vascular occlusion. *Circulation*. 1985;71:699–708.
49. Gordon D, Schwartz SM. Replication of arterial smooth muscle cells in hypertension and atherosclerosis. *Am J Cardiol*. 1987;59:44A–48A.
50. van der Wal AC, Becker AE, van der Loos CM, Das PK. Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation*. 1994;89:36–44.
51. Hansson GK, Jonasson L, Holm J, Clowes MM, Clowes AW. Gamma-interferon regulates vascular smooth muscle proliferation and Ia antigen expression in vivo and in vitro. *Circ Res*. 1988;63:712–719.
52. Geng YJ, Wu Q, Muszynski M, Hansson GK, Libby P. Apoptosis of vascular smooth muscle cells induced by in vitro stimulation with interferon-gamma, tumor necrosis factor-alpha, and interleukin-1 beta. *Arterioscler Thromb Vase Biol*. 1996;16:19–27.
53. Galis ZS, Sukhova GK, Lark MW, Libby P. Increased expression of matrix metalloproteinases and matrix degrading activity in vulnerable regions of human atherosclerotic plaques. *J Clin Invest*. 1994;94:2493–2503.
54. Moreno PR, Falk E, Palacios IF, Newell JB, Fuster V, Fallon JT. Macrophage infiltration in acute coronary syndromes. Implications for plaque rupture. *Circulation*. 1994;90:775–778.
55. Casscells W, Hathorn B, David M, et al. Thermal detection of cellular infiltrates in living atherosclerotic plaques: possible implications for plaque rupture and thrombosis. *Lancet*. 1996;347:1447–1451.
56. Fuster V. Mechanisms of arterial thrombosis: foundation for therapy. *Am Heart J*. 1998;135:S361–S366.
57. Mizuno K, Arakawa K, Isojima K, et al. Angioscopy, coronary thrombi and acute coronary syndromes. *Biomed Pharmacother*. 1993;47:187–191.

58. Van Belle E, Lablanche JM, Bauters C, Renaud N, McFadden EP, Bertrand ME. Coronary angioscopic findings in the infarct-related vessel within 1 month of acute myocardial infarction: natural history and the effect of thrombolysis. *Circulation*. 1998; 97:26–33.
59. Ruggeri M. Mechanisms initiating platelet thrombus formation. *Thromb Haemost*. 1997;78:611–616.
60. Fitzgerald DJ, Roy L, Catella F, FitzGerald GA. Platelet activation in unstable coronary disease. *N Engl J Med*. 1986;315:983–989.
61. Merlini PA, Bauer KA, Oltrona L, et al. Persistent activation of coagulation mechanism in unstable angina and myocardial infarction. *Circulation*. 1994; 90:61–68.
62. Freeman MR, Williams AE, Chisholm RJ, Armstrong PW. Intracoronary thrombus and complex morphology in unstable angina. Relation to timing of angiography and in-hospital cardiac events. *Circulation*. 1989;80:17–23.
63. Maseri A, L'Abbate A, Baroldi G, et al. Coronary vasospasm as a possible cause of myocardial infarction. A conclusion derived from the study of "preinfarction" angina. *N Engl J Med*. 1978; 299:1271–1277.
64. Bogaty P, Hackett D, Davies G, Maseri A. Vasoreactivity of the culprit lesion in unstable angina. *Circulation*. 1994;90:5–11.
65. Kubica J, Adamski P, Paciorek P, et al. Anti-aggregation therapy in patients with acute coronary syndrome — recommendations for medical emergency teams. Experts' standpoint. *Kardiol Pol*. 2017;75(4):399–408.
66. Kubica J, Adamski P, Paciorek P, et al. Treatment of patients with acute coronary syndrome: Recommendations for medical emergency teams: Focus on antiplatelet therapies. Updated experts' standpoint. *Cardiol J*. 2018;25(3):291–300.
67. Lopes RD, Siha H, Fu Y, et al. Diagnosing acute myocardial infarction in patients with left bundle branch block. *Am J Cardiol*. 2011;108(6):782–788.
68. Widimsky P, Rohác F, Stásek J, et al. Primary angioplasty in acute myocardial infarction with right bundle branch block: should new onset right bundle branch block be added to future guidelines as an indication for reperfusion therapy? *Eur Heart J*. 2012;33(1):86–95.
69. Bagai A, Jollis JG, Dauerman HL, et al. Emergency department bypass for ST-Segment-elevation myocardial infarction patients identified with a

prehospital electrocardiogram: a report from the American Heart Association Mission: Lifeline program. *Circulation*. 2013;128(4):352–359.

70. Welsh RC, Chang W, Goldstein P, et al. Time to treatment and the impact of a physician on prehospital management of acute ST elevation myocardial infarction: insights from the ASSENT-3 PLUS trial. *Heart*. 2005;91(11):1400–1406.

71. Choudhury JH, Chowdhury TI, Nayeem A, Waseka AJ. Modifiable and non-modifiable risk factors of stroke: a review update. *J Clin Neurosci*. 2015;(1):22–26

72. Dhingra R, Ramachandran SV. Age as a cardiovascular risk factor. *Med Clin North Am*. 2012; 96(1):87–91.

73. Sadia H, Rabia T, Fatima A, Khawaja TM. Modifiable and non-modifiable predisposing risk factors of myocardial infarction -a review. *J Pharm Sci & Res*. 2012;4(1):1649–1653.

74. Park HS, Shin HC, Kim BS, Lee KY, Choi WS, Shin JA, et al Prevalence and associated factors of metabolic syndrome among adults in primary care. *Korean J Obes*.2003;12:108–123.

75. Nassis GP, Geladas ND. Age-related pattern in body composition changes for 18- to 69-year-old women. *J Sports Med Phys Fitness*. 2003;43:327–333.

76. Sesso HD, Lee IM, Gaziano JM, et al. Maternal and paternal history of myocardial infarction and risk of cardiovascular disease in men and women. *Circulation*. 2001;104: 393–398.

77. Shea S, Ottman R, Gabrieli C, et al. Family history as an independent risk factor for coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 1984;4:793–801.

78. Teruo I. Cigarette smoking as a risk factor of coronary artery disease and its effects on platelet function. *Tob Induc Dis*. 2004;2(1):2.

79. Allen RH, Cwiak AC, Kaunitz AM. Contraception in women over 40 years of age. *CMAJ*. 2013;185(7):565–573.

80. Papathanasiou G, Mamali A, Papafloratos S, Zerva E. Effects of smoking on cardiovascular function: the role of nicotine and carbon monoxide. *Health Science Journal*. 2014;(8):274–288.

81. Verma A, Prasad A, Elkadi GH. Peripheral arterial disease: evaluation, risk factor modification, and medical management. *JCOM*. 2011;(18):74–84.

82. Zahid N. Second-hand smoke – ignored implications. *Int J Health Sci.* 2015;9(2):V–VI.
83. Amargo CA, Hennekens CH, Gaziano JM, Glynn RJ, Manson JE, Stampfer MJ. Prospective study of moderate alcohol consumption and mortality in US male physicians. *Arch Intern Med.* 1997;157:79–85.
84. Mourad JJ. The evolution of systolic blood pressure as a strong predictor of cardiovascular risk and the effectiveness of fixed-dose ARB/CCB combinations in lowering levels of this preferential target. *Vasc Health Risk Manag.* 2008;4(6):1315–1325.
85. Dunn FG. Hypertension and myocardial infarction. *JAM Coll Cardiol.* 1983;1:528–532.
86. Oparil S, Zaman A, David A, Calhoun M. Pathogenesis of hypertension. *Ann Intern Med.* 2003;139:761–776.
87. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham Study. *JAMA.* 1979;241:2035–2038.
88. Robert NH. Hyperlipidemia as a risk factor for cardiovascular disease. *Prim Care.* 2013;40(1): 195–211.
89. Sampath P, Achuthan R, Mahdi OG, Nalini S. Oxidized low-density lipoprotein. *Methods Mol Biol.* 2010;610: 403–417.
90. Lovren F, Teoh H, Verma S. Obesity and atherosclerosis: mechanistic insights. *Can J Cardiol.* 2015;31(2):177–183.
91. Prasenjit M, Sushil KJ. Obesity, oxidative stress, adipose tissue dysfunction and the associated health risks: causes and therapeutic strategies. *Metab Syndr Relat Disord.* 2015;13(10):423–444.
92. Rena RW, Wei L, Thomas AW, Monika S, William CK, Bertoni AG, et al. Benefits of modest weight loss in improving cardiovascular risk factors in overweight and obese individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2011;34(7):1481–1486.
93. Hoenig MR, Aroney CN, Scott IA. Early invasive versus conservative strategies for unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction in the stent era. *Cochrane Database Syst Ver.* 2010:CD004815.
94. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ.* 2002;324:71–86.

95. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al.; PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361:1045–1057.
96. Indraratna P, Cao C. New antiplatelet drugs for acute coronary syndrome. *Aust Prescr* 2014;37:182–186.
97. Antman EM, Morrow DA, McCabe CH, Murphy SA, Ruda M, Sadowski Z, et al; ExTRACT-TIMI 25 Investigators. Enoxaparin versus unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2006;354:1477–1488.
98. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 Investigators. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomised trial in acute myocardial infarction. *Lancet*. 2001;358:605–613.
99. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G; Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2000;342:145–153.

Amanda P. Santos
Henrique Viviani
Jaqueline Rossi Marim
Márcio Marins Peixoto

Resumo Também conhecida como doença coronariana, a doença isquêmica do coração é o termo associado a um suprimento inadequado de sangue para o miocárdio, devido à obstrução das artérias coronárias epicárdicas, geralmente por aterosclerose. Muitos pacientes podem ser diagnosticados com síndrome coronariana crônica (SCC) – uma classificação recente, criada pela European Society of Cardiology (ESC) para substituir o termo doença arterial coronária (DAC) estável – com base em um histórico clássico de angina pectoris, na presença de fatores de risco ou doença cardiovascular aterosclerótica conhecida. A angina estável, nesse caso, refere-se ao desconforto torácico que ocorre de forma previsível e reproduzível em um determinado nível de esforço, aliviado com repouso ou nitroglicerina. A prevalência de sintomas de angina varia, com alguns pacientes, inclusive, apresentando doença estável, sem nenhum sintoma anginoso clássico. Nesses pacientes, em especial, o diagnóstico de SCC pode ser confirmado por meio de teste de estresse ou, se for ambivalente, uma avaliação anatômica das artérias coronárias, seja com angiotomografia computadorizada coronária ou angiografia coronária invasiva. Múltiplos mecanismos fisiopatológicos, portanto, podem causar SCC, sendo importante obter um conhecimento prévio, com a finalidade de prevenir futuros eventos cardiovasculares adversos.

Palavras-chave: Síndrome coronariana aguda. Doença arterial coronária estável. Doença cardíaca isquêmica estável. Angina estável. Revascularização.

1. Introdução

A síndrome coronariana crônica (SCC) é uma classificação recente, criada pela European Society of Cardiology (ESC) para substituir o termo doença arterial coronária (DAC) estável. O principal objetivo dessa mudança é descrever de forma mais clara o processo da doença e abranger um espectro mais amplo de entidades clínicas, farmacológicas e fisiopatológicas, possibilitando, com isso, desenvolver novos métodos de avaliação, diagnóstico, estratificação de risco e gerenciamento de pacientes que se enquadram na categoria de SCC. Com base nesse novo termo, a doença

aterosclerose manifestada como DAC passa a ser categorizada como síndrome coronariana aguda (SCA) e SCC^{1,2}.

Pacientes com DAC podem desenvolver síndromes coronarianas agudas em qualquer ponto da progressão de sua doença. Com isso, o termo 'angina estável crônica' está deixando de ser utilizado, devido às implicações existentes no tratamento de sintomas isquêmicos crônicos. A DAC é um processo dinâmico, que resulta de interações, a exemplo das ambientais e genéticas. Isso resulta em um processo de doença que pode ter períodos longos e estáveis, mas também pode se tornar instável a qualquer momento. Isso geralmente é decorrente de um evento aterotrombótico agudo causado por ruptura ou erosão da placa. O uso frequente do termo estável indica que o complexo processo patológico que sustenta a angina permanece dormente, o que na maioria das vezes não corresponde à realidade¹.

A mudança na nomenclatura mostra que as apresentações clínicas da DAC podem ser categorizadas como síndrome coronariana aguda ou SCC. A DAC é um processo dinâmico de acúmulo de placa aterosclerótica e alterações funcionais da circulação coronariana que podem ser modificados pelo estilo de vida, terapias farmacológicas e revascularização que resultam na estabilização ou regressão da doença³. A diretriz da ESC destaca que, mesmo em fases clinicamente latentes, o processo da doença raramente é silencioso e requer um esforço entre paciente e médico para evitar sua progressão¹.

Ao categorizarem os pacientes nas possíveis apresentações clínicas de angina ou SCC, as diretrizes da ESC criam um sistema de diagnóstico e investigação da DAC mais alinhado com a realidade¹. A própria história natural da DAC revela porque ela nunca é de fato estável. Primeiramente, o termo estável é usado para descrever as características da doença da placa, porém, alguns pacientes não têm doença da placa com a etiologia da DAC sendo espasmo da artéria coronária ou doença microvascular. O termo estável também pode significar que esses pacientes são de baixo risco e que há menos urgência para iniciar o tratamento ou promover mudanças de estilo de vida, o que de fato não é verdade^{1,4,5}.

Sendo assim, a abordagem geral para o manejo diagnóstico inicial de pacientes com angina e suspeita de DAC obstrutiva inclui seis etapas de acordo com a diretriz SCC¹, enquanto sua abordagem diagnóstica inicial é a mesma, independentemente da categoria. Conhecer a SCC, seus métodos de diagnóstico e tratamento, portanto, contribuem com o melhor cuidado dos pacientes acometidos.

2. Definição de síndrome coronariana crônica

O foco principal do conceito de SCC se apoia no fato de que a DAC é um fenômeno contínuo, que envolve agregação e progressão de placas intravasculares e diferentes fases de evolução^{1,6}. Segundo as diretrizes

atuais da ESC, os pacientes se enquadram na categoria de SCC têm as seguintes apresentações clínicas¹:

1. Suspeita de DAC e sintomas de angina estável com/sem dispneia;
2. Insuficiência cardíaca de início recente com ou sem fração de ejeção reduzida em pacientes com suspeita de DAC;
3. Sintomas estabilizados, sintomáticos e assintomáticos dentro de 1 ano da SCA ou revascularização mais recente;
4. Com ou sem sintomas mais de 1 ano após a primeira diagnóstico ou revascularização;
5. Angina e DAC não obstrutiva ou suspeita de doença microvascular/vasoespástica;
6. Assintomáticos em que o rastreio detecta DAC.

Pacientes com sintomas de angina instável são classificados como parte da categoria SCA e seguem uma rota de avaliação clínica diferente. Como a doença é dinâmica, há sobreposição substancial entre pacientes com angina instável de baixo risco e pacientes com SCC. Além disso, muitos pacientes com SCC podem manifestar episódios de angina instável, tornando-se um desafio na prática clínica¹.

Como a SCC é uma entidade recém-proposta, que envolve um espectro mais amplo de pacientes com DAC, a literatura sobre seus diferentes aspectos ainda é restrita. A maioria dos dados e evidências disponíveis ainda é estudos e ensaios clínicos realizados anteriormente em pacientes com DAC estável e reavaliados quanto às implicações envolvendo pacientes com SCC¹.

3. Avaliação inicial e diagnóstico

O histórico completo é essencial para estabelecer um diagnóstico de DAC e diferenciar entre sintomas crônicos ou estáveis e sintomas agudos ou instáveis consistentes com angina. Um grande grupo de pacientes com DAC não apresenta os sintomas clássicos de angina ou dor torácica, enquanto apenas 10% a 15% dos pacientes apresentam sintomas típicos de angina⁷. Comorbidades e fatores de risco, como dislipidemia, hipertensão, histórico familiar de doença cardiovascular (DCV); obesidade; estilo de vida, incluindo falta de exercícios e hábitos alimentares pouco saudáveis; e tabagismo devem ser abordados. Pacientes com suspeita de DAC devem ser submetido a exames laboratoriais (hemograma completo, níveis de hormônio tireoidiano, perfil lipídico e glicemia de jejum), eletrocardiograma (ECG) e ecocardiografia em repouso¹.

A avaliação não invasiva (anatômica ou funcional) ou invasiva adicional (ou seja, angiografia coronária invasiva) é recomendada a partir dos achados da avaliação inicial¹. Os testes funcionais não invasivos mais comumente usados incluem: ECG, ressonância magnética cardíaca (RMC) de estresse, ecocardiografia de estresse e topografia por emissão de pósitrons (PET). Testes anatômicos não invasivos, por sua vez,

correspondem a angiotomografia computadorizada coronariana. A decisão de prosseguir com imagens especializadas depende da estratificação de risco dos pacientes, usando o modelo de probabilidade pré-teste (PTP), que considera idade, sexo, sintomas de angina e disponibilidade no ambiente hospitalar⁸.

Esse modelo foi revisado pelas diretrizes atuais e os dados reavaliados de modelos de PTP anteriores usados em diretrizes mais antigas⁸⁻¹⁰. Orienta-se, nesse caso, que pacientes de grupos de alto risco (>85%) sejam submetidos a modalidades de diagnóstico invasivas, enquanto, pacientes de baixo risco (<15%), nenhum teste de rotina é necessário. Para pacientes no grupo de risco intermediário (15%–85%), testes não invasivos são indicados, embora nenhum recurso de imagem específico seja preferida^{1,11}. Isso se deve em grande parte à ampla disponibilidade de algumas técnicas (CCTA ou ecocardiografia de estresse) ou as baixas demandas técnicas (ECG de estresse), enquanto outros métodos são limitados em decorrência de seus requisitos técnicos e pela falta de disponibilidade (RMC ou PET)¹¹⁻¹².

3.1 Métodos de avaliação não invasiva

3.1.1 Probabilidade pré-teste (PTP) e probabilidade clínica

A avaliação da probabilidade pré-teste (PTP) é considerada essencial para submeter os pacientes a métodos diagnósticos não invasivos e/ou invasivos com segurança e eficácia. As diretrizes da ESC sobre SCC propõem integrar o PTP a um conceito mais amplo de probabilidade clínica de DAC, levando em conta que múltiplos fatores de risco cardiovascular podem atuar como modificadores de risco da estimativa do PTP^{1,13}.

Em pacientes com suspeita de DAC, a nova estratificação de risco permite reduzir a necessidade de testes não invasivos e invasivos se o PTP for <5%, enquanto pacientes com probabilidade intermediária de DAC (5 a 15%) devem ser submetidos a uma avaliação não invasiva adicional. Os pacientes não devem ser encaminhados diretamente para avaliação invasiva, a menos que testes clínicos ou não invasivos indiquem uma alta probabilidade de DAC obstrutiva^{14,15}.

3.1.2 Angiografia coronária por tomografia computadorizada (ACTC)

Nas últimas décadas, a angiotomografia computadorizada de coronárias (angioTC de coronárias) se tornou uma alternativa não invasiva de avaliação da DAC epicárdica. Os equipamentos de nova geração oferecem uma melhor qualidade de imagem, com volume de contraste e dosagem de radiação reduzidos. Dados do estudo PROMISE comprovaram a eficácia da angioTC de coronárias em pacientes com suspeita de DAC, destacando o potencial da ACTC na redução do número de angiografias coronárias invasivas desnecessárias^{16,17}.

O estudo SCOT-HEART, por sua vez, constatou, durante acompanhamento médio de 5 anos, que, além do tratamento padrão para dor torácica estável, a ACTC promovia uma redução significativa na morte cardiovascular e infarto do miocárdio não fatal em comparação ao tratamento padrão isolado, sem registrar índices significativamente maiores de angiografia coronária invasiva (ICA) ou revascularização coronária¹⁸. Evidências como essa fizeram com que as diretrizes atuais de SCC recomendassem o uso de angiotomografia computadorizada como uma ferramenta diagnóstica de primeira linha em pacientes cuja angina estável não pode ser descartada somente pela avaliação clínica¹.

Além da avaliação anatômica, também foram incluídos na prática clínica métodos derivados da ACTC, permitindo avaliar o significado funcional da DAC. A perfusão de tomografia computadorizada (TC) miocárdica de estresse apresentou um desempenho semelhante à imagem nuclear, assim como um valor diagnóstico adicional para ACTC, em comparação com reserva de fluxo fracionado (FFR) invasivo¹⁹. A reserva de fluxo fracionário derivada da tecnologia de ACC se apoia na aplicação de dinâmica de fluidos computacional a geometrias 3D extraídas de dados desse equipamento. Esse fluxo expandiu a aplicação da angioTC de coronárias para incluir o componente funcional da estenose coronariana epicárdica, além de apresentar boa precisão versus fluxo fracionado invasivo e melhor relação custo-eficácia, levando a um número reduzido de angiografias coronárias invasivas^{20,21}.

3.2 Métodos de avaliação funcional não invasiva

Avaliações funcionais não invasivas podem ser indicadas, preferencialmente, para pacientes com probabilidade clínica intermediária a alta de DAC obstrutiva, naqueles com DAC conhecida ou probabilidade de passar por revascularização. Também são recomendadas quando a ACTC fornece informações diagnósticas incertas ou inclusivas¹.

3.2.1 Ecocardiografia em repouso e esforço

A ecocardiografia padrão 2D permite avaliar a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) – que costuma ser normal em pacientes com SCC – e a estimativa da contratilidade miocárdica regional. A redução de funcionalidade do ventrículo esquerdo e/ou anormalidades locais do movimento da parede podem ser suspeitas de DAC, especialmente se o padrão hipoacínético do ventrículo esquerdo seguir o território de distribuição das artérias coronárias²². Estudos indicam que a ecocardiografia speckle tracking 2D (2D-STE) melhora de forma significativa a detecção de anormalidades regionais da motilidade da parede em pacientes com função aparentemente normal do VE, identificando pacientes de alto risco²³. Alguns estudos encontraram um alto valor prognóstico de 2D-STE em pacientes com DAC conhecida ou suspeita²⁴. Disfunção diastólica e diminuição da tensão

atrial esquerda têm sido relatadas como um sinal precoce de isquemia miocárdica e podem ser indicativas de disfunção microvascular²⁵⁻²⁷.

2.3.2 SPECT e RCM em estresse

Os exames de imagem funcional também incluem cintilografia de perfusão miocárdica por tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT) ou tomografia por emissão de pósitrons (PET-CT) e ressonância magnética cardíaca (RMC) em estresse. Os principais benefícios dos testes funcionais são a alta precisão na detecção de DAC obstrutiva e localização de isquemia, além da eficiência para estratificação de risco de pacientes com DAC^{28,29}.

3.3 Avaliação invasiva

3.3.1 Angiografia Coronária Invasiva (ICA)

A angiografia coronariana invasiva (ICA) é considerada padrão-ouro para identificação e caracterização da estenose da artéria coronária. Porém, é um método limitado pela avaliação de uma estrutura vascular 3D como imagem bidimensional e incapacidade de identificar com precisão o significado hemodinâmico da estenose coronária intermediária. A avaliação fisiológica invasiva visa superar essas limitações, avaliando o impacto isquêmico das estenoses coronarianas^{30,31}.

3.2.2 Orientação de fisiologia de revascularização

Em pacientes com SCC, a revascularização é indicada para melhorar os sintomas de angina, reduzindo o uso de drogas antianginosas e, possivelmente, o prognóstico, diminuindo o risco de eventos cardíacos adversos maiores (MACE) e aumentando a capacidade de exercício e a qualidade de vida. Especificamente nas estenoses indutoras de isquemia, a revascularização guiada por fisiologia representa a pedra angular do tratamento contemporâneo de pacientes com SCC¹.

3.2.2.1 ICP guiada por FFR

O melhor índice validado para avaliar a significância hemodinâmica de uma estenose coronariana é o FFR³². Estudos randomizados controlados analisaram o uso de FFR na avaliação funcional da gravidade da lesão, sendo os resultados do estudo DEFER³³ um dos exemplos de demonstração da segurança e eficácia (15 anos de acompanhamento) do FFR na intervenção coronária percutânea (ICP) diferida em estenose com FFR >0,75. Também foi demonstrado que o FFR na angiografia coronária de pacientes com SCC altera a estratégia de revascularização de terapia médica para revascularização com ICP ou cirurgia de revascularização miocárdica (CABG) em >40% dos pacientes³⁴.

O estudo FAME avaliou pacientes com doença arterial coronariana multiarterial submetidos a ICP, identificando que a ICP guiada por FFR reduziu o desfecho composto de morte, infarto do miocárdio e revascularização repetida em 24 meses, em comparação à ICP guiada por angiografia e redução no recurso utilizado^{35,36}. Em pacientes com SCC, o estudo FAME II observou que em lesões com FFR <0,80, a ICP guiada por FFR e terapia médica otimizada promoveu uma incidência cumulativa de morte, infarto do miocárdio e revascularização urgente 3 vezes menor em comparação à terapia médica otimizada isolada³⁷. O período de acompanhamento de 3 e 5 anos do FAME II comprovou os benefícios da ICP guiada por FFR e terapia médica otimizada versus terapia médica otimizada isolada, registrando índices significativamente menores de revascularização urgente, infarto do miocárdio e morte^{38,39}.

3.2.2.2 CABG guiada por FFR

Normalmente, a CABG é realizada por meio da ICA, com base na estimativa visual da gravidade da estenose. A CABG guiada por FFR permanece em avaliação. Estudos clínicos e retrospectivos revelam que em pacientes submetidos a CABG, a estratégia guiada por FFR pré-operatória corresponde a um número reduzido de anastomoses de enxerto e mais elevado de perviedade do enxerto em relação à abordagem guiada por ICA⁴⁰. Em 6 anos de acompanhamento, a CABG guiada por FFR registrou índices menores de morte geral e infarto do miocárdio⁴⁰. O estudo prospectivo IMPAG⁴⁴, por sua vez, demonstrou um alto nível de patência (97%) para enxertos colocados em artérias coronárias com FFR inferior a 0,78.

3.2.2.3 Gradiente de pressão de retração (PPG)

O PPG foi criado com o objetivo de quantificar a distribuição espacial das resistências epicárdicas e discriminar entre aterosclerose epicárdica focal e difusa⁴⁵. Quanto maior o índice PPG, mais focal é a DAC e quanto menor o índice PPG, mais difuso é a DAC. Esse índice pode auxiliar na tomada de decisão clínica sobre a estratégia de revascularização, uma vez que as DAC difusas costumam ser tratadas com terapia médica otimizada ou encaminhadas para CABG, enquanto as lesões focais são tratadas por ICP⁴⁶.

3.3 Revascularização invasiva guiada por imagem

A imagem intravascular (IV) melhorou de forma significativa os métodos de ICP e implantação de stents, sendo a tomografia de coerência óptica (OCT) e o ultrassom intravascular (IVUS) as ferramentas mais utilizadas. A OCT oferece melhor resolução espacial, mas menor penetração do que o IVUS, sendo benéfica em circunstâncias que exigem definição de pequenos detalhes, como trombo, dissecção de borda, ruptura e erosão da placa, avaliação de cálcio. O IVUS, por sua vez, é mais utilizado nos casos de vasos maiores, lesões aorta-ostiais e quando uma maior penetração é necessária⁴⁷. Atualmente, o IVUS é indicado para avaliar a gravidade da

estenose principal esquerda desprotegida. Além disso, tanto IVUS quanto OCT são recomendados para orientar e otimizar o implante de stent, especialmente em lesões coronárias complexas⁴⁸.

3.4 PCI guiado por ACTC

A ACTC pode detectar a aterosclerose em um estágio muito precoce, oferecendo dados sobre a extensão da DAC e as características da placa²⁰. Um problema comum na revascularização coronariana baseada apenas na angiografia convencional é a avaliação imprecisa do comprimento da lesão, a eventos adversos após colocação de stent. A análise da ACTC fornece informações importantes, como diâmetro mínimo do lúmen, capaz de mostrar a gravidade da lesão, e o diâmetro do vaso de referência, facilitando a escolha correta do diâmetro do stent. A ACTC também permite caracterizar placas de forma qualitativa e quantitativa, orientando melhor a revascularização. Placas de alto risco também são localizadas, especialmente as não calcificadas com baixa atenuação, com calcificações irregulares ou com remodelação positiva e aumento do índice de remodelação⁴⁹.

A combinação de TC e reserva de fluxo fracionada derivada da angiografia por TC (FFRCT), avaliando anatomia e fisiologia, por sua vez, pode desempenhar um papel importante tanto na estratificação de risco quanto no planejamento do procedimento⁵⁰. O planejador FFRCT é na verdade uma nova abordagem para prever os resultados do ICP, nos casos de FFR pós-ICP, simulando alterações luminais produzidas por ICP e calculando as pressões coronárias por meio da geometria stent modificada. Dessa forma, a cardiologia intervencionista poderia prever o benefício de uma determinada estratégia de ICP⁵¹. Uma nova abordagem para a revascularização a ICP guiadas por TC é a integração da ACTC com um software de visualização 3D, tecnologia que promove tridimensionalidade à angiografia convencional e permite visualizar a carga aterosclerótica em toda a árvore coronária⁵².

4. Isquemia com artérias coronárias não obstrutivas (INOCA)

Cerca de 30 a 70% dos pacientes com angina e/ou sinais de isquemia submetidos à coronariografia apresentam DCA não obstrutiva. A INOCA é diagnosticada com sinais ou sintomas de isquemia, mas ausência de estenose da artéria coronária > 50% DS ou com FFR <0,80^{53,54}. Nas diretrizes da ESC sobre SCC, o teste recomendado para angina é o não invasivo¹. Em pacientes sem DAC obstrutiva e ACTC e/ou sem isquemia regional reversível no teste funcional, a INOCA deve ser considerada e outros testes não invasivos e invasivos devem ser realizados⁵⁴.

O diagnóstico não invasivo de INOCA se apoia na interrogação da função vasomotora coronariana, medindo o fluxo sanguíneo miocárdico regional e global em repouso e durante o estresse, a resistência microvascular e a reserva de fluxo coronariano, calculada como a razão entre

o fluxo sanguíneo miocárdico absoluto em repouso e hiperêmico. A PET-CT, a RM cardíaca e a TC dinâmica de perfusão miocárdica são limitadas, principalmente pela disponibilidade reduzida e pelo longo pós-processamento⁵⁵.

A ecocardiografia com doppler na artéria descendente anterior esquerda depende do operador e limitada pela janela acústica limitada. Porém, a avaliação da perfusão demanda sensibilidade para diagnosticar as contribuições relativas da doença epicárdica e microvascular para a redução do fluxo sanguíneo miocárdico. Alguns pacientes com propensão a síndromes de dor torácica vasoespástica também podem apresentar achados normais nos testes farmacológicos e de esforço. A acetilcolina pode ser administrada apenas durante testes invasivos. Nesse caso, a avaliação diagnóstica completa para INOCA requer angiografia invasiva⁵⁵.

5. Métodos de tratamento

Um aspecto essencial do manejo do paciente com SCC é a importância do controle dos fatores de risco – tabagismo, hipertensão, diabetes, dislipidemia e fatores do estilo de vida –, visando, com isso, reduzir os sintomas e melhorar o prognóstico geral¹. Evidências consideram que o método mais eficaz para conseguir isso é uma combinação de abordagens comportamentais e farmacológicas, o que inclui a prática regular de exercícios físicos, capaz de diminuir significativamente os fatores de risco cardiovascular, incluindo pressão arterial, resistência insulínica e lipídios no sangue^{56,57}.

Em meta-análise, Hopper et al⁵⁸ identificaram a superioridade das abordagens não medicamentosas em comparação com as medicamentosas na prevenção do diabetes, sem grande aumento na mortalidade cardiovascular geral ou infarto do miocárdio. Além disso, estudos têm continuamente comprovado a relação existente entre obesidade e o risco aumentado de manifestação de eventos cardiovasculares. Assim, tanto a redução do peso corporal quanto a adoção de hábitos alimentares saudáveis são responsáveis pela diminuição de desfechos clínicos desfavoráveis, eventos cardiovasculares e mortalidade^{59,60}.

5.1 Terapia medicamentosa

A terapia medicamentosa da angina crônica é composta por drogas que retardam a progressão da doença, reduzem os eventos cardiovasculares, melhoram os sintomas e, conseqüentemente, a qualidade de vida, fato elucidado por evidências sobre redução dos casos de angina, mas não tão claro sobre a diminuição de desfechos clínicos desfavoráveis, como mortalidade, infarto do miocárdio e necessidade de intervenções de revascularização. Considerando as diferenças dos resultados obtidos em pesquisas sobre o tratamento de SCC, é possível verificar que a terapêutica

farmacológica da doença exige uma avaliação profissional criteriosa, com o objetivo de encontrar a solução mais eficaz⁶¹.

5.1.1 Betabloqueadores

São os medicamentos mais comumente usados para o tratamento da angina. Os betabloqueadores exercem uma ação antianginosa, bloqueando o receptor β_1 adrenérgico e, com isso, reduzindo a frequência cardíaca, contratilidade miocárdica, tensão da parede ventricular esquerda e pressão arterial. Ao diminuir a frequência cardíaca, a duração da diástole aumenta, melhorando a perfusão coronária⁶². Os mecanismos acima melhoram o equilíbrio entre oferta e demanda de oxigênio e aumentam o limiar de aparecimento de angina. Os betabloqueadores melhoram o prognóstico, além dos sintomas antianginosos, em pacientes com história de infarto do miocárdio ou disfunção ventricular esquerda⁶³.

As diretrizes da American Heart Association (AHA) e da ESC reconhecem a importância dessa classe de medicamentos e recomendam seu uso na linha de frente do tratamento da angina, mesmo em pacientes sem histórico de infarto do miocárdio ou disfunção ventrículo esquerdo. Porém, nessa última população, ainda não existem evidências claras sobre seus benefícios prognósticos^{10,64}. Estudos randomizados sobre o uso de betabloqueadores na angina estável não indicaram melhora na sobrevida. Ao analisarem essa questão no ASIST – um estudo multicêntrico randomizado controlado por placebo envolvendo pacientes com isquemia assintomática ou minimamente sintomática – Pepine et al⁶⁵ observaram que o atenolol reduziu significativamente o *endpoint* primário composto – morte, ressuscitação de taquicardia/fibrilação ventricular, hospitalização por angina instável, infarto do miocárdio não fatal e piora da angina. Esse resultado foi obtido, principalmente, pela redução na frequência de angina, sem diferença na mortalidade.

Conduzido por Fox et al⁶⁶, no estudo TIBET indivíduos com doença cardíaca isquêmica estável foram randomizados para atenolol, nifedipina ou uma combinação das duas drogas. Os pesquisadores não encontraram diferenças significativas na mortalidade ou em outros desfechos (infarto do miocárdio não fatal, necessidade de revascularização cirúrgica ou angioplastia coronária) entre os 3 tipos de medicamentos administrados. No estudo APSIS, Rehnqvist et al⁶⁷, por sua vez, avaliaram os efeitos do metoprolol em comparação ao verapamil em pacientes com doença cardíaca isquêmica estável. Os resultados não apresentaram diferenças na mortalidade cardiovascular e por todas as causas.

Na meta-análise de Shu et al⁶⁸, sobre o uso de betabloqueadores em pacientes com diagnóstico de doença cardíaca isquêmica estável, não foi observado nenhum benefício relacionado à mortalidade em pacientes com ou sem infarto do miocárdio prévio. Resultado semelhante foi registrado por Bangalore et al⁶⁹, na análise observacional do estudo REACH, que não

registrou benefício dos betabloqueadores na sobrevivência de pacientes com doença cardíaca isquêmica estável, sem histórico prévio de infarto prévio. Por outro lado, a terapia com betabloqueadores foi associada a efeitos adversos e a um aumento não significativo nas taxas de hospitalização.

Em estudo posterior, Bangalore et al⁷⁰ analisaram os dados obtidos nos estudos REACH e CHARISMA – uso de clopidogrel para alto risco aterotrombótico e estabilização isquêmica, gerenciamento e prevenção – não encontrando diferenças na mortalidade com a terapia com betabloqueadores em pacientes com histórico prévio de infarto do miocárdio. Os resultados sobre o potencial restrito dos betabloqueadores são justificados pela melhora global no tratamento da SCC, incluindo reperfusão, prevenção secundária – correspondente à administração concomitante de drogas como aspirina, inibidores da enzima conversora de angiotensina e estatinas – e mudanças no estilo de vida. Com isso, as diretrizes da ESC de 2013 decidiram excluir os betabloqueadores da lista de tratamentos que melhoram o prognóstico em pacientes com doença cardíaca isquêmica estável.

5.1.2 Nitratos

Considerados uma das drogas mais antigas usadas no tratamento da angina, os nitratos orgânicos aumentam a distribuição de óxido nítrico para o músculo liso vascular, promovendo a diminuição da entrada de cálcio nas células e aumento dos níveis de monofosfato de guanosina cíclico, que estimulam a vasodilatação. Causam, principalmente, venodilatação, levando à redução da pré-carga e da pressão sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo, diminuindo, com isso, o estresse da parede ventricular esquerda e o consumo de oxigênio pelo miocárdio. Os nitratos também contribuem com a vasodilatação coronariana e, conseqüentemente, com a redistribuição do fluxo sanguíneo para o miocárdio isquêmico⁷¹.

Assim como os bloqueadores dos canais de cálcio e betabloqueadores, os nitratos são bastante eficazes na melhora dos sintomas da angina. Porém, seu uso frequente é limitado pelo possível desenvolvimento de taquifilaxia. Essa limitação foi abordada com o desenvolvimento de preparações farmacêuticas e regimes de dosagem que permitem intervalos sem nitrato de 8 a 10 horas todos os dias. Existem várias preparações de nitrato para o tratamento da angina, como as de ação rápida, como nitratos ou sprays sublinguais, usadas para alívio imediato dos sintomas. Preparações de longo prazo, como mononitrato de isossorbida ou dinitrato de isossorbida, são frequentemente usadas na profilaxia da angina⁷¹. As diretrizes da AHA e ESC recomendam o uso de nitratos de ação prolongada como agentes de segunda linha após administração de betabloqueadores ou quando eles são contraindicados^{10,64}.

Embora estudos tenham identificado os benefícios dos nitratos na melhoria da capacidade de exercício e na redução dos episódios de angina, ainda são necessários estudos sobre o impacto da nitroglicerina em

desfechos clínicos complexos. Considera-se que os nitratos tenham um impacto mínimo no prognóstico a longo prazo, com base nos dados dos estudos GISSI-3⁷² e ISIS-4⁷³ conduzidos em pacientes com infarto do miocárdio. Esses estudos, no entanto, não identificaram um benefício na mortalidade com a administração crônica de nitrato. Atualmente, os nitratos são recomendados para o manejo da crise de angina e para reduzir a frequência dos episódios, em virtude do baixo custo e da ausência de efeitos colaterais graves. A reação adversa mais frequente é dor de cabeça⁷⁴.

5.1.3 Bloqueadores dos canais de cálcio

Como o próprio nome indica, os bloqueadores dos canais de cálcio (BBC) bloqueiam o receptor de cálcio do tipo L, resultando na redução do influxo de cálcio na célula. Os BBCs di-hidropiridínicos, tradicionalmente representados pela nifedipina, atuam principalmente na vascularização sistêmica e coronariana, para produzir vasodilatação com conseqüente diminuição da pós-carga. Os efeitos periféricos (vasodilatação) do grupo di-hidropiridínicos são mais evidentes do que os efeitos cardíacos (cronotrópico negativo e dromotrópico negativo). Os medicamentos do grupo não diidropiridínico, como o diltiazem e o verapamil, por sua vez, produzem efeito inotrópico negativo e cronotrópico negativo mais pronunciados e vasodilatação sistêmica menos intensa⁷⁵.

Em relação a sua ação antianginosa, vários estudos identificaram a eficácia dos BBCs na redução dos sintomas da angina, sendo indicados como terapia de segunda linha após os betabloqueadores, juntamente com os nitratos^{10,64}. Porém, são a terapia de escolha para pacientes com vasoespasma coronário ou angina de Prinzmetal⁷⁵.

A quantidade de estudos sobre o papel dos BBCs no prognóstico a longo prazo é baixa. O estudo randomizado ACTION⁷⁶, por exemplo, examinou o uso de nifedipina de ação prolongada em pacientes com DAC conhecida, comparado ao placebo, e não identificou aumento da mortalidade por taquicardia reflexa associada ao uso prolongado de agentes diidropiridínicos. Também não foi observada redução da mortalidade com o uso de nifedipina. Nesse estudo, 80% dos pacientes, dos 2 grupos avaliados, tomaram betabloqueadores e 50% nitratos, o que poderia explicar a falta de benefício com a nifedipina⁷⁶.

Na meta-análise de Bangalore et al⁷⁷, que analisou 15 estudos, incluindo o ACTION, foi comparado o uso de diidropiridínicos e não diidropiridínicos. Os resultados não identificaram nenhum benefício relacionado à mortalidade com SSC, na registraram a boa segurança dessa classe medicamentosa.

5.1.4 Trimetazidina e nicorandil

Além de aumentar a tolerância celular à isquemia, por meio da inibição do metabolismo dos ácidos graxos, trimetazidina estimula o metabolismo da glicose. Dados de uma meta-análise de 23 estudos permitiram concluir que o medicamento é eficaz na redução da ocorrência de isquemia induzida por estresse no eletrocardiograma⁷⁸. A trimetazidina é recomendada como agente de segunda linha pelas diretrizes europeias, no entanto não é recomendada nos Estados Unidos^{10,64}. O nicorandil, por sua vez, exerce um efeito antianginoso por vasodilatação, estimulando os canais de potássio. Assim como a trimetazidina, a droga é reconhecida pelas diretrizes europeias¹⁰.

5.1.5 Medicamentos mais atuais

5.1.5.1 Ranolazina

Agente antianginoso pertencente à classe dos moduladores metabólicos, a ranolazina ainda não tem um mecanismo de ação totalmente na angina. Considera-se, nesse caso, que o medicamento bloqueia as correntes de sódio no miocárdio isquêmico, reduzindo o cálcio intracelular e, conseqüentemente, a demanda de oxigênio. A ranolazina não afeta a frequência cardíaca ou a pressão arterial⁷⁹.

Sua eficácia antianginosa foi avaliada em ensaios clínicos randomizados, sendo usada como monoterapia e em combinação com outras drogas. As diretrizes americanas e europeias a recomendam caso os sintomas não sejam bem controlados com os betabloqueadores, BBCs ou nitratos ou se a hipotensão e a bradicardia limitarem o uso dessas drogas^{10,64}. A propensão de a ranolazina prolongar o intervalo QT corrigido (QTc), embora sem aumento de arritmias malignas ou mortes arritmicas, aliada a interações farmacológicas, contribuiu para limitar sua adoção.

Muitos estudos confirmaram a eficácia da ranolazina na redução dos sintomas e no tempo de exercício livre de angina. O estudo *Monotherapy Assessment of Ranolazine in Stable Angina* (MARISA), por exemplo, avaliou sua eficácia em pacientes com angina de estresse tratados, com nitratos, antagonistas do cálcio e betabloqueadores⁸⁰. Durante o teste de esforço, os pacientes tratados registraram aumento significativo da duração do esforço e do tempo para início da angina e da subsidência do segmento ST. O estudo *Combination Assessment of Ranolazine in Stable Angina* (CARISA) verificou se ranolazina era capaz de melhorar o tempo total de exercício de pacientes com sintomas de angina crônica e manifestação de angina e isquemia, após cargas de trabalho reduzidas, apesar da suposição de dosagens padrão de atenolol (50 mg), amlodipina (5 mg) ou diltiazem (180 mg)⁸¹.

Realizado com seguimento de 12 semanas, o CARISA envolveu 823 adultos com angina crônica sintomática, que foram randomizados para

receber placebo ou duas dosagens diferentes de ranolazina (750 mg ou 1000 mg × 2/dia). Nos pacientes tratados com 2 doses de ranolazina, a duração do exercício aumentou em 115,6s em comparação aos 91,7s em pacientes no grupo placebo. O medicamento também reduziu os episódios de angina e o uso de nitroglicerina⁸¹. Em análise *post hoc*, o grupo tratado com ranolazina 750 e 1.000 mg apresentou redução da hemoglobina glicosilada de 0,48% e de 0,70%, respectivamente, em relação ao placebo⁸².

Durante o ensaio *Efficacy of Ranolazine in Chronic Angina* (ERICA), foi verificada a eficácia da ranolazina no tratamento crônico de pacientes com doença cardíaca isquêmica estável e com histórico de pelo menos três ataques de angina/semana. No grupo tratado foi destacada a redução na frequência de crises de angina e redução no uso de nitratos sublinguais⁸³.

No entanto, dados sobre a redução da mortalidade com ranolazina ainda não foram registrados. Buscando avaliar o papel do medicamento em pacientes com SCC, o estudo MERLIN-TIMI 36 não encontrou melhora no *endpoint* composto – morte cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal ou isquemia recorrente⁸⁴. Wilson et al⁸⁵ realizaram a análise de um subgrupo de pacientes com histórico de doença cardíaca isquêmica estável e observaram uma redução no desfecho primário – impulsionada, principalmente, por uma menor isquemia recorrente –, mas sem registro de alteração na mortalidade ou na ocorrência de infarto do miocárdio.

No estudo randomizado multicêntrico RIVER-PCI, conduzido com pacientes tratados por ICP, mas com revascularização incompleta, a ranolazina não promoveu nenhum benefício relacionado à redução do risco do desfecho combinado de revascularização para isquemia ou internação por angina⁸⁶.

5.1.5.2 Ivabradina

A ivabradina é o único medicamento pertencente à classe dos inibidores do nó sinusal aprovado para uso clínico. Atua pela inibição da corrente tardia de sódio, que controla a despolarização diastólica espontânea das células do nó sinusal. O estudo BEAUTIFUL avaliou a eficácia do medicamento na redução da mortalidade e morbidade cardiovascular em pacientes com DAC e disfunção sistólica ventricular esquerda. Entre 2004 e 2006, 10.917 pacientes com DAC e fração de ejeção do ventrículo esquerdo foram incluídos. A ivabradina não teve efeito no *endpoint* primário composto⁸⁷.

Porém, no subgrupo de pacientes com frequência cardíaca em repouso >70 bpm, a ivabradina reduziu significativamente a incidência de desfechos secundários de internação por infarto do miocárdio fatal e não fatal e revascularização coronária. Os resultados mais significativos foram obtidos no subgrupo de pacientes com angina de esforço limitante (13,8%). Nesse grupo, o medicamento diminuiu também de forma significativa o desfecho

primário de morte cardiovascular, hospitalizações por infarto do miocárdio fatal e não fatal ou insuficiência cardíaca⁸⁷.

Esses dados, no entanto, não foram confirmados pelo estudo randomizado *Study Assessing the Morbidity-Mortality Benefits of the I/I Inhibitor in Patients with Coronary Artery Disease* (SIGNIFY), realizado com pacientes com DAC estável e frequência cardíaca em repouso > 70 bpm na ausência de disfunção ventricular. O estudo avaliou 19.102 pacientes e o desfecho primário foi uma combinação de morte por causas cardiovasculares e infarto do miocárdio. A ivabradina não reduziu o desfecho primário durante um acompanhamento médio de 27,8 meses, não registrando melhora significativa na angina em pacientes com SCC >II, mas sim um aumento na incidência do desfecho primário deste subgrupo. A ivabradina não está aprovada nos Estados Unidos para o tratamento da angina⁸⁸.

5.1.6 Medicamentos não antianginosos

Além das terapias de controle dos sintomas, medicamentos que melhoram o prognóstico, como antitrombóticos e estatinas, exercem um importante papel central na população com doença cardíaca isquêmica estável, que apresenta um alto risco de eventos cardiovasculares, especialmente se em seu histórico constar um infarto do miocárdio prévio ou uma revascularização por SCC⁸⁹.

A terapia antiplaquetária é essencial para pacientes com doenças cardiovasculares, sendo tradicionalmente representada pela aspirina⁹⁰. Visando avaliar a importância da terapia antiplaquetária doença cardíaca isquêmica estável pós-infarto, o estudo PEGASUS selecionou pacientes com baixo risco hemorrágico, adicionando o uso de ticagrelor (60 mg) depois de 1 a 3 anos do evento agudo. Os resultados indicaram que 10000 pacientes deixaram de sofrer 42 eventos cardiovasculares/ano. No entanto, 31 episódios de hemorragias major TIMI forma registrados por ano⁹¹.

O estudo COMPASS, por sua vez, comparou 3 tipos de antitrombóticos em pacientes com doença coronariana – infarto do miocárdio anterior, angina, revascularização coronária percutânea ou cirúrgica prévia –, sendo eles: rivaroxabana 2,5 mg (2x ao dia) e AAS; rivaroxoban 5 mg (2x ao dia); e somente AAS. Uma redução significativa no desfecho primário combinado – morte cardiovascular, infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral – foi observado no grupo AAS /rivaroxabana (347 de 8313 vs. 460 de 8261). Porém, também foi registrado um aumento do sangramento desse tratamento em relação ao uso do AAS sozinho, mas com benefício clínico favorável à terapia dupla e redução da mortalidade⁹².

A inflamação sistêmica tratada com um anticorpo monoclonal anti-interleucina 1 β reduziu de forma significativa os eventos cardiovasculares. O uso de canaquinumabe versus placebo foi alvo de teste do estudo CANTOS, realizado com pacientes pós-infarto do miocárdio e níveis de PCR >2 mg/dL.

Os resultados indicaram uma redução na ocorrência de eventos cardiovasculares adversos maiores (ECAM) em um período de acompanhamento de 5 anos⁹³.

Entre as intervenções farmacológicas e não farmacológicas capazes de alterar o prognóstico da doença cardíaca isquêmica estável, destacam-se os inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona, o controle do diabetes, a cessação do tabagismo, o controle do peso e a redução do colesterol pelas estatinas. Em relação às estatinas, dados de um estudo destacaram uma redução significativa de eventos cardiovasculares em pacientes com histórico de infarto do miocárdio prévio, acidente vascular cerebral prévio ou doença arterial periférica com o uso de Evolocumab, um inibidor da PCSK9. O uso do medicamento foi comparado ao de placebo em pacientes já em tratamento com altas doses de estatina, demonstrando o benefício de atingir níveis baixos de colesterol LDL⁹⁴.

Associada a um pior prognóstico em pacientes com insuficiência cardíaca, a hiperuricemia, de acordo com evidências, também exerce um impacto negativo na cardiopatia isquêmica, por meio de um mecanismo de aumento do estresse oxidativo e consequente disfunção endotelial. Nesse caso, estudos demonstraram que a administração de alopurinol é capaz de diminuir os sintomas da angina e aumentar a capacidade de exercício⁹⁵.

Referências

1. 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: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Europ Heart J*. 2019;41:407–477.
2. Sorbets E, Fox KM, Elbez Y, Danchin N, Dorian P, Ferrari R, et al. Long-term outcomes of chronic coronary syndrome worldwide: Insights from the international CLARIFY registry. *Eur Heart J*. 2020;41:347–356.
3. Reeh J, Thering CB, Heitmann M, et al. Prediction of obstructive coronary artery disease and prognosis in patients with suspected stable angina. *Eur Heart J*. 2018;40(18):1426–1435.
4. Juarez-Orozco LE, Saraste A, Capodanno D, et al. Impact of a decreasing pre-test probability on the performance of diagnostic tests for coronary artery disease. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019;20(11):1198–1207.
5. Schmidt A, Stefenelli T, Schuster E, et al. Informational contribution of noninvasive screening tests for coronary artery disease in patients on chronic renal replacement therapy. *Am J Kidney Dis*. 2001;37:56–63.

6. Lüscher TF. Chronic coronary syndromes: Expanding the spectrum and natural history of ischaemic heart disease. *Eur Heart J*. 2020;41:333–336.
7. Diamond GA. A clinically relevant classification of chest discomfort. *J Am Coll Cardiol*. 1983;1:574–575.
8. Genders TS, Steyerberg EW, Alkadhi H, Leschka S, Desbiolles L, Nieman K, et al. A clinical prediction rule for the diagnosis of coronary artery disease: Validation, updating, and extension. *Eur Heart J*. 2011;32:1316–1330.
9. Foldyna B, Udelson JE, Karády J, Banerji D, Lu MT, Mayrhofer T, et al. Pretest probability for patients with suspected obstructive coronary artery disease: Re-evaluating Diamond-Forrester for the contemporary era and clinical implications: Insights from the PROMISE trial. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019;20:574–581.
10. Task Force Members, Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013;34:2949–3003.
11. Knuuti J, Ballo H, Juarez-Orozco LE, Saraste A, Kolh P, Rutjes AWS, et al. The performance of non-invasive tests to rule-in and rule-out significant coronary artery stenosis in patients with stable angina: A meta-analysis focused on post-test disease probability. *Eur Heart J*. 2018;39:3322–3330.
12. Nakazato R, Berman DS, Alexanderson E, Slomka P. Myocardial perfusion imaging with PET. *Imaging Med*. 2013;5:35–46.
13. Gibbons RJ, Miller TD. Declining accuracy of the traditional diamond-forrester estimates of pretest probability of coronary artery disease: time for new methods. *JAMA Intern Med*. 2021;181:579–580.
14. Di Carli MF, Gupta A. Estimating pre-test probability of coronary artery disease: battle of the scores in an evolving CAD landscape. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12:1401–1404.
15. Winther S, Schmidt SE, Rasmussen LD, et al. Validation of the European Society of Cardiology pre-test probability model for obstructive coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2021;42:1401–1411.
16. Arbab-Zadeh A, Hoe J. Quantification of coronary arterial stenoses by multidetector CT angiography in comparison with conventional angiography methods, caveats, and implications. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011;4:191–202.

17. Douglas PS, Hoffmann U, Patel MR, et al. Outcomes of anatomical versus functional testing for coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2015;372:1291–1300.
18. CT coronary angiography in patients with suspected angina due to coronary heart disease (SCOT-HEART): an open-label, parallelgroup, multicentre trial. *Lancet* 2015;385:2383–2391.
19. Ko BS, Cameron JD, Meredith IT, et al. Computed tomography stress myocardial perfusion imaging in patients considered for revascularization: a comparison with fractional flow reserve. *Eur Heart J*. 2012;33:67–77.
20. Taylor CA, Fonte TA, Min JK. Computational fluid dynamics applied to cardiac computed tomography for noninvasive quantification of fractional flow reserve: scientific basis. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:2233–2241.
21. Douglas PS, Pontone G, Hlatky MA, et al. Clinical outcomes of fractional flow reserve by computed tomographic angiography guided diagnostic strategies vs. usual care in patients with suspected coronary artery disease: the prospective longitudinal trial of FFR(CT): outcome and resource impacts study. *Eur Heart J*. 2015;36:3359–3367.
22. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, et al. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. A statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation*. 2002;105:539–542.
23. Biering-Sorensen T, Hoffmann S, Mogelvang R, et al. Myocardial strain analysis by 2-dimensional speckle tracking echocardiography improves diagnostics of coronary artery stenosis in stable angina pectoris. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2014;7:58–65.
24. Munk K, Andersen NH, Terkelsen CJ, et al. Global left ventricular longitudinal systolic strain for early risk assessment in patients with acute myocardial infarction treated with primary percutaneous intervention. *J Am Soc Echocardiogr*. 2012;25:644–651.
25. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17:1321–1360.

26. Keulards DCJ, Bouwmeester S, de Vos AMJ, et al. High microvascular resistance and reduced left atrial strain in patients with coronary microvascular dysfunction: the micro-strain study. *Int J Cardiol.* 2021;333:21–28.
27. Gallinoro E, Paolisso P, Candreva A, et al. Microvascular dysfunction in patients with type II diabetes mellitus: invasive assessment of absolute coronary blood flow and microvascular resistance reserve. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:765071.
28. Knuuti J, Ballo H, Juarez-Orozco LE, et al. The performance of non-invasive tests to rule-in and rule-out significant coronary artery stenosis in patients with stable angina: a metaanalysis focused on post-test disease probability. *Eur Heart J.* 2018;39:3322–3330.
29. Shaw LJ, Berman DS, Picard MH, et al. Comparative definitions for moderate-severe ischemia in stress nuclear, echocardiography, and magnetic resonance imaging. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2014;7:593–604.
30. Tonino PA, Fearon WF, De Bruyne B, et al. Angiographic versus functional severity of coronary artery stenoses in the FAME study fractional flow reserve versus angiography in multivessel evaluation. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:2816–2821.
31. Pijls NH, De Bruyne B, Peels K, et al. Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenoses. *N Engl J Med.* 1996;334:1703–1708.
32. De Bruyne B, Fearon WF, Pijls NH, et al. Fractional flow reserve-guided PCI for stable coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2014;371:1208–1217.
33. Zimmermann FM, Ferrara A, Johnson NP, et al. Deferral vs performance of percutaneous coronary intervention of functionally non-significant coronary stenosis: 15-year follow-up of the DEFER trial. *Eur Heart J.* 2015;36:3182–3188.
34. Curzen N, Rana O, Nicholas Z, et al. Does routine pressure wire assessment influence management strategy at coronary angiography for diagnosis of chest pain?: the RIPCARD study. *Circ Cardiovasc Interv.* 2014;7:248–255.
35. Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med.* 2009;360:213–224.

36. Pijls NH, Fearon WF, Tonino PA, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention in patients with multivessel coronary artery disease: 2-year follow-up of the FAME (Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation) study. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:177–184.
37. De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B, et al. Fractional flow reserve guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2012;367:991–1001.
38. Fearon WF, Nishi T, De Bruyne B, et al. Clinical outcomes and cost-effectiveness of fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention in patients with stable coronary artery disease: three-year follow-up of the FAME 2 trial (fractional flow reserve versus angiography for multivessel evaluation). *Circulation*. 2018;137:480–487.
39. van Nunen LX, Zimmermann FM, Tonino PA, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guidance of PCI in patients with multivessel coronary artery disease (FAME): 5-year follow up of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;386:1853–1860.
40. Toth G, De Bruyne B, Casselman F, et al. Fractional flow reserve guided versus angiography-guided coronary artery bypass graft surgery. *Circulation*. 2013;128:1405–1411.
44. Glineur D, Grau JB, Etienne PY, et al. Impact of preoperative fractional flow reserve on arterial bypass graft anastomotic function: the IMPAG trial. *Eur Heart J*. 2019;40:2421–2428.
45. Mizukami T, Sonck J, Gallinoro E, et al. Duration of hyperemia with intracoronary administration of papaverine. *J Am Heart Assoc*. 2021;10:e018562.
46. Collet C, Sonck J, Vandeloos B, et al. Measurement of hyperemic pullback pressure gradients to characterize patterns of coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:1772–1784.
47. Koskinas KC, Ughi GJ, Windecker S, Tearney GJ, Raber L. Intracoronary imaging of coronary atherosclerosis: validation for diagnosis, prognosis and treatment. *Eur Heart J*. 2016;37:524–535.
48. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/ EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019;40:87–165.
49. Thomsen C, Abdulla J. Characteristics of high-risk coronary plaques identified by computed tomographic angiography and associated prognosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur*

Heart J Cardiovasc Imaging. 2016;17:120–129.

50. Norgaard BL, Leipsic J, Gaur S, et al. Diagnostic performance of noninvasive fractional flow reserve derived from coronary computed tomography angiography in suspected coronary artery disease: the NXT trial (analysis of coronary blood flow using CT angiography: next steps). *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:1145–1155.

51. Bom MJ, Schumacher SP, Driessen RS, et al. Non-invasive procedural planning using computed tomography-derived fractional flow reserve. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2021;97:614–622.

52. Collet C, Sonck J, Leipsic J, et al. Implementing coronary computed tomography angiography in the catheterization laboratory. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2021;14:1846–1855.

53. Reeh J, Thering CB, Heitmann M, et al. Prediction of obstructive coronary artery disease and prognosis in patients with suspected stable angina. *Eur Heart J*. 2019;40:1426–1435.

54. Kunadian V, Chieffo A, Camici PG, et al. An EAPCI expert consensus document on ischaemia with non-obstructive coronary arteries in collaboration with European Society of Cardiology Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation Endorsed by Coronary Vasomotor Disorders International Study Group. *Eur Heart J*. 2020;41:3504–3520.

55. Taqueti VR, Di Carli MF. Coronary microvascular disease pathogenic mechanisms and therapeutic options: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:2625–2641.

56. Prochaska JJ, Benowitz NL. The past, present, and future of nicotine addiction therapy. *Annu Rev Med*. 2016;67:467–486.

57. Bruning RS, Sturek M. Benefits of exercise training on coronary blood flow in coronary artery disease patients. *Prog Cardiovasc Dis*. 2015;57:443–453.

58. Hopper IK, Billah B, Skiba MA, Krum H. Prevention of diabetes and reduction in major cardiovascular events in studies of subjects with impaired glucose tolerance: Meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Circulation*. 2010;122(21):A15435.

59. Freeman AM, Morris PB, Barnard N, Esselstyn CB, Ros E, Agatston A, et al. Trending cardiovascular nutrition controversies. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:1172–1187.

60. Khan SS, Ning H, Wilkins JT, Allen N, Carnethon M, Berry JD, et al. Association of body mass index with lifetime risk of cardiovascular disease and compression of morbidity. *JAMA Cardiol.* 2018;3:280–287.
61. Padala SK, Lavelle MP, Sidhu MS, Cabral KP, Morrone D, Boden WE, Toth PP. Antianginal therapy for stable ischemic heart disease: a contemporary review. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2017;22:499–510.
62. Gayet JL, Paganelli F, Cohen-Solal A. Update on the medical treatment of stable angina. *Arch Cardiovasc Dis.* 2011;104:536–544.
63. Bauters C, Lemesle G, Meurice T, Tricot O, de Groote P, Lamblin N. Prognostic impact of b-blocker use in patients with stable coronary artery disease. *Heart.* 2014;100:1757–1761.
64. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, Berra K, Blankenship JC, Dallas AP, et al; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; American College of Physicians; American Association for Thoracic Surgery; Preventive Cardiovascular Nurses Association; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society of Thoracic Surgeons. 2012 ACCF/ AHA/ ACP/ AATS/ PCNA/ SCAI/ STS Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:e44–e164.
65. Pepine CJ, Cohn PF, Deedwania PC, Gibson RS, Handberg E, Hill JA, et al. Effects of treatment on outcome in mildly symptomatic patients with ischemia during daily life. The Atenolol Silent Ischemia Study (ASIST). *Circulation.* 1994;90:762–768.
66. Fox KM, Mulcahy D, Findlay I, Ford I, Dargie HJ. The Total Ischaemic Burden European Trial (TIBET). Effects of atenolol, nifedipine SR and their combination on the exercise test and the total ischaemic burden in 608 patients with stable angina. The TIBET Study Group. *Eur Heart J.* 1996;17:96–103.
67. Rehnqvist N, Hjemdahl P, Billing E, Bjorkander I, Eriksson SV, Forslund L, et al. Effects of metoprolol vs verapamil in patients with stable angina pectoris. The Angina Prognosis Study in Stockholm (AP SIS). *Eur Heart J.* 1996;17:76–81.
68. Shu de F, Dong BR, Lin XF, Wu TX, Liu GJ. Long-term beta blockers for stable angina: systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2012;19:330–341.
69. Bangalore S, Steg G, Deedwania P, Crowley K, Eagle KA, Goto S, et al. Reach Registry Investigators FT. b-Blocker use and clinical outcomes in

stable outpatients with and without coronary artery disease. *JAMA*. 2012;308:1340–1349.

70. Bangalore S, Bhatt DL, Steg PG, Weber MA, Boden WE, Hamm CW, et al. b-blockers and cardiovascular events in patients with and without myocardial infarction: post hoc analysis from the CHARISMA trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2014;7:872–881.

71. Nossaman VE, Nossaman BD, Kadowitz PJ. Nitrates and nitrites in the treatment of ischemic cardiac disease. *Cardiol Rev*. 2010;18: 190–197.

72. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell' Infarto Miocardico. Six-month effects of early treatment with lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together withdrawn six weeks after acute myocardial infarction: the GISSI-3 trial. *J Am Coll Cardiol*. 1996;27:337–344.

73. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet*. 1995;345:669–685.

74. Wei J, Wu T, Yang Q, Chen M, Ni J, Huang D. Nitrates for stable angina: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J Cardiol*. 2011;146:4–12.

75. Kohli RS, Rodrigues EA, Hughes LO, Lahiri A, Raftery EB. Sustained release verapamil, a once daily preparation: objective evaluation using exercise testing, ambulatory monitoring and blood levels in patients with stable angina. *J Am Coll Cardiol*. 1987;9:615–621.

76. Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan B-A, van Dalen FJ, Wagener G, Danchin N, et al. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;364:849–857.

77. Bangalore S, Parkar S, Messerli FH. Long-acting calcium antagonists in patients with coronary artery disease: a meta-analysis. *Am J Med*. 2009;122:356–365.

78. Ciapponi A, Pizarro R, Harrison J. Trimetazidine for stable angina. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;3:CD003614.

79. Chaitman BR. Ranolazine for the treatment of chronic angina and potential use in other cardiovascular conditions. *Circulation*. 2006; 113:2462–2472.

80. Chaitman BR, Skettino SL, Parker JO, Hanley P, Meluzin J, Kuch J, et al. Anti-ischemic effects and long-term survival during ranolazine monotherapy in patients with chronic severe angina. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:1375–1382.
81. Chaitman BR, Pepine CJ, Parker JO, Skopal J, Chumakova G, Kuch J, et al; Combination Assessment of Ranolazine in Stable Angina (CARISA) Investigators. Effects of ranolazine with atenolol, amlodipine, or diltiazem on exercise tolerance and angina frequency in patients with severe chronic angina: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291:309–316.
82. Timmis AD, Chaitman BR, Crager M. Effects of ranolazine on exercise tolerance and HbA1c in patients with chronic angina and diabetes. *Eur Heart J*. 2006;27:42–48.
83. Stone PH, Gratsiansky NA, Blokhin A, Huang IZ, Meng L, Investigators E. Antianginal efficacy of ranolazine when added to treatment with amlodipine: the ERICA (Efficacy of Ranolazine in Chronic Angina) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:566–575.
84. Morrow DA, Scirica BM, Karwowska-Prokopczuk E, Murphy SA, Budaj A, Varshavsky S, et al; MERLIN-TIMI 36 Trial Investigators. Effects of ranolazine on recurrent cardiovascular events in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: the MERLIN-TIMI 36 randomized trial. *JAMA*. 2007;297:1775–1783.
85. Wilson SR, Scirica BM, Braunwald E, Murphy SA, Karwowska-Prokopczuk E, Buros JL, et al. Efficacy of ranolazine in patients with chronic angina observations from the randomized, double-blind, placebo-controlled MERLIN-TIMI (Metabolic Efficiency with Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes) 36 trial. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:1510–1516.
86. Weisz G, Gènèreux P, Iñiguez A, Zurakowski A, Shechter M, Alexander KP, et al. Ranolazine in patients with incomplete revascularisation after percutaneous coronary intervention (RIVER-PCI): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2016;387:136–145.
87. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Ferrari R; BEAUTIFUL Investigators. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008;372:807–816.
88. Fox K, Ford I, Steg PG, Tardif JC, Tendera M, Ferrari R. Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371:1091–1099.

89. Keach JW, Yeh RW, Maddox TM. Dual antiplatelet therapy in patients with stable ischemic heart disease. *Curr Atheroscler Rep.* 2016;18:5.
90. Goli RR, Contractor MM, Nathan A, Tuteja S, Kobayashi T, Giri J. Antiplatelet therapy for secondary prevention of vascular disease complications. *Curr Atheroscler Rep.* 2017;19:56.
91. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC, et al. Longterm use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2015;372:1791–1800.
92. Connolly SJ, Eikelboom JW, Bosch J, Dagenais G, Dyal L, Lanus F, et al; COMPASS investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo controlled trial. *Lancet.* 2018;391:205–218.
93. 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.
94. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2017;376:1713–1722.
95. Richette P, Latourte A, Bardin T. Cardiac and renal protective effects of urate-lowering therapy. *Rheumatology.* 2018;57(1):i47–i50.

Amanda P. Santos
Henrique Viviani
Jaqueline Rossi Marim
Márcio Marins Peixoto

Resumo Cardiomiopatias são doenças do músculo cardíaco, caracterizadas por anormalidade no tamanho da câmara e na espessura da parede, ou disfunções contráteis funcionais, principalmente disfunção sistólica ou diastólica, na ausência de doença arterial coronariana, hipertensão, doença valvular ou doença cardíaca congênita, sendo classificadas como primárias ou secundárias. As cardiomiopatias primárias consistem em distúrbios exclusiva ou predominantemente relacionados ao músculo cardíaco, apresentando causas genéticas, não genéticas ou adquiridas, enquanto as secundárias são distúrbios caracterizados por dano miocárdico, como resultado de doença sistêmica ou de múltiplos órgãos. As cardiomiopatias são classificadas de acordo com critérios morfológicos e funcionais em 4 categorias: cardiomiopatia dilatada (CMD), cardiomiopatia hipertrófica (CMH), cardiomiopatia restritiva (CMR) e cardiomiopatia arritmogênica (CMA), que podem ser distúrbios primários do miocárdio ou se desenvolver como consequência secundária de várias condições, incluindo isquemia miocárdica, inflamação, infecção, aumento da pressão miocárdica ou carga de volume e agentes tóxicos. Compreender as diferentes classificações das cardiomiopatias oferece novas perspectivas no diagnóstico e tratamento desse complexo e heterogêneo grupo de doenças, assim como seus mecanismos básicos.

Palavras-chave: Cardiomiopatias. Morte cardíaca súbita. Cardiomiopatia dilatada. Cardiomiopatia hipertrófica. Cardiomiopatia restritiva. Cardiomiopatia arritmogênica.

1. Introdução

A cardiomiopatia é uma doença do músculo cardíaco com anormalidades estruturais e funcionais do miocárdio na ausência de doença arterial coronariana, hipertensão, doença valvular e cardiopatia congênita. Porém, diversas etiologias e manifestações clínicas – como cardiomiopatia/displasia arritmogênica do ventrículo direito e cardiomiopatia não compactada do ventrículo esquerdo – se tornaram responsáveis pelo quadro clínico de cardiomiopatia dilatada (CMD). Com isso, a classificação da American Heart Association (AHA) agrupou as cardiomiopatias em formas

genéticas, mistas e adquiridas, enquanto a European Society of Cardiology (ESC) propôs a formação de subgrupos relacionados a cada tipo principal de cardiomiopatia em familiar ou genética e não familiar ou não genética^{1,2}.

Trata-se, portanto, de um grupo de doenças clinicamente heterogêneas, que se diferenciam de acordo com sexo, idade de início, taxa de progressão, risco de desenvolvimento de insuficiência cardíaca e probabilidade de morte súbita³. Devido à complexa etiologia e apresentação clínica, o diagnóstico das cardiomiopatias envolve várias técnicas de exame cardiológico não invasivas e invasivas, incluindo análise genética. A verificação de certas cardiomiopatias requer investigações adicionais, incluindo as histológicas, imuno-histológicas e moleculares/ biológicas/ virológicas de biópsias endomiocárdicas, consideradas essenciais para confirmar a manifestação de cardiomiopatia inflamatória dilatada (DCMi)⁴⁻⁷.

Proposto há alguns anos, o sistema de nosologia MOGE(S) incorpora todas as características das cardiomiopatias e descreve o fenótipo morfofuncional (M), envolvimento de órgão(s) (O), padrão de herança genética (G), anotação etiológica (E), incluindo defeito genético ou doença subjacente/substrato e o estado funcional (S) da doença, usando, para isso, os estágios de cardiomiopatia da American College of Cardiology (ACA)/ American Heart Association (AHA) e a classe funcional da New York Heart Association. Essa nomenclatura é apoiada por um aplicativo e auxilia na descrição de cardiomiopatia em pacientes sintomáticos ou assintomáticos e no contexto de testes genéticos⁸.

Sendo assim, a cardiomiopatia dilatada é uma das principais causas de insuficiência cardíaca, enquanto a cardiomiopatia hipertrófica (CMH) é o tipo hereditário mais comum, devido a mutações em vários genes⁹. A cardiomiopatia restritiva (CRM), por sua vez, é uma doença do músculo cardíaco caracterizada por rigidez das paredes ventriculares levando à disfunção diastólica, aumento da pressão diastólica final e dilatação dos átrios. Responsável pelo desenvolvimento de arritmias, pela diminuição da função sistólica e morte súbita cardíaca, principalmente em pacientes jovens, a substituição do miocárdio por tecido fibrogorduroso caracteriza a cardiomiopatia/displasia arritmogênica do ventrículo direito (C/DAVD)¹⁰.

Também conhecida como cardiomiopatia induzida por estresse ou síndrome do coração partido, a cardiomiopatia de Takotsubo pode ser definida como o início abrupto de disfunção ventricular esquerda em resposta a estresse emocional ou fisiológico grave¹⁰. Conhecer os principais tipos de cardiomiopatias, portanto, pode auxiliar de forma significativa tanto no diagnóstico quanto na escolha do tratamento adequado.

2. Evolução das classificações

A descrição do sistema circulatório foi feita por William Harvey em 1628, em seu trabalho sobre o movimento do coração. Em 1669, o Dr.

Richard Lower relatou a infecção cardíaca e o abscesso que comprometiam a circulação sanguínea, assim como a dilatação cardíaca em pacientes com insuficiência cardíaca. No século 18, a insuficiência cardíaca foi associada, principalmente, às doenças cardíacas valvares. A doença cardíaca não valvular passou a ser referida como miocardite crônica no século 19, indicando que a inflamação era a única causa das doenças cardíacas. Em 1891, a história da cardiologia deu mais um passo, quando Krehl descreveu as doenças idiopáticas do músculo cardíaco, seguido por Josserand e Galvardin que, em 1901, introduziram o termo doença miocárdica primária. Blankerhorn e Gall descreveram a miocardite como uma doença inflamatória do músculo cardíaco e a miocardiose como outras doenças do miocárdio em 1956, enquanto Wallace Brigden, no ano seguinte, usou, pela primeira vez, o termo cardiomiopatia para definir as doenças miocárdicas não coronarianas de etiologia desconhecida¹¹.

Em 1961, Goodwin descreveu a cardiomiopatia congestiva, doença caracterizada por dilatação e insuficiência cardíaca, de etiologia diferente e quase desconhecida. O termo cardiomiopatia foi usado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) em 1968, para se referir à doença miocárdica de etiologia desconhecida, caracterizada por insuficiência cardíaca e cardiomegalia. Oakley, em 1971, constatou que a cardiomiopatia era um distúrbio do músculo cardíaco de causa desconhecida¹². Mesmo não elucidada, um ano depois, John Goodwin sugeriu classificar a cardiomiopatia de acordo com a doença de base, mas devido a sua complexidade, a mudanças não incluía todos os casos. Foi nessa mesma época que Goodwin e Oakley descreveram a cardiomiopatia como uma doença miocárdica de causa desconhecida, classificando-a, a partir dos achados da patologia funcional, como cardiomiopatia congestiva, hipertrófica (com ou sem obstrução) e obliterativa, sendo essa última considerada uma doença específica do músculo cardíaco devido à sua raridade^{11,12}.

Em 1980, a OMS/International Society and Federation of Cardiology Task Force (ISFC) definiu a cardiomiopatia como uma doença do músculo cardíaco de etiologia desconhecida – indicando o conhecimento limitando das doenças cardíacas na época – e propôs que as miocardiopatias fossem classificadas em dilatadas, hipertróficas e restritivas e diferenciadas das miocardiopatias que não se enquadravam nesses grupos. Cardiomiopatia não classificada inclui cardiomiopatia latente com anormalidades cardíacas iniciais e doenças específicas do músculo cardíaco de causa conhecida ou associadas a doenças sistêmicas¹³.

Além de hipertensão arterial sistêmica ou pulmonar, foram excluídas a doença arterial coronariana (DAC), as valvulopatias e cardiopatias congênitas. Em 1982, Goodwin afirmou que a classificação era uma ponte entre a ignorância e o conhecimento, mostrando os desafios relacionados à cardiomiopatia naquele momento. Em 1996, a OMS/ISFC publicou uma nova

classificação baseada no conhecimento atual da fisiopatologia, etiologia e/ou patogênese dominante das doenças cardíacas¹⁴.

Com isso, a cardiomiopatia foi definida como uma doença miocárdica associada à disfunção cardíaca, sendo dividida em dilatada, hipertrófica e restritiva. Pela primeira vez, a C/DAVD foi incluída nessa classificação, assim como as cardiomiopatias não classificadas que não se enquadravam nesses grupos, como miocárdio não compactado, mitocondrial, fibroelastose e disfunção sistólica com dilatação mínima. Cardiomiopatias específicas – anteriormente conhecidas por doenças específicas do músculo cardíaco –, associadas a condições específicas ou distúrbios sistêmicos também foram classificadas. As cardiomiopatias isquêmicas, valvares e hipertensivas passaram a fazer parte do grupo de cardiomiopatias específicas, gerando alguns questionamentos sobre o significado de doenças do miocárdio¹²⁻¹⁴.

2.1 Momento atual

Em 2006, a AHA publicou uma declaração científica com uma nova classificação da cardiomiopatia, apoiada na evolução dos testes genéticos e métodos de diagnóstico por imagem em cardiologia. O documento foi criado com o objetivo de facilitar a comunicação entre médicos e pesquisadores, fornecendo uma descrição de novas doenças cardíacas que, pela primeira vez, incluíam canalopatias e distúrbios do sistema de condução. De acordo com a AHA, as cardiomiopatias correspondem a um grupo heterogêneo de doenças do miocárdio associadas a disfunções mecânicas e/ou elétricas, frequentemente de etiologia genética. Podem ser sistêmicas ou exclusivas do coração, sendo divididas em¹⁵:

1. primárias ou confinadas ao coração e divididas em genéticas, mistas (genéticas e não genéticas) e adquiridas; e
2. secundárias, fazendo parte as doenças sistêmicas e as anteriormente denominadas cardiomiopatias específicas.

Considerando a exclusão de doença arterial coronariana (DAC), hipertensão, valvulopatias e cardiopatias congênitas da classificação da AHA, em 2008, a ESC propôs uma nova definição de cardiomiopatia, descrita como uma doença miocárdica caracterizada por miocárdio estrutural e funcionalmente anormal^{15,16}. Com isso, as cardiomiopatias foram categorizadas em fenótipos orientados clinicamente: cardiomiopatia dilatada, hipertrófica, restritiva, arritmogênica do ventrículo direito e não classificada. As cardiomiopatias foram subclassificadas em familiares e não familiares, onde familiar é a ocorrência em mais de um membro da família ou um fenótipo que pode ser causado pela mesma mutação genética. A cardiomiopatia genética esporádica é quando a mutação ocorre pela primeira vez e a não familiar caracterizada pela ausência de histórico familiar e dividida em miocardiopatia idiopática ou adquirida¹⁶.

1. A distinção entre cardiomiopatias e doenças específicas do músculo cardíaco foi descartada, sendo a classificação da ESC especificada da seguinte forma¹⁶:
2. com a melhoria da compreensão das causas das doenças cardíacas, a distinção entre cardiomiopatias primárias e secundárias se tornou desafiadora;
3. a cardiomiopatia primária pode ter sintomas sistêmicos e vice-versa; e
4. como as canalopatias podem não resultar em fenótipos morfofuncionais, não devem ser classificadas como uma cardiomiopatia distinta.

Em 2013, Arbustini et al⁸ propuseram uma nova classificação, semelhante ao sistema de estadiamento TNM (tumor, nódulo, metástase) do câncer, conhecida como MOGE(S), utilizando, como referência, os estágios de cardiomiopatia da American College of Cardiology (ACA)/ American Heart Association (AHA) e a classe funcional da New York Heart Association. O sistema MOGE (S), portanto, classifica a cardiomiopatia como:

M = fenótipo morfológico da cardiomiopatia (por exemplo, cardiomiopatia dilatada ou restritiva)

O = envolvimento de órgãos

G = herança genética ou familiar (por exemplo, herança autossômica dominante)

E = fator etiológico, incluindo defeito genético, doença ou causa subjacente

S = estágio da doença

Nesse caso, a cardiomiopatia é definida como miocárdio anormal morfológico e funcional na ausência de outras doenças que possam causar este fenótipo. A principal vantagem do MOGE(S) é a avaliação global que contribui para a melhora do diagnóstico, do tratamento e dos resultados de pacientes e familiares com cardiomiopatia. Além disso, facilita a pesquisa por meio de uma classificação multicêntrica. Após a avaliação genética de um caso índice, uma triagem é obrigatória para detectar membros da família que possam ser portadores saudáveis da mutação e com tendência a desenvolver a doença no futuro. Eles podem então ser aconselhados a evitar esportes competitivos ou tratados previamente⁸.

3. Diferentes tipos de cardiomiopatias

3.1 Cardiomiopatia dilatada

Causa mais comum de insuficiência cardíaca, a CMD é diagnosticada quando existem condições anormais de carga (aumento da pressão ou volume sanguíneo) ou no caso de doença arterial coronariana (DAC), onde

pode ocorrer uma cardiomiopatia isquêmica. Pode se desenvolver em qualquer idade, sendo mais comum em homens. Em crianças, representa cerca de 60% de todos os casos de cardiomiopatia^{18,19}. Essa condição envolve doenças heterogêneas caracterizadas por hipertrofia ventricular inadequada (espessamento da parede do ventrículo) ou dilatação de um ou ambos os ventrículos (com afinamento e alargamento). Ocorre progressivamente e pode resultar em insuficiência cardíaca descompensada. Nas regiões desenvolvidas, é um dos principais motivos para a realização de transplantes de coração^{19,20}.

A CMD pode se manifestar a partir de um problema inerente no miocárdio. Cerca de 20 a 50% dos casos são genéticos, onde a condição é definida como CMD familiar. Defeitos genéticos que afetam elementos estruturais nas células musculares cardíacas (cardiomiócitos), canais iônicos, citoesqueleto e mitocôndrias foram identificados. Também pode ser secundária a causas sistêmicas, como inflamação, desnutrição e doenças infecciosas, autoimunes ou endócrinas^{19,21}. Nos países desenvolvidos, o uso excessivo de álcool contribui para 21 a 36% dos casos. O risco de desenvolver DCM como resultado do abuso de álcool é influenciado por vários fatores de suscetibilidade, incluindo os de origem étnica e genética^{19,22}. As principais causas da CMD podem ser descritas como¹⁹:

Genética

- **Defeitos genéticos cardíacos** – titina, lamina A/C, cadeia pesada de beta-miosina, troponina T, proteína-C de ligação à miosina, miopaladina, fosfolambano;
- **Defeitos genéticos neuromusculares** – distrofia de Duchenne, distrofia muscular de Becker;
- **Síndromes** – doenças mitocondriais, síndrome de Barth.

Doenças infecciosas – virais (como vírus Coxsackie), fúngicas, parasitárias, bacterianas (a exemplo da bactéria Rickettsia) e protozoárias.

Autoimunes – miocardite de células gigantes, miocardite não infecciosa, polimiosite e dermatomiosite, Síndrome de Churg-Strauss, granulomatose com poliangeíte, lúpus eritematoso sistêmico, sarcoidose.

Toxicidade – álcool, cocaína, anfetaminas ou sobrecarga de ferro.

Deficiências nutricionais – selênio, tiamina, zinco e/ou cobre.

Drogas de indução – drogas antineoplásicas (paclitaxel, antraciclinas, agentes alquilantes), psiquiátricas (clozapina, olanzapina, risperidona), ou outras (cloroquina, tretinoína).

Endócrino e/ou gravidez – hipo e hipertireoidismo, doença de Cushing, doença de Addison, feocromocitoma, acromegalia, diabetes, cardiomiopatia periparto.

Problemas metabólicos – oxidação de ácidos graxos, deficiência de carnitina, doenças de armazenamento de glicogênio, mucopolissacaridose, distúrbios da fosforilação oxidativa, acidúrias orgânicas.

Desequilíbrios eletrolíticos – hipocalcemia, hipofosfatemia.

3.1.1 *Manifestação clínica*

Pacientes com CMD geralmente apresentam sinais de insuficiência cardíaca congestiva, como dispneia, edema congestivo e ortopneia. Também podem manifestar arritmias, principalmente na presença de mutações dos genes LMNA e FLNC, e ter risco aumentado de e também pode ocorrer morte súbita²³.

3.1.2 *Diagnóstico*

3.1.2.1 *Ecocardiografia*

Muitas vezes, a ecocardiografia é o primeiro teste diagnóstico, indicando, geralmente, dilatação ventricular com hipocinesia difusa. Este teste pode abordar uma possível causa – genética, sarcoidose ou infecciosa (miocardite) –, além de fornecer informações prognósticas. Cerca de 40% dos pacientes com CDM desenvolvem remodelamento ventricular esquerdo reverso e, com isso, um pior prognóstico. Alterações típicas causadas pelo remodelamento ventricular esquerdo reverso, como envolvimento de outras câmaras, aumento do tamanho do átrio esquerdo, insuficiência mitral funcional e alteração da diástole, podem ser identificadas com o uso da ecocardiografia^{24,25}.

3.1.2.2 *Eletrocardiograma*

O eletrocardiograma (ECG) pode ser realizado na primeira avaliação para investigar a ocorrência de cardiomiopatia dilatada, por meio da detecção de distúrbios compatíveis com hipertrofia ventricular, ondas Q patológicas ou distúrbios da repolarização; de alterações de condução como prolongamento do PR, típico de alterações no gene SCN5A, ou ainda de bloqueios atrioventriculares, de ramo esquerdo e hemibloqueio^{23,25,26}. A presença de fibrilação atrial ou bloqueio de rama esquerdo pode indicar de desenvolvimento de remodelamento ventricular esquerdo reverso, associada a um prognóstico desfavorável²⁵.

3.1.2.3 *Testes de laboratório*

Os exames laboratoriais podem oferecer informações de natureza etiológica. Níveis aumentados de CPK, por exemplo, pode indicar um distúrbio relacionado à distrofina, uma laminopatia ou, mais raramente, uma desminopatia ou miopatia miofibrilar. Um aumento dos níveis de TSH pode sugerir causas endocrinológicas e outros exames (HIV, Chagas, Borrelia) se referirem a doenças infecciosas. Níveis elevados de tiamina podem

corresponder a abuso de álcool e de BNP à disfunção renal, indicando uma estratificação prognóstica^{25,27}.

3.1.2.4 Ressonância magnética cardíaca

Também é indicada na avaliação inicial da cardiomiopatia dilatada. Pode fornecer informações sobre a etiologia. O realce tardio pelo gadolínio, por exemplo, é identificado na ocorrência de necrose ou cicatriz, indicando a presença de inflamação, principalmente quando associada a imagens características de edema e hiperemia²⁸.

3.1.2.5 Angiografia coronária

É realizada na investigação diagnóstica, pois exclui a possibilidade de etiologia isquêmica²⁵.

3.1.2.6 Biópsia endomiocárdica

É indicada somente na suspeita de miocardite, sarcoidose, hemocromatose, pois o diagnóstico influencia a terapêutica, portanto na terapêutica^{19,25}.

3.1.2.7 Teste genético

A base genética da CMD exige a realização de testes em familiares de pacientes acometidos, considerando que 50% das famílias podem apresentar mutação gênica patogênica. Outro aspecto importante é a relação genótipo-fenótipo, capaz de oferecer informações prognósticas relevantes. Portadores de mutações no LMNA, por exemplo, têm probabilidade de desenvolver arritmias ventriculares potencialmente mortais, mas que podem ser prevenidas²⁵.

3.1.3 Tratamento

O manejo do paciente com CDM envolve o manejo e a prevenção de duas patologias com maior risco mortalidade – a insuficiência cardíaca e as arritmias. A insuficiência cardíaca crônica deve ser tratada com medicamentos normalmente usados, como inibidores da enzima conversora da angiotensina (iECA) e os bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRAs), úteis na prevenção de remodelamento ventricular esquerdo reverso; betabloqueadores; Inibidores do receptor da angiotensina/neprilisina; antagonistas de mineralocorticoides; ivabradina; furosemida, para pacientes com doenças congestivas; digoxina, para pacientes com insuficiência cardíaca e fibrilação atrial¹⁹.

A informação genética também pode ser útil na terapia, pois casos de mutação do gene SCN5A respondem mal à terapia convencional. Seu fenótipo pode ser controlado com medicamentos que inibem os canais de sódio, como amiodarona e flecainida^{19,29}.

Nas arritmias ventriculares, a instalação de dispositivos elétricos, como cardioversores desfibriladores implantáveis (CDI), é indicada para pacientes que sobreviveram a uma taquicardia ventricular ou que tiveram taquicardia ventricular sintomática, assim como na prevenção primária da cardiomiopatia dilatada pós-isquêmica. A estimulação biventricular é indicada em casos de bradiarritmias sintomáticas, enquanto a abordagem cirúrgica envolve transplante cardíaco, correção de insuficiência mitral e suporte mecânico^{19,30}.

Um aspecto relevante no manejo de pacientes com CDM é a possibilidade de tratar farmacologicamente pacientes que ainda não desenvolveram sintomas, mas que apresentam mutações compatíveis (genótipo positivo-fenótipo negativo). Dois ensaios clínicos demonstraram que o uso precoce de carvedilol ou eplerenona pode impactar favoravelmente o resultado^{31,32}.

3.2 Cardiomiopatia hipertrófica

Identificada pela primeira vez em 1957, no St George's Hospital, em Londres, em 8 pacientes com hipertrofia do ventrículo esquerdo, a CMH foi, desde então, reconhecida mundialmente, com prevalência de 0,2% na população geral. Indivíduos acometidos sofrem risco aumentado de morte súbita cardíaca, sendo a mortalidade estimada em 1% ao ano. A CMH é um distúrbio heterogêneo caracterizado por hipertrofia ventricular esquerda e, em alguns casos, obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo. Em quase 60% dos adultos e adolescentes, a condição é hereditária^{33,34}.

Com o tempo, várias mutações genéticas foram relacionadas à CMH, incluindo as que afetam proteínas importantes para a função do sarcômero. Defeitos genéticos autossômicos dominantes são associados a essas mutações, mas padrões autossômicos recessivos, ligados ao sexo, também foram descritos. Os defeitos genéticos correspondem, geralmente, aos genes da cadeia pesada da beta-miosina, à proteína C de ligação à miosina e a troponina T, responsáveis por 70 a 80% de todos os casos de CMH herdada^{21,33}.

Alguns indivíduos herdam mais de um defeito genético, o que aumenta a gravidade da doença. Outras causas de CMH correspondem a doenças metabólicas ou neuromusculares, causadas por problemas genéticos (5 a 10% dos casos), e causas não genéticas, como amiloidose, uma condição rara em que a proteína amiloide anormal se acumula no coração. A idade é um fator importante na CMH, pois as causas metabólicas ou neuromusculares hereditárias são mais comuns em recém-nascidos e lactentes do que em crianças mais velhas e adultos. A reconstrução do histórico genético pode ajudar a definir o padrão de herança da doença. Os principais elementos incluem: histórico familiar de morte súbita cardíaca; insuficiência cardíaca inexplicável ou arritmias; e sinais e sintomas de uma causa sistêmica subjacente^{34,35}.

3.2.1 Manifestação clínica

Enquanto existem pacientes que manifestam poucos sintomas, outros podem apresentar dor torácica, dispneia, palpitações e/ou síncope. Pacientes com CMH podem estar em risco de morte súbita na ausência de quaisquer desses sintomas. O exame não necessariamente revela nada de anormal, pois nem todos os pacientes apresentam obstrução da saída do ventrículo esquerdo causada por um ventrículo hipertrofiado. Os possíveis sinais incluem uma elevação paraesternal proeminente, detectada pela colocação da palma da mão sobre a região paraesternal esquerda (lado do esterno). Caso a mão seja levantada da parede torácica a cada batimento cardíaco há indício de elevação paraesternal proeminente, que pode sugerir hipertrofia ventricular^{33,34}.

Os pacientes também podem apresentar as veias do pescoço distendidas, devido ao aumento da pressão venosa jugular. A palpação do ápice do batimento cardíaco pode revelar um aumento do impulso apical do ventrículo esquerdo ou, raramente, um frêmito sistólico. Um sopro pansistólico, resultante da regurgitação da válvula mitral, pode ser detectado, assim como um sopro mesossistólico, causado por fluxo turbulento pela via de saída e caracterizado por um som crescente-decrescente³⁴.

3.2.2 Diagnóstico

Por se tratar de uma doença hereditária, o diagnóstico inicial da CMH se apoia no histórico médico e familiar, sendo esse último capaz de ajudar a identificar membros da família com a doença. O eletrocardiograma auxilia na identificação de anomalias e o ECG e/ou a ressonância magnética cardíaca mostram a espessura da parede ventricular esquerda que, quando é >15 mm, constitui um diagnóstico, na ausência de condições de sobrecarga, como, por exemplo, hipertensão e doença valvular³⁶.

3.2.2.1 Eletrocardiograma

É o exame mais sensível para a CMH, com resultados anormais em mais de 90% dos casos, sendo, por esse motivo, o primeiro método de escolha. Porém, é preciso considerar sua baixa especificidade para que nenhuma anomalia encontrada seja patognomônica. Os achados eletrocardiográficos mais comuns são: anomalias da onda P, ondas Q proeminentes nas derivações laterais e inferiores, anomalias da repolarização, desvio. Ondas T profundas e invertidas podem ser encontradas nas precordiais e são sugestivas da variante médio-ventricular ou apical da CMH³⁷.

3.2.2.2 Holter

Não é um exame útil para diagnóstico, mas sim para identificar a ocorrência de arritmias, sendo a taquicardia ventricular não sustentada, em particular, relacionada à morte súbita cardíaca. Embora o monitoramento com

Holter dure de 24 a 48 horas, estudos indicam que o monitoramento contínuo por até 14 dias tem uma sensibilidade significativamente maior. A alta prevalência de taquicardia ventricular não sustentada nesses pacientes parece questionar sua utilidade para a estratificação de risco de CMH³⁸.

3.2.2.3 Ecocardiografia

A ecocardiografia transtorácica deve ser realizada em todos os pacientes com suspeita diagnóstica de CMH. A espessura da parede >15 mm do ventrículo esquerdo é indispensável para confirmação da doença. Outros achados relacionados são^{37,39}:

- Disfunção diastólica;
- Aumento do átrio esquerdo, relacionado ao aumento do risco de fibrilação atrial;
- Disfunção sistólica avaliada com tensão longitudinal global, associada a maior risco de insuficiência cardíaca, mesmo com uma fração de ejeção do ventrículo esquerdo normal;
- Obstrução na via de saída de ventrículo esquerdo (VSVE), devido ao movimento anterior sistólico da válvula mitral. A obstrução é definida como um gradiente ventricular esquerdo máximo >30 mmHg em repouso ou durante o exercício ou manobras provocativas, como Valsalva;
- Teste de esforço físico.

Há décadas, o teste de esforço era subutilizado. Porém, vários estudos demonstraram que se trata de um teste seguro e importante para o diagnóstico e terapêutica da CMH. É útil para identificar obstrução da via de saída de ventrículo em pacientes sem gradiente em repouso, resposta anormal da pressão arterial, DAC coexistente, arritmias ventriculares e, conseqüentemente, avalia a estratificação de risco para CMH⁴⁰.

3.2.2.4 Ressonância magnética cardiovascular

Deve ser realizada em todos os pacientes com CMH, pois permite coletar informações mais detalhadas sobre a anatomia cardíaca, quando comparada com a ecocardiografia transtorácica. Mostra o septo, a valva mitral e os músculos papilares, úteis para avaliação da miectomia do septo ventricular⁴¹. Com a injeção de contraste, como realce tardio com gadolínio, a ressonância magnética detecta padrões típicos de hiperrealce, capazes de diferenciar a CMH de outras causas não sarcoméricas, como a doença de Anderson-Fabry³⁹. A fibrose miocárdica, detectada com realce tardio com gadolínio, parece aumentar o risco de arritmias ventriculares em pacientes com CMH⁴².

3.2.2.5 Teste Genético

Nem todas as mutações subjacentes à CMH são conhecidas e, devido a sua penetrância variável, ter uma mutação genética não significa ser acometido pela doença. Os pacientes com mutação patogênica, mas ausência de doença, são considerados “genótipo positivo/fenótipo negativo”. Eles podem manifestar a doença durante a vida. Por isso, são elegíveis para acompanhamento periódico com eletrocardiograma, ECG, ressonância magnética, entre outros. Esses exames são indicados, principalmente, para em parentes de primeiro grau de quem já tem uma mutação patogênica conhecida, visando identificar os que apresentam um risco maior de desenvolver CMH. Parentes sem mutação não precisam realizar esse acompanhamento periodicamente⁴³.

Outra importância do teste genético é diferenciar a CMH de outras síndromes, conhecidas como causas não sarcoméricas, devido à presença de hipertrofia do ventrículo esquerdo, que pode exigir um manejo diferenciado. A doença de Fabry, por exemplo, é causada por mutações no gene que codifica a alfa-galactosidase A, enquanto na síndrome de Noonan, a hipertrofia ventricular esquerda por meio de mutações nos genes que codificam componentes da via RAS/ MAPK^{44,45}.

3.2.3 Tratamento

Para pacientes assintomáticos, uma abordagem conservadora é o método indicado. Nenhuma medicação é indicada, mas o acompanhamento periódico para avaliar a evolução da doença é essencial. Em pacientes com CMH, os sintomas de insuficiência cardíaca progressiva (fadiga, dispneia) ou a dor torácica em 90% dos casos estão relacionados à obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo, que podem, a princípio, serem tratados com betabloqueadores. Caso esses medicamentos sejam ineficazes ou não tolerados, a alternativa é a disopiramida, quando disponível, ou bloqueadores dos canais de cálcio. A perda de peso deve ser estimulada e a hipovolemia evitada com o uso de vasodilatadores e diuréticos³⁶. Se a terapia medicamentosa for ineficaz ou o gradiente de fluxo de saída do ventrículo esquerdo >50 mmHg, o tratamento invasivo pode ser realizado. Nesse caso, a primeira escolha para tratar a obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo, geralmente, é a miectomia do septo ventricular, seguida pela ablação alcoólica septal⁴⁶.

Cerca de 10% dos pacientes com CMH e sintomas de insuficiência cardíaca não apresentam obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo. Nesse caso, os sintomas provavelmente são sustentados por disfunção diastólica e enchimento ventricular reduzido, embora essas alterações possam ser indetectáveis pela ecocardiografia⁴⁷. Quando a fração de ejeção for >50%, os sintomas podem ser tratados com betabloqueadores, verapamil ou diltiazem, baixa dose diurético de alça e diuréticos tiazídicos. Se a fração de ejeção for <+50% bloqueadores, inibidores da enzima conversora

de angiotensina (ECA), antagonista do receptor de mineralocorticoide (ARM), baixa dose diurético de alça e diuréticos tiazídicos podem ser usados³⁵.

A fibrilação atrial é a arritmia supraventricular mais comum em pacientes com CMH, podendo ser responsável pela ocorrência de palpitações ou dispneia e por piorar os sintomas de insuficiência cardíaca. O tratamento é semelhante ao utilizado na população geral, mas pacientes com CMH são menos tolerantes a altas frequências cardíacas e apresentam maior risco tromboembólico, fato que exige uma abordagem mais agressiva para o controle do ritmo e a introdução de terapia anticoagulante profilática⁴⁸.

A taquicardia ventricular não sustentada é um achado comum em eletrocardiograma de rotina e é um fator de risco para morte súbita, mas geralmente nenhuma terapia antiarrítmica é necessária. Não existe evidência de que a taquicardia ventricular monomórfica sustentada bem tolerada tenha um prognóstico pior em comparação com a taquicardia ventricular não sustentada. Pacientes que não toleram taquicardia ventricular podem ser tratados com terapia com cardioversores desfibriladores implantáveis e betabloqueadores ou amiodarona na prevenção secundária³⁵.

3.2.3 Morte súbita cardíaca

A CMH é considerada a causa mais importante de morte súbita nos campos esportivos dos Estados Unidos. Entre os métodos de prevenção, esportes competitivos e exercícios extenuantes não devem praticados, sendo recomendado o uso de desfibriladores cardioversores implantáveis na prevenção secundária de pacientes com histórico de parada cardíaca devido à taquicardia ventricular ou fibrilação ventricular ou com taquicardia ventricular sustentada espontânea causando síncope ou comprometimento hemodinâmico. Na profilaxia primária, a decisão de implantar o CDI é feita de acordo com a realidade do paciente³⁵.

3.4 Cardiomiopatia restritiva

Caracterizada por rigidez ventricular e, conseqüentemente, redução do enchimento ventricular e do volume diastólico durante o ciclo cardíaco, a CMR é sinalizada pela presença de função sistólica quase normal, mas disfunção diastólica na ecocardiografia. Ao contrário das demais cardiomiopatias – causadoras de alterações morfológicas nos ventrículos –, a CMR se apoia nos problemas hemodinâmicos resultantes. É o tipo de cardiomiopatia menos comum, que representa 5% das cardiomiopatias pediátricas e se manifesta devido a diversas causas, apesar de 50% dos casos não ter seu real motivo identificado⁴⁹.

Algumas CMR acometem certos grupos étnicos mais do que outros. A endomiocardiopatia, por exemplo, é a causa de CMR mais prevalente em países tropicais e na África subsaariana, enquanto que em outras regiões pode ser decorrente de amiloidose, sarcoidose e hemocromatose^{49,50}. Pode,

portanto, se desenvolver a partir de uma causa primária, como a fibrose endomiocárdica, ou secundária, que nesse caso inclui⁴⁹:

- Condições sistêmicas que causam infiltração do miocárdio – como, por exemplo, amiloidose, sarcoidose e efeitos de radiação;
- Condições que causam carga anormal dentro das células miocárdicas – a exemplo de hemocromatose (sobrecarga de ferro), distúrbios de armazenamento de glicogênio ou doença de Fabry (causada pelo acúmulo do glicolípido Gb3);
- Outros tipos de cardiomiopatia causando um tipo restritivo de fisiopatologia.

A CMR pode estar associada a sintomas e sinais de insuficiência cardíaca congestiva, como edema periférico, aumento da pressão venosa jugular e ritmo de galope, além de apresentar características de uma doença sistêmica subjacente⁴⁹.

3.4.1 Manifestação clínica

A apresentação clínica depende da patologia associada à CMR secundária. Porém, em todos os casos – especialmente no padrão idiopático –, o comprometimento diastólico pode comprometer o ventrículo esquerdo e direito. Os sintomas da CMR são similares à congestão sistêmica e pulmonar, sendo a dispneia e o edema pulmonar os mais comuns. Palpitações, fadiga, ortopneia e dor torácica também podem se manifestar. Durante o exame clínico, distensão venosa predominantemente jugular, sopro sistólico, terceira bulha, estertores pulmonares e edema periférico podem ser identificados. Hepatoesplenomegalia, ascite e anasarca são mais raras, presentes somente em estágios avançados da doença⁵¹.

Estudos identificaram que a disfunção autonômica cardíaca e periférica de pacientes com CMR está relacionada à redução da sensibilidade do barorreflexo, causando deterioração clínica e arritmias^{51,52}. Clinicamente, a CMR não difere da pericardite constrictiva. Enquanto histórico de cirurgia cardíaca, trauma, tuberculose e malignidade são mais sugestivos de pericardite constrictiva, altos níveis plasmáticos de BNP podem indicar CMR⁵³. Na radiografia de tórax, a presença de calcificações pericárdicas e/ou baixas voltagens de QRS no ECG são correspondentes à pericardite constrictiva. Para facilitar essa distinção, é importante avaliar a mecânica ventricular esquerda derivada do rastreamento tecidual na ecocardiografia e na ressonância magnética cardíaca⁵⁴.

3.4.2 Diagnóstico

3.4.2.1 Eletrocardiograma

Cerca de 99% dos pacientes com CMR apresentam anormalidades no ECG, sendo a fibrilação atrial mais comum nas arritmias, até pelo aumento atrial. Um dos achados comuns nesse exame é o segmento ST elevado, com

ondas T de pico tardio bifásico ou entalhadas. A depressão ST significativa com inversão T mimetizando isquemia subendocárdica é observada em alguns casos e, aparentemente, está relacionada a um risco maior de morte súbita cardíaca. Além disso, batimentos ventriculares e atriais prematuros podem ser registrados^{55,56}.

3.4.2.1 Radiografia de tórax

A cardiomegalia é seu achado mais comum, devido ao aumento atrial bilateral. Congestão venosa pulmonar, edema intersticial e derrame pleural também podem ser identificados⁵⁵.

3.4.2.2 Ecocardiografia

Normalmente, mostra ausência de hipertrofia ou dilatação ventricular, fração de ejeção sistólica do ventrículo esquerdo preservada, dilatação atrial bilateral e disfunção diastólica. Alguns achados contribuem na diferenciação entre uma forma idiopática aparente de CMR de outras secundárias, incluindo doença cardíaca sarcoide, síndrome hipereosinofílica, cardiomiopatia diabética, esclerodermia, fibrose endomiocárdica, radiação, doença cardíaca carcinóide e cânceres metastáticos. Também fornecem dados adicionais para distinguir CMR de pericardite constritiva^{57,58}.

3.4.2.3 Ressonância magnética cardíaca

Fornecer informações adicionais em comparação à ecocardiografia, sendo importante para identificar padrões específicos e característicos de doenças que causam CMR. O realce tardio subendocárdico difuso, por exemplo, tem especificidade de quase 95% no diagnóstico de amiloidose cardíaca. Por outro lado, o realce tardio subendocárdico difuso na CMR foi considerado um fator prognóstico valioso em pacientes com sarcoidose cardíaca ou amiloidose cardíaca. A ressonância magnética cardíaca também é capaz de diferenciar CMR da pericardite constritiva⁵⁹.

3.4.2.4 Biópsia endomiocárdica

Indicada, principalmente, quando os resultados dos demais testes são inconclusivos. Pode detectar, por exemplo, a presença de deposição de amiloide ou ferro para confirmar ou excluir alguns tipos secundários de CRM. Devido ao padrão irregular da doença, pode ser útil realizar o realce tardio subendocárdico difuso para orientar o exame e reduzir a probabilidade de falso negativo⁵⁵.

3.4.3 Tratamento

CMRs secundárias podem ter manejo diferente, pois, muitas vezes, dependem da origem particular da doença subjacente. Para a forma idiopática, o manejo visa limitar os sintomas da insuficiência cardíaca. Para estimular o enchimento ventricular e diminuir a disfunção diastólica, reduzindo

a frequência cardíaca, são indicados os bloqueadores dos canais de cálcio não diidropiridínicos ou os betabloqueadores, que têm apresentado um efeito positivo no relaxamento ventricular⁶⁰.

As arritmias também devem ser tratadas. Caso o ritmo sinusal não se restabeleça, um anticoagulante oral deve ser administrado. Desfibriladores implantáveis – quando há risco de morte súbita cardíaca – são considerados mesmo que os critérios de seleção sejam complexos. O transplante cardíaco é o único tratamento definitivo para a CMR, indicado para casos em que as opções de tratamento da insuficiência cardíaca deixam de existir^{60,61}.

Diuréticos de alça são administrados para aliviar a congestão venosa na circulação pulmonar e sistêmica, porém altas doses devem ser evitadas, pois uma queda excessiva da pré-carga é capaz de reduzir o débito cardíaco a ponto de causar hipotensão. A digoxina deve ser usada com cautela devido ao seu efeito arritmogênico⁶⁰.

3.5 Cardiomiopatia arritmogênica

Genética, a CMA foi identificada pela primeira vez em 1700, em uma família que apresentava uma dilatação específica do ventrículo direito. Desde então, vários casos de pacientes acometidos foram relatados, caracterizando a doença com a substituição do músculo ventricular por um tecido fibrogorduroso. A princípio, a CMA era conhecida como cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito. O termo foi alterado após estudos verificarem de que o ventrículo esquerdo de 75% dos pacientes também poderia ser afetado. A doença é uma causa significativa de morte súbita cardíaca, devido instabilidade elétrica e, consequente, taquicardia ventricular ou fibrilação ventricular^{21,62}.

3.5.1 Manifestação clínica

Os sintomas da CMA incluem: palpitações ou síncope; sinais de insuficiência ventricular (como ascite, congestão hepática, aumento da pressão venosa jugular e edema acentuado; arritmias com risco de morte⁶².

3.5.2 Diagnóstico

Em 1994, a International Task Force Consensus Statement recomendou critérios para o diagnóstico de CMA do ventrículo direito, que foram alterados em 2010. As recomendações incluem testes diagnósticos, histológico/biópsia e avaliações anamnéticas⁶³.

3.5.2.1 Ecocardiografia

Alterações globais ou segmentares na cinética e estruturais do ventrículo também podem ser avaliadas na ressonância magnética ou no cateterismo do ventrículo direito⁶³.

3.5.2.2 Eletrocardiograma

São característicos da CMA, a presença de ondas T invertidas nas derivações anteriores, com prevalência que varia de 19% a 94%, de onda Epsilon, de bloqueio de ramo direito, de QRS fragmentado e de arritmias ventriculares⁶³.

3.5.2.3 Biópsia

Células miocárdicas residuais com substituição fibrosa inferiores a 60% identificadas em mais de uma amostra retirada da parede livre do ventrículo direito caracterizam a CMA⁶³.

3.5.2.4 Histórico familiar

Ablação confirmada na cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito ou morte prematura em um membro da família de primeiro grau são condições indicativas de CMA⁶⁴.

3.5.2.5 Tratamento

O objetivo no tratamento da CMA é prevenir a morte súbita cardíaca. Para isso, é necessário, a princípio, promover uma mudança no estilo de vida. Foi observado que os exercícios físicos aumentam o risco de desenvolver arritmias ventriculares, fazendo com que pacientes com CMA sejam proibidos de praticar atividades esportivas competitivas ou de resistência^{63,65}. O uso de betabloqueadores é indicado para reduzir a atividade adrenérgica e, conseqüentemente, o risco de arritmias. Pacientes com fenótipo positivo – principalmente com batimentos ventriculares prematuros ou com taquicardia ventricular não sustentada – devem ser administrados com amiodarona e sotalol, além de betabloqueadores. Para indivíduos com taquicardia ventricular monomórfica, a ablação por cateter é recomendada⁶⁶. O implante de cardioversores desfibriladores implantáveis, por sua vez, é recomendado nos seguintes casos⁶⁵:

Categoria de alto risco, com taxa de evento estimada >10% ao ano – inclui pacientes com histórico de parada cardíaca ou taquicardia ventricular sustentada ou pacientes com disfunção grave do ventrículo direito, ventrículo esquerdo ou ambos. A indicação de implante de cardioversores desfibriladores implantáveis nesses pacientes é uma recomendação classe I.

Categoria de risco intermediário, com taxa de eventos estimada de 1 a 10% ao ano – inclui pacientes com ≥ 1 fator de risco e sem eventos arrítmicos malignos anteriores. As indicações para terapia com cardioversores desfibriladores implantáveis para prevenção primária de morte súbita cardíaca são:

- Na presença de fatores de risco importantes, como síncope, taquicardia ventricular não sustentada ou disfunção ventricular

moderada, o cardioversor desfibrilador implantável pode ser recomendado (classe IIa).

- Em pacientes selecionados com fator de risco $\geq 1\%$, onde o risco arritmico não é suficientemente alto ou definido, a terapia com cardioversor desfibrilador implantável também pode ser considerada (classe IIb).
- O implante profilático de cardioversor desfibrilador implantável não é recomendado (classe III) em pacientes assintomáticos sem fatores de risco e em portadores de genes saudáveis (categoria de baixo risco), taxa de eventos $< 10\%$ ao ano.

3.6 Outros tipos de cardiomiopatias

3.6.1 Cardiomiopatia periparto

Condição rara, com risco de morte próximo ao último mês de gravidez e até seis meses pós-parto. Apresenta características clínicas semelhantes à CMD, como dilatação ventricular e disfunção sistólica. Para diagnóstico correto, é necessário avaliar e descartar a possibilidade de ocorrência das cardiomiopatias anteriores, pois essa condição apresenta muitas características das demais causas de insuficiência cardíaca sistólica. A cardiomiopatia periparto se desenvolve na ausência de insuficiência cardíaca pré-existente ou qualquer outra causa identificável. A patologia subjacente é mal compreendida, sendo o estresse oxidativo causado por prolactina uma das hipóteses relacionadas⁶⁷.

3.6.2 Cardiomiopatia induzida por estresse

Também conhecida como cardiomiopatia de takotsubo, costuma ser precedida por intenso estresse emocional ou físico, com provável liberação de catecolaminas, incluindo adrenalina e noradrenalina. A deficiência de estrogênio em mulheres na pós-menopausa também foi implicada. A condição mostra aspectos característicos na ecocardiografia, incluindo um segmento ventricular esquerdo hiperdinâmico e forma anormal na sístole, semelhante a uma armadilha de polvo (chamada takotsubo, em japonês). Assim, o ápice do coração pode inchar, mas não é estritamente considerado uma CMD, pois apresenta diferentes características clínicas. O eletrocardiograma pode mostrar disfunção contrátil do ventrículo esquerdo e elevação do segmento ST associada. Muitos pacientes precisarão de um angiograma para avaliar a vasculatura coronária e descartar infarto do miocárdio. Nessa condição, as alterações funcionais e estruturais do miocárdio são reversíveis, podendo ser solucionadas após dias ou semanas com o uso de diuréticos e nitratos, que visam reduzir as complicações com risco de morte⁶⁸.

3.6.3 Miocárdio não compactado de ventrículo esquerdo

Trata-se de uma cardiomiopatia congênita rara, que afeta o ápice do coração. É definida por uma parede miocárdica alterada com trabéculas proeminentes (colunas musculares irregulares que se projetam da superfície interna do coração) e recessos intratrabeculares profundos, resultando em um miocárdio espessado com 2 camadas – uma camada não compactada e uma camada fina compactada). Há continuidade entre a cavidade ventricular esquerda e os recessos intratrabeculares profundos, que se enchem de sangue da cavidade ventricular sem manter comunicação com o sistema arterial coronariano epicárdico. Suas complicações incluem insuficiência cardíaca, arritmias e eventos embólicos⁶⁹.

3.6.4 *Cardiomiopatia histiocitoide*

Também rara, se manifesta entre o nascimento e os 4 anos de idade, sendo mais comum em mulheres. Está associada a arritmias e morte súbita cardíaca, além de defeitos cardíacos congênitos. Pode ocorrer juntamente com características extracardíacas, incluindo anormalidades do sistema nervoso e dos olhos. Acredita-se que a condição seja causada por um defeito de desenvolvimento das células de Purkinje (parte do sistema de condução do coração), mas achados sobre números excessivos de mitocôndrias de forma anormal no tecido cardíaco sugerem que a disfunção mitocondrial pode desempenhar um papel na sua manifestação⁷⁰.

Referências

1. Braunwald E. Cardiomyopathies: an overview. *Circ Res.* 2017;121:711–721.
2. McKenna WJ, Maron BJ, Thiene G. Classification, epidemiology, and global burden of cardiomyopathies. *Circ Res.* 2017;121:722–730.
3. Rose NR, Cihakova D. Cardiomyopathies. *Autoimmunity.* 2004;37:347–350.
4. Schultheiss HP, Kuehl U, Cooper LT. The Management of Myocarditis. *Eur Heart J.* 2011;32: 2616–2665.
5. Sagar S, Liu PP, Cooper LT. Myocarditis. *Lancet.* 2013;379:738–747.
6. Calabrese F, Thiene G. Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: microbiological and molecular biological aspects. *Cardiovasc Res.* 2003;60:11-25.
7. Pollack A, Kontorovich AR, Fuster V, Dec GW. Viral myocarditis--diagnosis, treatment options, and current controversies. *Nat Rev Cardiol.* 2015;12:670-680.

8. Arbustini E, Narula N, Tavazzi L, Serio A, Grasso M Favalli V, et al. The MOGE(S) classification of cardiomyopathy for clinicians. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64:304–318.
9. Richardson P, McKenna W, Bristow M, Maisch B, Mautner B, O'Connell J, et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Circulation.* 1996;93:841–842.
10. Maron BJ., Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, et al; American Heart Association. Quality of care and outcomes research and functional genomics and translational biology interdisciplinary working groups. *Circulation.* 2006;113:1807–1816.
11. McKenna WJ, Maron BJ, Thiene G. Classification, epidemiology, and Global Burden of Cardiomyopathies. *Circ Res.* 2017;121:722–730.
12. Teare D. Asymmetrical hypertrophy of the heart in young adults. *Br Heart J.* 1958;20:1–8.
13. Brockenbrough EC, Braunwald E, Morrow AG. A hemodynamic technic for the detection of hypertrophic subaortic stenosis. *Circulation.* 1961;23:189–194.
14. Maron BJ. Clinical course and management of hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2018;379:655–668.
15. Tariq M, Ware SM. Importance of genetic evaluation and testing in pediatric cardiomyopathy. *World J Cardiol.* 2014;6:1156–1165.
16. Vakrou S, Abraham MR. Hypertrophic cardiomyopathy: A heart in need of an energy bar? *Front Physiol.* 2014;5:309.
17. Ashrafian H, Redwood C, Blair E, Watkins H. Hypertrophic cardiomyopathy: a paradigm for myocardial energy depletion. *Trends Genet.* 2003;19:263–268.
18. Elliott P, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *European Heart Journal.* 2008;29(2):270–276.
19. Weintraub RG, et al. Dilated cardiomyopathy. *Lancet.* 2017;390(10092):400–414.
20. Maron BJ, et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association scientific statement from

the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee: Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2006;113(14):1807–1816.

21. Sisakian H. Cardiomyopathies: evolution of pathogenesis concepts and potential for new therapies. *World Journal of Cardiology*. 2014;6(6):478–494.

22. Laonigro I, et al. Alcohol abuse and heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2009;11(5):453–462.

23. Dec GW, Fuster V. Idiopathic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 1994;331:1564–1575.

24. Japp AG, Gulati A, Cook SA, Cowie MR, Prasad SK. The diagnosis and evaluation of dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:2996–3010.

25. Merlo M, Cannatà A, Gobbo M, Stolfo D, Elliott PM, Sinagra G. Evolving concepts in dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2018;20:228–239.

26. Lakdawala NK, Winterfield JR, Funke BH. Dilated cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2013;6:228–237.

27. Rapezzi C, Arbustini E, Caforio ALP, Charron P, Blanes JG, Heliö T, et al. Diagnostic work-up in cardiomyopathies: Bridging the gap between clinical phenotypes and final diagnosis. A position statement from the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2013;34:1448–1458.

28. Friedrich MG, Marcotte F. Cardiac magnetic resonance assessment of myocarditis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6:833–839.

29. Beckermann TM, McLeod K, Murday V, Potet F, George AL. Novel SCN5A mutation in amiodarone-responsive multifocal ventricular ectopy-associated cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2014;11:1446–1453.

30. Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE, Greene HL, Hallstrom AP, Hsia H, et al. Dual Chamber and VVI implantable defibrillator trial investigators. Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator: The Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) Trial. *JAMA*. 2002;288:3115–3123.

31. Yeoh T, Hayward C, Benson V, Sheu A, Richmond Z, Feneley MP, et al. A randomised, placebo-controlled trial of carvedilol in early familial dilated cardiomyopathy. *Heart Lung Circ*. 2011;20: 566–573.

32. Raman SV, Hor KN, Mazur W, Halnon NJ, Kissel JT, He X, et al. Eplerenone for early cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2015;14:153–161.
33. Marian AJ, Braunwald E. Hypertrophic cardiomyopathy: genetics, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and therapy. *Circulation Research.* 2017; 121(7):749–770.
34. Houston BA, Stevens GR. Hypertrophic cardiomyopathy: a review. *Clinical Medical Insights – Cardiology.* 2015;8(1):53–65.
35. Elliott PM, et al. 2014 ESC guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal.* 2014;35(39):2733–2779.
36. Maron BJ. Clinical course and management of hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2018;379:655.
37. Veselka J, Anavekar NS, Charron P. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Lancet.* 2017; 389:1253–1267.
38. Weissler-Snir A, Chan RH, Adler A, Care M, Chauhan V, Gollob MH, et al. Usefulness of 14-day Holter for detection of non-sustained ventricular tachycardia in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2016;118:1258–1263.
39. Hiemstra YL, Debonnaire P. Development of and progression of overt heart failure in non-obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2018;122:656.
40. Gimeno JR, Tome-Esteban M, Lofiego C, Hurtado J, Pantazis A, Mist B, et al. Exercise-induced ventricular arrhythmias and risk of sudden cardiac death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 2009;30:2599–2605.
41. Spirito P, Binaco I, Nishimura RA, Tajik AJ, Gersh BJ, Ommen SR. Role of preoperative cardiovascular magnetic resonance in planning ventricular septal myectomy in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Am J. Cardiol.* 2019;123:1517.
42. Maron MS, Maron BJ. Clinical impact of contemporary cardiovascular magnetic resonance imaging in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 2015;132:292–298.

43. Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, Dearani JA, Fifer MA, Link MS, et al. ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines. *Circulation*. 2011;124:e783–e831.
44. Wu X, Simpson J, Hong JH, Kim KH, Thavarajah NK, Backx PH, et al. MEK-ERK pathway modulation ameliorates disease phenotypes in a mouse model of Noonan syndrome associated with the Raf1(L613V) mutation. *J Clin Investig*. 2011;121:1009–1025.
45. Arad M, Maron BJ, Gorham JM, Johnson WH, Saul JP, Perez-Atayde AR, et al. Glycogen storage diseases presenting as hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2005;352:362.
46. Geske JB, Sorajja P, Nishimura RA, Ommen SR. Evaluation of left ventricular filling pressures by Doppler echocardiography in patients with hypertrophic cardiomyopathy: Correlation with direct left atrial pressure measurement at cardiac catheterization. *Circulation*. 2007;116:2702–2708.
47. MacIntyre C, Lakdawala NK. Management of atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2016;133:1901–1905.
48. Olivotto I, Oreziak A, Barriales-Villa R, Abraham TP, Masri A, Garcia-Pavia P, et al. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial.; EXPLORER-HCM study investigators. *Lancet*. 2020;396:759–769.
49. Muchtar E, et al. Restrictive cardiomyopathy: genetics, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and therapy. *Circulation Research*. 2017;121(7):819–837.
50. Chelo D, et al. Endomyocardial fibrosis in Sub Saharan Africa: the geographical origin, socioeconomic status, and dietary habits of cases reported in Yaounde, Cameroon. *Annals of Pediatric Cardiology*. 2015;8(3):202–209.
51. Sayegh ALC, dos Santos MR, Sarmiento AO, de Souza FR, Salemi VMC, Hotta VT, et al. Cardiac and peripheral autonomic control in restrictive cardiomyopathy. *ESC Heart Fail*. 2017;4:341.
52. Leya FS, Arab D, Joyal D, Shioura KM, Lewis BE, Steen LH, Cho L. The efficacy of brain natriuretic peptide levels in differentiating constrictive

pericarditis from restrictive cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:1900–1902.

53. Amaki M, Savino J, Ain DL, Sanz J, Pedrizzetti G, Kulkarni H, et al. Diagnostic concordance of echocardiography and cardiac magnetic resonance-based tissue tracking for differentiating constrictive pericarditis from restrictive cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2014;7:819–827.

54. Selvaganesh M, Arul AS, Balasubramanian S, Ganesan N, Mohammed SN, Sivakumar GS, et al. An unusual ECG pattern in restrictive cardiomyopathy. *Indian Heart J*. 2015;67:362–367.

55. Lewis AB. Clinical profile and outcome of restrictive cardiomyopathy in children. *Am Heart J*. 1992;123:1589–1593.

56. Habib G, Bucciarelli-Ducci C, Caforio ALP, Cardim N, Charron P, Cosyns B, et al. Multimodality imaging in restrictive cardiomyopathies: An EACVI expert consensus document in collaboration with the “Working Group on myocardial and pericardial diseases” of the European Society of Cardiology Endorsed by The Indian Academy of Echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017;18:1090–1121.

57. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: An update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17:1321–1360.

58. Patel AR, Kramer CM. Role of cardiac magnetic resonance in the diagnosis and prognosis of nonischemic cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10:1180–1193.

59. Karamitsos TD, Francis JM, Selvanayagam JB, Neubauer S. The role of cardiovascular magnetic resonance imaging in heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:1407–1424.

60. Zangwill S, Hamilton R. Restrictive cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2009;32:S41–S43.

61. Denfield SW, Webber SA. Restrictive cardiomyopathy in childhood. *Heart Fail Clin*. 2010;6:445–452.

62. Corrado D, et al. Arrhythmogenic cardiomyopathy. *Circulation Research*. 2017;121(7):784–802.

63. Corrad D, Wichter T, Link MS, Hauer RNW, Marchlinski FE, Anastasakis A, et al. Treatment of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: An International Task Force Consensus Statement. *Circulation*. 2015;132:441–453.
64. Cruz FM, Sanz-Rosa D, Roche-Molina M, García-Prieto J, García-Ruiz JM, Pizarro G, et al. Exercise triggers ARVC phenotype in mice expressing a disease-causing mutated version of human plakophilin-2. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:1438–1450.
65. Marcus GM, Glidden D, Polonsky B, Zareba W, Smith LM, Cannom DS, et al; Multidisciplinary Multidisciplinary Study of Right Ventricular Dysplasia Investigators. Efficacy of antiarrhythmic drugs in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: A report from the North American ARVC Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:609–615.
66. Asimaki A, Kapoor S, Plovie E, Arndt AK, Adams E, Liu Z, et al. Identification of a new modulator of the intercalated disc in a zebrafish model of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Sci Transl Med*. 2014;6:240ra74.
67. Honigberg MC, Givertz MM. Peripartum cardiomyopathy. *British Medical Journal*. 2019; 364:k5287.
68. Kato K, et al. Takotsubo syndrome: etiology, presentation and treatment. *Heart*. 2017;103(18):1461–1469.
69. Nunez-Gil IJ, Feltes-Guzmán G. Left ventricular noncompaction. *E-Journal of Cardiology Practice*. 2012;10:31.
70. Shehata BM, et al. Exome sequencing of patients with histiocytoid cardiomyopathy reveals a de novo NDUFB11 mutation that plays a role in the pathogenesis of histiocytoid cardiomyopathy. *Am J Med Genet*. 2015;167(9):2114–2121.

Andrezza de Oliveira Mendes
Brenner Humberto Costa Fernandes
José Joelson Alves de Lima Júnior
Paulo Roberto Ramos Alves

Resumo Responsável por separar o coração das demais estruturas mediastinais, o pericárdio é uma cobertura fina que fornece suporte estrutural e tem um impacto hemodinâmico substancial no músculo cardíaco. Apesar de a função cardíaca normal se manter mesmo com sua ausência, o pericárdio doente pode ser uma condição difícil de manejar, representando, em alguns casos, com risco de morte. A etiologia da doença pericárdica é, muitas vezes, complexa ou permanece idiopática. Porém, microrganismos, (incluindo vírus e bactérias), doenças sistêmicas, insuficiência renal, cirurgia cardíaca e infarto do miocárdio prévios, trauma, dissecação da aorta radiação e, raramente, medicamentos têm sido associados às doenças pericárdicas. Os estágios das doenças pericárdicas podem ser determinados pela inflamação das camadas que envolvem o coração, o que pode levar a acúmulos anormais de líquido dentro do espaço pericárdico. Os sinais e sintomas das doenças pericárdicas, portanto, variam de acordo com a taxa de acúmulo de derrames em desenvolvimento e do prejuízo do enchimento cardíaco pela constrição pericárdica. O amplo espectro de achados, muitas vezes, torna o diagnóstico e o tratamento desses distúrbios bastante desafiadores na prática clínica. Podendo se apresentar clinicamente como pericardite aguda, derrame pericárdico, tamponamento cardíaco e pericardite constrictiva, a doença pericárdica exige um diagnóstico baseado em um histórico detalhado e a realização de exames físicos juntamente com imagens eletrocardiográficas e multimodais técnicas, que vão desde a ecocardiografia até a ressonância magnética cardíaca, permitindo a escolha do tratamento mais eficaz.

Palavras-chave: Pericárdio. Pericardite. Derrame pericárdico. Tamponamento cardíaco. Inflamação.

1. Introdução

O pericárdio é uma cobertura fina que separa o coração das demais estruturas mediastinais. Fornece suporte estrutural, além de ter um impacto hemodinâmico substancial no coração, sendo formado por um tecido fibroso colágeno denso coberto por uma camada de células mesoteliais. O pericárdio seroso, nesse caso, é uma cobertura fechada, encontrada dentro do

pericárdio fibroso, composto por 2 camadas de membrana – uma camada interna (visceral), que adere ao coração e forma a cobertura externa conhecida como epicárdio, e uma camada externa (parietal), que reveste a superfície interna do pericárdio fibroso. O pericárdio visceral (epicárdio) é a superfície do próprio coração e consiste em uma camada fina de tecido fibroso coberto por células mesoteliais¹.

A camada serosa do pericárdio parietal é contínua, com a camada serosa do pericárdio visceral situada nos locais de fixação dos grandes vasos ou próximo a eles, resultando em dois tubos complexos – a aorta e o tronco pulmonar se concentram em um e as veias cava superior, inferior e as veias pulmonares no outro. Normalmente, o espaço entre o pericárdio visceral e parietal contém 15 a 35 ml de líquido seroso, distribuído nos sulcos atrioventriculares e interventriculares. O fluido pericárdico é produzido pelas células mesoteliais que revestem o pericárdio seroso e drena para os linfáticos circundantes. O objetivo do fluido é reduzir o atrito entre as duas camadas do pericárdio^{1,2}.

Nas reflexões entre os grandes vasos localizados na base do coração, a cavidade pericárdica forma 2 seios pericárdicos principais – o transverso e o oblíquo –, que se comunicam com diferentes recessos. O pericárdio normal é relativamente inelástico e não complacente, uma característica que resulta em aumentos abruptos da pressão intrapericárdica, com aumentos agudos de volume, também capaz de limitar a dilatação cardíaca e contribuir para a dependência interventricular. Na fase crônica, o acúmulo de líquido dentro do espaço pericárdico pode ser significativo devido às características de complacência aprimoradas².

Vários distúrbios sistêmicos e cardíacos pode causar lesão do pericárdio, podendo resultar em inflamação e exsudação de líquido. A inflamação pode gerar manifestações clínicas de pericardite aguda, pericardite recorrente/recidiva, derrame/tamponamento pericárdico e pericardite constritiva. O manejo depende dos fatores causadores, da gravidade da resposta inflamatória do pericárdio e da patologia resultante^{3,4}. As doenças pericárdicas são importantes causas de morbidade e mortalidade em pacientes com doença cardiovascular. Além das pericardites comumente relacionadas, outras condições importantes que comprometem o pericárdio são as massas pericárdicas benignas e malignas, os cistos pericárdicos, os divertículos e a ausência congênita do pericárdio⁵.

Nesse caso, o diagnóstico clínico pode ser obtido por meio de um exame detalhado, muitas vezes complementado por ecocardiograma, radiografia de tórax e ecocardiografia, além de cateterismo potencialmente hemodinâmico, dependendo da natureza e gravidade dos sintomas. Embora essas ferramentas tenham um papel amplo e bem estabelecido no diagnóstico de doença pericárdica, modalidades mais recentes, como tomografia computadorizada cardíaca e ressonância magnética

cardiovascular, são métodos importantes para auxiliar na avaliação diagnóstica, que deve ser compreendida para a escolha do melhor método de tratamento^{5,6}.

2. Comprometimento do pericárdio

O pericárdio não é essencial para a sobrevivência e, de fato, pode estar ausente de forma congênita ou ser removido cirurgicamente como parte de uma estratégia de tratamento. Sua ausência congênita é uma anomalia rara, que pode envolver a ausência completa ou parcial. A maioria dos estudos de autópsia identificou ausência completa e defeitos parciais do lado esquerdo como mais comuns do que defeitos isolados do lado direito. A maioria dos casos é clinicamente silenciosa, mas há risco de estrangulamento cardíaco em um defeito parcial do lado esquerdo, que pode resultar em morte súbita cardíaca. Herniação do apêndice atrial esquerdo e do ápice do ventrículo esquerdo foram relatados com isquemia regional associada⁷.

Para pacientes sintomáticos ou com herniação evidente, a intervenção cirúrgica é necessária. O diagnóstico dessa anomalia pode ser sugerido por um impulso apical deslocado lateralmente e por achados característicos na ecocardiografia, incluindo dilatação do ventrículo direito, aumento da mobilidade do coração, orientação posterior do ápice, átrios alongados com ventrículos em forma de lágrima e regurgitação tricúspide, devido à obstrução anular^{7,8}.

A tomografia computadorizada e a ressonância magnética cardíaca fornecem uma avaliação mais abrangente, e cada modalidade pode identificar a ausência da camada pericárdica e outros achados corroborativos, como levorotação e interposição de tecido pulmonar em locais normalmente cobertos por pericárdio^{7,8}. Defeitos adquiridos no pericárdio também carregam o risco de potencial herniação cardíaca. Um relato de caso descreve parada cardíaca em um paciente no final de um procedimento de pneumonectomia esquerda. A toracotomia de emergência revelou herniação do coração para a cavidade torácica esquerda, e somente após a redução da herniação a circulação espontânea foi restaurada⁸. Para prevenir possíveis complicações, as doenças pericárdicas devem ser identificadas e tratadas devidamente, exigindo, para isso, um conhecimento prévio de suas diferentes formas de manifestações.

3. Pericardites

A pericardite corresponde à inflamação das camadas pericárdicas, sendo a forma mais comum de doença pericárdica. Pode estar associado a derrame pericárdico, capaz de resultar em enchimento cardíaco prejudicado (tamponamento). A doença pode ser uma forma isolada ou uma manifestação cardíaca de um distúrbio sistêmico, como, por exemplo, doenças autoimunes ou inflamatórias. A pericardite pode ser gerada por causas infecciosas e não

infecciosas, embora muitas vezes seja idiopática^{9,10}. Sua apresentação clínica pode diferir substancialmente no tempo de apresentação, sintomas e prognóstico, sendo categorizada como aguda, incessante, recorrente ou crônica. A pericardite aguda é complicada por recorrências em 20 a 30% dos casos, e até 50% dos pacientes com um episódio recorrente de pericardite apresentam mais recorrências¹¹.

3.1 Pericardite aguda

Faltam dados epidemiológicos exatos para pericardite aguda, diagnosticada em 0,2% das admissões hospitalares cardiovasculares e é responsável por 5% das admissões em pronto-socorro por dor torácica na América do Norte e na Europa Ocidental^{12,13}. Nos países desenvolvidos, considera-se que os vírus sejam os agentes etiológicos mais prevalentes, pois um episódio de pericardite aguda é frequentemente precedido por uma síndrome gastrointestinal ou semelhante à gripe. Uma incidência aumentada de pericardite aguda foi observada durante o inverno^{12,13}.

Em estudo, Maisch et al¹⁴ constataram mostraram que apenas 14% dos casos de pericardite aguda são de origem infecciosa, seja viral ou bacteriana, com *Mycobacterium tuberculosis*, *Borrelia burgdorferi*, *Parvovírus B19* e vírus *Epstein-Barr* entre os principais agentes. No estudo prospectivo de Gouriet et al¹⁵, nenhum diagnóstico etiológico foi fornecido em 55% dos casos, mas 1/5 dos casos de pericardite aguda foi classificado como síndrome pós-lesão cardíaca. Esta etiologia está aumentando progressivamente nos países desenvolvidos devido ao aumento do número de procedimentos cardíacos, como cirurgia cardíaca, inserção de marca-passo, ablação por radiofrequência, implante de válvula aórtica transcatereter e, raramente, intervenção coronária percutânea¹⁶⁻¹⁸.

Outras causas específicas são as doenças autoimunes, o hipotireoidismo (autoimune ou pós-cirúrgico) e câncer, decorrente de metástase de fonte primária (câncer de pulmão e mama e linfomas) ou radioterapia para câncer de tórax¹⁹⁻²¹. Nos países em desenvolvimento, a tuberculose é a causa mais frequente de pericardite aguda, sendo a incidência de pericardite tuberculosa crescente nas últimas décadas como resultado da epidemia do HIV^{22,23}. Apesar das inúmeras tentativas de identificar uma causa precisa, a maioria dos casos de pericardite aguda é referida como idiopática, com muitos casos considerados de origem viral não diagnosticada ou relacionados a uma resposta imune a um vírus ou outros patógenos¹⁰.

3.1.1 Diagnóstico

Com base nas diretrizes atuais da European Society of Cardiology (ESC)⁸, manifestar pelo menos 2 de 4 desses sintomas é o suficiente para identificar o diagnóstico de pericardite aguda:

- 1) dor torácica;
- 2) atrito pericárdico;
- 3) alterações no eletrocardiograma (ECG); e
- 4) derrame pericárdico novo ou agravado.

Marcadores inflamatórios elevados, incluindo PCR, velocidade de hemossedimentação e elevação da contagem de glóbulos brancos; e inflamação do pericárdio verificada em tomografia computadorizada ou ressonância magnética cardíaca são recursos capazes de auxiliar o diagnóstico e monitorar a atividade da doença⁸.

3.1.1.1 Dor no peito

Dor torácica aguda de início rápido é o sintoma principal da pericardite aguda. Embora ela possa ser incômoda ou latejante, em muitos casos, basta o paciente sentar e se inclinar para frente para obter melhora. Também tem relação com inspiração respiratória, tosse e, às vezes, soluços. A dor que irradia para a crista do trapézio também é comum²⁴.

3.1.1.2 Exame físico

Geralmente, pacientes com pericardite aguda se sentem desconfortáveis ou ansiosos, podendo apresentar taquicardia sinusal e febre baixa. Causado pelo atrito entre as camadas inflamadas do pericárdio, o atrito pericárdico pode ser ouvido na borda esternal esquerda, sendo necessário, para isso, que o paciente esteja inclinado para frente ou apoiado nos cotovelos e joelhos. Quando uma doença sistêmica está associada à pericardite, as manifestações não cardíacas dessas doenças podem ser identificadas durante a avaliação clínica, a exemplo de perda de peso, sudorese noturna, erupção cutânea, artrite, entre outras²⁴.

3.1.1.3 Eletrocardiograma

As alterações eletrocardiográficas são resultantes da inflamação do epicárdio e miocárdio adjacente, pois o pericárdio parietal é eletricamente silencioso. Alterações sequenciais são observadas em quase 60% dos pacientes. A depressão do segmento PR com elevação do segmento ST são bastante específicas para pericardite. No entanto, até 40% dos pacientes apresentam alterações atípicas e não diagnósticas. Mudanças no eletrocardiograma (ECG) podem ser difusas ou localizadas, sendo a depressão do PR, muitas vezes, o único sinal registrado²⁴.

3.1.1.4 Biomarcadores

Atualmente, nenhum biomarcador específico para pericardite está disponível. Pelo menos 30% dos pacientes apresentam algum grau de

elevação da troponina I ou T cardíaca, confirmando o envolvimento do miocárdio subepicárdico^{25,26}.

Pacientes com miopericardite – pericardite com miocardite associada – apresentam troponina I ou T elevada ou sinais de envolvimento miocárdico identificados na ressonância magnética cardíaca RMC, sem anormalidades focais ou difusas da função do ventrículo esquerdo. A perimiocardite, por sua vez, se refere à síndrome inflamatória do miocárdio com evidência do envolvimento do miocárdio associada a um surgimento ou piora da motilidade deprimida focal ou difusa da parede do ventrículo esquerdo⁸. Ao contrário da síndrome coronariana aguda, a elevação da troponina I ou T não é um marcador de prognóstico negativo na miopericardite/perimiocardite²⁶.

Marcadores de inflamação – como PCR, velocidade de hemossedimentação e elevação da contagem de glóbulos brancos – são elevados em até 80% dos casos, mas não são sensíveis ou específicos para pericardite aguda. A PCR de alta sensibilidade, por sua vez, identifica pacientes com maior risco de recorrência²⁷.

3.1.1.5 Exames de imagem

A ecocardiografia é o primeiro e, muitas vezes, o único exame de imagem necessário em pacientes com pericardite aguda. Embora normal em 40% dos casos, esse teste é essencial para identificar complicações, como tamponamento ou pericardite constrictiva, sendo útil para monitorar a evolução do derrame pericárdico e a resposta à terapia médica. Além disso, permite quantificar o derrame pericárdico, descrito com base no espaço livre entre as camadas pericárdicas no final da diástole: trivial (visto apenas na sístole), pequeno (<10 mm), moderado (10 a 20 mm), grande (21 a 25 mm) e muito grande (>25 mm)²⁸.

A dimensão do fluido pericárdico ajuda a identificar pacientes com pericardite aguda com maior risco de complicações. Além disso, a ecocardiografia fornece uma avaliação em tempo real ao realizar uma drenagem pericárdica no cenário de derrame pericárdico grave ou tamponamento cardíaco. Também pode auxiliar a determinar disfunção ventricular, fator que sugere a presença de miocardite²⁹. Pacientes com envolvimento miocárdico mostram menor strain longitudinal e circunferencial nas 3 camadas miocárdicas e nos níveis basal, medioventricular e apical. A torção do ventrículo esquerdo também é menor do que em indivíduos normais, devido à menor rotação apical³⁰.

Quando a ecocardiografia transtorácica é subótima, a ecocardiografia transesofágica pode ser considerada. As limitações do exame correspondem à detecção de derrames loculados ou presença de coágulo, além da dificuldade de caracterização e quantificação precisas da quantidade de líquido pericárdico. A ecocardiografia tridimensional pode, porém, auxiliar na identificação e caracterização de derrames loculados²⁹.

Adjuvante em pacientes com pericardite, a ressonância magnética cardíaca (RMC) é útil quando as imagens ecocardiográficas são ambíguas ou existe suspeita de envolvimento do miocárdio, fornecendo informações morfológicas e hemodinâmicas³¹. O realce tardio pelo gadolínio (RTG) oferece dados precisos sobre a presença e gravidade da inflamação pericárdica, com uma sensibilidade de quase 94%. O RTG está ausente ou é mínimo em condições fisiológicas, pois o pericárdio não é vascularizado, enquanto a pericardite aguda está associada à neovascularização. A medição de RTG pode ajudar a identificar indivíduos com alto risco de complicações, sendo os casos de múltiplas recorrências e maior RTG correspondentes a uma taxa de remissão clínica reduzida³².

A RMC pode ser indicada quando ocorre alguma dúvida ou em pacientes com múltiplas recidivas, reduzindo, com isso, a incidência de recorrências e a administração de medicamentos, principalmente de corticosteroides³³.

3.1.1.6 Diagnóstico diferencial

Durante a avaliação da dor torácica, outros diagnósticos além da pericardite devem ser descartados. Febre (>38°C), início subagudo, derrame pericárdico (>20 mm na ecocardiografia), tamponamento cardíaco e falta de resposta à terapia anti-inflamatória após 1 semana de tratamento estão associados a um pior prognóstico. Pacientes com essas características, assim como aqueles com risco aumentado de tamponamento e constrição, devem ser hospitalizados. Outros preditores menores de pior prognóstico são imunossupressão, trauma e anticoagulação oral^{19,27}.

3.1.2 Tratamento da pericardite aguda

3.1.2.1 Anti-inflamatórios não esteroides (AINEs)

São recomendados com base na experiência clínica, embora nenhum ensaio clínico randomizado tenha comprovado sua eficácia na pericardite aguda. Durante um episódio agudo, a dose recomendada de ibuprofeno oral é de 600 a 800 mg a cada 8 horas, podendo a indometacina oral (50 mg) a cada 8 h também ser utilizada³⁴. O cetorolaco, por sua vez, é uma alternativa para pacientes impossibilitados de tomar a medicação oral ou com dor intensa. Seu uso, porém, deve ser limitado a no máximo 5 dias³⁵.

Doses de 750 a 1.000 mg de aspirina, 3 vezes/dia, podem ser administradas em pacientes com doença arterial coronariana³⁶. Foi demonstrado que os AINEs aumentam 3,8 vezes o risco de úlceras gastrointestinais em comparação a pacientes não submetidos a esse tipo de tratamento. Outras toxicidades relacionadas aos AINEs incluem sangramento, hipertensão arterial e insuficiência renal³⁷.

3.1.2.2 Colchicina

Seu conhecido efeito anti-inflamatório bloqueia a polimerização da tubulina, com conseqüente comprometimento da montagem dos microtúbulos, inibindo a formação do inflamassoma e a liberação de citocinas nos glóbulos brancos, especialmente nos granulócitos³⁸. A dose ajustada ao peso é recomendada em pacientes com pericardite aguda, além de aspirina ou outro AINE. Embora os AINEs sejam gradualmente descontinuados quando a dor desaparece e a PCR normaliza, a continuidade do tratamento com ou sem redução do colchicina deve ser considerada para prevenir a persistência e recorrência dos sintomas. Com a resolução dos sintomas e normalização da PCR (<3,0 mg/l), a dose pode ser reduzida³⁹.

O benefício da colchicina está bem estabelecido tanto na pericardite aguda quanto na recorrente. O estudo COLchicine for acute PERicarditis (COPE), realizado com pacientes com um primeiro episódio de pericardite aguda, mostrou que a colchicina reduziu de forma significativa a persistência dos sintomas em 72 horas e a taxa de recorrência⁴⁰. O efeito adverso mais comum do medicamento é a intolerância gastrointestinal, levando à descontinuação em 5% a 8% dos pacientes, sendo a mielossupressão e anemia aplástica raras nas doses recomendadas (0,5 a 1,2 mg por dia)⁴¹. A toxicidade neuromuscular foi registrada em um risco aumentado com drogas que inibem a glicoproteína-P. Pacientes com mais de 70 anos e aqueles com peso <70 kg, por sua vez, devem receber uma dose personalizada³⁹.

3.1.2.3 Corticosteroides

Corticosteroides sistêmicos (prednisona) têm sido usados, principalmente, como tratamentos de segunda ou terceira linha. Em estudos retrospectivos, seu uso foi associado a um curso mais prolongado da doença e a um maior risco de recorrência. No estudo CORE⁴², o uso de corticosteroides foi um fator de risco independente para recorrências com um aumento de 4,3 vezes no risco. Em meta-análise, Lotrionte et al⁴³ confirmaram a associação do uso de corticosteroides com o risco de recorrência, observando que baixas doses de corticosteroides eram superiores a altas doses, indicando uma possível relação causa-efeito, possivelmente, devido a um déficit na infecção viral.

O tratamento com baixas doses de corticosteroide, baseadas no peso, foi relacionada menores índices de recorrência ou falha do tratamento, hospitalizações e efeitos adversos em comparação com altas doses. A redução rápida do tratamento com corticosteroides também é relevante para a redução nas taxas de recorrência⁴⁴. Sendo assim, os corticosteroides devem ser usados para casos com resposta incompleta, falha a outras terapias anti-inflamatórias ou indicações específicas, como, por exemplo, pericardite associada a inibidores de checkpoint imunológico e pericardite associada a doenças autoimunes⁸.

3.1.2.4 Bloqueadores de IL-1

O antagonista do receptor de IL-1 (anakinra) provou ser benéfico na pericardite recorrente no ensaio clínico randomizado conduzido por Brucato et al⁴⁵, enquanto Kougkas et al⁴⁶, em relato de caso de 3 pacientes, verificaram que um anticorpo monoclonal humano ligando seletivamente IL-1 β (canaquinumabe) foi eficaz em pacientes com pericardite decorrente da doença de Still. Porém, no relato de caso de Theodoropoulou et al⁴⁷, referente a um paciente pediátrico com pericardite recorrente dependente de corticosteroide, o canaquinumabe foi associado à falha do tratamento, enquanto a resolução dos sintomas ocorreu com o início de anakinra, que bloqueia a ação tanto da IL-1 α quanto da IL-1 β .

3.1.2.5 Terapia antimicrobiana

O tratamento da pericardite tuberculosa exige o uso de diversos medicamentos durante vários meses. A administração de rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol, por exemplo, é recomendada por ≤ 2 meses, seguida de isoniazida e rifampicina por 4 meses. O objetivo da terapia prolongada é erradicar a micobactéria e prevenir o desenvolvimento de pericardite constrictiva⁴⁸. Corticosteroides e pericardiectomia, por sua vez, devem ser considerados em pacientes selecionados. O tratamento antiviral específico é indicado em caso de pericardite associada a viremia documentada, particularmente em pacientes imunocomprometidos⁴⁹.

3.1.3 Envolvimento miocárdico

A hospitalização é recomendada em pacientes com envolvimento do miocárdio⁸. Em modelos animais de miocardite, os AINEs mostraram aumentar a mortalidade^{50,51}. Com isso, uma dose menor é sugerida pela ESC⁸, sendo a segurança dos AINEs mais recentemente confirmada⁵².

3.1.4 Prognóstico

O prognóstico da pericardite é determinado pela etiologia. As pericardites idiopáticas e virais têm um prognóstico benéfico, mas também podem estar associadas a um risco significativo de recorrência³, enquanto a pericardite purulenta e neoplásica geralmente apresenta um curso clínico diferente e taxas de mortalidade relatadas entre 20 e 30%^{53,54}. A pericardite com envolvimento miocárdico tem prognóstico mundial favorável, com normalização da função ventrículo esquerdo em quase 90% dos pacientes em 12 meses e sem aumento do risco de morte. A pericardite recorrente, por sua vez, é a complicação mais comum e problemática da pericardite aguda na prática clínica, juntamente com a pericardite constrictiva e o tamponamento²⁶.

3.2 Pericardite recorrente

Até 30% dos pacientes com pericardite aguda apresentam recorrência após um período inicial sem sintomas de 4 a 6 semanas, principalmente se não forem tratados com colchicina³. Considera-se que a etiologia da pericardite recorrente seja um fenômeno imunomediado, relacionado a um tratamento incompleto da doença e não a uma infecção viral recorrente⁵⁵. Esse fato é comprovado pelo tempo até o evento, pela evidência de anticorpos não específicos do órgão e pela boa resposta à corticoterapia⁵⁶. Os fatores associados a um risco aumentado de recorrência são sexo feminino, uso prévio de corticosteroides e recorrências anteriores frequentes^{40,42}.

3.2.1 Diagnóstico

Não há diferenças claras em relação à apresentação clínica entre pericardite aguda e recorrente. Porém, um intervalo sem sintomas de 4 a 6 semanas e evidências de nova inflamação pericárdica são necessários para o diagnóstico⁵⁶.

3.2.2 Tratamento

3.2.2.1 Colchicina

Dados de uma meta-análise de 5 ensaios clínicos controlados realizados com pacientes diagnosticados com pericardite recorrente mostraram uma redução significativa nas recorrências após o uso de colchicina⁵⁷.

3.2.2.2 Corticosteroides

Baixas doses de corticosteroides em são frequentemente usadas e relacionadas a um tratamento bem-sucedido, embora um número significativo de pacientes se torne dependente desse medicamento^{44,45,58}.

3.2.2.3 Bloqueadores de IL-1

O bloqueio da IL-1 com anakinra é benéfico para o tratamento da pericardite recorrente, conforme demonstrado por ensaios clínicos⁴⁵ e no estudo randomizado controlado Anakinra-Treatment of Recurrent Idiopathic Pericarditis (AIRTRIP), que avaliou pacientes com pericardite recorrente, resistentes à colchicina e dependentes de corticoterapia, que receberam anakinra por 60 dias, seguidos por randomização para anakinra 100 mg/dia ou placebo por mais 6 meses. Uma diferença estatística no benefício no grupo anakinra em comparação com o placebo foi encontrada sem qualquer aumento no risco de infecções graves⁵⁹.

As principais vantagens da anakinra são o rápido início de efeito e a capacidade de retirada rápida dos corticosteroides. As desvantagens incluem

longa duração da terapia e custos mais elevados. Um estudo de fase 2 de acompanhamento de 24 semanas com riloncept, uma proteína de fusão quimérica recombinante que atua como uma armadilha para IL-1 α e IL-1 β , em 16 pacientes com pericardite recorrente e terapia médica completa, mostrou uma diminuição na dor torácica e nos níveis de PCR após a primeira injeção⁶⁰.

3.2.2.4 Imunossupressores adicionais

Imunossupressores foram usados como agentes poupadores de corticosteroides. A azatioprina demonstrou eficácia no tratamento de longo prazo com altas doses de corticosteroides⁶¹, enquanto o metotrexato e o micofenolato de mofetil são eficazes e bem tolerados em pacientes com pericardite recorrente idiopática não responsiva a corticosteroides, dependentes de ou com efeitos adversos relacionados ao medicamento⁶².

3.2.2.5 Pericardiectomia

Deve ser a última opção nos casos refratários. Identificar o perfil do paciente, o momento ideal para o procedimento e as possíveis complicações ainda são considerados desafios, com dados clínicos obtidos apenas nos últimos anos^{63,65}. A pericardiectomia é recomendada para pacientes com qualidade de vida comprometida ou dor torácica refratária, apesar da duração da melhor terapia médica administrada⁶⁵. O risco de mortalidade permanece considerável, especialmente em pacientes idosos e naqueles com insuficiência cardíaca congestiva, diabetes, doença pulmonar obstrutiva crônica, insuficiência renal pré-operatória, irradiação torácica e cirurgia cardíaca prévia. Embora a dor geralmente melhore de forma significativa, a dor torácica residual após a cirurgia pode persistir^{63,65}.

3.3 Tamponamento cardíaco

É caracterizado pelo acúmulo de líquido pericárdico sob pressão. À medida que o derrame pericárdico aumenta, o movimento do pericárdio parietal diminui. O tamponamento ocorre quando todas as câmaras cardíacas são comprimidas em decorrência do aumento da pressão intrapericárdica, comprometendo o retorno venoso sistêmico ao átrio direito. O aumento da pressão intrapericárdica diminui a pressão transmural miocárdica e as câmaras cardíacas tornam-se menores, com redução da complacência diastólica das câmaras, do débito cardíaco e da pressão arterial⁶⁶.

Apesar do tamponamento, grande parte da queda inspiratória da pressão torácica é transmitida pelo pericárdio para o lado direito do coração, resultando em aumento do retorno venoso sistêmico, com inspiração e distensão do ventrículo direito. Uma vez que a pressão intrapericárdica é alta o suficiente, o pericárdio impede a expansão da parede livre do ventrículo direito. A expansão é limitada ao septo interventricular, resultando em abaulamento do ventrículo direito para o ventrículo esquerdo e,

consequentemente, em redução da complacência do ventrículo esquerdo e diminuição do enchimento do ventrículo esquerdo durante a inspiração^{66,67}.

As ocorrências de tamponamento podem ser agudas, subagudas, regionais ou caracterizadas por baixa pressão. O tamponamento agudo é súbito, com risco de morte se não for tratado de forma rápida. É frequentemente associado à hipotensão, dor torácica e dispneia. O tamponamento cardíaco deve ser considerado em pacientes em choque cardiogênico, especialmente se apresentarem aumento da pressão venosa jugular ou atividade elétrica sem pulso. Nas últimas décadas, os procedimentos cardíacos invasivos se tornaram uma das causas mais comuns de tamponamento agudo, pois requerem anticoagulação, intraprocedimento e acesso ao átrio esquerdo por meio de punção transeptal, elevando, com isso, o risco de derrame pericárdico e tamponamento⁶⁸.

3.3.1 Características clínicas e de imagem

O exame físico pode mostrar sinais de comprometimento hemodinâmico, conhecido como tríade de Beck, caracterizado por hipotensão, distensão da veia jugular e abafamento de bulhas cardíacas. A taquicardia é o sinal mais sensível, enquanto o pulso paradoxal é o mais específico. Um atrito pericárdico geralmente não é detectável, devido à presença de uma grande quantidade de líquido. Uma diminuição na amplitude dos complexos QRS no ECG pode ser observada, assim como alternâncias elétricas em complexos QRS, que podem se desenvolver para a flutuação do coração dentro do derrame pericárdico⁶⁹.

3.3.2 Prognóstico

Depende da etiologia e do grau de comprometimento hemodinâmico. Os derrames bacterianos, tuberculosos, relacionados ao câncer e às doenças do tecido conjuntivo têm pior prognóstico do que os derrames que complicam a pericardite idiopática. O tamponamento cardíaco é uma ameaça à vida, sendo necessário tratamento imediato⁶⁹.

3.3.3 Tratamento

O tratamento corresponde à drenagem do conteúdo pericárdico guiada por imagem. A drenagem cirúrgica é recomendada para pacientes com sangramento intrapericárdico, com hemopericárdio coagulado ou condições torácicas que tornem a drenagem da agulha difícil, ineficaz ou onde se espera a recorrência de um grande derrame e tamponamento. Nesse caso, muitas vezes é utilizada uma janela pericárdica, criando uma comunicação com o espaço pleural. A ventilação mecânica com pressão positiva nas vias aéreas deve ser evitada em pacientes com tamponamento^{70,71}.

3.4 Pericardite constritiva

É uma condição potencialmente curável em pacientes com insuficiência cardíaca e fração de ejeção normal. Porém, nem sempre é bem avaliada, sendo subdiagnosticada devido à dificuldade em diferenciá-la da cardiomiopatia restritiva ou de outras condições responsáveis por insuficiência cardíaca direita. Mesmo após ecocardiografia bidimensional doppler, tomografia computadorizada, RMC e cateterismo cardíaco convencional, o diagnóstico pode permanecer ambíguo. Por meio dos avanços em imagens não invasivas, o diagnóstico definitivo de pericardite constritiva, no entanto, tem se tornando mais fácil^{72,73}.

A pericardite constritiva pode ocorrer após qualquer processo de doença pericárdica. Nos países desenvolvidos, causas idiopáticas e cirurgia cardíaca são as 2 etiologias subjacentes mais predominantes, seguidas por pericardite e radioterapia mediastinal^{73,74}, enquanto nos países em desenvolvimento, assim como em pacientes imunossuprimidos, a tuberculose é uma das principais causas de pericardite constritiva. Suas causas diversas incluem doença do tecido conjuntivo, malignidade, trauma, medicamentos, asbestose, sarcoidose e pericardite urêmica⁷⁵.

Essa condição limita o enchimento diastólico e resultam e insuficiência cardíaca diastólica, com função sistólica global relativamente preservada. O enchimento diastólico é restringido por um pericárdio inelástico, após uma expansão inicial do miocárdio. O limite superior do volume ventricular é restringido por um pericárdio inflamado, cicatrizado ou calcificado^{75,76}.

3.4.1 Diagnóstico

Geralmente é feito por ecocardiografia doppler em pacientes com histórico e achados físicos sugestivos de pericardite constritiva. Os sintomas clínicos não são específicos e incluem fadiga, intolerância ao exercício, dispneia, anorexia e perda de peso. O exame físico pode mostrar sinais de insuficiência cardíaca direita⁷³.

3.4.1.1 Biomarcadores e testes de imagem

Altos níveis de PCR e velocidade de hemossedimentação indicam uma resposta mais favorável ao tratamento anti-inflamatório. Os níveis do fragmento N-terminal do peptídeo natriurético tipo B (NT-proBNP) tendem a ser mais baixos em comparação com pacientes com outras causas de insuficiência cardíaca. Não é incomum encontrar uma associação entre pericardite constritiva e uma doença miocárdica subjacente, apresentando altos níveis de peptídeo natriurético tipo B (BNP)⁷⁷.

A radiografia de tórax mostra calcificação pericárdica em 25 a 30% dos casos e a ecocardiografia pode mostrar derrame concomitante em 30 a 40% dos pacientes. Além disso, é possível observar um ressalto septal

diastólico e o deslocamento septal respirofásico, devido à dependência interventricular^{78,79}.

A RMC tem um papel na avaliação de pacientes com suspeita de constrição quando a ecocardiografia é inconclusiva, como em pacientes com radioterapia prévia³¹. A presença de inflamação pericárdica ativa é o melhor preditor de reversibilidade da constrição com tratamento anti-inflamatório. A avaliação do RTG, portanto, pode ser útil na identificação de pacientes que podem responder melhor à terapia⁸⁰.

3.4.2 Tratamento

Quando há sinais laboratoriais ou de imagem de inflamação ativa, o tratamento anti-inflamatório é indicado. A redução da frequência cardíaca com bloqueadores dos receptores β -adrenérgicos, ou possivelmente ivabradina, pode melhorar os sintomas em pacientes com taquicardia em repouso⁸¹. Casos crônicos com sintomas persistentes, de classe funcional III ou IV da New York Heart Association, e refratários ao tratamento, podem ser submetidos à pericardiectomia, embora sobrecarregada por uma mortalidade operatória significativa⁸². A pericardite constrictiva de longa duração em pacientes com baixa fração de ejeção e insuficiência cardíaca, por sua vez, pode levar a resultados cirúrgicos adversos, sendo o tratamento sintomático recomendado para esses casos⁸.

3.4.3 Prognóstico

Preditores de sobrevida geral ruim são irradiação torácica prévia, disfunção renal crônica, pressão arterial pulmonar sistólica mais alta, função sistólica ventricular esquerda anormal, nível sérico de sódio mais baixo e idade avançada. Se não for tratada, o prognóstico da pericardite constrictiva sintomática é ruim⁷⁶.

3.5 Pericardite efusiva-constrictiva

É uma condição clínica única, que consiste em derrame pericárdico e pericardite constrictiva. O paciente apresenta derrame pericárdico e evidência de aumento da pressão de enchimento com tamponamento ou constrição cardíaca. A evacuação do líquido pericárdico pode resultar na resolução da fisiologia constrictiva devido à diminuição da pressão intrapericárdica. Porém, em alguns casos, a hemodinâmica constrictiva ainda pode persistir mesmo após a remoção do derrame pericárdico⁸³.

A pericardite efusiva-constrictiva pode ser tratada por pericardiocentese por cateter ou drenagem cirúrgica e pericardiectomia. No entanto, nos pacientes nos quais a pericardite constrictiva é decorrente de inflamação reversível do pericárdio, o derrame pericárdico pode desaparecer após o tratamento com medicamentos anti-inflamatórios, sendo essa condição conhecida como pericardite constrictiva transitória⁸⁴.

Esta fase constritiva transitória pode durar 2 a 3 meses, antes de se resolver gradualmente, espontaneamente ou com tratamento com agentes anti-inflamatórios. Quando a hemodinâmica e os achados típicos de constrição se desenvolvem em pacientes com pericardite aguda, o tratamento inicial deve ser com AINEs durante 2 a 3 semanas. Se não houver resposta, o tratamento com corticosteroides pode ser considerado em pacientes em que a infecção não é a etiologia subjacente da pericardite. Os corticosteroides podem ser administrados por 1 a 2 meses, com redução gradual durante 6 a 8 semanas^{83,84}.

3.6 Derrame pericárdico

A estabilidade hemodinâmica do coração e do pericárdio é mantida pelo líquido pericárdico de cerca de 10 a 50 ml. O fluido atua como um lubrificante entre as duas camadas do pericárdio, permitindo o movimento sem atrito das câmaras cardíacas e sem interromper a atividade e a posição das estruturas circundantes no mediastino. A drenagem interrompida do líquido pericárdico (transudato) ou produção excessiva (exsudato), devido a mecanismos inflamatórios ou não inflamatórios, leva ao acúmulo de líquido no saco pericárdico. O acúmulo de líquido > 50 ml é classificado como derrame pericárdico que se manifesta como condição hemodinâmica comprometida. Infecções causadas por vírus ou bactérias, lesões cardiovasculares, hipotireoidismo, insuficiência renal e outras comorbidades subjacentes ou condições idiopáticas contribuem para o acúmulo líquido no saco pericárdico^{85,86}.

3.6.1 Diagnóstico

Exames de imagem são utilizados na avaliação primária do derrame pericárdico, que deve se concentrar na análise do tamanho do derrame, sua progressão para tamponamento cardíaco, na presença de pericardite coexistente, na duração do derrame e em possíveis doenças subjacentes que podem ser a causa do derrame, como, por exemplo, câncer, tuberculose, doenças inflamatórias e distúrbios metabólicos⁸⁷. Como muitos pacientes apresentam dor torácica e dispneia, a radiografia de tórax geralmente é realizada em ambientes clínicos, porém, algumas vezes, não é capaz de reconhecer o derrame pericárdico⁸⁸.

Os ECG também auxiliam a estabelecer um diagnóstico diferencial de derrame pericárdico. Pequenos derrames são representados por alterações inespecíficas do segmento ST, enquanto grandes derrames ou tamponamento cardíaco são mostrados na alternância elétrica, uma indicação insensível, mas específica. Esse achado se refere a alterações batimento nos complexos QRS atribuíveis ao movimento do coração no líquido pericárdico. Além disso, depressões de PR ou elevações difusas de ST podem ser observadas em derrame pericárdico relacionado à pericardite⁸⁹.

Durante décadas, a ecocardiografia transtorácica se mantém como a modalidade diagnóstica de escolha para a avaliação do derrame pericárdico⁸, fornecendo uma análise detalhada do seu tamanho e sua localização do derrame, assim como a progressão para tamponamento cardíaco⁸⁹. O derrame pericárdico se apresenta como um líquido anecoico, localizado entre o pericárdio e o epicárdio. Derrames com coágulo ou exsudato, por sua vez, tem aspectos variados. Esses achados são diferenciados da gordura epicárdica, que se desloca com o miocárdio durante o ciclo cardíaco e é mais hiperecoica. Caso o derrame pericárdico seja observado somente durante a sístole, ele é classificado como fisiológico⁹⁰.

O tamanho do derrame pode observado na ecocardiografia, estimando as proporções cardíacas no final da diástole. Weitzman et al⁹¹ classificam os derrames por tamanho da seguinte forma:

Pequenos = <10 mm;

Moderados = 10–20 mm;

Grandes = 20–25 mm; e

Muito grandes = >25 mm.

A ecocardiografia também permite avaliar o tamponamento cardíaco, identificando condições em que as pressões intracardíacas são menores do que as intrapericárdicas. Consequentemente, colapso ou inversão da parede livre do átrio direito durante a sístole; colapso da parede livre do ventrículo direito na diástole; elevação do septo para dentro do ventrículo direito durante a expiração e ventrículo esquerdo durante a inspiração; maior fluxo pela válvula mitral durante a expiração e da válvula tricúspide durante a inspiração indicam a presença de tamponamento pericárdico⁸⁶.

O derrame pericárdico maligno é uma complicação grave de tumores malignos com incidência de 10 a 21% na autópsia. Por isso, pacientes oncológicos são aconselhados a realizar monitoramento ecocardiográfico contínuo antes, durante e após o término da terapia. Devido aos efeitos deletérios duradouros da radioterapia, a avaliação ecocardiográfica precisa ser contínua⁹².

Embora a ecocardiografia seja a modalidade de diagnóstico por imagem de escolha, a tomografia computadorizada pode ser realizada para fornecer detalhes mais precisos sobre a localização, extensão e quantidade do líquido pericárdico, ou quando o derrame é complexo ou apresenta coágulos. O exame permite identificar uma possível neoplasia torácica e gordura epicárdica, além de fazer uma clara distinção entre espessamento pericárdico e derrame pericárdico e definir com precisão áreas que são difíceis de discernir com a ecocardiografia. Suas vantagens também incluem a capacidade de diferenciar o derrame pericárdico de condições com

apresentações semelhantes, como derrames pleurais, atelectasia do lobo inferior e anormalidades do mediastino⁸⁵.

Assim como a tomografia computadorizada, a RMC identifica coágulos ou derrames loculados complexos. Possui a capacidade de classificar derrame pericárdico e massas associadas e oferece detalhes das relações anatômicas e hemodinâmicas do pericárdio enquanto avalia qualquer inflamação concomitante do pericárdio e miocárdio. Somente pacientes com limitações devem ser encaminhados para RMC, incluindo indivíduos com janelas acústicas, resultados ecocardiográficos indefinidos para doença constrictiva ou com inflamação pericárdica persistente⁹⁰.

A pericardiocentese não é essencial para o diagnóstico da causa subjacente do derrame pericárdico. O procedimento é indicado somente em casos de tamponamento ou derrame cardíaco com suspeita de etiologia bacteriana ou neoplásica⁸. As análises diagnósticas incluem investigação da química geral, citologia, biomarcadores (marcadores tumorais, adenosina deaminase e IFN-gama), reação em cadeia da polimerase para agentes infecciosos específicos e avaliação microbiológica (coloração de bacilos ácido-resistentes, culturas de micobactérias, culturas aeróbias e anaeróbicas)⁸⁷. Testes diagnósticos adicionais são necessários quando a etiologia subjacente não é evidente. Os procedimentos, nesse caso, correspondem a testes cutâneos para tuberculose, triagem para neoplasias, doenças autoimunes, doenças da tireoide, outros distúrbios metabólicos e análises laboratoriais para outras infecções. A pericardiocentese não é indispensável e não fornece um diagnóstico específico, exceto para etiologias bacterianas e metastáticas⁸⁵.

Em pacientes hemodinamicamente comprometidos, a ecocardiografia transtorácica à beira do leito é fundamental para fornecer informações sobre a progressão do derrame pericárdico para tamponamento cardíaco, reduzindo o risco de diagnóstico tardio e, com isso, as taxas de mortalidade e morbidade. Também permite verificar possíveis anormalidades cardíacas em situações de emergência, a exemplo de espessamento da parede ventricular esquerda, pequeno derrame pericárdico, disfunção das estruturas valvares e dilatações das câmaras cardíacas⁹⁴.

3.6.2 *Tratamento*

Estratégias invasivas e não invasivas são utilizadas para controlar o derrame pericárdico, considerado uma emergência cardíaca. O líquido acumulado no pericárdio pode ser retirado por meio da pericardiocentese, técnica em que uma agulha e um pequeno cateter são usados para drenar o excesso de líquido do saco pericárdico. A escolha dos procedimentos para a remoção desse excesso de líquido, no entanto, é determinada pela etiologia e tamanho do derrame. O derrame pericárdico idiopático agudo ou o derrame pericárdico seguido de pericardite viral, por exemplo, podem ser tratados por

meio de uma pericardiocentese simples, reduzindo a ocorrência de tamponamento⁹⁵.

Sob anestesia local, a pericardiocentese é realizada com fluoroscopia ou orientação ecocardiográfica. A técnica guiada por ecocardiografia é amplamente utilizada, devido ao rápido acesso à beira do leito e segurança. Em um estudo com 1.000 pacientes, essa abordagem se mostrou bem-sucedida em cerca de 97% dos casos⁹⁶. No derrame loculado, a pericardiocentese ecoguiada com fluoroscopia simultânea é auxiliada pelo fenômeno do halo, que demarca de forma precisa a sombra do coração, proporcionando uma abordagem mais segura⁹⁷. Taquicardia ventricular, lesão de vasos intercostais, laceração de câmara e pneumotórax, e mortalidade são alguns riscos desse procedimento, também associado a um alto índice de recorrência. Nesse caso, muitas vezes ele é usado somente para fins diagnósticos, com estágios posteriores da doença sendo tratados com outros métodos cirúrgicos de baixo risco, como janela pericárdica, drenagem por cateter pericárdico ou terapias esclerosantes⁹⁸.

Nos casos em que a pericardiocentese pode se tornar um procedimento de alto risco – como em pacientes com derrame pericárdico maligno e recorrente – a janela pericárdica é uma alternativa mais segura⁹⁰. Essa técnica é considerada eficaz para evitar derrames recorrentes no longo prazo, permitindo que, por meio da excisão do pericárdio, o líquido acumulado drene diretamente para o mediastino (drenagem subxifóide) ou para a cavidade torácica (drenagem transpleural). A janela pericárdica pode ser realizada via cirurgia cardíaca convencional ou videotoracoscopia⁹⁹.

Além das estratégias invasivas, o tratamento de casos críticos, especificamente de recorrência de derrame pericárdico maligno, é realizado com a administração de medicamentos. Colchicina, bleomicina, doxiciclina, tetraciclina, cisplatina, entre outros, são usados para induzir adesão inflamatória das camadas pericárdicas, evitando reacúmulo do fluido pericárdico. A terapia esclerosante no derrame pericárdico maligno, portanto, é considerada um recurso eficaz, pois, muitas vezes, o paciente permanece sem diagnóstico até que o tamponamento cardíaco comprometa sua estabilidade hemodinâmica¹⁰⁰.

3.6.3 Prognóstico

O prognóstico do derrame pericárdico é determinado pela etiologia subjacente. Por isso, as terapias devem ser direcionadas aos fatores causais específicos. Prognóstico desfavorável, com alta taxa de mortalidade, é observado na pericardite fúngica ou bacteriana, enquanto na pericardite idiopática/viral a estimativa é favorável. Pacientes com derrame pericárdico neoplásico apresentam um prognóstico particularmente desfavorável, decorrente do avanço da doença. No caso de derrame pericárdico secundário a doenças do tecido conjuntivo, o prognóstico depende da gravidade do

quadro. O derrame pericárdico idiopático crônico tem prognóstico favorável, mas com risco associado de tamponamento⁹⁵.

3.7 Ausência congênita do pericárdio

Trata-se de uma condição muito rara, geralmente assintomática, em que uma parte do pericárdio está ausente, sendo mais comum em pacientes do sexo masculino. Com desvio cardíaco extremo para a esquerda, em raras ocasiões o paciente pode sentir dor torácica sem esforço ou pulsação cardíaca proeminente. Como o coração se desloca para a esquerda, o movimento cardíaco é exagerado, principalmente o da parede posterior do ventrículo esquerdo. A ausência congênita do pericárdio está associada à comunicação interatrial, valva aórtica bicúspide e a cistos broncogênicos. São raros os casos que a herniação das câmaras cardíacas, por meio de um defeito parcial do pericárdio, resulta em morte súbita decorrente de uma possível isquemia acentuada por compressão da artéria coronária. O fechamento do defeito pericárdico é indicado para pacientes sintomáticos. O diagnóstico de ausência congênita do pericárdio pode ser confirmado com tomografia computadorizada ou RMC¹⁰¹.

3.8 Cisto pericárdico

É uma anormalidade estrutural benigna do pericárdio, geralmente detectada como uma lesão de massa incidental na radiografia de tórax de um paciente assintomático. Pode ser encontrado no ângulo costofrênico direito, assim como no ângulo costofrênico esquerdo, hilo ou mediastino superior. O diagnóstico diferencial inclui tumor maligno, alargamento das câmaras cardíacas e hérnia diafragmática. Na imagem cardíaca, o cisto pericárdico aparece como uma estrutura ligada ao coração. Ecocardiografia bidimensional, tomografia computadorizada ou RMC ajudam a diferenciar cistos pericárdicos de outros tumores sólidos. Em pacientes assintomáticos, nenhum tratamento é necessário¹.

Referências

1. Roberts WC. Pericardial heart disease: Its morphologic features and its causes. *Proceedings*. 2005;18(1):38–55.
2. Freeman GL, Lewinter MM. Pericardial adaptations during chronic cardiac dilation in dogs. *Circ Res*. 1984;54(3):294–300.
3. Imazio M, Spodick DH, Brucato A, Trincheri R, Adler Y. Controversial issues in the management of pericardial diseases. *Circulation*. 2010;121(7):916–928.
4. Klein AL, Abbara S, Agler DA, et al. American society of echocardiography clinical recommendations for multimodality cardiovascular imaging of patients with pericardial disease: Endorsed by the society for cardiovascular magnetic

resonance and society of cardiovascular computed tomography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2013;26(9):965–1012.

5. Yared K, Baggish AL, Picard MH, et al. Multimodality imaging of pericardial diseases. *J Am Coll Cardiol Img.* 2010;3:650–660.

6. Dudzinski DM, Mak GS, Hung JW. Pericardial diseases. *Curr Probl Cardiol.* 2012;37:75–118.

7. Buoro S, Seghezzi M, Baigorria Vaca MDC, Manenti B, Moioli V, Previtali G, et al. Comparison between optical microscopy and automation for cytometric analysis of pericardial fluids in a cohort of adult subjects undergoing cardiac surgery. *J Clin Pathol.* 2019;72:493–500.

8. Adler Y, Charron P, Imazio M, Badano L, Bar'on-Esquivias G, Bogaert J, Brucato A, et al; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases. *Eur Heart J.* 2015;36:2921–2964.

9. Chang SA. Tuberculous and infectious pericarditis. *Cardiol Clin.* 2017;35:615–622.

10. Brucato A, Imazio M, Cremer PC, et al. Recurrent pericarditis: still idiopathic? The pros and cons of a well-honoured term. *Intern Emerg Med.* 2018;13:839–844.

11. Imazio M, Brucato A, Cemin R, et al. A randomized trial of colchicine for acute pericarditis. *N Engl J Med.* 2013;369:1522–1528.

12. Imazio M, Spodick DH, Brucato A, Trincheri R, Adler Y. Controversial issues in the management of pericardial diseases. *Circulation.* 2010;121:916–928.

13. Kyto V, Sipila J, Rautava P. Clinical profile and influences on outcomes in patients hospitalized for acute pericarditis. *Circulation.* 2014;130:1601–1606.

14. Maisch B, Rupp H, Ristic A, Pankuweit S. Pericardioscopy and epi- and pericardial biopsy - a new window to the heart improving etiological diagnoses and permitting targeted intrapericardial therapy. *Heart Fail Rev.* 2013;18:317–328.

15. Gouriet F, Levy PY, Casalta JP, et al. Etiology of pericarditis in a prospective cohort of 1162 cases. *Am J Med.* 2015;128:784 e1–8.

16. Imazio M, Hoit BD. Post-cardiac injury syndromes. An emerging cause of pericardial diseases. *Int J Cardiol.* 2013;168:648–652.
17. Llubani R, Bohm M, Imazio M, Fries P, Khreish F, Kindermann I. The first post-cardiac injury syndrome reported following transcatheter aortic valve implantation: a case report. *Eur Heart J Case Rep.* 2018;2:107.
18. Imazio M, Brucato A, Rovere ME, et al. Contemporary features, risk factors, and prognosis of the post-pericardiotomy syndrome. *Am J Cardiol.* 2011;108:1183–1187.
19. Imazio M, Cecchi E, Demichelis B, et al. Indicators of poor prognosis of acute pericarditis. *Circulation.* 2007;115:2739–2744.
20. Chahine J, Ala CK, Gentry JL, Pantalone KM, Klein AL. Pericardial diseases in patients with hypothyroidism. *Heart.* 2019;105:1027–1033.
21. Ghosh AK, Crake T, Manisty C, Westwood M. Pericardial disease in cancer patients. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2018;20:60.
22. Mayosi BM. Contemporary trends in the epidemiology and management of cardiomyopathy and pericarditis in sub-Saharan Africa. *Heart.* 2007;93:1176–1183.
23. Noubiap JJ, Agbor VN, Ndoadoumgue AL, et al. Epidemiology of pericardial diseases in Africa: a systematic scoping review. *Heart.* 2019;105:180–188.
24. Lange RA, Hillis LD. Clinical practice. Acute pericarditis. *N Engl J Med.* 2004;351:2195–202.
25. Bonnefoy E, Godon P, Kirkorian G, Fatemi M, Chevalier P, Touboul P. Serum cardiac troponin I and ST-segment elevation in patients with acute pericarditis. *Eur Heart J.* 2000;21:832–836.
26. Imazio M, Brucato A, Barbieri A, et al. Good prognosis for pericarditis with and without myocardial involvement: results from a multicenter, prospective cohort study. *Circulation.* 2013;128:42–49.
27. Imazio M, Brucato A, Maestroni S, et al. Prevalence of C-reactive protein elevation and time course of normalization in acute pericarditis: implications for the diagnosis, therapy, and prognosis of pericarditis. *Circulation.* 2011;123:1092–1097.
28. Klein AL, Abbara S, Agler DA, et al. American Society of Echocardiography clinical recommendations for multimodality cardiovascular

imaging of patients with pericardial disease: endorsed by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance and Society of Cardiovascular Computed Tomography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2013;26:965–1012.

29. Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, et al. ACC/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography: summary article. A report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:954–970.

30. Leitman M, Bachner-Hinenzon N, Adam D, et al. Speckle tracking imaging in acute inflammatory pericardial diseases. *Echocardiography.* 2011;28:548–555.

31. Cremer PC, Kumar A, Kontzias A, et al. Complicated pericarditis: understanding risk factors and pathophysiology to inform imaging and treatment. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68:2311–2328.

32. Kumar A, Sato K, Yzeiraj E, et al. Quantitative pericardial delayed hyperenhancement informs clinical course in recurrent pericarditis. *J Am Coll Cardiol Img.* 2017;10:1337–1346.

33. Alraies MC, AlJaroudi W, Yarmohammadi H, et al. Usefulness of cardiac magnetic resonance guided management in patients with recurrent pericarditis. *Am J Cardiol.* 2015;115:542–547.

34. Imazio M, Demichelis B, Parrini I, et al. Day hospital treatment of acute pericarditis: a management program for outpatient therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:1042–1046.

35. Arunasalam S, Siegel RJ. Rapid resolution of symptomatic acute pericarditis with ketorolac tromethamine: a parenteral nonsteroidal anti-inflammatory agent. *Am Heart J.* 1993;125: 1455–8.

36. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in patients presenting without persistent ST segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016;37:267–315.

37. Hernandez-Diaz S, Rodriguez LA. Association between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper gastrointestinal tract bleeding/perforation: an overview of epidemiologic studies published in the 1990s. *Arch Intern Med.* 2000;160:2093–2099.

38. Leung YY, Yao Hui LL, Kraus VB. Colchicine— update on mechanisms of action and therapeutic uses. *Semin Arthritis Rheum*. 2015;45:341–350.
39. Schwier NC, Coons JC, Rao SK. Pharmacotherapy update of acute idiopathic pericarditis. *Pharmacotherapy*. 2015;35:99–111.
40. Imazio M, Bobbio M, Cecchi E, et al. Colchicine in addition to conventional therapy for acute pericarditis: results of the COLchicine for acute PERicarditis (COPE) trial. *Circulation* 2005;112:2012–2016.
41. Imazio M, Belli R, Brucato A, et al. Efficacy and safety of colchicine for treatment of multiple recurrences of pericarditis (CORP-2): a multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Lancet* 2014;383:2232–2237.
42. Imazio M, Bobbio M, Cecchi E, et al. Colchicine as first-choice therapy for recurrent pericarditis: results of the CORE (COLchicine for Recurrent pericarditis) trial. *Arch Intern Med* 2005;165:1987–1991.
43. Lotrionte M, Biondi-Zoccai G, Imazio M, et al. International collaborative systematic review of controlled clinical trials on pharmacologic treatments for acute pericarditis and its recurrences. *Am Heart J*. 2010;160:662–670.
44. Imazio M, Brucato A, Cumetti D, et al. Corticosteroids for recurrent pericarditis: high versus low doses: a nonrandomized observation. *Circulation*. 2008;118:667–671.
45. Brucato A, Imazio M, Gattorno M, et al. Effect of anakinra on recurrent pericarditis among patients with colchicine resistance and corticosteroid dependence: the AIRTRIP randomized clinical trial. *JAMA* 2016;316:1906–1912.
46. Kougkas N, Fanouriakis A, Papalopoulos I, et al. Canakinumab for recurrent rheumatic disease associated-pericarditis: a case series with longterm follow-up. *Rheumatology*. 2018;57:1494–1495.
47. Theodoropoulou K, vS-G A, Bressieux-Degueldre S, Prsa M, Angelini F, Boulos T, Hofer M. A case of corticosteroid-dependent recurrent pericarditis with different response to two IL-1 blocking agents. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2015;13(1):P155.
48. Strang JI, Nunn AJ, Johnson DA, Casbard A, Gibson DG, Girling DJ. Management of tuberculous constrictive pericarditis and tuberculous pericardial effusion in Transkei: results at 10 years follow-up. *QJM*. 2004;97:525–535.

49. Wiysonge CS, Ntsekhe M, Thabane L, et al. Interventions for treating tuberculous pericarditis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;9:CD000526.
50. Khatib R, Reyes MP, Smith F, Khatib G, Rezkalla S. Enhancement of coxsackievirus B4 virulence by indomethacin. *J Lab Clin Med* 1990;116:116–120.
51. Costanzo-Nordin MR, Reap EA, O'Connell JB, Robinson JA, Scanlon PJ. A nonsteroid anti-inflammatory drug exacerbates Coxsackie B3 murine myocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 1985;6:1078–1082.
52. Berg J, Lovrinovic M, Baltensperger N, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug use in acute myopericarditis: 12-month clinical follow-up. *Open Heart*. 2019;6:e000990.
53. Rubin RH, Moellering RC Jr. Clinical, microbiologic and therapeutic aspects of purulent pericarditis. *Am J Med*. 1975;59:68–78.
54. Sagrista-Sauleda J, Barrabes JA, Permanyer-Miralda G, Soler-Soler J. Purulent pericarditis: review of a 20-year experience in a general hospital. *J Am Coll Cardiol*. 1993;22:1661–1665.
55. Brucato A, Valenti A, Maisch B. Acute and recurrent pericarditis: still idiopathic? *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:2775.
56. Imazio M, Trincherò R, Shabetai R. Pathogenesis, management, and prevention of recurrent pericarditis. *J Cardiovasc Med*. 2007;8:404–410.
57. Imazio M, Brucato A, Forno D, et al. Efficacy and safety of colchicine for pericarditis prevention. Systematic review and meta-analysis. *Heart* 2012;98:1078–1082.
58. Farand P, Bonenfant F, Belley-Cote EP, Tzouannis N. Acute and recurring pericarditis: More colchicine, less corticosteroids. *World J Cardiol*. 2010;2:403–407.
59. Dagan A, Langevitz P, Shoenfeld Y, Shovman O. Anakinra in idiopathic recurrent pericarditis refractory to immunosuppressive therapy; a preliminary experience in seven patients. *Autoimmun Rev*. 2019;18:627–631.
60. Klein A, Lin D, Cremer P, et al. Rilonacept in recurrent pericarditis: first efficacy and safety data from an ongoing phase 2 pilot clinical trial. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(1):1261.

61. Vianello F, Cinetto F, Cavarro M, et al. Azathioprine in isolated recurrent pericarditis: a single centre experience. *Int J Cardiol.* 2011;147:477–478.
62. Peiffer-Smadja N, Domont F, Saadoun D, Cacoub P. Corticosteroids and immunosuppressive agents for idiopathic recurrent pericarditis. *Autoimmun Rev.* 2019;18:621–626.
63. Gillaspie EA, Stulak JM, Daly RC, et al. A 20-year experience with isolated pericardiectomy: Analysis of indications and outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016;152:448–458.
64. Vistarini N, Chen C, Mazine A, et al. Pericardiectomy for constrictive pericarditis: 20 years of experience at the Montreal Heart Institute. *Ann Thorac Surg.* 2015;100:107–113.
65. Imazio M, Gaita F, LeWinter M. Evaluation and treatment of pericarditis: a systematic review. *JAMA.* 2015;314:1498–506.
66. Spodick DH. Acute cardiac tamponade. *N Engl J Med.* 2003;349(7):684–690.
67. Troughton RW, Asher CR, Klein AL. Pericarditis. *Lancet.* 2004;363(9410):717–727.
68. Holmes DR Jr, Nishimura R, Fountain R, Turi ZG. Iatrogenic pericardial effusion and tamponade in the percutaneous intracardiac intervention era. *JACC Cardiovasc Interv.* 2009;2(8):705–717.
69. Imazio M, Mayosi BM, Brucato A, et al. Triage and management of pericardial effusion. *J Cardiovasc Med.* 2010;11:928–935.
70. Cooper JP, Oliver RM, Currie P, Walker JM, Swanton RH. How do the clinical findings in patients with pericardial effusions influence the success of aspiration? *Br Heart J.* 1995;73:351–354.
71. Merce J, Sagrista-Sauleda J, Permanyer-Miralda G, Soler-Soler J. Should pericardial drainage be performed routinely in patients who have a large pericardial effusion without tamponade? *Am J Med.* 1998;105:106–109.
72. Oh JK, Hatle LK, Seward JB, et al. Diagnostic role of Doppler echocardiography in constrictive pericarditis. *J Am Coll Cardiol.* 1994;23(1):154–162.
73. Ling LH, Oh JK, Schaff HV, et al. Constrictive pericarditis in the modern era: evolving clinical spectrum and impact on outcome after pericardiectomy. *Circulation.* 1999;100(13):1380–1386.

74. Schwefer M, Aschenbach R, Heidemann J, Mey C, Lapp H. Constrictive pericarditis, still a diagnostic challenge: comprehensive review of clinical management. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009;36:502–510.
75. Mayosi BM. Contemporary trends in the epidemiology and management of cardiomyopathy and pericarditis in sub-Saharan Africa. *Heart.* 2007;93(10):1176–1183.
76. White PD. Chronic constrictive pericarditis. *Circulation.* 1951;4(2):288–294.
77. Parakh N, Mehrotra S, Seth S, et al. NT pro B type natriuretic peptide levels in constrictive pericarditis and restrictive cardiomyopathy. *Indian Heart J.* 2015;67:40–44.
78. Ling LH, Oh JK, Breen JF, et al. Calcific constrictive pericarditis: is it still with us? *Ann Intern Med.* 2000;132:444–450.
79. Coylewright M, Welch TD, Nishimura RA. Mechanism of septal bounce in constrictive pericarditis: a simultaneous cardiac catheterization and echocardiographic study. *Heart.* 2013;99:1376.
80. Cremer PC, Tariq MU, Karwa A, et al. Quantitative assessment of pericardial delayed hyperenhancement predicts clinical improvement in patients with constrictive pericarditis treated with anti-inflammatory therapy. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2015;8:e003125.
81. Roubille F, Tournoux F, Roubille C, et al. Management of pericarditis and myocarditis: could heart-rate-reducing drugs hold a promise? *Arch Cardiovasc Dis.* 2013;106:672–679.
82. Cho YH, Schaff HV, Dearani JA, et al. Completion pericardiectomy for recurrent constrictive pericarditis: importance of timing of recurrence on late clinical outcome of operation. *Ann Thorac Surg.* 2012;93:1236–1240.
83. Sagrista-Sauleda J, Angel J, Sanchez A, Permanyer-Miralda G, Soler-Soler J. Effusive-constrictive pericarditis. *N Engl J Med.* 2004;350(5):469–475.
84. Haley JH, Tajik AJ, Danielson GK, Schaff HV, Mulvagh SL, Oh JK. Transient constrictive pericarditis: causes and natural history. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(2):271–275.
85. Azarbal A, LeWinter MM. Pericardial effusion. *Cardiol. Clin.* 2017;35:515–524.
86. Casas CAJ, García OO, Romar ID, Monzonís AM, González-Juanatey JR, Pericardio. *Effusion Med.* 2021;13:2508–2516.

87. Imazio M, Gaido L, Battaglia A, Gaita F. Contemporary management of pericardial effusion: practical aspects for clinical practice. 2017;129:178–186.
88. Cremer PC, Kwon DH. Multimodality imaging of pericardial disease. *Curr Cardiol*. 2015;17:1–8.
89. Schusler R, Meyerson SL. Pericardial disease associated with malignancy. *Curr Cardiol Rep*. 2018;20.
90. Vakamudi S, Ho N, Cremer PC. Pericardial effusions: causes, diagnosis, and management. *Prog Cardiovasc Dis*. 2017;59:380–388.
91. Weitzman LB, Tinker WP, Kronzon I, Cohen ML, Glassman E, Spencer FC. The incidence and natural history of pericardial effusion after cardiac surgery—an echocardiographic study. *Circulation*. 1984;69:506–511.
92. Burazor I, Imazio M, Markel G, Adler Y. Malignant pericardial effusion. *Cardiology*. 2013;124:224–232.
93. Bogaert J, Francone M. Pericardial disease: value of CT and MR imaging. *Radiology*. 2013;267:340–356.
94. Lu J, Lin J, Yin L, Shi R, Li H, Ge Y, Luo J. Using remote consultation to enhance diagnostic accuracy of bedside transthoracic echocardiography during COVID-19 pandemic. *Echocardiography*. 2021;38:1245–1253.
95. Sagristà-Sauleda J, Mercé J, Permanyer-Miralda G, Soler-Soler J. Clinical clues to the causes of large pericardial effusions. *Am J Med*. 2000;109:95–101.
96. Tsang TSM, Enriquez-Sarano M, Freeman WK, Barnes ME, Sinak LJ, Gersh BJ, et al. Consecutive 1127 therapeutic echocardiographically guided pericardiocenteses: clinical profile, practice patterns, and outcomes spanning 21 years. *Mayo Clinic Proceedings*. 2002;77:429–436.
97. Ristic AD, Wagner HJ, Maksimovic R, Maisch B. Epicardial halo phenomenon: a guide for pericardiocentesis? *Heart Fail Rev*. 2013;18:307–316.
98. Labbè C, Tremblay L, Lacasse Y. Pericardiocentesis versus pericardiotomy for malignant pericardial effusion: a retrospective comparison. *Curr Oncol*. 2015;22:412–416.
99. Naunheim KS, Kesler KA, Fiore AC, Turrentine M, Hammell LM, Brown JW, et al. Pericardial drainage: subxiphoid vs. transthoracic approach. *Eur J Cardio Thorac Surg*. 1991;5:99–104.

100. Shepherd FA, Morgan C, Evans WK, Ginsberg JF, Watt D, Murphy K. Medical management of malignant pericardial effusion by tetracycline sclerosis. *Am J Cardiol.* 1987;60:1161–1166.

101. Connolly HM, Click RL, Schattenberg TT, Seward JB, Tajik AJ. Congenital absence of the pericardium: echocardiography as a diagnostic tool. *J Am Soc Echocardiogr.* 1995;8(1):87–92.

Andrezza de Oliveira Mendes
Brenner Humberto Costa Fernandes
José Joelson Alves de Lima Júnior
Paulo Roberto Ramos Alves

Resumo A doença valvular cardíaca é uma causa comum de morbidade e mortalidade cardiovascular em todo o mundo, sendo doença cardíaca reumática a principal responsável por esses resultados, especialmente em países em desenvolvimento. Nos países desenvolvidos, o diagnóstico de doença valvular cardíaca também é comum, porém, ao longo do tempo, a prevalência de doença cardíaca reumática foi substituída por um aumento nos registros de doença valvular cardíaca degenerativa, representada por estenose aórtica e regurgitação mitral. O processo de envelhecimento e o crescimento populacional levaram a um crescimento de 50% no número de pessoas afetadas por doença valvular cardíaca degenerativa, assim como o dobro da taxa de mortalidade decorrente entre 1990 e 2017. No último século, a carga de doença cardíaca valvular mudou dramaticamente em todo o mundo, devido às diferenças geográficas e ao desenvolvimento socioeconômico. Além disso, avanços recentes, como o uso da tecnologia transcaterter no tratamento da doença, mudaram de forma benéfica o panorama do tratamento. Por ser considerada um foco importante na medicina cardiovascular, compreender a epidemiologia atual da doença valvular cardíaca é essencial para o desenvolvimento de diretrizes de prática clínica e o estabelecimento de políticas de saúde que atendam à necessidade de cada população.

Palavras-chave: Doença valvular cardíaca. Estenose aórtica. Regurgitação mitral. Prolapso da válvula mitral. Doença multivalvar.

1. Introdução

A doença valvular cardíaca (DVC) é um importante problema de saúde, que afeta principalmente os idosos, com uma prevalência de 2,5% somente nos Estados Unidos. Ocorre devido a defeitos congênitos ou à patologia adquirida¹. A doença valvular aórtica calcificada (DVAC) começa como esclerose valvular aórtica (EVA) – um espessamento ligeiro da válvula – terminando em estenose valvular aórtica (EAo), que resulta em grave comprometimento do movimento da válvula. A DVC está cada vez mais presente na população idosa, atingindo proporções epidêmicas, com cerca

de um terço dos indivíduos com idade >65 anos apresentando evidência subclínica, na forma de esclerose aórtica².

Considerando-se que grande parte da população mundial está envelhecendo, as estimativas preveem que a quantidade de casos de DVC aumente de forma significativa nas próximas décadas³. Idade, sexo, uso de tabaco, hipercolesterolemia, cardiopatia reumática e hipertensão são os principais fatores de risco para DVC adquirida. A DVAC congênita, por sua vez, é resultado da expressão perturbada de genes envolvidos no desenvolvimento normal das válvulas cardíacas. As anormalidades valvares congênitas compreendem quase 50% dos casos de defeitos cardíacos congênitos (DCC)⁴. Avanços na identificação desses defeitos e nos cuidados associados para bebês que sofrem de DCCs estão aumentando, elevando dessa forma a incidência e a carga de doenças valvares congênitas. O diabetes tipo 2 é considerado um importante fator de risco para DVAC.

A patogênese da DVC congênita e adquirida está possivelmente relacionada à interação de influências genéticas e ambientais, embora os mecanismos precisos não sejam conhecidos. Embora sua incidência seja alta, as abordagens terapêuticas ainda são limitadas. A única abordagem clínica primária disponível para reparo ou substituição valvular é a cirurgia^{6,7}, sendo, atualmente, a substituição da válvula aórtica a segunda cirurgia cardíaca mais frequente após a cirurgia de revascularização do miocárdio.

A DVC evolui para estenose aórtica calcificada, uma das formas mais grave da doença. Por se tratar de uma condição extremamente debilitante – afeta até 2% dos indivíduos com mais de 60 anos de idade –, a estenose aórtica calcificada exige a realização de procedimento cirúrgico como meio de prevenção de morte, uma vez que os sintomas se tornam evidentes⁸. A DVC pode ser diagnosticada por exame clínico, ecocardiograma e cateterismo cardíaco. Também existem biomarcadores potenciais que fornecem informações clínicas úteis sobre a extensão, gravidade, progressão e prognóstico da doença, que exige um vasto conhecimento diagnóstico para a escolha do melhor tipo de tratamento.

2. Índices mundiais de DVC

A DVC é uma das principais responsáveis pela incapacidade física e piora da qualidade de vida, representando uma das maiores causas mundiais de morbidade e mortalidade cardiovascular⁹, indicando que compreender as tendências geográficas e suas mudanças epidemiológicas essencial para a conquista de avanços na prática clínica e o desenvolvimento das melhores políticas de saúde pública para prevenção primária e secundária¹⁰. Embora os estudos populacionais sejam ideais para investigar a prevalência de uma doença, no contexto da DVC, eles exigem a realização de exames ecocardiográficos completos e uma amostra bem representativa de pessoas, além de dependerem de dados coletados rotineiramente. Isso significa que nem sempre a abordagem epidemiológica é confiável, pois análises post-

mortem revelaram que a real prevalência de DVC está bem acima da relatada¹¹.

Sendo assim, os dados populacionais tendem a ser coletados apenas quando o estágio da doença vai de moderado à relevante, com pacientes encaminhados para teste diagnóstico devido à queixa de sintomas ou presença de algumas indicações clínicas. O acesso limitado à técnica de diagnóstico de DVC também pode resultar em subnotificação significativa, especialmente em países de baixa ou média renda, pobres em recursos¹², enquanto as causas específicas da doença podem ser mal classificadas, principalmente em locais onde a doença cardíaca reumática (DCR) é endêmica e a classificação de DVC é mais propensa a erros¹³.

A DCR, aliás, é a causa mais comum de DVC primária. As populações mais pobres regionalmente, nacionalmente e mundialmente não apresentam sinais de melhora, ocasionando, com isso, um número representativo de mortes precoces. Mesmo com uma redução substancial nos índices de pobreza global nos últimos 40 a 50 anos, sua prevalência global não para de crescer desde 1990, representando 40,5 milhões de pessoas afetadas somente em 2019¹⁴. Considerada rara nos países ocidentais, a DCR foi responsável, em 2019, por cerca de 152.700 novos casos e 2,3 milhões de pessoas dos países membros da European Society of Cardiology (ESC) acometidas. Porém, essa incidência foi duas vezes maior nos países de renda média em comparação aos de alta renda¹⁵.

Por outro lado, é evidente a predominância de DVC degenerativa e endocardite infecciosa em países de alta renda. A incidência de doença da valva aórtica calcificada aumentou 7 vezes durante os últimos 30 anos, com taxas 4 vezes mais altas por idade em países de alta renda em relação aos de renda média. A prevalência absoluta de insuficiência mitral primária, por sua vez, aumentou significativamente nos últimos 20 anos – correspondendo a 70% entre 1990 e 2017 –, assim como a prevalência absoluta global de endocardite não reumática, que cresceu 44% desde 1990¹⁶.

Em relação às estimativas de aumento das DVCs nas próximas décadas e, conseqüentemente, da morbidade e mortalidade relacionadas. Entre os fatores envolvidos nas tendências e mudanças geográficas e temporais na epidemiologia da doença é possível destacar:

1) Envelhecimento populacional – conforme as populações mundiais envelhecem, algumas DVCs que desenvolviam de acordo com a idade, como a regurgitação mitral, podem se tornar sintomáticas e, com isso, ser detectadas. O avanço nos métodos de tratamento, por sua vez, melhorou a sobrevida, aumentando a prevalência global¹⁷.

2) Disponibilidade de testes de imagem e acessibilidade ao diagnóstico e tratamento – o aumento contínuo da prevalência não pode ser atribuído apenas ao envelhecimento populacional, mas também a um reflexo da maior

conscientização global, da disponibilidade dos exames ecocardiográficos para diagnóstico, do acesso ao tratamento e da melhora da sobrevida em muitos países de baixa renda. Nos países de renda média e alta, avanço dos equipamentos de ecocardiografia e a mudança dos sistemas de saúde para políticas de prevenção facilitam o diagnóstico de DVCs degenerativas, mesmo dos casos mais leves e assintomáticos¹⁶.

3) Fluxos migratórios – à medida que as taxas de fertilidade caem nos países de alta renda e o envelhecimento da população aumenta, a necessidade de jovens imigrantes complementarem a força de trabalho e fornecerem apoio aos idosos torna-se mais evidente¹⁸. A privação socioeconômica é comum em grupos de imigrantes e agravada pelas desigualdades na saúde, muitas das quais são consequências indiretas da discriminação e do racismo. Com isso, os imigrantes são mais propensos a ter DCR¹⁹.

4) Melhora dos procedimentos realizados – procedimentos cirúrgicos cardíacos de rotina, o reparo e a substituição valvar agora são realizados com mais segurança e durabilidade, contribuindo pelo aumento da sobrevida. Mesmo nos países de baixa e média renda, o acesso à cirurgia de válvula cardíaca tem registrado aumento. Porém, devido aos altos custos dos dispositivos e ao conhecimento dos profissionais disponíveis, ainda existem grandes diferenças. Enquanto em países da África Ocidental está disponível apenas 1 cirurgião cardíaco a cada 10 milhões de habitantes²⁰, em nações europeias a proporção sobe para 1 a cada 200 pessoas¹⁵.

Na última década, as intervenções transcater para DVC registraram um aumento, oferecendo um melhor tratamento para pacientes idosos, frágeis e de alto risco cirúrgico, com números de procedimentos em crescimento²¹. A possibilidade de realizar vários procedimentos transcater sequenciais também causou mudanças importantes no manejo de pacientes com valvopatia mista, que não são os mais suscetíveis à cirurgia cardíaca²². Em relação às intervenções transcater, uma média de 60,0 procedimentos de implante de válvula aórtica e 5,4 reparos percutâneos da válvula mitral, por milhão de habitantes, foram realizados nos países europeus em 2019¹⁵. A principal desvantagem da realização de procedimentos cirúrgicos de DVC é que os sobreviventes permanecem em risco de deterioração estrutural da válvula, trombose da válvula e endocardite da válvula protética, requerendo, muitas vezes, reintervenção²³.

5) Maior predisposição à endocardite infecciosa – nos últimos 20 anos foi registrado um aumento dos principais fatores que levam à endocardite infecciosa, como envelhecimento populacional, uso mais elevado de dispositivos intracardíacos, vasculares e valvulares – incluindo marca-passos, desfibriladores, próteses valvares biológicas e mecânicas –, epidemias, nível crescente de dependência de opioides e drogas injetáveis. Além disso, a administração elevada de antibióticos, com consequente aumento da

resistência aos antibióticos, resultou na mudança do *Streptococcus* para microrganismos mais virulentos, como *Staphylococcus* e *Enterococcus*, e causadores mais comuns de endocardite infecciosa²³.

3. Estrutura da válvula cardíaca

As válvulas atrioventriculares (mitral e tricúspide) e as válvulas semilunares (aórtica e pulmonar) são 2 tipos de válvulas cardíacas maduras, formadas por uma camada externa de células endoteliais da válvula (VECs), envolvendo 3 camadas de matriz extracelular, cada uma com função especializada e intercaladas com células intersticiais da válvula (VICs). Alterações na funcionalidade e localização dos componentes da matriz podem levar à DVC, uma vez que a organização adequada da matriz extracelular é essencial para manter a morfologia valvar geral e a função valvar normal²⁴.

As 3 camadas da matriz extracelular, compostas por colágeno, proteoglicanos e elastina, contribuem para o suporte biomecânico das válvulas. Qualquer comprometimento dessas unidades morfológicas pode causar efeitos prejudiciais nas estruturas complexas das válvulas, que se abrem e fecham cerca de 100.000 vezes/dia para manter a direção adequada do fluxo sanguíneo por meio das câmaras cardíacas²⁵.

O endotélio protetor encontrado sobre a superfície dos folhetos valvares é formado pelos VECs, que se comunicam com os VICs da camada subjacente e regulam sua resposta a alterações no fluxo sanguíneo. Causas genéticas ou adquiridas/ambientais que perturbam a organização e composição normais da matriz extracelular e a comunicação entre VECs e VICs alteram a mecânica valvar e interferem na função do folheto valvar, resultando em insuficiência cardíaca^{24,25}.

4. Histopatologia da DCV

A heterogeneidade histopatológica da DVC envolve vários mecanismos dependentes de células que regulam a carga de cálcio nos folhetos valvares, assim como a participação de diferentes tipos de células, incluindo células intersticiais, endoteliais e condrócitos cardíacos, na biomineralização valvar^{26,27}. Estudos histopatológicos identificaram a presença de nódulos calcificados, compostos por fosfato de cálcio amorfo, sem organização em estruturas histológicas específicas. Nessas válvulas acometidas foram encontrados sinais de inflamação e expressão da proteína morfogenética óssea 2. Osso entrelaçado e lamelar com produção e vascularização de matriz de osteoblastos também foram achados em válvulas aórticas nativas calcificadas^{26,28}.

Durante a patogênese da DCV, um dos primeiros eventos após a disfunção da célula endotelial é o acúmulo de lipídios e matriz subendotelial na superfície ventricular da válvula, com deslocamento para baixo da lâmina

elástica subjacente, enquanto depósitos subendoteliais semelhantes a placas estão presentes na superfície aórtica de a válvula. Considera-se que, por meio da transição endotelial-mesenquimal, os VECs contribuem com a calcificação de células vasculares, em resposta a estímulos que promovem a calcificação arteriosclerótica²⁹.

A deposição de fosfato de cálcio amorfo ocorre em um padrão pontilhado na interface fibrosal, com a expansão fibrogordurosa da válvula esponjosa. Esses depósitos se formam por deposição mineral epitaxial em vários componentes, incluindo cristais de colesterol, colágeno e fibras de elastina fragmentadas. A coexpressão de colágeno e fosfatase alcalina, que no ambiente rico em elastina pode desencadear a mineralização, foi demonstrada em DVAC por microscopia eletrônica^{30,31}. A biomineralização também ocorre na ausência de fosfatase alcalina, pois as vesículas da matriz contêm moléculas como anexina A5, anexina A6 e fosfatidilserina, que se ligam ao cálcio e nucleam a deposição mineral. A ausência de inibidores da mineralização, como pirofosfato, fosfoosteopontina e fetuína, pode promover ainda mais a deposição de cálcio³².

Após o início da deposição mineral, porém, os osteoprogenitores circulantes, derivados da linhagem de células mieloides, chegam ao local para desempenhar um papel importante nos demais estágios da resposta à doença. Originárias da medula óssea, osteoprogenitores de colágeno tipo I (+) CD45 (+) são detectados nas fases fibroproliferativa e neovascularização da doença, enquanto células CD45 (+) são observadas em segmentos valvares ossificantes e não ossificantes³³. As células calcificantes mieloides circulantes, que são positivas para fosfatase alcalina e osteocalcina, estão elevadas em pacientes com diabetes tipo 2 e podem contribuir para o aumento da incidência de DVC³⁴.

5. Inflamação e DVC

A inflamação tem um papel relevante em vários tipos de calcificação macrovascular, incluindo DCV. Fatores associados à inflamação – como fator de necrose tumoral, interleucina 1- β , produtos finais da glicosilação avançada e colesterol oxidado de lipoproteína de baixa densidade (oxLDL) – ativam a biomineralização vascular e os processos de sinalização osteogênica vascular. Respostas fibrocalcificadas agravadas associadas a níveis aumentados de oxLDL foram observadas na DVAC³⁵. Estudos histológicos com amostras humanas e modelos de camundongos verificaram que as espécies reativas de oxigênio, especificamente o peróxido de hidrogênio, têm um papel pró-osteogênico e patogênico na DVC e que vários dos mecanismos enzimáticos que neutralizam o estresse oxidativo são regulados negativamente nas válvulas durante a patogênese da DVAC³⁶.

6. Genética na DCV

Avanços tecnológicos auxiliaram a identificar genes que contribuem para o desenvolvimento e funcionamento normal das quatro válvulas cardíacas, assim como muitas anormalidades genéticas em alguns desses genes na forma congênita da DVC. As anomalias valvares congênitas mais comuns são a válvula aórtica bicúspide e o prolapso da válvula mitral, estimando-se que a valva aórtica bicúspide tenha uma prevalência de 1 a 2%. A válvula aórtica normal se desenvolve até que se formem três cúspides, enquanto na válvula aórtica bicúspide ocorre a fusão de 2 folhetos, levando à morbidade, principalmente pela calcificação da válvula^{37,38}.

Membro da via de sinalização Notch, o NOTCH1 foi um dos primeiros genes mutados identificados na válvula aórtica bicúspide. A via de sinalização Jagged/Notch, que desempenha um papel importante na formação óssea, também é central para a morfogênese da válvula e DVAC. Os sinais Jagged1 das células endoteliais suportam a transição epiteliomesenquimal mediada por Notch1, necessária para a morfogênese da válvula cardíaca durante o desenvolvimento do coração³⁹. Mutações heterozigóticas de perda de função NOTCH1 segregam com a doença em famílias com válvula aórtica bicúspide autossômica dominante. O Notch pode suprimir a sinalização e mineralização Runx2 em VICs⁴⁰.

O prolapso da válvula mitral afeta 2 a 3% da população e se manifesta pelo deslocamento sistólico de um folheto da válvula mitral espessado para o átrio esquerdo. Esta condição é normalmente observada em adultos e associada à degeneração fibromixomatosa das cúspides, regurgitação valvar, insuficiência cardíaca congestiva, arritmias e endocardite infecciosa. Tem sido sugerido o envolvimento do fator transformador de crescimento- β (TGF- β), necessário para a remodelação e manutenção da válvula mitral, na patogênese da doença⁴¹.

TGF- β , proteínas morfogenéticas ósseas e Wnt, que atuam via sinalização por meio de complexos de proteínas relacionadas a receptores de ALK e LDL, para promover a formação óssea, mineralização e homeostase esquelética, também desempenham um papel importante nos estágios iniciais da morfogênese da válvula aórtica. Dados de um estudo de associação de genoma, que incluiu pacientes com DVC e calcificação do anel mitral, identificou um polimorfismo de nucleotídeo único no locus da lipoproteína (a) somente em pacientes com DVC⁴².

7. Estenose aórtica

A estenose aórtica é a doença valvular mais prevalente nos países desenvolvidos, sendo a estenose aórtica calcificada sua forma predominante, resultante do espessamento e da calcificação da válvula aórtica, e a cicatrização pós-endocardite uma infecção de causa rara da doença. Considerando a área normal da válvula aórtica equivalente a 3cm², é possível

identificar a presença e desenvolver os sintomas de estenose aórtica quando a área valvular for $<1\text{cm}^2$. Seus sintomas mais comuns incluem angina, dispneia aos esforços, síncope e insuficiência cardíaca⁴³.

O exame físico revela um sopro sistólico crescendo-decrescendo, melhor auscultado na base do coração, com irradiação para as artérias carótidas. Movimento ascendente tardio da carótida, ponto sustentado de impulso máximo e som A2 diminuído são achados registrados. A ausculta cardíaca tem acurácia limitada para detectar doença valvular cardíaca em pacientes assintomáticos, sendo uma ferramenta de triagem diagnóstica limitada quando usada na atenção primária^{43,44}.

A relativa frequência das causas de estenose aórtica varia geograficamente. Em todo o mundo, a doença reumática da válvula é sua causa mais comum e o envolvimento da válvula mitral acompanha a doença reumática da válvula aórtica. Na Europa e na América do Norte, a doença da válvula aórtica é decorrente, principalmente, de uma doença calcificada de uma válvula nativa de três folhetos ou de uma válvula bicúspide congênita. Um estudo prospectivo, Eweborn et al⁴⁵ avaliaram uma base populacional de 3.273 pessoas, incluindo 164 indivíduos com estenose aórtica, mostrou que sua prevalência aumenta com a idade. Essa prevalência variou 0,2% entre 50 a 59 anos, 1,3% entre 60 a 69 anos, 3,9% entre 70 a 79 anos e 9,8% entre 80 a 89 anos.

Calcula-se que, em 2019, 9,4 milhões de pessoas foram diagnosticadas com estenose aórtica calcificada em todo o mundo. Seus índices são associados ao processo de envelhecimento, com maior presença registrada em países da América do Norte, Europa e Australásia, enquanto sua taxa de mortalidade é mais alta na Europa Ocidental, América do Norte, América do Sul e Australásia. Essas regiões concentram fatores de risco comuns de estenose aórtica, como hipertensão, hiperlipidemia e obesidade, e uma expectativa de vida maior do que a dos países em desenvolvimento. A falta de acesso à ecocardiografia nos países em desenvolvimento também pode explicar as discrepâncias nas taxas de estenose aórtica relatadas⁴⁶.

Mais comum na Ásia, a estenose aórtica reumática tem uma prevalência relatada de 4,54 na Índia, 1,86 na China e 1,3 em Bangladesh a cada 1.000 pessoas. Cingapura, Japão e Coreia do Sul, por vez, tem uma prevalência baixa de doença valvular reumática, correspondente a 0,4 em Cingapura, 0,14 no Japão e 0,5 na Coreia do Sul a cada 1.000 pessoas. Esses países, no entanto, contam com uma alta proporção de cidadãos idosos com estenose aórtica degenerativa em vez de estenose aórtica reumática⁴⁷. Estudos constataram que a prevalência de estenose aórtica grave é menor entre afro-americanos do que caucasianos⁴⁸.

Estima-se que, somente em 2019, a estenose aórtica foi responsável por cerca de 127.000 mortes no mundo, sendo a taxa de mortalidade em 5 anos de 56% para sua forma moderada e de 67% para sua forma

grave⁴⁹. Entre 1990 e 2019, as mortes globais tiveram um aumento de 138%, possivelmente relacionado ao envelhecimento da população global e ao estilo de vida moderno⁴⁶. Os índices de mortalidade diminuíram nos países desenvolvidos em decorrência das novas intervenções, indicadas quando a fração de ejeção (FE) é inferior 50% ou o paciente é sintomático. O cateterismo cardíaco é primeiro procedimento necessário para descartar doença arterial coronariana. Sem tratamento, o prognóstico é ruim, com a taxa de mortalidade em 5 anos aumentando para 94% para aqueles que não toleram intervenção cirúrgica ou transcater⁵⁰.

7.1 Fatores de risco

Embora a válvula aórtica bicúspide seja a forma mais comum de cardiopatia congênita – ocorrendo em 1 a 2% da população geral – ela também é responsável por 25% dos casos de pacientes com menos de 80 anos de idade encaminhados para substituição da valva aórtica e 10% dos pacientes submetidos a transcater. Essa condição é mais observada em pacientes com síndrome de Turner e outras doenças congênitas raras, com prevalência de 6,4% entre parentes de primeiro grau, sugerindo agrupamento familiar⁵¹. A triagem precoce e a intervenção cirúrgica foram propostas para esses pacientes, mesmo não havendo um padrão atual de tratamento. As válvulas aórticas bicúspides congênitas são encontradas em menor frequência em afro-americanos. Em populações asiáticas, índices mais elevados são registrados em pacientes chineses⁵².

Fumar é um fator de risco significativo para estenose aórtica. Dados do estudo de caso-controle realizado por Yamaura et al⁵³ estabeleceram uma razão de 5,3 de chance para 1 de estenose aórtica significativa entre todos os fumantes e de 10,0 para 1 entre fumantes com mais de 40 anos/maço, indicando uma relação dose-dependente. Ex-fumantes que pararam há mais de 10 anos tiveram um risco significativamente menor do que os que permanecem fumando. A hipertensão, por sua vez, é o fator de risco modificável mais forte para a doença, embora seu controle eficaz possa ser complicado pela estenose grave. Os inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) são os anti-hipertensivos mais bem estudados para pacientes com estenose grave, sendo os meios mais eficazes de prevenção da hipertensão a adoção de uma dieta saudável e a perda de peso⁵⁴.

Quimioterapia e radioterapia no tórax aumentam o risco de doença cardíaca valvular. Um estudo de caso-controle, realizado com pacientes com linfoma de Hodgkin, encontrou um aumento do risco dependente da dose de 1,4 a 11,8, de acordo com a dose de radiação (<30 a >40 Gy), com maior comprometimento da válvula aórtica. Atualmente, as doses de radiação mediastinal mais utilizadas (20 a 30 Gy) aumentam em apenas 3% as taxas de doença valvular no período de 30 anos⁵⁵. A exposição à quimioterapia à base de antraciclina eleva o risco de doença cardíaca valvular e insuficiência

cardíaca em pacientes com doença de Hodgkin independente da radiação, possivelmente devido à remodelação cardíaca⁵⁶.

8. Doença cardíaca reumática

Mundialmente, a doença cardíaca reumática (DCR) continua sendo a causa mais comum de doença valvular. Dados de registros hospitalares incluem casos de DCR moderados a graves, sugerindo que sua prevalência – principalmente de casos leves – possivelmente é muito maior do que é caracterizado. A mortalidade é multifatorial, decorrente da maior predisposição à fibrilação atrial, que aumenta o risco de acidente vascular cerebral; insuficiência cardíaca; edema pulmonar; e síndrome cardiorenal⁵⁷.

A DCR segue-se à faringite por *Streptococcus* do grupo A (*Streptococcus pyogenes*), resultante do mimetismo molecular entre os antígenos bacterianos e a proteína M cardíaca, e afeta mais comumente as válvulas mitral e aórtica, apresentando-se em crianças e adultos jovens – que apresentam maior risco de faringite estreptocócica – com regurgitação. Adultos mais velhos, por sua vez, tendem a apresentar estenose devido a um processo de fusão comissural, fibrose valvular e calcificação. A estenose mitral se apresenta com um longo período assintomático, seguido por dispneia gradual aos esforços e achados de insuficiência cardíaca direita e hipertensão pulmonar. A área normal da válvula mitral é de 4 a 6 cm², sendo na estenose mitral grave inferior a 1 cm². O diagnóstico tardio pode resultar em hemoptise secundária à hipertensão pulmonar e acidente vascular cerebral tromboembólico, além de rouquidão, devido à compressão do nervo laríngeo, e disfagia decorrente da compressão do esôfago pelo aumento do átrio esquerdo⁵⁸.

Considera-se que, em 2019, a DCR atingiu 40,5 milhões de pessoas em todo o mundo, com uma taxa de incidência anual de 2,8 milhões. Também foi responsável por cerca de 306.000 mortes globais, com idade média de 28,7 anos. As taxas mais altas de mortalidade são observadas na Oceania, no sul da Ásia e na África subsaariana. Sua prevalência global anual se mantém elevada, embora a prevalência padronizada por idade tenha aumentado lentamente, refletindo a predominância de populações jovens em crescimento. A prevalência de CR também aumentou mais rapidamente do que sua taxa de incidência, refletindo uma redução na mortalidade prematura⁵⁹.

8.1 Fatores de risco

A falta de acesso a antibióticos, a superlotação e a falta de higiene associadas à pobreza são os principais fatores de risco para DCR, sendo mais prevalente no subcontinente indiano, na África subsaariana, no Oriente Médio e em determinadas regiões da América do Sul. Um aumento da prevalência foi observado na Oceania, especialmente entre as populações indígenas da Nova Zelândia e Austrália. Melhores condições de vida em

nações em transição, como China e Rússia, levaram a taxas nacionais decrescentes. Porém, populações empobrecidas nessas nações, como seus respectivos grupos indígenas, continuam a sofrer altas taxas de DCR⁵⁹. Da mesma forma, um aumento do risco é observado entre grupos indígenas de nações desenvolvidas, como Austrália, Nova Zelândia e Estados Unidos^{60,61}.

A febre reumática não apresenta incidência diferente entre os sexos, mas manifestações clínicas, como coreia de Sydenham e estenose mitral, são mais comuns em mulheres que já passaram pela puberdade. Relativamente rara em lactentes, a febre reumática aguda é incomum em crianças em idade pré-escolar e mais comum entre crianças de 5 a 15 anos. Também ocorre em adultos jovens. Porém, a taxa de incidência da ocorrência de um primeiro episódio de febre reumática cai após a adolescência e se torna rara após os 35 anos de idade. A redução do risco de infecções estreptocócicas em adultos pode ser a causa da menor taxa de febre reumática aguda nesta coorte populacional. Os episódios recorrentes, com predisposição para causar ou exacerbar o dano valvular, ocorrem até a meia-idade⁵⁷.

9. Regurgitação mitral

Terceiro tipo mais comum de valvopatia, a regurgitação mitral (RM) atinge cerca de 24,2 milhões de pessoas em todo o mundo. Considerada, em sua maioria, uma doença de adultos mais velhos, a RM foi responsável 34.000 mortes mundiais em 2019, sendo igualmente registrada entre os sexos ou ligeiramente mais prevalente em homens do que mulheres. As taxas de prolapso da válvula mitral (PVM) são consideravelmente maiores em pacientes brancos do que em negros⁶².

Primária ou degenerativa, a RM, muitas vezes, corresponde a uma seqüela de degeneração mixomatosa e a um prolapso da válvula mitral. O PVM é a patologia valvar mitral cardíaca mais comum do mundo, correspondendo a 2% a 3% da população total, enquanto a DCR mantém sua prevalência em países em desenvolvimento e é a principal de patologia valvular mitral, resultando em internações hospitalares. A RM aguda pode se apresentar com o início súbito de dispnéia e edema pulmonar instantâneo, secundário ao infarto do miocárdio^{62,63}.

Assintomática, a RM crônica deve ser tratada antes do início dos sintomas, o que torna o exame físico um recurso importante. Além de revelar um S1 suave e um sopro holossistólico, arqueado, detectado no ápice cardíaco, com irradiação para a axila, o exame físico detecta a presença de S3, que sugere RM grave e insuficiência cardíaca sistólica iminente⁶². Entre 1990 e 2017, a RM primária aumentou 70%, principalmente em países em desenvolvimento, embora a prevalência padronizada por idade não tenha mudado significativamente e a mortalidade tenha caído cerca de 32%¹⁴.

9.1 Fatores de risco

Subjacente à RM primária, o PVM é a doença cardíaca valvular com maior número de diagnósticos, afetando cerca de 3 a 5% da população em geral. Pode resultar em RM, arritmias, endocardite e acidente vascular cerebral, correspondendo a um folheto da válvula mitral redundante e anormalmente espesso, que se desloca no átrio esquerdo durante a sístole. Normalmente, é congênito e associado a distúrbios do tecido conjuntivo, como a síndrome de Marfan, mas também pode se desenvolver ou exacerbar com hipertireoidismo, gravidez, entre outras condições. Pode ser agravado por uma ruptura de cordas ou endocardite, capazes de ocasionar RM grave^{63,64}.

O PVM é observado como um clique mesossistólico, seguido por um sopro mesossistólico, que aumenta de intensidade com o aperto de mão ou uma manobra de Valsalva^{64,65}. A RM degenerativa apresenta menos variação regional do que DCR ou estenose aórtica, por não estar relacionada a más condições de vida nem a aterosclerose⁴⁶. O acesso à ecocardiografia permite um aumento da incidência nos países desenvolvidos e o acesso a intervenções cirúrgicas e ao transcaterter a diminuir as taxas de mortalidade¹⁴.

Secundária ou funcional, a RM é responsável por 65% dos casos de RM moderada a grave, afetando 24% dos pacientes com insuficiência cardíaca congestiva sistólica. Resulta da dilatação morfológica do átrio ou ventrículo esquerdo sem alteração dos folhetos da valva mitral. A RM secundária é mais comum em países desenvolvidos com altas taxas de aterosclerose, doença arterial coronariana e insuficiência cardíaca congestiva⁶⁴. Intervenções cirúrgicas e transcaterter para RM secundária são controversas, embora os dados do estudo sobre reparo transcaterter da válvula mitral em pacientes com insuficiência cardíaca tenha observado um benefício prognóstico da intervenção. Os resultados são melhores em pacientes com fração de ejeção > 60% e diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo inferior a 4,5 cm⁶⁶. O MitraClip é um procedimento para pacientes com RM degenerativa primária com um risco cirúrgico muito alto. Para pacientes com fração de ejeção abaixo de 30%, o tratamento médico e/ou dispositivos de assistência do ventrículo esquerdo são opções baseadas em evidências⁶⁴.

10. Regurgitação aórtica

A regurgitação aórtica (RA) é a quarta doença valvular mais comum no mundo¹⁴. Embora as estimativas globais não estejam disponíveis, a doença foi detectada em 1,6% dos idosos do Reino Unido, com idade >65 anos; 1,8% dos suecos, com idade >65 anos; e 1,1% dos cidadãos chineses com idade >60 anos⁶⁷⁻⁶⁹. Nos Estados Unidos, 4,9% dos participantes no estudo prospectivo de Framingham tiveram RA detectada, com apenas 0,5% com o tipo moderado a grave manifestado⁷⁰. Essas estatísticas discrepantes indicam que a doença leve provavelmente é subdetectada na população em

geral, especialmente em países em desenvolvimento com poucos recursos e acesso limitado à ecocardiografia. Os dados sobre as taxas de RA em países em desenvolvimento não estão disponíveis¹⁴.

A RA aguda pode se apresentar com choque cardiogênico rápido e a RA crônica tem um longo período assintomático seguido de dispneia gradual e progressiva. O exame físico indica um A2 suave ou inexistente e um sopro diastólico sopro decrescente, que é melhor auscultado na base cardíaca, assim como uma pressão de pulso ampla, que é descrita como pulso periférico em golpe de aríete ou pulsação no leito ungueal. Nota-se também uma diferença de pressão arterial braquial poplítea superior a 20 mm Hg⁷⁰.

10.1 Fatores de risco

A RA pode ser decorrente de patologias valvares primárias, como doença do tecido conjuntivo, DCR, endocardite infecciosa ou doença autoimune, ou como patologia secundária à dilatação da raiz da aorta. Além do risco significativo de estenose aórtica, 30% dos pacientes com válvula bicúspide são diagnosticados com RA moderada a grave em sua primeira apresentação. Mulheres com válvulas bicúspides são mais propensas a desenvolver RA, enquanto os homens são mais propensos a desenvolver estenose aórtica⁷¹. Pacientes com DCR têm probabilidade de desenvolver RA leve, somente quando há presença de doença da válvula mitral. Em relação à RA secundária, a dilatação da raiz da aorta é mais associada à hipertensão essencial diastólica, mas não sistólica, e seu risco aumenta com a idade⁷².

As etiologias responsáveis pela RA crônica incluem cardiopatia reumática – causa mais comum nos países em desenvolvimento –, degeneração da válvula mixomatosa, anormalidades congênitas da válvula, dilatação da aorta relacionada à idade, dissecação aórtica, aortite/ dilatação da raiz aórtica secundária a sífilis ou arterite de células gigantes, trauma, hipertensão sistêmica, calcificações valvulares senis, valvulopatia induzida por drogas, ectasia do anel aórtico, doença de Crohn, doença de Whipple e osteogênese imperfeita⁷³. Avanços no reparo de dissecações aórticas resultaram em níveis mais baixos de mortalidade e risco reduzido de complicações. Os outros processos reumatológicos envolvidos são lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide, síndrome antifosfolípide, síndrome de Reiter, espondilite anquilosante, artrite psoriática, vasculite de Takayasu, policondrite recidivante, síndrome de Ehlers-Danlos, doença de Behçet e síndrome de Marfan⁷⁴.

A dilatação da raiz da aorta tem um forte componente genético, com base em estudos de gêmeos⁷⁵, e está associada a patologias hereditárias, como homocistinúria⁷⁶, síndrome de Marfan e síndrome de Turner. Correlações também foram feitas entre a síndrome de Turner e RA. Em um estudo com 253 indivíduos com síndrome de Turner, com idades entre 7 e 67 anos, a RA foi menor em 55%, leve em 30% e moderada a grave em aproximadamente 15 % da população estudada⁷⁷.

11. Regurgitação tricúspide

Apesar de menos comum, a regurgitação tricúspide (RT) é a patologia valvular primária associada a um aumento significativo da mortalidade, correspondente a até 42% em um período de 3 anos. Normalmente, se apresenta por meio de sintomas de insuficiência cardíaca direita isolada, como distensão venosa jugular, reflexo hepatojugular, edema periférico e ascite. Não existem dados globais disponíveis, mas estudos de triagem revelam que 2,7% dos idosos apresentam RT moderada a grave no Reino Unido⁶⁷, assim como 1,1% dos pacientes idosos chineses⁶⁹. Em estudo de coorte, Topilsky et al⁷⁹ registraram uma prevalência de apenas 0,55%. Dados de 2008 a 2018 revelaram que a mortalidade ajustada por idade decorrente por RT permaneceu inalterada até 2013, seguida por um aumento posterior de cerca de 25% ao ano. Esses achados podem estar relacionados ao aumento da incidência de insuficiência cardíaca e subsequente uso de dispositivos intracardíacos⁸⁰.

11.1 Fatores de risco

Geralmente, a RT surge por dilatação atrial, com um estudo relatando que 92% dos casos foram associados a outra patologia cardíaca, com destaque para insuficiência cardíaca esquerda. Porém, trata-se de um fator de risco independente para morbidade e mortalidade, mesmo em casos de doença moderada⁷⁹. A RT é uma complicação do marcapasso intracardíaco, com pacientes manifestando dilatação subjacente do ventrículo direito, sofrendo um risco aumentado e pior prognóstico após a colocação do equipamento. Também é associada à endocardite infecciosa por *Staphylococcus aureus*, uma condição comum em usuários de drogas intravenosas⁸¹.

A RT raramente é relacionada à síndrome carcinoide, devido a tumores neuroendócrinos do trato gastrointestinal. Outros sintomas podem incluir rubor, diarreia, chiado no peito, pelagra –deficiência de vitamina B3 ou niacina, devido ao consumo excessivo de triptofano –, comprometimento cognitivo e outros defeitos da válvula cardíaca direita devido ao excesso de produção de serotonina (5-HT) pelo tumor. O ventrículo esquerdo não é afetado, pois a serotonina é inativada nos pulmões. A síndrome carcinoide é diagnosticada pela elevação do 5-HIAA urinário, um subproduto do metabolismo da serotonina, e tratada com formulações de somatostatina⁸².

A RT secundária à cardiopatia reumática, por sua vez, está associada à patologia das válvulas aórtica e mitral. A deformação dos folhetos, causada por doença reumática, é a origem mais comum de RT. A malformação congênita da valva tricúspide é observada na anomalia de Ebstein, que se caracteriza pelo deslocamento apical da inserção anular das cúspides posterior e septal e atrialização de uma porção do miocárdio ventricular⁸³. A RT secundária ou funcional pode ser decorrente de uma patologia do lado esquerdo com hipertensão pulmonar (patologia da válvula mitral e aórtica e

patologia ventricular esquerda), patologia do lado direito com hipertensão pulmonar (hipertensão pulmonar idiopática, doença pulmonar aguda ou crônica) e disfunção global ou regional do ventrículo direito (isquemia ventricular direita, cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito e sarcoidose), enquanto a RT isolada pode ser encontrada em pacientes com fibrilação atrial⁸⁴.

12. Endocardite Infecçiosa

Em 2019, cerca de 1,1 milhão de casos globais de endocardite infecciosa (EI) foram registrados, causando cerca de 66.000 mortes. As nações desenvolvidas têm a maior prevalência de EI padronizada por idade, embora a taxa de incidência varie dentro e entre os países, de um mínimo de 5,7 casos anuais/100.000 a um máximo de 35,8/100.000. A EI está entre as patologias valvares mortais mais agudas, com um índice de mortalidade intrahospitalar de 22% e de mortalidade em 5 anos de 45%. Enquanto sua prevalência global teve um crescimento de 44%, a incidência padronizada por idade aumentou 39% desde 1990, principalmente em países como a China, que inicialmente tinha uma prevalência mais baixa. Esse aumento pode ser explicado pelo maior acesso a imagens cardíacas e testes microbiológicos¹⁴.

12.1 Fatores de risco

Comumente subaguda, a EI está associada a espécies de estreptococos viridans, embora a endocardite com cultura negativa represente cerca de 30% dos pacientes – principalmente devido ao uso de antibióticos antes da amostragem e raramente devido a organismos HACEK (*Haemophilus parainfluenzae*, *Haemophilus aphrophilus*, *Haemophilus paraphrophilus*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* e espécies de *Kingella*)⁸⁵.

Outras associações incluem EI enterocócica após procedimentos gastrointestinais, EI estafilocócica da válvula tricúspide entre usuários de drogas intravenosas, *Coxiella* e *Brucella* entre agricultores e EI *Streptococcus bovis* em pacientes com câncer colorretal subjacente. A endocardite trombótica não bacteriana – associada a lúpus eritematoso sistêmico, granulomatose com poliangeíte, síndrome do anticorpo antifosfolípide, doença de Behçet, doença de Still do adulto ou endocardite relacionada à malignidade – representa apenas 2,2% dos pacientes com endocardite negativa⁸⁶.

O crescimento nas taxas de EI em países desenvolvidos é provavelmente secundário à expectativa de vida prolongada, aumento da prevalência de doenças cardíacas, maior número de pacientes com dispositivos intracardíacos e válvulas protéticas e taxas mais altas de uso de drogas intravenosas. A incidência aumentou nos últimos 10 anos, estimulada pela elevada dependência de opioides nos países desenvolvidos, o surgimento de *Staphylococcus* e *Enterococcus* como organismos causadores

predominantes e registros mais elevados de diagnóstico da condição⁸⁷. A profilaxia antibiótica generalizada para EI foi contestada, mas ainda é recomendada antes de procedimentos odontológicos em pacientes selecionados, como aqueles com válvulas cardíacas protéticas e defeitos cardíacos congênitos⁸⁸.

13. Doença multivalvar

A doença multivalvar é definida pela presença de lesões regurgitantes e/ou estenóticas em duas ou mais válvulas cardíacas. Apesar de sua alta prevalência, há uma escassez considerável de recomendações baseadas em evidências sobre seu manejo clínico. A melhora nas condições de vida, da nutrição e do acesso a cuidados médicos – especialmente com a disseminação da penicilina) – fez com que sua patogênese mudasse drasticamente. No começo do século 21, a doença multivalvar era uma etiologia predominante, mas, ao longo dos anos, sua incidência diminuiu drasticamente nos países desenvolvidos e, como consequência do envelhecimento da população, a etiologia degenerativa se tornou prevalente^{89,90}. Mais frequentemente, a doença multivalvar consiste na copresença de doença valvular do lado esquerdo com RT. A segunda associação mais comum é a estenose aórtica grave com RM moderada/grave, atingindo até 20% dos pacientes submetidos à troca valvar aórtica⁹¹.

A combinação de estenose aórtica com regurgitação mitral funcional (RMF) é frequente. Na maioria dos casos, a RMF é leve, mas essa combinação tem uma complexidade fisiopatológica intrínseca. Na presença de estenose aórtica, com ventrículos pequenos, hipertrofia concêntrica e alta pressão intraventricular diastólica final, a RM modesta pode reduzir o volume sistólico e aumentar a pressão do ventrículo esquerdo, promovendo sua disfunção e consequente ativação de sinais neurohormonais. Entre as mulheres, o baixo índice de massa corporal e a pressão sistólica basal elevada do ventrículo direito (VD) são preditores de persistência ou piora da RM basal na presença de estenose aórtica⁹¹⁻⁹⁴.

Pacientes com estenose aórtica e RMF têm maior risco de insuficiência cardíaca ou morte. Apesar de as diretrizes atuais tentarem expandir os critérios para pacientes que se beneficiariam de uma substituição valvular e identificar novas variáveis que possam ajudar na estratificação de risco, ainda não há uma indicação específica para RMF concomitante. Anteriormente, a maioria dos pacientes com estenose aórtica e RM concomitantes era tratada por cirurgia de válvula dupla, com mortalidade hospitalar prevista de 8%^{95,96}.

Considera-se que, nesse momento, essa abordagem deve ser revista. Um dos principais resultados da RMF com presença de estenose aórtica é uma redução pós-transcateter/ cirurgia de substituição da válvula aórtica, sem a necessidade de cirurgia de válvula dupla. Dados do estudo PARTNER mostraram que a RM moderada/grave melhorou em 69,4% dos pacientes

cirurgia de substituição da válvula aórtica e em 57,7% dos pacientes transcatereter⁹⁷. Para aprimorar o manejo do paciente, especialmente durante o acompanhamento médico ao longo do tempo, os cardiologistas devem, portanto, se concentrar na quantificação da estenose aórtica e da RMF, devendo a RMF ser avaliada de acordo com a capacidade funcional⁹⁸. Independentemente das válvulas envolvidas, pacientes com doença multivalvar grave são mais sintomáticos, têm maior incidência de insuficiência cardíaca em 6 meses e pior prognóstico, em comparação com os acometidos por doença monovalvar⁹⁰.

Referências

1. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee: Heart disease and stroke statistics-2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2013;127:e6–e245.
2. Rajamannan NM, Evans FJ, Aikawa E, Grande-Allen KJ, Demer LL, Heistad DD, et al. Calcific aortic valve disease: not simply a degenerative process: a review and agenda for research from the National Heart and Lung and Blood Institute Aortic Stenosis Working Group. Executive summary: Calcific aortic valve disease-2011 update. *Circulation*. 2011;124:1783–1791.
3. d'Arcy JL, Prendergast BD, Chambers JB, Ray SG, Bridgewater B. Valvular heart disease: The next cardiac epidemic. *Heart*. 2011;97:91–93.
4. Le Gloan L, Mercier LA, Dore A, Marcotte F, Ibrahim R, Mongeon FP, et al. Recent advances in adult congenital heart disease. *Circ J*. 2011;75:2287–2295.
5. Katz R, Wong ND, Kronmal R, Takasu J, Shavelle DM, Probstfield JL, et al. Features of the metabolic syndrome and diabetes mellitus as predictors of aortic valve calcification in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Circulation*. 2006;113:2113–2119.
6. Itagaki S, Adams DH, Anyanwu AC. Triggers for surgical referral in degenerative mitral valve regurgitation. *Circ J*. 2013;77:28–34.
7. Maeda K, Kuratani T, Mizote I, Shimamura K, Takeda Y, Torikai K, et al. Early experiences of transcatheter aortic valve replacement in Japan. *Circ J*. 2013;77:359–362.
8. Beckmann E, Grau JB, Sainger R, Poggio P, Ferrari G: Insights into the use of biomarkers in calcific aortic valve disease. *J Heart Valve Dis*. 2010;19:441–452.

9. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2021;43:561–632.
10. Aluru JS, Barsouk A, Saginala K, Rawla P, Barsouk A. Valvular heart disease epidemiology. *Med Sci*. 2022;10:32.
11. Coffey S, Harper AR, Cairns BJ, Roberts IS, Prendergast B. Clinical information has low sensitivity for postmortem diagnosis of heart valve disease. *Heart*. 2017;103:1031–1035.
12. Marangou J, Beaton A, Aliku TO, Nunes MCP, Kangaharan N, Remenyi B. Echocardiography in indigenous populations and resource poor settings. *Heart Lung Circ*. 2019;28:1427–1435.
13. Yadgir S, Johnson CO, Aboyans V, Adebayo OM, Adedoyin RA, Afarideh M, et al. Global, regional, and national burden of calcific aortic valve and degenerative mitral valve diseases, 1990–2017. *Circulation*. 2020;141:1670–1680.
14. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, et al. Global Burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990–2019: Update from the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:2982–3021.
15. Timmis A, Vardas P, Townsend N, Torbica A, Katus H, De Smedt D, et al. European Society of Cardiology: Cardiovascular disease statistics 2021. *Eur Heart J*. 2022;43:716–799.
16. Mensah GA, Roth GA, Fuster V. The Global Burden of cardiovascular diseases and risk factors: 2020 and beyond. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:2529–2532.
17. Meyer AC, Drefahl S, Ahlbom A, Lambe M, Modig K. Trends in life expectancy: Did the gap between the healthy and the ill widen or close? *BMC Med*. 2020;18:41.
18. Guyatt GH. The treatment of heart failure. A methodological review of the literature. *Drugs*. 1986;32:538–568.
19. Cainzos-Achirica M, Fedeli U, Sattar N, Agyemang C, Jenum AK, McEvoy JW, et al. Epidemiology, risk factors, and opportunities for prevention of cardiovascular disease in individuals of South Asian ethnicity living in Europe. *Atherosclerosis*. 2019;286:105–113.

20. Edwin F, Zuhlke L, Farouk H, Mocumbi AO, Entsua-Mensah K, Delsol-Gyan D, et al. Status and challenges of care in Africa for adults with congenital heart defects. *World J Pediatr Congenit Heart Surg.* 2017;8:495–501.
21. Prendergast BD, Baumgartner H, Delgado V, Gérard O, Haude M, et al. Transcatheter heart valve interventions: Where are we? Where are we going? *Eur Heart J.* 2019;40:422–440.
22. Hahn RT, Pibarot P, Otto CM. Transcatheter interventions spark a paradigm change for management of patients with mixed valve disease. *Eur Heart J.* 2022;43:2767–2769.
23. Coffey S, Roberts-Thomson R, Brown A, Carapetis J, Chen M, Enriquez-Sarano M, et al. Global epidemiology of valvular heart disease. *Nat Rev Cardiol.* 2021;18:853–864.
24. Tao G, Kotick JD, Lincoln J. Heart valve development, maintenance, and disease: The role of endothelial cells. *Curr Top Dev Biol.* 2012;100:203–232.
25. Hinton RB Jr, Lincoln J, Deutsch GH, Osinska H, Manning PB, Benson DW, Yutzey KE. Extracellular matrix remodeling and organization in developing and diseased aortic valves. *Circ Res.* 2006;98:1431–1438.
26. Mohler ER III, Gannon F, Reynolds C, Zimmerman R, Keane MG, Kaplan FS. Bone formation and inflammation in cardiac valves. *Circulation.* 2001;103:1522–1528.
27. Boström KI, Jumabay M, Matveyenko A, Nicholas SB, Yao Y. Activation of vascular bone morphogenetic protein signaling in diabetes mellitus. *Circ Res.* 2011;108:446–457.
28. Srivatsa SS, Harrity PJ, Maercklein PB, Kleppe L, Veinot J, Edwards WD, Johnson CM, Fitzpatrick LA. Increased cellular expression of matrix proteins that regulate mineralization is associated with calcification of native human and porcine xenograft bioprosthetic heart valves. *J Clin Invest.* 1997;99:996–1009.
29. Balachandran K, Alford PW, Wylie-Sears J, Goss JA, Grosberg A, Bischoff J, Aikawa E, Levine RA, Parker KK. Cyclic strain induces dual-mode endothelial-mesenchymal transformation of the cardiac valve. *Proc Natl Acad Sci.* 2011;108:19943–19948.
30. Otto CM, Kuusisto J, Reichenbach DD, Gown AM, O'Brien KD. Characterization of the early lesion of 'degenerative' valvular aortic stenosis. Histological and immunohistochemical studies. *Circulation.* 1994;90:844–853.

31. Laird DF, Mucalo MR, Yokogawa Y. Growth of calcium hydroxyapatite (Ca-HAp) on cholesterol and cholestanol crystals from a simulated body fluid: A possible insight into the pathological calcifications associated with atherosclerosis. *J Colloid Interface Sci.* 2006;295:348–363.
32. Jahnen-Dechent W, Heiss A, Schäfer C, Ketteler M. Fetuin-A regulation of calcified matrix metabolism. *Circ Res.* 2011;108:1494–1509.
33. Egan KP, Kim JH, Mohler ER III, Pignolo RJ. Role for circulating osteogenic precursor cells in aortic valvular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011;31:2965–2971.
34. Fadini GP, Albiero M, Menegazzo L, Boscaro E, Vigili de Kreutzenberg S, Agostini C, et al. Widespread increase in myeloid calcifying cells contributes to ectopic vascular calcification in type 2 diabetes. *Circ Res.* 2011;108:1112–1121.
35. Towler DA. Molecular and cellular aspects of calcific aortic valve disease. *Circ Res.* 2013;113: 198–208.
36. Miller JD, Chu Y, Brooks RM, Richenbacher WE, Peña-Silva R, Heistad DD. Dysregulation of antioxidant mechanisms contributes to increased oxidative stress in calcific aortic valvular stenosis in humans. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52:843–850.
37. Lincoln J, Garg V. Etiology of valvular heart disease-genetic and developmental origins. *Circ J.* 2014;78:1801–1807.
38. McBride KL, Garg V. Heredity of bicuspid aortic valve: Is family screening indicated? *Heart.* 2011;97:1193–1195.
39. Foffa I, Ait Ali L, Panesi P, Mariani M, Festa P, Botto N, et al. Sequencing of NOTCH1, GATA5, TGFBR1 and TGFBR2 genes in familial cases of bicuspid aortic valve. *BMC Med Genet.* 2013;14: 44.
40. Nus M, MacGrogan D, Martínez-Poveda B, Benito Y, Casanova JC, Fernández-Avilés F, et al. Diet-induced aortic valve disease in mice haploinsufficient for the Notch pathway effector RBPJK/CSL. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011;31:1580–1588.
41. Freed LA, Levy D, Levine RA, Larson MG, Evans JC, Fuller DL, et al. Prevalence and clinical outcome of mitral-valve prolapse. *N Engl J Med.* 1999;341:1–7.
42. Thanassoulis G, Campbell CY, Owens DS, Smith JG, Smith AV, Peloso GM, et al. CHARGE Extracoronary Calcium Working Group: Genetic

associations with valvular calcification and aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2013;368:503–512.

43. Mrsic Z, Hopkins SP, Antevil JL, Mullenix PS. Valvular heart disease. *Prim Care Clin Off Pract*. 2018;45:81–94.

44. Gardezi SKM, Myerson SG, Chambers J, Coffey S, d'Arcy J, Hobbs FDR, et al. Cardiac auscultation poorly predicts the presence of valvular heart disease in symptomatic primary care patients. *Heart*. 2018;104:1832–1835.

45. Evehorn GW, Schirmer H, Heggelund G, Lunde P, Rasmussen K. The evolving epidemiology of valvular aortic stenosis. The Tromsø Study. *Heart*. 2013;99:396–400.

46. Yadgir S, Johnson CO, Aboyans V, Adebayo OM, Adedoyin RA, Afarideh M, et al. Global, regional, and national burden of calcific aortic valve and degenerative mitral valve diseases, 1990–2017. *Circulation*. 2020;26:1670–1680.

47. Tay ELW, Ngiam JN, Kong WK, Poh K-K. Management of severe aortic stenosis: The Singapore and Asian perspective. *Singap Med J*. 2018;59:452–454.

48. Beydoun HA, Beydoun MA, Liang H, Dore GA, Shaked D, Zonderman AB, Eid SM. Sex, race, and socioeconomic disparities in patients with aortic stenosis (from a nationwide inpatient sample). *Am J Cardiol*. 2016;118:860–865.

49. Strange G, Stewart S, Celermajer D, Prior D, Scalia GM, Marwick T, et al. Poor long-term survival in patients with moderate aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:1851–1863.

50. Young MN, Inglessis I. Transcatheter aortic valve replacement: outcomes, indications, complications, and innovations. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2017;19:81.

51. Vincent F, Ternacle J, Denimal T, Shen M, Redfors B, Delhaye C, et al. Transcatheter aortic valve replacement in bicuspid aortic valve stenosis. *Circulation*. 2021;143:1043–1061.

52. Kong WKF, Regeer MV, Poh KK, Yip JW, van Rosendaal PJ, et al. Inter-ethnic differences in valve morphology, valvular dysfunction, and aortopathy between Asian and European patients with bicuspid aortic valve. *Eur Heart J*. 2018;39:1308–1313.

53. Yamaura Y, Watanabe N, Shimaya M, Tomita Y, Fukaya T, Yoshida K. Impact of cumulative smoking exposure on subclinical degenerative aortic valve disease in apparently healthy male workers. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2019;12:e008901.
54. Rassa A, Zahr F. Hypertension and aortic stenosis: a review. *Curr Hypertens Rev*. 2018;14:6–14.
55. Cutter DJ, Schaapveld M, Darby SC, Hauptmann M, Van Nimwegen FA, Krol ADG, et al. Risk for valvular heart disease after treatment for Hodgkin lymphoma. *J Natl Cancer Inst*. 2015;107: djv008.
56. Van Nimwegen FA, Schaapveld M, Janus CPM, Krol ADG, Petersen EJ, Raemaekers JMM, et al. Cardiovascular disease after Hodgkin lymphoma treatment: 40-year disease risk. *JAMA Intern Med*. 2015;175:1007–1017.
57. Watkins DA, Roth GA. Global burden of rheumatic heart disease. *N Engl J Med*. 2018;378:e2.
58. Peters F, Karthikeyan G, Abrams J, Muhwava L, Zühlke L. Rheumatic heart disease: current status of diagnosis and therapy. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2020;10:305–315.
59. Watkins DA, Johnson CO, Colquhoun SM, Karthikeyan G, Beaton A, Bukhman G, et al. Global, regional, and national burden of rheumatic heart disease, 1990–2015. *N Engl J Med*. 2017;377:713–722.
60. Katzenellenbogen JM, Bond-Smith D, Seth RJ, Dempsey K, Cannon J, Stacey I, et al. Contemporary incidence and prevalence of rheumatic fever and rheumatic heart disease in Australia using linked data: The case for policy change. *J Am Heart Assoc*. 2020;9:e016851.
61. Bennett J, Zhang J, Leung W, Jack S, Oliver J, Webb, R et al. Rising ethnic inequalities in acute rheumatic fever and rheumatic heart disease, New Zealand, 2000–2018. *Emerg Infect Dis*. 2021; 27:36–46.
62. Novaro GM, Houghtaling PL, Gillinov AM, Blackstone EH, Asher CR. Prevalence of mitral valve prolapse and congenital bicuspid aortic valves in black and white patients undergoing cardiac valve operations. *Am J Cardiol*. 2013;111:898–901.
63. Sakamoto S. Mitral valve prolapse. *Nippon Rinsho Jpn J Clin Med*. 2005;63:1195–1200.
64. Althunayyan A, Petersen SE, Lloyd G, Bhattacharyya S. Mitral valve prolapse. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2019;17:43–51.

65. Miller MA, Dukkipati SR, Turagam M, Liao SL, Adams DH, Reddy VY. Arrhythmic mitral valve prolapse: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:2904–2914.
66. Chehab O, Roberts-Thomson R, Ng Yin Ling C, Marber M, Prendergast BD, Rajani R, Redwood SR. Secondary mitral regurgitation: Pathophysiology, proportionality and prognosis. *Heart*. 2020; 106:716–723.
67. D’Arcy JL, Coffey S, Loudon MA, Kennedy A, Pearson-Stuttard J, Birks J, et al. Large-scale community echocardiographic screening reveals a major burden of undiagnosed valvular heart disease in older people: The OxVALVE Population Cohort Study. *Eur Heart J*. 2016;37:3515–3522.
68. Andell P, Li X, Martinsson A, Andersson C, Stagmo M, Zöller B, et al. Epidemiology of valvular heart disease in a Swedish nationwide hospital-based register study. *Heart*. 2017;103:1696–1703.
69. Shu C, Chen S, Qin T, Fu Z, Sun T, Xie M, et al. Prevalence and correlates of valvular heart diseases in the elderly population in Hubei, China. *Sci Rep*. 2016;6:27253.
70. Akinseye OA, Pathak A, Ibebuogu UN. Aortic valve regurgitation: a comprehensive review. *Curr Probl Cardiol*. 2018;43:315–334.
71. Kong WKF, Bax JJ, Michelena HI, Delgado V. Sex differences in bicuspid aortic valve disease. *Prog Cardiovasc Dis*. 2020;63:452–456.
72. Canciello G, Mancusi C, Izzo R, Morisco C, Strisciuglio T, Barbato E, et al. Determinants of aortic root dilatation over time in patients with essential hypertension: The Campania Salute Network *Eur J Prev Cardiol*. 2021;28:1508–1514.
73. Enriquez-Sarano M, Tajik AJ. Aortic regurgitation. *N Engl J Med*. 2004;351:1539–1546.
74. Vendramin I, Lechiancole A, Piani D, Sponga S, Di Nora C, Muser D, et al. An integrated approach for treatment of acute type a aortic dissection. *Medicina*. 2021;57:1155.
75. Celeng C, Kolossváry M, Kovács A, Molnár AÁ, Szilveszter B, Horváth T, et al. Aortic root dimensions are predominantly determined by genetic factors: A classical twin study. *Eur Radiol*. 2017;27:2419–2425.
76. Celeng C, Kolossváry M, Kovács A, Molnár AÁ, Szilveszter B, Horváth T, et al. Aortic root dimensions are predominantly determined by genetic factors: A classical twin study. *Eur Radiol* 2017;27:2419–2425.

77. Lorenzini M, Guha N, Davison JE, Pitcher A, Pandya B, Kemp H, et al. Isolated aortic root dilation in homocystinuria. *J Inherit Metab Dis.* 2018;41:109–115.
78. Sachdev V, Matura LA, Sidenko S, Ho VB, Arai AE, Rosing DR, Bondy CA. Aortic valve disease in Turner syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:1904–1909.
79. 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;12:433–442.
80. Shariff M, Kumar A, Hirji SA, Majmundar M, Adalja D, Doshi R. Ten years mortality trends of tricuspid regurgitation in the United States, 2008 to 2018. *Am J Cardiol.* 2021;140:156–157.
81. Riesenhuber M, Spannauer A, Gwechenberger M, Pezawas T, Schukro C, Stix G, et al. Pacemaker lead-associated tricuspid regurgitation in patients with or without pre-existing right ventricular dilatation. *Clin Res Cardiol.* 2021;110:884–894.
82. Fox DJ, Khattar RS. Carcinoid heart disease: Presentation, diagnosis, and management. *Heart.* 2004;90:1224–1228.
83. Khan IA. Ebstein’s anomaly of the tricuspid valve with associated mitral valve prolapse. *Tex. Heart Inst J.* 2001;28:72.
84. Dreyfus GD, Martin RP, Chan KMJ, Dulguerov F, Alexandrescu C. Functional tricuspid regurgitation: a need to revise our understanding. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65:2331–2336.
85. Fournier PE, Gouriet F, Casalta JP, Lepidi H, Chaudet H, Thuny F, et al. Blood culture-negative endocarditis. *Medicine.* 2017;96:e8392.
86. Hurrell H, Roberts-Thomson R, Prendergast BD. Non-infective endocarditis. *Heart.* 2020;106: 1023–1029.
87. Habib G, Erba PA, Iung B, Donal E, Cosyns B, Laroche C, et al. Clinical presentation, aetiology and outcome of infective endocarditis. Results of the ESC-EORP EURO-ENDO (European infective endocarditis) registry: A prospective cohort study. *Eur Heart J.* 2019;41:2091.
88. Sendi P, Hasse B, Frank M, Flückiger U, Boggian K, Guery B, et al. Infective endocarditis: Prevention and antibiotic prophylaxis. *Swiss Med Wkly.* 2021;151:w20473.

89. Iung B, Baron G, Tornos P, Gohlke-Barwolf C, Butchart EG, Vahanian A. Valvular heart disease in the community: A European experience. *Curr Probl Cardiol.* 2007;32:609–661.
90. Tribouilloy C, Bohbot Y, Kubala M, Ruschitzka F, Popescu B, Wendler O, et al. Characteristics, management, and outcomes of patients with multiple native valvular heart disease: A substudy of the EURObservational Research Programme Valvular Heart Disease II Survey. *Eur Heart J.* 2022;43:2756–2766.
91. Unger P, Tribouilloy C. Aortic stenosis with other concomitant valvular disease: aortic regurgitation, mitral regurgitation, mitral stenosis, or tricuspid regurgitation. *Cardiol Clin.* 2020; 38:33–46.
92. Goncalves A, Marcos-Alberca P, Almeria C, Feltes G, Rodriguez E, Hernandez-Antolin RA, et al. Acute left ventricle diastolic function improvement after transcatheter aortic valve implantation. *Eur J Echocardiogr.* 2011;12:790–797.
93. Tamargo M, Obokata M, Reddy YNV, Pislaru SV, Lin G, Egbe AC, et al. Functional mitral regurgitation and left atrial myopathy in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2020;22:489–498.
94. Quesada R. The treatment of severe aortic stenosis in the presence of mitral regurgitation: there is much to be learned. *Revasc Med.* 2021;32:41–42.
95. Benfari G, Setti M, Nistri S, Fanti D, Maffei C, Tafciu E, et al. Relevance of functional mitral regurgitation in aortic valve stenosis. *Am J Cardiol.* 2020;136:115–121.
96. Arshad HB, Minhas AMK, Khan SU, Nasir K, Rao N, Thacker S, et al. National trends and outcomes of surgical aortic valve replacement with concomitant mitral valve surgery. *Cardiovasc Revasc Med.* 2022;40:13–19.
97. Barbanti M, Webb J, Hahn RT, Feldman T, Boone RH, Smith CR, et al. Impact of preoperative moderate/severe mitral regurgitation on 2-year outcome after trans- catheter and surgical aortic valve replacement: Insight from the Placement of Aortic Transcatheter Valve (PARTNER) Trial Cohort A. *Circulation.* 2013;128:2776–2784.
98. Lindman BR, Dweck MR, Lancellotti P, Genereux P, Pierard LA, O’Gara PT, Bonow RO. Management of asymptomatic severe aortic stenosis: evolving concepts in timing of valve replacement. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2020;13:481–493.

Claudina Mendes Horevicht
Jessica Rosa de Oliveira
Priscila Pimentel Berno
Ricardo Bonato de Camargo

Resumo Uma das maiores e mais importantes artérias do corpo humano, a aorta é o vaso sanguíneo responsável pelo transporte do sangue entregue do ventrículo esquerdo para os órgãos finais a cada ciclo cardíaco – o que corresponde, em uma vida média, a 200 milhões de litros de sangue conduzidos. Pode ser afetada por vários fatores agudos, incluindo uso de cocaína, levantamento de peso e trauma, e condições crônicas adquiridas e/ou genéticas, como hipertensão arterial sistêmica e feocromocitoma, que promovem o aumento do estresse da parede aórtica. A camada média da aorta também pode estar sujeita a anormalidades, a exemplo de síndrome de Marfan, valva aórtica bicúspide, vasculite inflamatória, aterosclerose e infecções. Apesar dos avanços importantes nas intervenções diagnósticas e terapêuticas, os dados derivados de registros e estudos de base populacional destacam que a carga de doenças da aorta ainda permanece alta. Por isso, desenvolver e implementar estratégias preventivas, por exemplo, estilo de vida saudável, alterações nos fatores de risco cardiovascular e programas educacionais e de triagem em nível individual e comunitário são consideradas ações preventivas de extrema importância, o que torna o conhecimento sobre as doenças que comprometem a aorta cada vez mais necessário.

Palavras-chave: Aorta. Síndromes aórticas agudas. Aneurisma da aorta. Dissecção da aorta. Síndrome de Marfan.

1. Introdução

As doenças da aorta compõem uma ampla lista de condições patológicas representadas por diferentes manifestações clínicas, sendo o aneurisma da aorta e as síndromes agudas da aorta (as doenças aórticas mais comuns¹. Em indivíduos saudáveis, o diâmetro normal da aorta tem cerca de 40 mm e afunila movendo-se distalmente. Isso pode diferir com base no sexo, idade, índice de massa corporal e condições subjacentes. O diâmetro normal da aorta ascendente é estabelecido como <2,1 cm/m² e da aorta descendente como <1,6 cm/m². Geralmente, o diâmetro normal da aorta abdominal é <3,0 cm².

Dados do Center for Disease Control revelam que o aneurisma da aorta abdominal é mais comum do que os aneurismas da aorta torácica, tem uma correlação linear com o aumento da idade e afeta predominantemente homens brancos, com 65 anos ou mais de idade³. As doenças da aorta são responsáveis por 15.000 mortes anuais somente nos Estados Unidos, sendo a dissecção aórtica uma causa de mortalidade que atinge 2/3 do sexo masculino⁴. Nos países europeus, incluindo Hungria, Romênia, Dinamarca, Áustria, a mortalidade por aneurisma da aorta abdominal está aumentando tanto entre homens como mulheres⁵. Entre 1999 e 2010, por exemplo, o número de internações hospitalares no Reino Unido aumentaram devido ao aumento da taxa de doença da aorta torácica. A mortalidade geral, por outro lado, diminuiu⁶.

A abordagem diagnóstica das doenças da aorta sempre começa com a realização de exame clínico, com histórico detalhado, exame físico e auxílio de técnicas de imagem, sempre que necessário. O objetivo do tratamento é reduzir o estresse de cisalhamento em diferentes segmentos da aorta. Inicialmente, devem ser abordadas as principais comorbidades, como diabetes, hipertensão e dislipidemia. Mudanças de estilo de vida também contribuem de forma significativa com a evolução do tratamento, o que envolve perda de peso e cessação do tabagismo⁷.

Betabloqueadores e inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) podem ser administrados, visando, com isso, controlar a pressão arterial e reduzir a taxa de dilatação^{8,9}. Estudos observacionais de pequeno porte verificaram que a terapia com estatinas é capaz de reduzir os níveis de expansão dos aneurismas^{10,11}. Entre as terapias invasivas, é possível destacar o reparo endovascular da aorta torácica e abdominal e a cirurgia vascular, indicados de acordo com a gravidade da doença, suas comorbidades e possíveis complicações¹², o que comprova que compreender as doenças da aorta é importante não apenas para um diagnóstico preciso, mas também para oferecer ao paciente soluções que resultem em mais qualidade de vida.

2. Síndromes aórticas agudas

As síndromes aórticas agudas correspondem a diversas anormalidades graves, sobrepostas, dolorosas e potencialmente fatais da aorta. Estes incluem dissecção da aorta, hematoma intramural e úlcera aórtica aterosclerótica penetrante. Este grupo de doenças aórticas requer atenção imediata, com o uso de técnicas de imagem adequadas para rápida diagnóstico, além da escolha e administração de um tratamento com potencial de reduzir o risco de morte¹³.

2.1 Aneurisma da aorta torácica (AAT)

A doença da aorta torácica, especificamente o aneurisma da aorta torácica (AAT) e a dissecção da aorta torácica (DAT), é uma condição

relevante da doença cardiovascular, devido a sua complexa patologia e ao grande impacto causado na saúde pública. O aneurisma da aorta (torácico e abdominal) está entre as 15 principais causas de morte apenas nos Estados Unidos, com incidência de AAT de 5,3 casos a cada 100.000 pessoas/ano e prevalência de 0,16%¹⁴. Dados de uma pesquisa epidemiológica revela que a mortalidade global por doença aórtica corresponde a 2,78 casos a cada 100.000 pessoas/ano¹⁵.

Os principais avanços médicos, cirúrgicos e genéticos, registrados nas últimas décadas elevaram aumentaram a expectativa de vida em certos subconjuntos de pacientes de forma significativa, incluindo populações de países onde essas intervenções estão disponíveis¹⁵. Pacientes com síndrome de Marfan (MFS), por exemplo, registraram um aumento >25% na expectativa de vida, prevista desde 1972, com o uso dessas inovações. Mesmo diante dessa evolução, a doença aórtica continua sendo um grande desafio da medicina e pesquisas estão em andamento para determinar quais tratamentos e procedimentos são ideais¹⁶.

Os AATs são definidos como dilatações que envolvem as três camadas vasculares – túnica adventícia, média e íntima – sendo $\geq 150\%$ do tamanho encontrado em segmentos pareados por idade e sexo de pacientes saudáveis, sendo distribuídos da seguinte forma: aorta ascendente e/ou raiz (60%), arco (40%), descendente torácico (10%) e até segmentos toracoabdominais. Vários mecanismos têm sido associados ao seu desenvolvimento, como, por exemplo, aterosclerose para AATs descendentes e aneurismas da aorta abdominal (AAA)¹⁵.

Os AATs ascendentes também podem ser atribuídos a distúrbios genéticos, como MFS, síndrome de Loeys-Dietz, síndrome vascular de Ehlers-Danlos (SDE) e síndrome de Turner, válvula aórtica bicúspide (BAV), aneurisma da aorta torácica familiar e síndrome de dissecção, distúrbios inflamatórios, incluindo arterite de Takayasu, arterite de células gigantes, doença de Behçet e espondilite anquilosante, e infecção, como mediastinite, sífilis, Candida, Aspergillus e HIV. O estresse mecânico, resultante da hipertensão primária ou secundária, a exemplo de feocromocitoma, doença renovascular e hipertireoidismo, assim como casos de imunossupressão crônica, gravidez e trauma, também podem estar envolvidos¹⁵.

2.2 Dissecção aórtica aguda (DAA)

Historicamente, a dissecção aguda foi definida como uma condição que se manifesta 2 semanas após o início dos sintomas, com dissecção crônica ocorrendo após a segunda semana. Essa constatação é baseada em estimativas de sobrevivência derivadas, registradas na pesquisa de Hirst et al¹⁷, divulgada no final da década de 1950. Como resultado de avanços dos métodos de diagnóstico, estratégias de tratamento e seu impacto nos

resultados precoces e tardios, as diretrizes da European Society of Cardiology (ESC) recomendam dividir ainda mais o curso de tempo da dissecação aórtica em aguda (<14 dias), subaguda (15 a 90 dias) e crônica (> 90 dias)¹³.

Com base nos dados do International Registry of Aortic Dissection (IRAD), Booher et al¹⁸ desenvolverem um sistema de curvas de sobrevida de Kaplan-Meier distintas para dissecação e tipo de tratamento (cirúrgico + médico ou apenas médico para o Tipo A; médico, médico + endovascular e médico + intervenção cirúrgica aberta para o Tipo B) e identificaram 4 domínios de tempo: hiperagudo (<24 h), agudo (2 a 7 dias), subagudo (8 a 30 dias) e crônico (>30 dias). Esse sistema permitiu verificar que a sobrevida global foi progressivamente menor ao longo dos 4 períodos de tempo, independentemente da estratégia de tratamento¹⁸.

Caracterizada pela presença de um retalho intimal, separando o lúmen verdadeiro do falso, a DAA clássica (85 a 95% de todas as síndromes aórticas agudas) tem uma incidência de difícil definição, uma vez que a mortalidade pré-hospitalar e os casos de morte súbita podem passar despercebidos, a menos que a autópsia seja realizada¹³. Estudos de base populacional sugerem que a doença possa variar entre 2,6 e 3,5 casos por cada 100.000 pessoas/anos, enquanto séries de necropsia relataram uma prevalência que varia de 0,2% a 0,8%^{13,18}. Vários estudos suportam a presença de um padrão rítmico cronobiológico evidente na incidência de eventos aórticos agudos, caracterizado por risco significativamente maior no inverno, na segunda-feira e nas primeiras horas da manhã (entre 6h e 12h)²⁰.

2.2.1 Perfil clínico da DAA

Conforme relatado no IRAD, geralmente, o paciente com DAA é do sexo masculino (2/3 da população estudada), com idade média ≥70 anos – com 32% dos avaliados com mais 70 anos de e 7% com menos 40 anos de idade –, com histórico de hipertensão e início abrupto de dor torácica intensa. Porém, as manifestações clínicas são diversas e sobrepostas. Em uma pequena parcela de pacientes (<5%), os sinais e sintomas clássicos podem estar ausentes. A eletrocardiografia (ECG) e a radiografia de tórax não são úteis para o diagnóstico de dissecação aórtica. O ECG de 12 derivações mostra com mais frequência anormalidades inespecíficas ou evidência de isquemia, estando dentro dos limites normais em apenas 1/3 dos pacientes. O alargamento do mediastino na radiografia de tórax também pode estar ausente em metade dos casos^{22,23}.

A análise de dados com foco em gênero do IRAD mostra que, entre 1.078 pacientes, as mulheres são bem menos afetadas por DAA (32,1% da população). Quando são afetadas, no entanto, são mais velhas do que os homens, com DAA ocorrendo em média 6 ou 7 anos depois (50% dos casos ≥70 anos). O diagnóstico de DAA, por sua vez, é mais tardio nas mulheres do que nos homens. Parte disso pode ser explicado pela dor menos típica ou

percepção menos intensa da dor na apresentação, juntamente com alterações de consciência observadas com mais frequência. A análise de regressão logística multivariada indica taxas de mortalidade intra-hospitalar mais altas em mulheres do que em homens, principalmente devido a uma diferença nos resultados de DAA tipo A tratada cirurgicamente (21,9% de mortalidade em homens versus 31,9% em mulheres)²⁴. Independentemente do sexo, é necessário um alto índice de suspeição clínica, a fim de detectar a doença antes que ocorram complicações letais irreversíveis, o que às vezes pode ser desafiador, dado o potencial de sobreposição de sintomas entre DAA e as síndromes coronarianas agudas mais comuns e/ou AVC²⁵.

2.2.1 Tratamento de AAT e DAA

As recomendações atuais para diagnóstico e tratamento de AAT e DAA estão apoiadas nas diretrizes da American Heart Association/American College of Cardiology (AHA/ACC), publicadas em 2010 e da European Society of Cardiology (ESC), de 2014^{26,13}. De acordo com AHA/ACC, a farmacoterapia e o manejo não cirúrgico da doença aórtica têm se esforçado para atingir os seguintes objetivos: controle da pressão arterial (PA), tratamento da dislipidemia e cessação do tabagismo. Nesse caso, tanto o tratamento da dislipidemia quanto a cessação do tabagismo são objetivos resultantes de décadas de pesquisa, que demonstram associações claras entre desequilíbrios do colesterol, tabagismo e risco de desenvolvimento e progressão de AAT e DAA, sendo, portanto, manter a lipoproteína de baixa densidade <70 mg/dL para aneurismas ateroscleróticos da aorta com doença arterial coronariana coexistente^{26,27}.

Para pressão arterial (PA), a AHA/ACC e a ESC orientam a reduzi-la para minimizar o estresse vascular e atenuar a dilatação aórtica, além de retardar a necrose cística da média na síndrome de Marfan (MFS)^{26,13}. Para a população em geral, o objetivo do tratamento farmacológico da hipertensão é atingir PA <140/90 mm Hg ou <130/80 mm Hg para pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e doença renal crônica, enquanto a PA de portadores de doença da aorta torácica deve ser reduzida com a administração de betabloqueadores com bloqueadores dos receptores da angiotensina²⁷. Nesse sentido, as diretrizes da ESC são semelhantes, apenas com a ressalva de que em pacientes com MFS, o uso profilático de betabloqueadores, inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) e bloqueadores dos receptores da angiotensina II (BRAS) aparentemente reduz a progressão da dilatação aórtica ou a ocorrência de complicações. Porém, não existem evidências da eficácia desses tratamentos na doença aórtica¹³.

Embora os benefícios do tratamento farmacológico da hipertensão na doença aórtica não sejam controversos, evidências robustas sobre os benefícios desse tratamento em pacientes normotensos com doença aórtica são limitadas. Especificamente para losartana, as diretrizes relatam evidências de aumento lento da aorta na MFS, mas afirmam que não existem

dados sobre o uso de BRAS na doença aórtica crônica. O medicamento pode ser considerado para terapia anti-hipertensiva, quando os betabloqueadores sozinhos não atingem a meta de pressão arterial²⁶.

O tratamento da DDA exige, a princípio, suas 2 classificações, sendo a classificação de Stanford a mais popular. A tipo A de Stanford corresponde a qualquer dissecação que envolva a aorta ascendente, com ou sem envolvimento do arco aórtico ou da aorta distal, enquanto a tipo B de Stanford a dissecações que se originam na aorta torácica descendente, e a dissecação pode se estender proximalmente no arco aórtico. Na classificação de DeBakey, o tipo I é análogo ao tipo A de Stanford e o tipo III é análogo ao tipo B de Stanford. O tipo II de DeBakey é uma dissecação que se origina na aorta ascendente, está confinada a ela e é menos comum^{28,29}.

Controle rápido da pressão arterial e da frequência cardíaca é o tratamento inicial da DAA tipo A, visando assim reduzir a velocidade de contração do ventrículo esquerdo (dP/dt) e evitar, com isso, a extensão do hematoma dissecante. Agentes betabloqueadores intravenosos são administrados para reduzir dP/dt e induzir bradicardia³⁰. A redução da pós-carga é obtida com a administração intravenosa de nitroprussiato de sódio, clevidipina ou nicardipina. Pacientes com DAA envolvendo a aorta ascendente podem ser considerados aptos para procedimento cirúrgico. Na dissecação tipo B (DeBakey tipo III), o tratamento inicial é semelhante, com uso de betabloqueadores, seguido de redução da pós-carga e transferência para uma unidade de terapia intensiva (UTI) para monitoramento invasivo, controle da PA e da dor.

O objetivo da cirurgia de DAA tipo A é prevenir a morte por tamponamento pericárdico ou exsanguinação, eliminando o local da ruptura intimal por excisão do segmento da aorta que contém a ruptura e substituição por enxerto sintético, redirecionando o fluxo sanguíneo para o lúmen verdadeiro. O local mais comum da ruptura intimal é na aorta ascendente logo acima das comissuras da válvula aórtica, observada em cerca de 70% dos pacientes com dissecações tipo A de Stanford e tipos I e II de DeBakey. A rotura está presente no arco aórtico em 10% dos pacientes e na aorta torácica descendente em 20%²⁹.

Caso a ruptura esteja presente no arco aórtico, ele também deverá ser substituído. Se houver regurgitação aórtica significativa, a válvula aórtica é reparada ou substituída. O tratamento cirúrgico está associado a um risco significativo e afetado adversamente por instabilidade hemodinâmica grave, má-perfusão de sistemas de órgãos importantes, como resultado da dissecação e disfunção grave do sistema nervoso central. No entanto, dada a história natural da condição sem intervenção cirúrgica, poucos pacientes são recusados a operação. A mortalidade precoce varia de 15 a 35%³¹.

A maioria dos pacientes com dissecação tipo B (DeBakey III), por sua vez, pode ser tratada com terapia não cirúrgica, que envolve o controle

agressivo da hipertensão. Em pacientes que não necessitam de intervenção cirúrgica, a sobrevida em um ano é de aproximadamente 90%²⁸. As condições para intervenção cirúrgica imediata incluem evidência de ruptura livre ou contida, expansão rápida do diâmetro aórtico, isquemia de órgão ou membro resultante de má-perfusão, hipertensão incontrolável e dor intratável. A presença de uma síndrome geneticamente mediada, como MFS ou Loays-Dietz, pode ser um sinal para intervenção, devido aos resultados não tão promissores da terapia medicamentosa. O reparo cirúrgico aberto consiste na ressecção do segmento da aorta, contendo a ruptura da íntima, e qualquer aorta aneurismática. A substituição é por enxerto sintético, restaurando o fluxo para o lúmen verdadeiro. Mais comum na atualidade, pacientes com dissecção aguda tipo B que requerem intervenção são tratados com enxertos de stents endovasculares, que cobrem e excluem a ruptura da íntima e restauram o fluxo para o lúmen verdadeiro^{28,29}.

2.3 Hematoma intramural aórtico

O hematoma intramural aórtico corresponde a 5 a 25% das síndromes agudas da aorta, caracterizado por hemorragia dentro da parede aórtica na ausência de um retalho intimal ou falso lúmen e uma ruptura intimal primária³². Seu diagnóstico consiste em um espessamento circular ou crescente de >5 mm da parede aórtica, sem evidência de fluxo sanguíneo no exame de imagem, sendo a tomografia computadorizada e a ressonância magnética as técnicas de escolha¹³.

Normalmente encontrado na aorta torácica descendente (Tipo B, 60 a 70%) e menos comum na aorta ascendente e arco aórtico (Tipo A, 30 e 10%, respectivamente), o hematoma intramural tem sintomas e fatores de risco semelhantes aos da dissecção aórtica clássica, com predominância de dor torácica aguda/dor nas costas. Porém, os pacientes acometidos tendem a ser mais velhos e apresentam com menos frequência insuficiência da valva aórtica, déficits de pulso, infarto agudo do miocárdio e dilatação aneurismática da aorta. Também é caracterizado por uma evolução dinâmica e pode levar à dissecção aórtica clássica (28 a 47%) e/ou ruptura aórtica (20 a 45%). A regressão ocorre em apenas 10% dos pacientes³³.

O envolvimento da aorta ascendente (tipo A) resulta em alta mortalidade hospitalar (até 40%), diretamente relacionada à sua proximidade com a valva aórtica. Assim, a cirurgia de urgência ou emergência é indicada. A estratégia 'esperar e observar' (pressão arterial ideal e controle da dor com imagens em série) pode ser uma opção, avaliada de acordo com o estado de cada paciente, especialmente no caso de risco cirúrgico substancial, como idade avançada e comorbidades graves; dimensões aórticas menores (<50 mm), e diminuição da espessura do hematoma intramural (<11 mm)³². Estudos revelam que o tipo A pode ser mais comum no Japão e na Coreia do que nas regiões ocidentais do mundo, com taxas mais altas de tratamento médico precoce e menor mortalidade geral^{34,35}.

O tipo B, por sua vez, é menos associado a desfecho adverso, com risco de mortalidade intra-hospitalar <10%. Nos casos não complicados, recomenda-se terapia médica inicial juntamente com vigilância por imagem, enquanto os mais complicados devem receber tratamento endovascular ao invés de cirurgia, sempre que houver anatomia favorável e acesso vascular apropriado¹³. Os sinais de um curso complicado consistem em dor torácica persistente, apesar do tratamento médico, instabilidade hemodinâmica, sinais de ruptura aórtica (hemorragia periaórtica), presença de uma grande projeção semelhante a uma úlcera (profundidade >10 mm), diâmetro máximo da aorta (>55 mm), e/ou crescimento rápido do diâmetro aórtico durante a internação^{13,32}.

2.4 Úlcera aórtica penetrante

É definida como uma ulceração de uma placa aterosclerótica aórtica, que penetra a lâmina elástica interna na média, associada a um grau variável de formação de hematoma intramural aórtico^{13,32}. As úlceras aórticas costumam ser múltiplas e podem variar em tamanho (5 mm de diâmetro e 4 a 30 mm de profundidade). Podem ocorrer em qualquer ponto da aorta, sendo mais comum na aorta descendente média e inferior, menos frequente no arco aórtico e na aorta abdominal e rara na aorta ascendente. Embora sua verdadeira prevalência seja desconhecida, pode representar de 2 a 7% de todas as doenças agudas da aorta. Normalmente, os pacientes acometidos são mais velhos (>70 anos) do que aqueles com dissecção aórtica e apresentam mais diagnóstico de doença aterosclerótica extensa e difusa envolvendo a aorta e as artérias coronárias.

Outras comorbidades comuns incluem hipertensão, tabagismo, doença pulmonar obstrutiva crônica e insuficiência renal. A apresentação clínica se sobrepõe à dissecção da aorta clássica. Devido à natureza localizada da lesão, a maioria dos pacientes não apresenta regurgitação aórtica, déficits de pulso ou isquemia visceral. Uma lesão assintomática também pode ser identificada como um achado incidental, durante a triagem de imagem axial realizada para outras indicações. Além disso, achados aórticos incidentais não são incomuns em exames de imagem cardiovascular³².

Entre as modalidades de imagem, a tomografia computadorizada com contraste, incluindo reformações axiais e multiplanares, é considerada a técnica de escolha¹³. O curso natural da úlcera penetrante continua a ser debatido e pode incluir a formação de hematoma medial, dissecção clássica e/ou falso aneurisma adventício e ruptura transmural. Em comparação com a dissecção aórtica, o risco de ruptura (7% para tipo A e 4% para tipo B de dissecção da aorta) é consideravelmente maior (até 40% para úlcera penetrante)³⁶.

Assim, a estratégia de manejo deve ser individualizada, com base na apresentação clínica e a coexistência de comorbidades do paciente.

Atualmente, o consenso geral é considerar a cirurgia para úlcera penetrante tipo A e terapia médica com acompanhamento clínico cuidadoso e vigilância por imagem para úlcera penetrante tipo B. 2 Nas tipo B complicadas (sinais de ruptura aórtica), a endoprótese endovascular costuma ser preferida ao reparo cirúrgico, considerando a natureza segmentar das lesões (marcos anatômicos) e o perfil de risco aumentado dos pacientes³⁷.

2.5 Lesão aórtica traumática

A lesão contundente da aorta geralmente é secundária à desaceleração súbita resultante de colisões de impacto frontal ou lateral, como em acidentes com veículos motorizados em alta velocidade. O mecanismo de ação envolve forças de torção e cisalhamento nas áreas menos móveis da aorta, como a raiz. Tanto a ESC quanto a Echocardiography Society concordam com a tomografia computadorizada como a primeira modalidade recomendada para o diagnóstico. Os achados são alargamento do mediastino, hemotórax, retalho inicial ou formação de trombo. Também pode mostrar extravasamento de contraste e formação de pseudoaneurisma^{13,38}.

O tratamento é baseado no quadro clínico geral, estado hemodinâmico e presença ou ausência de ruptura. Pacientes com aorta não rompida podem ser observados por 24 horas por meio de imagens clínicas, enquanto os que não serão submetidos a reparo cirúrgico imediato devem ser otimizados clinicamente para não sobrecarregar fluidos, evitando, com isso, ruptura ou hipertensão¹³.

2.6 Aneurisma aórtico

A definição de aneurisma clássico geralmente corresponde a um alargamento 1,5 vezes maior ao do tamanho normal da aorta. Pode ser encontrado em qualquer área anatômica de toda a aorta, porém, os tipos mais comuns incluem doença da aorta torácica e doença da aorta abdominal. É importante avaliar toda a aorta e a valva aórtica inicialmente e no seguimento¹³.

2.6.1 Aneurisma torácico descendente

Em comparação à cirurgia, a correção endovascular da aorta abdominal também deve ser considerada em pacientes com aneurisma descendente, quando o diâmetro é >55 mm. Em pacientes com MFS ou outra patologia semelhante, a intervenção cirúrgica é indicada em vez de correção endovascular da aorta abdominal no aneurisma da aorta descendente¹³.

2.6.2 Aneurisma da aorta abdominal

Em um grupo especial de pacientes com dilatação da aorta abdominal de 25 a 29 mm, o acompanhamento com ultrassom deve ser feito a cada 4 anos, a cada 3 anos quando o diâmetro for de 30 a 39 mm, a cada

2 anos quando o diâmetro for de 40 a 44 mm e todos os anos quando o diâmetro é >45 mm. Pacientes com aorta abdominal sintomática que não podem ser submetidos à cirurgia, a correção endovascular da aorta abdominal é considerada ideal¹⁶.

Uma recomendação atualizada incluiu intervenção aberta naqueles que são bons candidatos cirúrgicos, mas não podem cumprir a vigilância rigorosa pós-correção endovascular da aorta abdominal. Outra atualização é que a correção endovascular da aorta abdominal deve ser utilizada em pacientes cirúrgicos de alto risco para aneurisma da aorta infrarrenal em vez de intervenção cirúrgica³⁹.

2.6.3 Pseudoaneurisma aórtico

São rupturas contidas da aorta, decorrente do rompimento da maior parte da parede aórtica e retenção do sangue luminal apenas por uma borda fina da parede remanescente ou adventícia. Eles ocorrem tipicamente a partir de transecção aórtica focal, dos quais 85% são resultado de trauma penetrante (ferimentos por arma de fogo ou arma branca) e 15% dos casos e trauma contuso (acidentes com veículos automotores ou quedas). Também são decorrentes de patologias não traumáticas, como úlceras ateroscleróticas penetrantes⁴⁰. O diagnóstico é obtido por meio de exames de imagem, e o tratamento geralmente é por reparo aberto ou endovascular com base na caracterização anatômica e apresentação clínica¹³.

3. Causas genéticas das doenças da aorta

O colágeno e a elastina estão entre as proteínas estruturais mais importantes, que garantem a integridade da parede vascular. Por isso, distúrbios conectivos associados a mutações em genes que codificam essas proteínas estão ligados a doenças aórticas, incluindo degeneração, dissecação e formação de aneurisma, sendo os distúrbios genéticos do tecido conjuntivo mais comumente encontrados descritos a seguir⁴¹:

3.1 Síndrome de Marfan (MFS)

É causada por mutações autossômicas dominantes no gene da fibrilina-1 (FBN1) no cromossomo 15q21.1. O FBN1 codifica uma proteína da matriz extracelular que auxilia na fixação do músculo liso às matrizes de colágeno e elastina, contribuindo com a integridade da parede aórtica^{41,42}. Quando o FBN1 é deficiente, a atividade do fator de crescimento transformador β (TGFB) aumenta, causa inflamação e fibrose da aorta, além de dilatação e desenvolvimento do aneurisma. Outro subtipo de MFS (MFS2) é causado por mutações de direção no receptor TGFB 2 (TGFB2)^{42,43}.

Comum, a MFS tem uma prevalência de 1 a 3 casos a cada 10.000 pessoas. É uma doença sistêmica multiorgânica, incluindo envolvimento cardiovascular, ocular e musculoesquelético, às vezes com efeitos neurológicos, pulmonares ou dermatológicos, sendo diagnosticada com base

em um conjunto de diversos achados clínicos, conhecidos como os critérios revisados de Ghent⁴²⁻⁴⁴. Cerca de 70 a 93% dos pacientes que atendem a esses critérios possuem uma mutação FBN1, embora mais de 600 mutações do mesmo gene tenham sido identificadas⁴³.

As manifestações cardiovasculares da MFS estão entre as mais críticas para afetar o prognóstico, com quase 80% da morbidade atribuída à formação e dissecação do aneurisma da aorta^{41,43}. O anel aórtico, a raiz e a aorta ascendente são mais comumente afetados com dilatação progressiva, embora mais da aorta torácica possa ser envolvida com o tempo. Sabe-se que os seios de Valsalva dilatam mesmo durante a vida fetal. À medida que a aorta aumenta de tamanho, cresce o risco de dissecação e ruptura. Em adultos, a cirurgia profilática é recomendada para diâmetros da raiz da aorta ≥ 5 cm, embora em centros experientes o limiar possa ser reduzido para diâmetros $\geq 4,5$ cm. Independentemente disso, a cirurgia eletiva é recomendada para diâmetros < 5 cm com crescimento $\geq 0,5$ cm/ano^{41,45}.

Em crianças, as diretrizes são menos bem estabelecidas, mas insuficiência aórtica grave, crescimento aórtico > 1 cm/ano ou escore Z do tamanho da aorta > 2 a 3 são preocupantes⁴¹. Outras manifestações cardiovasculares podem incluir prolapso da válvula mitral, que pode ocasionar insuficiência valvular ou endocardite, disfunção miocárdica, capaz de precipitar insuficiência cardíaca e morte súbita cardíaca e, raramente, dilatação da artéria pulmonar, que pode resultar em dissecação ou ruptura⁴⁴.

Exames de imagem anuais da raiz da aorta são recomendados, sendo a ecocardiografia, angiotomografia computadorizada ou angiografia por ressonância magnética recomendadas. Disponível e livre de riscos, a ecocardiografia depende do operador e não pode avaliar a totalidade da aorta. A decisão de usar tomografia computadorizada ao invés da ressonância magnética para medições da aorta depende principalmente do local de atendimento. As vantagens da tomografia computadorizada incluem a aquisição rápida e excelente resolução espacial, como para planejamento pré-cirúrgico. As desvantagens, por sua vez, são a exposição à radiação ionizante e a necessidade de contraste intravenoso. A ressonância magnética fornece informações essencialmente equivalentes, embora a imagem tenda a ser mais longa e propensa a artefatos em pacientes com cirurgia anterior. Porém, não oferece risco de radiação e pode ser realizada sem contraste^{45,46}.

Essas 2 modalidades permitem a reconstrução multiplanar e tridimensional (3D). Se indicadas, as técnicas de contraste de fase de ressonância magnética também podem avaliar a gravidade de qualquer regurgitação aórtica associada. Novas técnicas de ressonância magnética de fluxo quadridimensional (4D) agora permitem avaliar os padrões de fluxo aórtico, auxiliando a prevenir melhor o risco de dissecação futura^{47,48}.

3.2 Síndrome de Ehlers-Danlos (EDS)

Corresponde a um espectro heterogêneo de distúrbios genéticos, caracterizados por síntese defeituosa do colágeno, que leva à hiper mobilidade articular, hiper extensibilidade da pele e fragilidade tecidual^{41,42}. Existem mais de 10 subtipos reconhecidos, embora mais recentemente a doença tenha sido agrupada em 7 grandes categorias: clássica, hiper mobilidade, vascular, cifoescoliose, artrocalasia, dermatosparaxia e outras^{41,43}. Destas, a EDS vascular (tipo IV) é, como o nome indica, a mais fortemente associada a complicações cardiovasculares, com prevalência de 1 caso a cada 100.000 a 250.000 pessoas. É causada por mutações autossômicas dominantes no gene do procolágeno tipo III (COL3A1), levando a déficits no tipo mais abundante de colágeno encontrado na matriz extracelular da aorta e conseqüente fragilidade vascular e risco de ruptura^{41,42}.

Outras associações clínicas se referem a características na face, como pele esticada e translúcida, lábios finos, nariz afilado, orelhas proeminentes, bochechas encovadas, além de hematomas fáceis. As pacientes acometidas também correm o risco de ruptura intestinal e uterina durante a gravidez. Complicações vasculares também podem ser observadas com as formas clássica e hiper móvel de EDS, mas em uma extensão muito menor^{41,43}.

Ao contrário da MFS, a EDS vascular normalmente envolve artérias toracoabdominais de tamanho médio, geralmente a aorta descendente ou abdominal. Os pacientes também correm risco de ruptura independentemente do diâmetro do vaso. O desenvolvimento de aneurismas verdadeiros é raro na doença. Devido à alta taxa de ruptura vascular, a expectativa média de vida é de 48 anos (em contraste com 60 anos para MFS)^{41,43}. Em uma série de estudos com mais de 200 pacientes com EDS vascular, 60% morreram aos 40 anos, devido à ruptura da aorta^{41,49}.

Devido à acentuada friabilidade dos vasos na EDS vascular, as modalidades de imagem não invasivas, incluindo ultrassonografia, tomografia computadorizada e ressonância magnética são preferidas à angiografia baseada em cateter, que pode precipitar a ruptura^{43,50}. Embora a imagem represente com precisão as complicações da doença, atualmente nenhuma modalidade pode prever o risco de ruptura em pacientes assintomáticos. O manejo é controverso e os pacientes geralmente são aconselhados a receber avaliação genética e cardiovascular e monitoramento vigilante⁵⁰.

O tamanho da aorta $\geq 4,4$ cm é sugerido para cirurgia. Os procedimentos minimamente invasivos são contraindicados devido ao risco de ruptura vascular ou outras complicações relacionadas à punção arterial e manipulação do cateter. Porém, são relatados alguns casos bem-sucedidos após o uso dessas técnicas sucesso com tais técnicas^{42,43}.

3.3 Síndrome de Loeys-Dietz (LDS)

Trata-se de um distúrbio agressivo, causado por mutações heterozigóticas nos receptores TGF β 1 ou 2 (TGFBR1/TGFBR2), que resulta em excesso de produção de colágeno com perda de elastina e desorganização das fibras elásticas^{41,43}. Embora critérios diagnósticos precisos não tenham sido estabelecidos, a doença é agrupada em 2 subtipos principais. O tipo 1 tem características semelhantes às da MFS, incluindo anormalidades craniofaciais e esqueléticas marcantes, enquanto o tipo 2 se assemelha à EDS vascular, incluindo a presença de uma úvula bífida e possíveis complicações na gravidez. Comuns a ambos são anormalidades vasculares, incluindo raiz aórtica e outros aneurismas, tortuosidade arterial e dissecções⁴¹⁻⁴³.

Existem várias características únicas do envolvimento vascular na LDS. Ao contrário do curso esperado da MFS, mas semelhante ao da EDS vascular, a dissecção e ruptura da aorta podem ocorrer em pequenos diâmetros^{41,42}. Os aneurismas da aorta são observados em somente cerca de 9% dos pacientes. Porém, a aorta pode aumentar rapidamente de tamanho, como a uma taxa de 1,8 mm/ano. A aorta abdominal infrarrenal normalmente tem o dobro do tamanho normal, mas, normalmente, não é aneurismática⁴¹.

A LDS tem uma natureza tão agressiva quanto a EDS vascular. Porém, suas taxas de mortalidade perioperatória muito mais favoráveis (1,7% vs. 45%, respectivamente)⁴³. Por isso, imagens de vigilância, com pelo menos a realização de uma ecocardiografia anual, são consideradas necessárias⁵¹. Além disso, a cirurgia precoce ocorre com frequência, incluindo o procedimento de reparo profilático de diâmetros aórticos ≥ 4 –4,4 cm. Imagens seriadas também auxiliam no monitoramento após múltiplas intervenções^{43,51,52}. O prognóstico, no entanto, é desfavorável, com uma taxa média de sobrevida de 37 anos⁴³.

3.4 Aneurismas e dissecções da aorta torácica familiares

Este espectro de distúrbios se refere a associações familiares de aneurismas da aorta tipicamente ascendente e dissecção na ausência de síndromes identificáveis ou outras características fenotípicas características^{42,43}. Considera-se que até 1 em cada 5 aneurismas da aorta torácica tenham uma base hereditária, embora apenas um pequeno número de genes candidatos tenha sido identificado, a exemplo dos genes que afetam as vias TGF β , como SMAD3 e outros que facilitam a contração do músculo liso, incluindo ACTA2, MYH11, MYLK e PRKG1)⁴². Geralmente, os aneurismas tendem a surgir aproximadamente 10 anos antes, em pacientes acometidos em comparação com aqueles sem história familiar identificável⁴³.

Devido à heterogeneidade dessa condição, faltam recomendações específicas para seu manejo⁴². Embora a triagem de indivíduos assintomáticos com suspeita de aortopatia familiar possa revelar aneurismas

insuspeitos, um diâmetro aórtico normal não exclui o desenvolvimento de doença subsequente. Embora a ecocardiografia seja a primeira escolha, outras modalidades, como tomografia computadorizada ou ressonância magnética também são recomendadas⁵³.

4. Doenças da aorta associadas a lesões ateroscleróticas

Relacionadas ao aumento da idade, calcificações e aterosclerose progressiva são normalmente observadas em pacientes que realizam exames de imagem por diferentes indicações. O aumento do risco de acidente vascular cerebral e as complicações embólicas sistêmicas, devido a placas ateroscleróticas, estão associados à manipulação das lesões calcificadas. Por isso, algumas modalidades mais recentes, como a substituição da válvula aórtica transcaterter (TAVR), para pacientes com estenose aórtica grave, e a cirurgia de revascularização do miocárdio sem circulação extracorpórea em pacientes com doença arterial coronariana multiarterial, ganharam popularidade⁵⁴.

A aorta em recife de corais é uma lesão calcificada rara da aorta justa renal e suprarenal. É descrita como calcificações duras como rocha na parte visceral real da aorta. As placas calcificadas crescem no lúmen, causando estenose grave com hipoperfusão tecidual. O diagnóstico é obtido por meio de diferentes técnicas de imagem e avaliação de sintomas, como isquemia intestinal e insuficiência renal. O tratamento inclui intervenção vascular e endovascular. A cirurgia vascular aberta, no entanto, caiu em desuso, sendo substituída pelo reparo endovascular, especialmente nos pacientes de alto risco^{55,56}.

Placas aórticas, trombos móveis e aterosclerose têm sido associados ao risco de acidente vascular cerebral e eventos embólicos periféricos. Ateromas do arco aórtico >4,0 mm foram associados ao risco de acidente vascular cerebral e eventos embólicos sistêmicos. As recomendações de tratamento incluem estatinas e coumadin ou terapia antiplaquetária para prevenir eventos recorrentes. Determinadas situações clínicas justificam a necessidade de uma endoprótese ou abordagem cirúrgica para isolar um segmento potencialmente doente da aorta. Porém, não existem recomendações conclusivas baseadas em diretrizes^{13,38,57}.

4.1 Oclusão da Aorta

Lesões ateroscleróticas podem causar oclusão da aorta. A oclusão completa (síndrome de Leriche) no nível do diafragma está associada a complicações como claudicação limitante, isquemia crítica do membro que requer amputação e disfunção erétil. As opções de tratamento geralmente incluem intervenção cirúrgica com bypass ou endarterectomia^{13,57}.

4.2 Aortite

Está relacionada a um grupo de vasculites inflamatórias infecciosas e não infecciosas, que afetam diferentes áreas da aorta, como células gigantes e arterite de Takayasu^{58,59}. O diagnóstico é obtido por meio de ecocardiografia, tomografia computadorizada, ressonância magnética ou tomografia por emissão de pósitrons, marcadores inflamatórios e/ou confirmação por biópsia⁶⁰. Os corticosteroides são considerados o padrão de tratamento e terapia inicial, sendo a prednisona o medicamento de escolha, na dose de 0,5/1 mg/kg uma vez ao dia, durante 1 a 2 anos¹³. Também pode-se optar por outra terapia anti-inflamatória, além dos esteroides, caso haja progressão das doenças iniciais, recorrência dos sintomas, ou elevação de marcadores inflamatórios²⁶.

Apesar da dose alta e prolongada de esteroides, muitos pacientes ainda podem apresentar recaídas⁶¹. Outras opções de tratamento incluem metotrexato, azatioprina e inibidores do fator de necrose tumoral, usados como segunda linha de terapia⁶². As indicações parecem ser as mesmas para revascularização em pacientes com estenose aórtica e aneurisma inflamatórios e não inflamatórios, porém, a falha do enxerto continua sendo uma preocupação. É importante diferenciar entre aortite infecciosa e não infecciosa, pois a primeira é tratada de forma diferente, com uso de antibióticos, e requer a identificação do organismo causador subjacente^{60,63}.

5. Tumores da aorta

Os tumores que afetam a aorta são, em geral, uma entidade rara. Os sarcomas podem se manifestar como causa de uma oclusão das artérias mesentéricas ou periféricas⁶⁴. O diagnóstico, muitas vezes, é obtido em estudos de imagem, como ressonância magnética, e confirmado por biópsia de tecido. O tratamento é baseado em relatos de casos isolados, como ressecção do tumor com margens limpas. Devido à descoberta tardia do tumor, a metástase está presente no momento do diagnóstico. Outras opções de tratamento incluem endarterectomia ou enxerto endovascular. Além da intervenção cirúrgica, a quimiorradioterapia paliativa tem sido usada para prolongar a sobrevida¹³.

6. Recomendações de gerenciamento e acompanhamento

Diretrizes diferentes fornecem recomendações específicas de acompanhamento para pacientes submetidos a cirurgia ou reparo endovascular para dissecação e aneurisma da aorta. Sempre que possível, é importante usar a mesma modalidade de imagem para comparação inicial. Em pacientes selecionados com AAT atual, dissecação ou DA previamente corrigida são indicadas restrições no ambiente de trabalho e estilo de vida, como evitar levantamento extenuante, empurrar e fazer esforço. Não há dados sugerindo quanto exercício é seguro ou benéfico em pacientes com doença da aorta torácica. Alguns especialistas acreditam que o exercício

aeróbico com pressão arterial e frequência cardíaca controladas é benéfico. Porém, pacientes que buscam praticar exercícios aeróbicos vigorosos, como basquete ou corrida, devem fazer um teste de esforço limitado por sintomas para garantir e avaliar a resposta hipertensiva ao exercício. Como tipos específicos de exercícios, como levantamento de pesos pesados, estão associados a um aumento da pressão intratorácica e da pressão arterial média, levando a uma possível dissecação e/ou ruptura²⁶. Diretrizes canadenses recomendam que pacientes com diâmetro da aorta ascendente >6 cm ou diâmetro da aorta descendente >6,5 cm não dirijam nenhum tipo de veículo. A condução pode ser retomada somente após 3 meses de reparação aórtica aberta⁶⁵.

Referências

1. Suzuki T, Mehta RH, Ince H, Nagai R, Sakomura Y, Weber F, et al; International Registry of Aortic Dissection. Clinical profiles and outcomes of acute type B aortic dissection in the current era: lessons from the International Registry of Aortic Dissection (IRAD). *Circulation*. 2003;108(1):1312–317.
2. Erbel R, Eggebrecht H. Aortic dimensions and the risk of dissection. *Heart*. 2006;92(1):137–142.
3. Guirguis-Blake J, Wolff TA. Screening for abdominal aortic aneurism. *Am Fam Physician*. 2005;71(11):2154–2155.
4. Kochanek KD, Xu J, Murphy SL, Miniño AM, Kung HC. Deaths: final data for 2009. *Natl Vital Stat Rep*. 2011;60(3):1–116.
5. Sidloff D, Stather P, Dattani N, Bown M, Thompson J, Sayers R, Choke E. Aneurysm global epidemiology study: public health measures can further reduce abdominal aortic aneurysm mortality. *Circulation*. 2014;129(7):747–753.
6. Von Allmen RS, Anjum A, Powell JT. Incidence of descending aortic pathology and evaluation of the impact of thoracic endovascular aortic repair: a population-based study in England and Wales from 1999 to 2010. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2013;45(2):154–159.
7. Brady AR, Thompson SG, Fowkes FG, Greenhalgh RM, Powell JT. Abdominal aortic aneurysm expansion: risk factors and time intervals for surveillance. *Circulation*. 2004;110:16–21.
8. Groenink M, den Hartog AW, Franken R, Radonic T, de Waard V, Timmermans J, et al. Losartan reduces aortic dilatation rate in adults with

Marfan syndrome: a randomized controlled trial. *Eur Heart J.* 2013;34:3491–3500.

9. Chiu HH, Wu MH, Wang JK, Lu CW, Chiu SN, Chen CA, Lin MT, Hu FC. Losartan added to beta-blockade therapy for aortic root dilation in Marfan syndrome: a randomized, open-label pilot study. *Mayo Clin Proc.* 2013;88:271–276.

10. Jovin IS, Duggal M, Ebisu K, Paek H, Oprea AD, Tranquilli M, et al. Comparison of the effect on long-term outcomes in patients with thoracic aortic aneurysms of taking versus not taking a statin drug. *Am J Cardiol.* 2012;109:1050–1054.

11. Stein LH, Berger J, Tranquilli M, Elefteraides JA. Effect of statin drugs on thoracic aortic aneurysms. *Am J Cardiol.* 2013;112:1240–1245.

12. Erbel R, Oelert H, Meyer J, Puth M, Mohr-Katoly S, Hausmann D, et al. Effect of medical and surgical therapy on aortic dissection evaluated by transesophageal echocardiography. Implications for prognosis and therapy. The European Cooperative Study Group on Echocardiography. *Circulation.* 1993;87:1604–1615.

13. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, Bossone E, Bartolomeo RD, Eggebrecht H, et al. ESC committee for practice guidelines. 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(41):2873–2926.

14. Ashur, C, Norton E, Farhat, L, et al. Higher admission rates and in-hospital mortality for acute type A aortic dissection during influenza season: a single center experience. *Sci Rep.* 2020;10(1):4723.

15. Baderkahn, H, Wanhainen, A, Stenborg, A, et al. Celiprolol treatment in patients with vascular Ehlers-Danlos Syndrome. *Eur J Endovasc Surg.* 2021;61(2):326–331.

16. Bathen, T, Krohg-Sørensen, K, Lidal IB. Multidisciplinary aortopathy clinics: a systematic scoping review of the literature and evaluation of patient experiences from a newly started clinic in Norway. *American Journal of Medical Genetics.* 2020;182(11):2552–2569.

17. Hirst AE Jr, Johns VJ Jr, Kime SW Jr. Dissecting aneurysm of the aorta: a review of 505 cases. *Medicine (Baltimore)* 1958;37:217–279.

18. Booher AM, Isselbacher EM, Nienaber CA, Trimarchi S, Evangelista A, Montgomery DG, et al; IRAD Investigators. The IRAD classification system for

characterizing survival after aortic dissection. *Am J Med.* 2013;126:730.e19–730.e24.

19. Howard DP, Banerjee A, Fairhead JF, Perkins J, Silver LE, Rothwell PM; Oxford Vascular Study. Population-based study of incidence and outcome of acute aortic dissection and premorbid risk factor control: 10-year results from the Oxford Vascular Study. *Circulation.* 2013;127:2031–2037.

20. Vitale J, Manfredini R, Gallerani M, Mumoli N, Eagle KA, Ageno W, Dentali F. Chronobiology of acute aortic rupture or dissection: a systematic review and a meta-analysis of the literature. *Chronobiol Int.* 2015;32:385–394.

22. Hagan PG, Nienaber CA, Isselbacher EM, Bruckman D, Karavite DJ, Russman PL, et al. The International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD): new insights into an old disease. *JAMA.* 2000;283:897–903.

23. Pape L, Awais M, Woznicki EM, Suzuki T, Trimarchi S, Evangelista A, et al. Presentation, diagnosis, and outcomes of acute aortic dissection: 17-year trends from the International Registry of Acute Aortic Dissection. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66:350–358.

24. Nienaber CA, Fattori R, Mehta RH, Richartz BM, Evangelista A, Petzsch M, et al; International Registry of Acute Aortic Dissection. Gender-related differences in acute aortic dissection. *Circulation.* 2004;109:3014–3021.

25. von Kodolitsch Y, Schwartz AG, Nienaber CA. Clinical prediction of acute aortic dissection. *Arch Intern Med.* 2000;160:2977–2982.

26. Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, Bersin RM, Carr VF, Casey DE Jr, 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–e369.

27. Braverman, AC. Medical management of thoracic aortic aneurysm disease. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 2013;145(3):S2–S6.

28. Goldfinger JZ, Halperin JL, Marin ML, Stewart AS, Eagle KA, Fuster V, Thoracic aortic aneurysm and dissection *J Am Coll Cardiol.* 2014;64:1725–1739.

29. Roberts WC. Aortic dissection: anatomy, consequences, and causes. *Am Heart J*. 1981;101:1981.
30. Sweeney MS, Lewis CTP, Murphy MC, Williams JP, Frazier OH. Cardiac surgical emergencies. In: Ewer MS, Naccarelli GV. *Critical Care Clinics*. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1989. 659–678.
31. Tsai TT, Nienaber CA, Eagle KA. Acute aortic syndromes. *Circulation*. 2005;112:3802–3813.
32. Evangelista A, Czerny M, Nienaber C, Schepens M, Rousseau H, Cao P, Moral S, Fattori R. Interdisciplinary expert consensus on management of type B intramural haematoma and penetrating aortic ulcer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2015;47:209–217.
33. Harris KM, Braverman AC, Eagle KA, Woznicki EM, Pyeritz RE, Myrmet T, et al. Acute aortic intramural hematoma: an analysis from the International Registry of Acute Aortic Dissection. *Circulation*. 2012;126(11):S91–S96.
34. Pelzel JM, Braverman AC, Hirsch AT, Harris KM. International heterogeneity in diagnostic frequency and clinical outcomes of ascending aortic intramural hematoma. *J Am Soc Echocardiogr*. 2007;20:1260–1268.
35. Song JK. Update in acute aortic syndrome: intramural hematoma and incomplete dissection as new disease entities. *J Cardiol*. 2014;64:153–161.
36. Bischoff MS, Geisbüsch P, Peters AS, Hyhlik-Dürr A, Böckler D. Penetrating aortic ulcer: defining risks and therapeutic strategies. *Herz*. 2011;36:498–504.
37. Janosi RA, Gorla R, Tsagakis K, Kahlert P, Horacek M, Bruckschen F, et al. Thoracic endovascular repair of complicated penetrating aortic ulcer: an 11-year single-center experience. *J Endovasc Ther*. 2016;23:150–159.
38. Goldstein SA, Evangelista A, Abbara S, Arai A, Asch FM, Badano LP, 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.
39. American College of Cardiology Foundation, American Heart Association Task Force, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society for Vascular Medicine, Society for Vascular Surgery, Rooke TW, Hirsch AT, Misra S, Sidawy AN, Beckman JA, Findeiss LK, et al. 2011 ACCF/AHA focused update of the guideline for the

management of patients with peripheral artery disease (updating the 2005 guideline). *Vasc Med*. 2011;16(6):452–476.

40. Lee S, Cho SH. Huge ascending aortic pseudoaneurysm caused by a penetrating atherosclerotic ulcer. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2008;1(3):e19–e20.

41. Böckler D, Meisenbacher K, Peters AS, et al. Endovascular treatment of genetically linked aortic diseases. *Gefasschirurgie*. 2017;22:1–7.

42. Sun JC. Genetic disorders of the thoracic aorta and indications for surgery. *Cardiol Clin*. 2017;35:317–20.

43. 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.

44. von Kodolitsch Y, De Backer J, Schüler H, et al. Perspectives on the revised Ghent criteria for the diagnosis of Marfan syndrome. *Appl Clin Genet*. 2015;8:137–55.

45. von Kodolitsch Y, Rybczynski M, Detter C, et al. Diagnosis and management of Marfan syndrome. *Future Cardiol*. 2008;4:85–96.

46. Lindsay AC, Sriharan M, Lazoura O, et al. Multidetector computed tomography of congenital aortic abnormalities. *Int J Cardiol*. 2014;172:537–47.

47. Geiger J, Hirtler D, Gottfried K, et al. Longitudinal evaluation of aortic hemodynamics in Marfan syndrome: new insights from a 4D flow cardiovascular magnetic resonance multi-year follow-up study. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2017;19:33.

48. van der Palen RL, Barker AJ, Bollache E, et al. Altered aortic 3D hemodynamics and geometry in pediatric Marfan syndrome patients. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2017;19:30.

49. Pepin M, Schwarze U, Superti-Furga A, et al. Clinical and genetic features of Ehlers-Danlos syndrome type IV, the vascular type. *N Engl J Med*. 2000;342:673–680.

50. Soo-Hoo S, Porten BR, Engstrom BI, et al. Ehlers-Danlos syndrome type IV: a case report. *Vasc Endovascular Surg*. 2016;50:156–159.

51. Patel ND, Alejo D, Crawford T, et al. Aortic root replacement for children with Loays-Dietz syndrome. *Ann Thorac Surg*. 2017;103:1513–1518.

52. Williams JA, Loeys BL, Nwakanma LU, et al. Early surgical experience with Loeys-Dietz: a new syndrome of aggressive thoracic aortic aneurysm disease. *Ann Thorac Surg*. 2007;83:S757–763.
53. Hannuksela M, Stattin EL, Johansson B, et al. Screening for familial thoracic aortic aneurysms with aortic imaging does not detect all potential carriers of the disease. *Aorta*. 2015;3:1–8.
54. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med* 2010;363:1597–607.
55. Sagban AT, Grottemeyer D, Rehbein H, Sandmann W, Duran M, Balzer KM, Grabitz K. Occlusive aortic disease as coral reef aorta: experience in 80 cases. *Zentralbl Chir* 2010;135:438–44.
56. Holfeld J, Gottardi R, Zimpfer D, Dorfmeister M, Dumfarth J, et al. Treatment of symptomatic coral reef aorta by endovascular stent-graft placement. *Ann Thorac Surg* 2008;85:1817–9.
57. Laperche T, Laurian C, Roudaut R, Steg PG. Mobile thromboses of the aortic arch without aortic debris. A transesophageal echocardiographic finding associated with unexplained arterial embolism. *The Filiale Echocardiographie de la Societe Francaise de Cardiologie. Circulation* 1997;96:288–94.
58. Evans JM, O’Fallon WM, Hunder GG. Increased incidence of aortic aneurysm and dissection in giant cell (temporal) arteritis. A population-based study. *Ann Intern Med* 1995;122:502–7.
59. Arend WP, Michel BA, Bloch DA, Hunder GG, Calabrese LH, Edworthy SM, Fauci AS, Leavitt RY, Lie JT, Lightfoot Jr RW, Masi AT, McShane DJ, Mills JA, Stevens MB, Wallace SL, Zvaifler NJ. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum* 1990;33:1129–34.
60. Salvarani C, Cantini F, Boiardi L, Hunder GG. Polymyalgiarheumatica and giant-cell arteritis. *N Engl J Med* 2002;347:261–71.
61. Maksimowicz-McKinnon K, Clark TM, Hoffman GS. Limitations of therapy and a guarded prognosis in an American cohort of Takayasu arteritis patients. *Arthritis Rheum* 2007;56:1000–9.
62. Hoffman GS, Cid MC, Hellmann DB, Guillevin L, Stone JH, Schousboe J, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of adjuvant methotrexate treatment for giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 2002;46:1309–18.

63. Gornik HL, Creager MA. Aortitis. *Circulation* 2008;117:3039–51.
64. Thalheimer A, Fein M, Geissinger E, Franke S. Intimal angiosarcoma of the aorta: report of a case and review of the literature. *J Vasc Surg* 2004;40:548–53.
65. Boodhwani M, Andelfinger G, Leipsic J, Lindsay T, McMurtry MS, Therrien J, Siu SC. Canadian Cardiovascular Society. Canadian Cardiovascular Society position statement on the management of thoracic aortic disease. *Can J Cardiol* June 2014;30(6):577–89.

Claudina Mendes Horevicht
Jessica Rosa de Oliveira
Priscila Pimentel Berno
Ricardo Bonato de Camargo

Resumo As doenças cardíacas congênitas (DCC) são anomalias congênitas comuns, com uma prevalência estimada de 8 em cada 1.000 bebês nascidos vivos. Ocorrem como resultado de embriogênese anormal do coração, sendo associadas a mortalidade e morbidade significativas. O dano do coração é irreversível devido à falta de potencial de regeneração e, geralmente, os pacientes podem necessitar de intervenção cirúrgica. Com etiologia ainda indefinida, as DCCs têm sua patogênese associada a fatores genéticos e ambientais. Com isso, fatores de transcrição, genes específicos e vias de sinalização, responsáveis pela morfogênese cardíaca precoce, têm sido continuamente estudados em experimentos humanos e animais, assim como fatores de risco não hereditários, incluindo infecção por rubéola, teratógenos, idade materna e diabetes mellitus. O empenho na descoberta das causas das DCCs permite não apenas consolidar o conhecimento sobre suas causas multifatoriais, mas também fornece uma visão mais ampla para o desenvolvimento de novos métodos preventivos e de tratamento.

Palavras-chave: Doenças cardíacas congênitas. Doença cardíaca congênita síndrômica. Doença cardíaca congênita não síndrômica. Fatores genéticos. Fatores ambientais.

1. Introdução

As doenças cardíacas congênitas (DCC) são as anomalias congênitas mais frequentes entre os bebês, se apresentando em cerca de 8 em cada 1.000 nascidos vivos. Os defeitos cardíacos congênitos mais comuns são comunicação interventricular (CIV), comunicação interatrial (CIA), transposição de grandes vasos (TGV), persistência do canal arterial (PCA) e tetralogia de Fallot (TOF)^{1,2}. Classificada clinicamente em cianótica e acianótica, a DCC tem uma prevalência mundial variável³. Sua forma mais grave são os defeitos cardíacos congênitos cianóticos, caracterizados clinicamente pela coloração azulada das membranas mucosas (cianose), causada pelo aumento do nível de hemoglobina desoxigenada⁴.

As apresentações clínicas e a gravidade das DCC dependem de seus tipos ou subtipos. Porém, a maioria das crianças acometidas apresenta déficit de crescimento, tosse, infecções pulmonares repetidas, dificuldade

respiratória, intolerância ao exercício e cianose⁵. Os defeitos cardíacos congênitos são associados a complicações graves, como comprometimento cognitivo, afetando o paciente e seus familiares tanto emocional quanto financeiramente^{6,7}. Melhorias nos procedimentos cirúrgicos e diagnósticos melhoraram a sobrevida⁸, porém a mortalidade significativa entre crianças com DCC ainda são registradas⁹. A mortalidade de bebês com baixo peso ao nascer é maior, mesmo após a intervenção cirúrgica¹⁰.

Vários estudos sobre a etiologia das DCC foram realizados, mas sua etiologia molecular e seus mecanismos não foram totalmente esclarecidos. Os avanços nas técnicas moleculares, no entanto, têm permitido avaliar os defeitos de desenvolvimento do coração, possibilitando assim um conhecimento maior sobre morfologia e genética¹¹. Considera-se que os fatores genéticos desempenham um papel significativo na patogênese das DCCs¹².

Mutações pontuais de genes do fator de transcrição cardíaca, polimorfismo de nucleotídeo único (SNPs), aneuploidia e variantes do número de cópias cromossômicas (CNV) estão diretamente associadas às DCCs^{13,14}. Da mesma forma, mutações em genes que codificam receptores e ligantes, que são responsáveis pelas vias de sinalização da morfogênese cardíaca, como Notch e Jagged, respectivamente, estão envolvidas na sua etiologia das DCC^{15,16}.

Fatores de transcrição cardíaca bem estabelecidos e altamente expressos em placas cardiogênicas, como NKX2.5, GATA4 e TBX5, foram extensivamente estudados em experimentos humanos e animais^{17,18}, sendo suas mutações associadas à maioria das DCC não sindrômicas¹⁹. Estudos funcionais em NKX2.5, GATA4 e TBX5 em pesquisas com animais indicaram alta reprodutibilidade dos resultados, sugerindo o modelo de herança monogênica da patogênese da DCC²⁰. Estudar a etiologia das DCC, portanto, é essencial para prever resultados clínicos, conhecer os riscos reprodutivos genéticos, rastrear fatores de risco genéticos nas famílias e antecipar o prognóstico. Estudos anteriores, por exemplo, indicam que pacientes com DCC podem desenvolver hipertensão pulmonar, o que torna a intervenção precoce necessária^{21,22}.

2. Embriogênese do coração

O coração é o primeiro órgão a se desenvolver, a partir do mesoderma, começando a bater por volta dos 22 dias de gestação²³. Seu desenvolvimento (embriogênese) nos primeiros dias de vida fetal envolve uma série de eventos, que incluem migração de células pré-cardíacas da linha primitiva, formação de 2 tubos cardíacos primitivos, fusão de tubos primitivos, looping cardíaco, septação cardíaca, formação de câmara cardíaca, formação do sistema de condução cardíaca e das artérias coronárias^{24,25}.

O processo de desenvolvimento do coração é um rigidamente regulado e requer uma interação complexa entre fatores de transcrição, vários genes específicos cardíacos e vias de sinalização. Tanto fatores genéticos quanto ambientais^{26,27} desempenham papéis essenciais durante o coração desenvolvimento. Mutações genéticas e alguns teratógenos podem interferir no desenvolvimento normal (embriogênese) do coração, levando a defeitos cardíacos congênitos²⁸.

Sinais endodérmicos, como BMP2, FGF8, crescente e Shh, atuam como indutores do mesoderma cardíaco, enquanto sinais inibitórios, como cordin, noggin, wnt1 e serrato são destinos mesodérmicos²⁹. O loop cardíaco, a formação de câmaras e a assimetria da esquerda para a direita estão sob controle da placa cardiogênica, que expressa os genes NKX2.5, GATA, HANDS e TBX5. No início do desenvolvimento cardíaco inicial, os genes NKX2.5 e MHC2A são essenciais, enquanto que, em estágios posteriores, os genes MEF2, HAND1 e HAND2 são ativamente transcritos³⁰.

O processo de regulação durante o desenvolvimento cardíaco é controlado pelos genes dos fatores de transcrição GATA e TBX5, fatores de crescimento como VEGF, FGF e PDGF e proteínas morfogênicas (BMP2, BMP4, BMP5). Além disso, os genes Foxf, que controlam o segundo campo cardíaco por meio da interação com TBX, estão ativamente envolvidos³¹.

3. Fatores etiológicos da DCC

Multifatorial, a etiologia da DCC envolve fatores genéticos e ambientais. Causas genéticas específicas podem ser detectadas em aproximadamente 40% dos casos e são extremamente heterogêneas, a exemplo de anomalias cromossômicas ou aneuploidias, que correspondem a cerca de 9% a 18% dos casos; variantes de número de cópias (CNVs), que variam entre 3 a 25% na DCC síndrômica e 3 a 10% na DCC não síndrômica; e distúrbios de gene único. A base genética da DCC pode ser dividida em síndrômica e não síndrômica, onde anormalidades congênitas são isoladas no coração^{32,33}.

3.1 Anomalias genéticas na DCC síndrômica

Várias síndromes comumente observadas são causadas por aneuploidias cromossômicas e CNVs, além da variação patogênica de genes únicos. As aneuploidias cromossômicas envolvem as trissomias e monossomias, como a síndrome de Turner, detectáveis por cariotipagem³⁴. As CNVs, por sua vez, são grandes deleções ou duplicações de DNA e patogênicas, que estão associadas à DCC síndrômica e correspondem à síndrome de deleção 22q11.2 (síndrome de DiGeorge), síndrome de deleção 1p36, deleção 7q11.23 (síndrome de Williams-Beuren), deleções terminais de 11q (síndrome de Jacobsen), deleção/duplicação 1q21.1 e síndrome de deleção 8p23.1, que pode ser detectada por hibridização fluorescente in situ e/ou microarranjo cromossômico³⁴⁻³⁹.

Além disso, descobriu-se que síndromes causadas por variantes de um único gene são geneticamente heterogêneas, incluindo mutações em fatores de transcrição e modificadores da cromatina – importantes para o desenvolvimento cardíaco normal. Etiologias de gene único, foram inicialmente detectadas por análises clássicas de ligação e sequenciamento direcionado de genes candidatos em parentes multigeracionais, onde vários membros da família foram afetados com DCC associada a síndromes³³.

3.2 Causas monogênicas na DCC não síndrômica

As variantes patogênicas relacionadas à DCC não síndrômica são divididas em fatores de transcrição, moléculas de sinalização celular e proteínas estruturais cardíacas. A expressão e a função desses fatores são relevantes para as linhagens progenitoras cardíacas, regulação espaço-temporal e formação da complexa estrutura tridimensional do coração⁴⁰. Fatores de transcrição envolvidos no desenvolvimento cardíaco foram identificados em estudos genéticos com múltiplos sistemas de modelos animais. Os membros da família Nkx, GATA e T-box constituem a rede reguladora central responsável pela cardiogênese normal e são genes causadores de DCC⁴¹.

3.2.1 Mutações no fator de transcrição Nkx2. 5

Foram relatadas pela primeira vez como causa de DCC não síndrômica, a partir da análise de 4 familiares com doença autossômica dominante⁴². O fenótipo comum associado às mutações Nkx2. 5 é o defeito do septo atrial, juntamente com anormalidades da condução atrioventricular. Desde então, mutações Nkx2. 5 foram observadas em um amplo espectro de DCC, incluindo defeito do septo atrial, tetralogia de Fallot (TOF), estenose aórtica subvalvar, atresia pulmonar e síndrome do coração esquerdo hipoplásico, assim como anormalidade na condução atrioventricular, levando a bloqueio cardíaco completo e morte cardíaca súbita⁴³.

Estudos demonstraram que mutações no homeodomínio de Nkx2. 5 são uma das causas de defeito do septo ventricular, enquanto mutações fora do homeodomínio podem resultar em TOF⁴⁴. Também foi relatado que camundongos portadores de mutações Nkx2. 5 recapitulam fenótipos cardíacos encontrados em humanos. A identificação de mutações Nkx2. 5 é benéfica para detecção de pacientes com risco aumentado de doença progressiva do sistema de condução, morte súbita cardíaca ou defeito do septo atrial assintomático⁴⁵.

3.2.2 Mutações nos membros da família GATA

Caracterizadas por domínios de dedo de zinco e de ativação transcricional, foram identificadas em pacientes com diferentes tipos de DCC. Mutações heterozigóticas em GATA4, por exemplo, foram encontradas pela primeira vez em defeitos septais cardíacos familiares⁴⁶, sendo associadas

com defeito do septo atrial, defeito do septo ventricular, defeito do septo atrioventricular, estenose pulmonar e TOF⁴⁷. Esses achados foram apoiados por relatos de fenótipos cardíacos semelhantes em camundongos haploinsuficientes para GATA4 ou portadores de mutações em GATA4⁴⁸.

Raras variantes de sequência em GATA5 foram relatadas em indivíduos afetados com DCC, incluindo válvula aórtica bicúspide (VAB), defeito do septo ventricular, TOF e dupla via de saída do ventrículo direito. A deleção genética de GATA5 e específica de células endoteliais de GATA5 usando Tie2-Cre em camundongos ocasionaram VAB⁴⁹. Mutações em GATA6 foram verificadas pela primeira vez em pacientes com tronco arterioso persistente⁵⁰, sendo envolvidas em uma variedade de DCC, incluindo TOF, dupla via de saída do ventrículo direito, transposição das grandes artérias, defeito do septo atrial e defeito do septo ventricular⁵¹. Modelos murinos, no entanto, apresentaram VAB, incluindo camundongos haploinsuficientes para GATA6 e os com deleção específica de segundo campo cardíaco de GATA6 usando Isl1-Cre⁵².

Recentemente, foi demonstrado que o GATA6 funciona como um fator pioneiro no desenvolvimento cardíaco, regulando a ativação transcricional de genes críticos associados ao desenvolvimento do coração, assim como linhagens endodérmicas, pâncreas e diafragma. Essas descobertas contribuem para a descoberta de mecanismos moleculares em diversos defeitos de desenvolvimento, como defeitos do trato de saída cardíaco, pâncreas e disgenesia do diafragma em pacientes com variantes distintas desse gene⁵³.

3.2.3 Família T-box

Consiste em importantes fatores de transcrição no desenvolvimento cardíaco. TBX5 e TBX1 estão respectivamente envolvidos na etiologia da síndrome de Holt-Oram e da síndrome de deleção 22q11.2^{54,55}. Além da relação com a DCC síndrômica, mutações em TBX5 e TBX1 foram identificadas em DCC não síndrômica, como TOF e defeitos do septo cardíaco^{56,57}. Outro membro da família, o TBX20, foi posteriormente implicado em DCC não síndrômica, incluindo defeitos do septo cardíaco, estenose da válvula mitral, cardiomiopatia dilatada e TOF⁵⁸.

3.2.4 Sinalização celular e moléculas de adesão

A sinalização Notch é importante para a diferenciação celular que regula o desenvolvimento de válvulas e câmaras cardíacas e está associada a DCC síndrômica e não síndrômica. Variantes em Notch1 foram a primeira causa genética relatada de doença da válvula aórtica, posteriormente descritas não apenas em DCC do lado esquerdo, como VAB e dupla via de saída do ventrículo direito, mas também TOF e outras DCC do lado direito^{59,60}.

Outra via de sinalização celular importante para o desenvolvimento cardiovascular é a sinalização nodal que regula o padrão esquerdo-direito. Mutações nodal foram relatadas em pacientes com heterotaxia, além de DCC não síndrômica, como defeitos cardíacos conotruncais e defeito do septo ventricular. Mutações em vários alvos downstream do nodal (GDF1, CFC1 e FOXH1) também foram identificadas em coortes DCC^{61,62}.

3.2.5 Proteínas estruturais

O sarcômero cardíaco e as proteínas da matriz extracelular são essenciais para a estrutura e função do músculo cardíaco. Mutações em proteínas cardíacas estruturais são causas comuns de cardiomiopatia. Porém, alguns desses genes também foram associados à DCC não síndrômica. Mutações de MYH6 (α -miosina 6 de cadeia pesada) foram descritas no defeito do septo atrial familiar, juntamente com formas hipertróficas ou dilatadas de cardiomiopatia⁶³, enquanto mutações no MYH7 (β -miosina de cadeia pesada) têm sido associadas à anomalia de Ebstein e à não compactação do ventrículo esquerdo⁶⁴.

Mutações em ACTC1 (α -actina cardíaca), outro gene da proteína do sarcômero, foram identificados no defeito do septo atrial familiar e na cardiomiopatia⁶³ e mutações de MYH11 (miosina 11 de cadeia pesada) foram relacionadas à aneurisma familiar da aorta torácica com persistência do canal arterial⁶⁵. A haploinsuficiência de elastina, por sua vez, causa DCC síndrômica na síndrome de Williams-Beuren³⁶, e mutações em elastina foram relatadas em estenose aórtica supravalvar e estenose pulmonar^{66,67}.

Fatores ambientais na DCC

As causas ambientais estão envolvidas em 2 a 10% dos casos de DCC e correspondem a doenças maternas, como diabetes mellitus; obesidade e fenilcetonúria; infecção, como rubéola e influenza; deficiências nutricionais, como ácido fólico, vitamina A e vitamina D; e teratógenos, como como talidomida, álcool, tabagismo e drogas⁶⁸. Embora seja provável que uma parcela significativa de casos de DCC tenha alguma contribuição etiológica ambiental, tem sido difícil quantificar o papel específico desses fatores no desenvolvimento da doença. Os mecanismos subjacentes pelos quais os fatores ambientais interrompem as vias moleculares durante o desenvolvimento cardíaco para causar DCC permanecem desconhecidos. Também foi demonstrado que a DCC é causada por interações gene-ambiente em camundongos, onde a haploinsuficiência de Notch1 em embriões em desenvolvimento, juntamente com a exposição materna hiperglicêmica ou hipóxica, resultou em aumento da incidência de casos^{69,70}.

4. Tratamento medicamentoso

A intervenção precoce para DCC é considerada essencial para pacientes pediátricos, uma vez que essa condição deve ser abordada com

uma combinação de tratamento por cateter, farmacológico e cirúrgico. Com isso, muitos medicamentos têm contribuído com a redução da mortalidade, comprovando a importância de sua aplicação. Atualmente, a terapia medicamentosa na DCC é amplamente empírica, devido à necessidade de prolongar e melhorar a qualidade de vida desses pacientes. Também é evidente a inovação nessa área, bem como para recomendações sobre manejo racional e uso de medicamentos de última geração^{71,72}. Até o momento, o tratamento farmacológico da DC pediátrica se apoia nos pilares do tratamento cardiovascular em adultos. Estudos recentes mostraram que pacientes com DCC exibem ativação neuro-hormonal patológica e remodelação cardíaca semelhante à doença cardíaca adquirida, sendo a ação desses medicamentos na DCC descritos a seguir⁷³.

4.1 Betabloqueadores

O bloqueio dos receptores beta-adrenérgicos no coração reduz o débito cardíaco, a tensão miocárdica, a demanda de oxigênio, a frequência cardíaca, a contratilidade e a pressão arterial e promove a vasodilatação coronariana. Estudos demonstraram que as DCC também afetam a divisão celular miocárdica e a citocinese, ou seja, fenômenos que podem ser prevenidos com betabloqueadores⁷⁴. Entre eles, um estudo de farmacocinética populacional verificou que os pacientes pediátricos tiveram que receber até 4 vezes a dosagem recomendada para adultos para atingir uma biodisponibilidade comparável no sangue⁷⁵.

Altamente cardioseletivo e de ação prolongada, o bisoprolol foi proposto para insuficiência cardíaca pediátrica, pois possui um mecanismo duplo de bloqueio do receptor β_1 e produção endotelial de óxido nítrico, sendo capaz de diminuir a fibrose miocárdica e a resistência vascular sistêmica⁷⁶. Além disso, o propranolol é atualmente o tratamento de escolha na insuficiência cardíaca causada por cardiomiopatia hipertrófica pediátrica⁷⁷.

4.2 Inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona

A inibição do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) apresentou características cardioprotetoras e nefroprotetoras. Os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e os bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA) provaram ser eficazes na hipertensão e na insuficiência cardíaca de qualquer causa. O SRAA mantém uma relação entre os hormônios que, entre outros fatores, resulta na retenção de sódio e água nos néfrons, controlando fisiologicamente a pressão arterial sistêmica. Nesse sentido, a ativação crônica do SRAA induz hipertensão e alterações fibróticas no rim⁷⁸. Especificamente no tratamento das DCC, os IECA e BRA agem da seguinte forma:

4.2.1 Inibidores da enzima conversora de angiotensina

Os IECA reduzem a atividade adrenérgica e a ativação do SRAA, diminuindo os sintomas relacionados ao aumento da pressão arterial e do tônus simpático, a progressão da insuficiência cardíaca e as hospitalizações, melhorando a sobrevida. Previnem o remodelamento cardíaco por inibir a produção de matriz extracelular e reduzir o efeito pró-inflamatório das citocinas sobre o endotélio vascular, uma ação benéfica para pacientes com insuficiência cardíaca e baixa fração de ejeção⁷⁹. O captopril, um dos IECA mais utilizados, foi lançado em 1981 como um medicamento seguro e eficaz para hipertensão e insuficiência cardíaca congestiva, com sua eficácia pediátrica demonstrada com redução da sobrecarga e hipertrofia ventricular esquerda em crianças. Atualmente, é recomendado para recém-nascidos e lactentes, enquanto o lisinopril e o enalapril são indicados para crianças maiores⁸⁰.

Em 2013, o uso de IECA foi aprovado para o tratamento da insuficiência cardíaca pediátrica, independentemente da etiologia, mas seus efeitos não foram amplamente estudados. Até o momento, existe uma recomendação de classe I para pacientes com disfunção ventricular esquerda e de classe IIa para assintomáticos. Alguns estudos mostraram que adultos com insuficiência cardíaca e crianças com cardiomiopatia dilatada ou função ventricular sistólica tratados com IECA tiveram melhor sobrevida em 1 e 2 anos de seguimento, em comparação aos tratados com digoxina e diuréticos potássicos, como a espironolactona^{72,80}. Estudos também observaram melhora clínica em pacientes pediátricos com shunts esquerda-direita com insuficiência cardíaca, mas não nos casos de insuficiência cardíaca causada por lesões por sobrecarga de pressão⁸¹.

4.2.2 Bloqueadores de Receptores de Angiotensina

Os receptores de angiotensina foram inicialmente descobertos nos vasos sanguíneos e na glomerulosa adrenal. Medicamentos, como valsartana e losartana, inibem diretamente os receptores de angiotensina II. Além disso, a inibição da fase final do sistema SRAA pelos BRA oferece um bloqueio mais eficiente dos efeitos cardiovasculares da angiotensina II, com menos efeitos colaterais do que os IECA⁸². Sendo assim, sua principal indicação é para crianças intolerantes aos IECAs⁷². Dados de um ensaio clínico randomizado, duplo-cego em crianças de 1 a 16 anos, mostraram que o tratamento com valsartana melhorou as características clínicas, eletrocardiográficas e ecocardiográficas de pacientes com insuficiência cardíaca decorrente de DCC com shunt esquerda-direita⁸³.

Outra vantagem dos BRA é a possibilidade de serem administrados uma vez ao dia, o que melhora a adesão ao medicamento. Porém, estudos não encontraram alterações significativas na fração de ejeção média, pico equivalente de oxigênio ventilatório ou dimensões ventriculares em crianças e pacientes adultos com TOF corrigida, ventrículo direito sistêmico e

síndrome da hipoplasia do coração esquerdo tratados com esses medicamentos⁸⁴.

4.3 Diuréticos

Têm sido uma terapia preferencial para doenças cardiovasculares, sendo usados como primeira linha de tratamento para crianças com insuficiência cardíaca congestiva, independentemente da causa⁸⁵.

4.3.1 Diuréticos de alça

Foram inicialmente propostos junto com digitálicos para insuficiência cardíaca aguda pediátrica, sendo considerados terapia de primeira linha para insuficiência cardíaca congestiva. Sua aplicação bem-sucedida foi alcançada até 1971, quando a furosemida, o diurético de alça mais comum, provou ser uma alternativa rápida e segura para sobrecarga hídrica em crianças. Essas drogas visam a reabsorção de cloreto e sódio por meio da inibição do cotransportador $\text{Na} + \text{K} + \text{2Cl}^-$ no ramo ascendente espesso da alça de Henle⁸⁶.

Estudos observaram que, em crianças hospitalizadas com insuficiência cardíaca aguda descompensada, uma diminuição da resposta diurética foi associada ao aumento da mortalidade, internação mais longa e pior prognóstico⁸⁰. Evidências recentes, no entanto, mostraram que o uso de diuréticos contínuos pode ser benéfico para neonatos, especialmente após circulação extracorpórea, uma vez que uma infusão contínua de furosemida (0,1 mg/kg/h) teve uma resposta diurética mais alta e uma maior probabilidade de obter um resultado negativo equilíbrio do que um bolus intermitente de 1 mg/kg IV a cada 4 horas⁷².

4.3.2 Diuréticos tiazídicos

Causam um efeito natriurético e uma diminuição no volume extracelular, retorno venoso, débito cardíaco e resistência vascular periférica em altas doses, visando a reabsorção de sódio nos túbulos renais distais. Tanto o volume extracelular quanto o débito cardíaco voltam ao normal quando administrados cronicamente, mas a resistência vascular periférica continua diminuindo⁸⁷.

Clinicamente, os diuréticos tiazídicos podem ser usados com a furosemida em crianças com sobrecarga de volume refratária no cenário de insuficiência cardíaca congestiva⁷². O primeiro diurético tiazídico, a clorotiazida, entrou no mercado em 1957, como um diurético oral seguro e eficaz, seguido pela hidroclorotiazida, uma molécula 10 a 15 vezes mais potente, um ano depois. Ambas as moléculas atuam no túbulo contorcido distal inibindo o cotransportador de cloreto de sódio⁸⁷.

4.3.3 Diuréticos poupadores de potássio/antagonistas de mineralocorticoides)

Esses diuréticos se ligam ao receptor mineralocorticoide e antagonizam a aldosterona, resultando na inibição tanto da reabsorção de sódio quanto da excreção de potássio. Até o momento, o diurético poupador de potássio mais potente e com melhor absorção intestinal é a espironolactona, uma droga que reduz a mortalidade em 30% em adultos com DCC⁸⁸.

Tanto a espironolactona quanto a eplerenona, outro diurético poupador de potássio, previnem a fibrose miocárdica e a secreção excessiva de catecolaminas, porém a eplerenona tem menos efeitos adversos. A espironolactona melhora a função das células cardíacas e endoteliais e reduz a inflamação na presença desta condição⁸⁸. Em um estudo experimental de 4 semanas com 12 pacientes pediátricos com fisiologia do tipo Fontan e insuficiência cardíaca, a administração de espironolactona foi associada a uma redução significativa na interleucina-1b, mas nenhuma outra alteração significativa foi observada⁸⁹.

4.4 Vasodilatadores

Em 1980, Furchgott & Zawadzki descobriram que a acetilcolina e a bradicinina estimulavam o endotélio a produzir uma substância vasodilatadora denominada fator relaxante derivado do endotélio que, posteriormente, foi identificada como óxido nítrico (NO). Produzido no miocárdio, o NO é responsável pela indução da vasodilatação, além de causar efeitos inotrópicos e lusitrópicos positivos no coração, com a produção de monofosfato de guanosina cíclico (cGMP) mediada pela enzima guanilato ciclase solúvel (sGC)⁹⁰. No tratamento da DCC, diferentes drogas vasodilatadoras foram avaliadas.

4.4.1 Antagonistas de receptores de endotelina-1

Envolvido na hipertensão, na doença renal crônica e no comprometimento da função pulmonar, a endotelina-1 é um peptídeo que induz o remodelamento cardíaco, aumento do diâmetro atrial e massa ventricular esquerda. Antagonistas de receptores de endotelina-1 (ET-As), como bosentana e ambrisentana, mostraram resultados favoráveis na redução dos efeitos deletérios da endotelina-1. Consequentemente, eles melhoram a sobrevida de pacientes adultos, especialmente os com hipertensão arterial pulmonar sintomática associada a DCC. Antagonista dos receptores de endotelina A e B, o bosentan tem sido usado para reduzir a resistência vascular pulmonar desde 2004. A farmacocinética da bosentana na hipertensão arterial pulmonar pediátrica e em adultos saudáveis é semelhante⁹¹. O tratamento com bosentan juntamente com sildenafil melhorou a resistência vascular pulmonar e sistêmica em um estudo com pacientes variando de 12 a 53 anos com doença coronariana e hipertensão arterial pulmonar⁹².

4.4.2 Inibidores da fosfodiesterase

A fosfodiesterase-5 (PDE-5) é a enzima que cataboliza o cGMP em seu metabólito inativo. Sua inibição causa acúmulo intracelular de cGMP, indução do relaxamento da musculatura lisa e diminuição do consumo de oxigênio e inotropia. Estudos observaram que inibidores da PDE-5 são benéficos contra hospitalização e morte de pacientes com mais de 18 anos com redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo⁹³. Sildenafil e tadalafila são considerados a base do tratamento da hipertensão arterial pulmonar, devido aos seus efeitos vasodilatadores, juntamente com diuréticos para controlar a sobrecarga ventricular direita, sendo também o tratamento de escolha para a hipertensão arterial pulmonar resistente ao NO e associados ao aumento da sobrevida em pacientes adolescentes e adultos com síndrome de Eisenmenger⁹⁴.

4.4.3 Prostaglandinas

As DCC ducto dependentes requerem permeabilidade ductal para evitar o comprometimento da perfusão dos órgãos-alvo e hipóxia devido ao fluxo pulmonar inadequado. Derivadas do ácido araquidônico, as prostaglandinas são lipídios autacoides endógenos envolvidos na resposta inflamatória do organismo. Em 1973, Coceany & Olley demonstraram sua eficácia no relaxamento do canal arterial e, em 1975, ela foi usada pela primeira vez em crianças, obtendo, em 1981, aprovação da Food and Drug Administration (FDA)⁹⁵. O tratamento com prostaglandinas se apoia no diagnóstico pré-natal de DCC ducto dependente ou achados clínicos, como cianose ou ausência de pulsos femorais, com ou sem acidose, podendo ser administrada por infusão contínua para estabilizar a condição do bebê antes da cirurgia. A terapia precoce com prostaglandinas está associada a menores taxas de morbidade e mortalidade⁹⁶.

4.4.4 Estimuladores de guanilato ciclase solúvel

Após a descoberta da enzima guanilato ciclase solúvel (sGC), em 1998, foi possível verificar que estimuladores de sGC estimulam a produção de NO em vários tecidos. O aumento resultante em cGMP derivado da estimulação de NO também inibe a remodelação vascular. Os benefícios adicionais do sGC incluem resistência vascular pulmonar melhorada e níveis reduzidos de peptídeo natriurético cerebral N-terminal pró-encefálico⁹⁷. Entre os estimuladores de sGC, o riociguato foi aprovado pela FDA para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar em 2013, sendo originalmente desenvolvido para a terapia de pacientes adultos com essa condição associada à DCC⁹⁸. Recentemente, o riociguato demonstrou reduzir significativamente a resistência vascular pulmonar e aumentar o índice cardíaco em pacientes com DCC e hipertensão arterial pulmonar⁹⁹.

4.5 Opções medicamentosas

Inibidores do receptor da angiotensina/neprilisina (ARNis), antiarrítmicos, digoxina e anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) são medicamentos adjuvantes com benefícios conhecidos no tratamento de DCC.

4.5.1 Inibidores do receptor da angiotensina/neprilisina

Descoberta em 1973, a neprilisina é uma endopeptidase envolvida na remoção da angiotensina II encontrada nos vasos sanguíneos, no coração e no túbulo renal proximal. Sua inibição resulta em vasodilatação, natriurese, diurese e inibição da fibrose, mas também pode causar vasoconstrição, retenção de água e hipertrofia¹⁰⁰. A valsartana, por sua vez, é um BRA aprovado a princípio para o tratamento da hipertensão e posteriormente da insuficiência cardíaca, com redução comprovada da morte cardiovascular¹⁰¹.

Há alguns anos, a combinação sacubitril (ARNi) e valsartana (BRA) foi aprovada para insuficiência cardíaca sintomática com disfunção sistólica. Essa combinação foi proposta devido aos substratos mistos de neprilisina, que demonstraram reduzir a pressão e o volume sanguíneo, além de aumentar o sódio, a excreção de água e a vasodilatação¹⁰¹. Porém, poucos estudos abordaram a população pediátrica, e alguns autores não encontraram benefício da combinação sacubitril-valsartana em pacientes com DCC complexa¹⁰².

4.5.2 Antiarrítmicos

Os antiarrítmicos desempenham um papel importante no tratamento de arritmias atriais e ventriculares, causando alívio sintomático e profilaxia dessas condições. São divididos de acordo com seu mecanismo de ação, com base na classificação de Vaughan Williams, que se mantém válida até hoje. Porém, sua classificação atual incluiu a classe 0, correspondente a drogas que atuam sobre automaticidades sinoatriais, como a ivabradina, usada para reduzir a frequência cardíaca na taquicardia sinusal, com ou sem insuficiência cardíaca concomitante¹⁰³. Nesse caso, principais classes que compõem a classificação dos antiarrítmicos são as seguintes:

Classe I – representada pelos bloqueadores dos canais de sódio, como a procainamida, divididos em 3 subgrupos com base na velocidade de dissociação de seu receptor. Esses antiarrítmicos são contraindicados para pacientes com DCC, pois podem deprimir a função ventricular, especialmente em pacientes com fração de ejeção sistólica diminuída. Também podem causar eventos pró-arrítmicos e aumentar o risco de arritmias ventriculares em pacientes com TOF¹⁰⁴.

Classe II – formada por betabloqueadores, como o propranolol, que reduzem a frequência cardíaca e a velocidade de condução e aumenta a duração do

período refratário efetivo. Devido aos seus efeitos anti-adrenérgicos no nodo sinoatrial e atrioventricular, podem ser usados para taquicardias supraventriculares e ventriculares, taquicardias reentrantes nodais e taquicardias reentrantes atrioventriculares¹⁰⁴. No entanto, existe uma recomendação de classe IIa para o uso de betabloqueadores, como bisoprolol ou metoprolol, para o manejo agudo e de longo prazo de arritmias supraventriculares em pacientes adultos com DCC¹⁰⁵. Por isso, a escolha de um betabloqueador específico é importante. Pacientes com asma, portanto, devem ser administrados com um bloqueador β 1 seletivo (atenolol, esmolol ou metoprolol), pacientes com hipertensão coexistente devem usar um alfa e um betabloqueador (labetalol ou carvedilol), e pacientes com disfunção hepática devem usar bloqueadores excretados por via renal (atenolol ou nadolol)¹⁰⁴.

Classe III – representada pelos bloqueadores dos canais de potássio, incluindo sotalol, ibutilida, dofetilide e amiodarona, uma das drogas mais eficazes na prevenção e controle de taquicardias supraventriculares e taquiarritmias ventriculares na DCC¹⁰³. A amiodarona é eficaz no controle de arritmias atriais pós-operatórias e arritmias associadas a defeitos estruturais, mas apresenta alto risco de toxicidade a longo prazo, como fibrose pulmonar, disfunção hepática e alterações da tireoide. Comparativamente, o sotalol mostrou propriedades seguras e eficazes para a terminação aguda e terapia de manutenção de taquicardias supraventriculares resistentes à adenosina e taquicardias ventriculares em crianças com ou sem DCC. Porém, outros estudos mostraram altas taxas de eventos pró-arrítmicos e aumento da mortalidade por todas as causas¹⁰⁴. Dados de estudo retrospectivo multicêntrico verificaram que a dofetilida demonstrou supressão inicial eficaz da fibrilação atrial em 85% dos pacientes com DCC¹⁰⁶, enquanto outros estudos constataram que antiarrítmicos de classe III podem ser associados a um menor risco de recorrência de arritmia atrial em comparação a outras classes em pacientes com DCC¹⁰⁷.

Classe IV – inclui bloqueadores dos canais de cálcio não diidropiridínicos, que podem ser usados na taquicardia atrial e fibrilação e no bloqueio atrioventricular de pacientes com DCC¹⁰⁸. Existe, porém, uma recomendação de classe IIa para o uso de verapamil ou diltiazem no tratamento agudo, gerenciamento de longo prazo e controle de frequência de arritmias supraventriculares de pacientes adultos com DCC¹⁰⁷.

4.5.3 Digoxina

Descoberta em 1930, a digoxina era, a princípio, indicada para a insuficiência cardíaca pediátrica, sendo hoje recomendada para o manejo sintomático de pacientes com fibrilação, flutter atrial, e insuficiência cardíaca congestiva. Inibe a bomba de $\text{Na} + / \text{K} + \text{-ATPase}$ do coração, aumentando o tônus parassimpático que bloqueia os nódulos sinoatrial e atrioventricular. A digoxina é excretada por via renal e está disponível nas formas oral e

intravenosa¹⁰⁴. Também eleva o inotropismo cardíaco e o cálcio intracelular, considerando-se, com isso, que o tratamento gera melhor sobrevida em pacientes sem arritmia prévia. Sobre seu papel antiarrítmico, a digoxina pode potencialmente tratar arritmias dependentes do nodo sinoatrial e atrioventricular e retardar as taquicardias supraventriculares. Avanços no diagnóstico pré-natal aumentaram as possibilidades de aplicação de tratamentos transplacentários, com estudos mostrando melhoras na insuficiência cardíaca em pacientes com DCC¹⁰⁹.

4.5.5 Anti-inflamatórios não esteroides

Desde que o salicilato foi isolado pela primeira vez na década de 1830, os AINEs têm sido um dos medicamentos mais prescritos em todo o mundo. Entre eles, a indometacina tem sido usada para tratar a persistência do canal arterial desde a década de 1970, enquanto o ibuprofeno também foi aprovado para o fechamento da persistência do canal arterial em 2006. Atualmente, o ibuprofeno e a indometacina permanecem aprovados para o tratamento da persistência do canal arterial na população pediátrica¹¹⁰. Além disso, o tratamento precoce tem sido associado a uma redução da hemorragia pulmonar e periventricular ou intraventricular. Como esses medicamentos têm efeitos adversos potenciais na perfusão vascular e orgânica, a administração oral ou intravenosa de acetaminofeno foi proposta devido a sua alta taxa de fechamento do canal arterial patente com efeitos adversos mínimos. É recomendada para pacientes com contraindicações ao tratamento com ibuprofeno, falha no tratamento ou tratamento inicial¹¹¹.

5. Tratamento cirúrgico

Um a cada 120 bebês nasce com doença cardíaca, que geralmente ocorre durante o início da gestação, quando o coração do bebê está se formando. Porém, nem todos os casos são graves, com 1 em cada 4 bebês desenvolvendo DCC crítica. O estudo de Thakkar et al¹¹² constatou que cerca de 1 milhão de crianças e cerca de 1,4 milhão de adultos vivem com DCC. Nesse caso, um cardioversor/desfibrilador (CDI) pode ser usado para acompanhar o ritmo cardíaco e detectar batimentos cardíacos irregulares. O desfibrilador é capaz de aplicar um choque elétrico para estimular o coração assim que perceber um ritmo anormal. Ao contrário do marcapasso, o equipamento nem sempre está ativo, a menos que detecte uma irregularidade em relação ao marcapasso, que está sempre guiando o coração para manter um batimento cardíaco constante. Desfibriladores agem como ressuscitação do coração¹¹³. Procedimentos invasivos, por sua vez, podem ser indicados em casos complexos de DCC, sempre que considerado necessário.

5.1 Cateterismo cardíaco

Por meio de raios-X ou ultrassom, um cateter é inserido em um vaso sanguíneo perceptível nos braços, pescoço ou virilha e o guia até o coração. Pequenas ferramentas são então inseridas para corrigir o defeito cardíaco, a

exemplo dos dispositivos implantáveis de fechamento cardíaco –feitos de poliéster, malha de arame ou ambos – que selam os orifícios em um septo. Com o tempo, os tecidos crescem sobre os implantes colocados nas paredes que separam as câmaras do coração. Com o avanço da tecnologia, os cateteres mais recentes são relativamente curtos e não requerem nenhuma modificação¹¹⁴. Segundo Qureshi et al¹¹⁵, trata-se de um método eficaz e seguro para restauração da perviedade do vaso sanguíneo.

5.2 Terapia transcater da válvula pulmonar

Pode ser realizada em pacientes com válvulas pulmonares estreitas ou com vazamento sem recorrer à cirurgia de coração aberto. Nesse procedimento, um cateter contendo uma válvula artificial é inserido em uma veia, sendo, na sequência, adaptado à artéria pulmonar do paciente. Logo depois, um balão é inflado, expandindo e colocando a válvula artificial no lugar. Este tratamento permite que o sangue flua bem entre os pulmões e o ventrículo direito. Em casos de estenose valvar pulmonar ou aórtica, a valvoplastia por balão é usada para separar os folhetos de parede fina, regulando assim o fluxo sanguíneo^{116,117}.

Nos últimos anos, a implante transcater da valva pulmonar tem permitido tratar várias formas de DCC, a exemplo do tronco arterial (truncus arteriosus), antes considerado intratável. Após exames físico e de imagem minuciosos, o procedimento é realizado no laboratório de cateterismo, com o uso de anestesia endotraqueal. O acesso pode ser via veia jugular interna e, em alguns casos, veia femoral, com aplicação de heparina intravenosa para atingir o tempo de coagulação ativado entre 200s e 250s. O cateterismo cardíaco padrão é conduzido para acessar a pressão e o gradiente no conduto disfuncional, seguido por angiografia e coronariografia seletiva simultânea com balão. Para obter um equilíbrio na colocação da válvula, sem comprimir as artérias coronárias, é necessário manter uma distância de 10 mm da extremidade do balão insuflado ao ponto inicial da artéria coronária esquerda. Para garantir que o parto seja possível, é essencial uma avaliação angiográfica da via de saída do ventrículo direito, assim como de sua anatomia e tamanho¹¹⁸.

5.3 Ablação por cateter

É indicada para pacientes com distúrbios do ritmo cardíaco, como fibrilação atrial, com a remoção completa dos tecidos causadores de ritmo anormal nos átrios. Eliminar os caminhos elétricos anormais com o uso de calor extremamente alto, energia de radiofrequência ou temperatura extremamente baixa para a formação de uma cicatriz incapaz de conduzir eletricidade é o objetivo desse procedimento, realizado sob sedação enquanto o cateter é guiado por imagens de raios-X. A corrente elétrica de radiofrequência é fornecida pelo cateter. À medida que a tecnologia avança,

facilita o diagnóstico, a intervenção precoce e o tratamento. Com isso, 90% dos pacientes atingem a idade adulta¹¹⁹.

5.4 Persistência do canal arterial

O canal arterial é um elemento importante na circulação fetal, permitindo a transferência de sinais entre a aorta e a artéria pulmonar, fechando, normalmente, 2 dias após o nascimento. A persistência do canal arterial (PDA) é oficialmente diagnosticada após 72 horas, quando o fechamento necessário não ocorre. Com isso, há uma redistribuição do fluxo sanguíneo sistêmico e um consequente aumentando do fluxo sanguíneo pulmonar, volume ventricular e átrio esquerdo. Cerca de 55-70% dos nascimentos prematuros ou lactentes com peso inferior a 1000g apresentam sintomas hemodinâmicos de PCA, exigindo intervenção médica ou cirúrgica urgente. O procedimento pode ser realizado principalmente sob orientação ecocardiográfica¹²⁰. Vários dispositivos foram desenvolvidos para o fechamento do PDA, incluindo oclusores de ductos de dois discos e tampões vasculares. O diâmetro do ducto e do dispositivo deve ser o mesmo. O dispositivo, nesse caso, é implantado após estar bem posicionado no canal arterial, sem saliências em nenhum dos lados, com shunt residual verificado por ecocardiografia e confirmação de que não há bloqueio da aorta descendente ou ramos das artérias pulmonares. Outro método envolve fazer uma pequena incisão no lado esquerdo do peito. Após localização da PDA, o canal arterial pode ser cortado ou dividido¹²¹.

5.5 Implante de stent na via de saída do ventrículo direito

A cirurgia reconstrutiva da artéria pulmonar no procedimento cardíaco congênito repetido das artérias pulmonares pode ser desafiadora. Embora existam tratamentos como angioplastia com patch de sobrevivência e implante percutâneo de stent que podem ser suficientes, a opção efetiva com stent intraoperatório híbrido mostra-se útil. Na maioria das vezes, poucos pacientes necessitam de parada circulatória. Porém, todos os procedimentos são realizados sob circulação extracorpórea hipotérmica. Antes da cirurgia, a área, o tamanho e o comprimento da estenose da artéria pulmonar são determinados por angiografia pulmonar por tomografia computadorizada ou angiografia convencional, que também auxiliam na escolha do balão de entrega e do tamanho do stent. Os pontos de referência para este procedimento incluem o óstio e a bifurcação distal da artéria¹²².

5.6 Comunicação interatrial

Na comunicação interatrial, os dois átrios se comunicam, fazendo com que o lado direito do coração receba o sangue já oxigenado do lado esquerdo. Devido à sua complexidade, todos os pacientes acometidos devem passar por precauções padronizadas de cateterismo, anestesia com profilaxia antibiótica e anticoagulação com heparina. O cateterismo cardíaco garante o posicionamento adequado e a eliminação do defeito residual ou obstrução da

válvula, sendo a veia femoral percutânea o ponto de acesso ideal para realização do procedimento. Um ecocardiograma transesofágico avalia todas as anormalidades associadas a defeitos septais e o fio é colocado na veia pulmonar superior esquerda. O dimensionamento regular do balão é necessário, uma vez que os defeitos septais não são simétricos e capazes de se estenderem. O dimensionamento do balão ajuda a determinar as propriedades hemodinâmicas do coração e as chances de o paciente tolerar o fechamento. Uma opção cirúrgica também está disponível para reparar a comunicação interatrial, sendo, nesse caso, o septo fechado com pontos. No entanto, um remendo também pode ser usado para cobrir o buraco¹²³.

5.7 Coarctação da aorta

A coarctação da aorta é definida como um estreitamento na aorta, mais comumente no local de inserção do canal arterial, distal à artéria subclávia esquerda. A abordagem transfemoral retrógrada é preferida na avaliação da veia e artéria femoral, sendo necessária uma atenção especial durante o procedimento de reparo para evitar a divisão da artéria femoral. Essa técnica garante a obtenção de um vaso com diâmetro maior após a colocação do stent. Além da colocação de stent, o retalho subclávio (corte na parte estreita da aorta), é outro método utilizado para solucionar coarctação da aorta, assim como a costura das extremidades após remoção da seção estreita da aorta – uma técnica usada principalmente em crianças mais velhas – e a conexão dos tubos às seções normais da aorta, feita em ambos os lados da seção estreita para permitir que o sangue flua, contornando a área afetada¹²⁴.

5.8 Septostomia atrial por balão (procedimento de Rashkind)

Nesse procedimento, um cateter com um balão na ponta é posicionado dentro do átrio esquerdo, sendo inflado e puxado para o átrio direito. O aumento da abertura no septo atrial permite que sangue rico em oxigênio alcance o corpo. Em casos como a síndrome do coração esquerdo hipoplásico, pode existir um septo atrial espesso. Uma perfuração de fio de radiofrequência ou uma agulha de punção transeptal pode ser usada para entregar o balão. Ao atingir o átrio esquerdo, o fio é inflado e volta para o átrio direito para desinsuflação adicional¹²⁵.

5.9 Reparo da atresia tricúspide

A atresia tricúspide é uma forma acrômica de DCC, que ocorre quando a válvula tricúspide, encontrada entre as câmaras superior e inferior do coração, é estreita, deformada ou ausente. Bebês com essa condição parecem azuis, pois o sangue não consegue captar oxigênio no coração. Imediatamente após o nascimento, o bebê é administrado com prostaglandina, que ajuda a manter o canal arterial aberto, permitindo que o sangue flua continuamente para os pulmões. Esta é uma medida temporária para manter a criança viva e estável, porém, a cirurgia pode ser necessária

para corrigir o defeito. O objetivo é permitir que o sangue circule livremente do corpo para os pulmões, por meio da substituição ou reparo a válvula tricúspide, assim como a inserção de um dispositivo para que o sangue chegue aos pulmões¹²⁴.

5.10 Procedimento híbrido para a hipoplasia do coração esquerdo

A hipoplasia do coração esquerdo é uma DCC com risco de morte, sendo causada pela má formação do lado esquerdo do coração. Se não for controlada ou tratada, resulta na morte da maioria dos bebês. Complexo, o procedimento cirúrgico ocorre a partir da artéria pulmonar ou da aorta, visando fazer que o sangue circule normalmente pelos pulmões e organismo em geral. A operação de Fontan é outro método invasivo de tratamento da hipoplasia do coração, indicada para bebês com 4 a 6 meses de idade. A técnica busca redirecionar o sangue da parte inferior do corpo para os pulmões¹²⁶.

5.11 Estenose aórtica

A estenose aórtica se estabelece por meio do estreitamento da abertura da válvula aórtica, que impede o fluxo de sangue do ventrículo esquerdo para a aorta. Seu procedimento de reparo exige que todas as precauções padrão de cateterismo sejam seguidas. Em alguns casos, após o período neonatal, ele pode ser realizado quando o paciente está consciente. A melhor abordagem é a transfemoral retrógrada, pois o acesso à artéria e veia femoral é mais fácil. O tamanho do balão deve variar de 80 a 90% do tamanho do anel para evitar risco de regurgitação aórtica. Resultados que revelam redução do gradiente pela metade e ausência de aumento da regurgitação aórtica são indicativos de que o procedimento foi bem-sucedido.

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.* 2018;85(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.* 2019;7(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, Morrissey 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 haploinsufficiency 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 FOXP1 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, Ghatai 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: Nephilysin: 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 (AEPCC), and the European Society of Cardiology (ESC) Working Group on Grown-up Congenit. *Europace*. 2018;20:1719–1720.
109. Patočka 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, Ebulomo 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.

Eduardo Ferreira de Siqueira
Fernanda Vale Guimarães
Joselaine dos Santos Dorvalino
Luiz Carlos Mateus Scalfi
Ziliola Rizle Taglietti

Resumo Os avanços na detecção precoce e no tratamento do câncer têm contribuído de forma efetiva com o aumento dos níveis de sobrevivência mundiais. Apesar desse progresso, os efeitos colaterais do tratamento anticancerígeno a longo prazo podem afetar consideravelmente a sobrevida e a qualidade de vida do paciente. A disfunção cardíaca relacionada à quimioterapia é um dos efeitos colaterais de curto prazo mais representativos, registrado em aproximadamente 10% dos pacientes. Para atender à crescente demanda por uma abordagem interdisciplinar especializada para a prevenção e o manejo de complicações cardiovasculares, a cardio-oncologia foi uma especialidade criada no final da década de 1990. Por meio dela, foi possível descobrir que a toxicidade cardiovascular causada pela quimioterapia e radioterapia se manifesta de muitas outras formas além da disfunção miocárdica, incluindo, por exemplo, hipertensão, arritmias e doença valvular e arterial coronariana. Desde então, o foco principal da cardio-oncologista é facilitar a terapia eficaz do câncer, minimizando as sequelas cardiovasculares a partir de uma avaliação criteriosa dos riscos e benefícios das estratégias de tratamento utilizadas e oferecendo, com isso, segurança por meio de um monitoramento adequado.

Palavras-chave: Cardio-oncologia. Câncer. Doenças cardiovasculares. Cardiotoxicidade. Antraciclina.

1. Introdução

A descoberta e aplicação da quimioterapia com antraciclinas, na década de 1970, foi o início da parceria entre oncologistas e cardiologistas, após o reconhecimento de que esses agentes estavam associados ao desenvolvimento de insuficiência cardíaca¹. Desde então, uma série de outros fatores, incluindo a melhoria da sobrevivência ao câncer e a toxicidade cardiovascular da radioterapia e terapias moleculares direcionadas – incluindo trastuzumabe, bevacizumabe e inibidores de tirosina-quinase – geraram uma necessidade de colaborações cada vez maior entre essas duas especialidades. O conceito de cardio-oncologia como uma subespecialidade foi adotado mais rapidamente por alguns sistemas de saúde do que outros,

mas continua sendo uma disciplina nascente no contexto da cardiologia clínica ou da oncologia².

Os objetivos gerais do cardio-oncologista são facilitar a terapia eficaz do câncer, reduzindo as sequelas cardiovasculares, o que requer uma consideração cuidadosa dos riscos e benefícios das estratégias de tratamento administradas. Muitas vezes, a continuidade da terapia ideal contra o câncer é apropriada, minimizando e, preferencialmente, prevenindo sua interrupção, a menos que isso resulte em efeitos muito adversos. Porém, mesmo nessas circunstâncias, é possível otimizar o estado cardiovascular do paciente, recomeçando a terapia do câncer com segurança e monitoramento adequado³.

Essas decisões, por sua vez, exigem uma comunicação clara entre a equipe multidisciplinar, incluindo cardiologistas, oncologistas, além do próprio paciente e seus familiares, com reconsideração periódica durante todo o curso terapêutico⁴. As complexidades adicionais do tratamento do câncer podem tornar essa tomada de decisão desafiadora, enfatizando a importância de compreender os mecanismos de toxicidade e os benefícios de sua manutenção por meio de uma comunicação clara com a equipe de oncologia. Além disso, muitas decisões devem ser baseadas em evidências limitadas e no contexto da terapêutica do câncer em rápida evolução, fazendo com que a experiência e a opinião de especialistas se tornem cada vez mais importantes³.

Os desafios a serem superados tornam a cardio-oncologia um campo dinâmico, com oportunidades para melhorar os resultados clínicos, tanto por meio de sistemas organizados de cuidados clínicos quanto de programas de pesquisa³. Ao gerenciar as doenças cardiovasculares em pacientes com câncer, é necessário considerar as origens compartilhadas e as possíveis interações dessas doenças. Os principais fatores de risco cardiovascular, como o aumento da idade, tabagismo e obesidade, também estão associados ao desenvolvimento de muitos cânceres comuns⁵.

Por isso, no momento em que o câncer é detectado, também pode-se constatar que muitos pacientes já têm doença cardiovascular subclínica ou estabelecida, fato que inversamente significa que aumentar a sobrevivência de doenças cardiovasculares indica que mais pessoas sobrevivem para desenvolver câncer. Foi demonstrado, por exemplo, que antes do início do tratamento, pacientes com câncer colorretal reduziram o pico de consumo de oxigênio durante o exercício, assim como a variabilidade da frequência cardíaca e a fração de ejeção do ventrículo esquerdo, versus controles correspondentes⁶.

Também se considera que o câncer per se agrava a doença cardiovascular, possivelmente por criar um estado pró-inflamatório sistêmico. Nesse sentido, dados de uma coorte heterogênea de câncer sem tratamento prévio mostraram que as concentrações de muitos biomarcadores

cardiovasculares e inflamatórios estabelecidos aumentaram com o avanço do estágio do câncer⁵. Por isso, não é difícil que, com a remissão do câncer, eventos cardiovasculares passem a representar um risco substancial para a sobrevida e a qualidade de vida do paciente. Um exemplo é a mortalidade cardiovascular relacionada ao câncer de mama, relatada como a principal causa de morte 10 anos pós-diagnóstico. É importante ressaltar que, em muitos países, mais de 75% das mulheres sobrevivem 10 anos após o diagnóstico de câncer de mama, enfatizando a importância da prevenção de doenças cardiovasculares para melhorar sua sobrevida geral⁸.

2. Incidência de cardiotoxicidade

A cardiotoxicidade induzida por antraciclina foi relatada pela primeira vez no início da década de 1970. Desde então, tem havido um crescente reconhecimento de sua associação com mau prognóstico e sobrevida, incluindo, inclusive, a introdução mais recente de novas moléculas direcionadas e mais eficazes na oncologia clínica, cujos efeitos cardiotoxícos – que não são incomuns – são capazes de superar potencialmente seu teórico benefício clínico^{1,8}.

A incidência de cardiotoxicidade varia com o tipo de tratamento. A doxorubicina, por exemplo, está associada à cardiotoxicidade em 3 a 26% dos pacientes tratados, enquanto trastuzumabe em 2 a 28% e sunitinibe em 2,7 a 11%⁹. Em estudo retrospectivo, Clark et al¹⁰ verificaram que 6,6% dos pacientes com câncer de mama ou hematológico submetidos a tratamento quimioterápico tinham um risco maior de desenvolver insuficiência cardíaca. Considerando-se que o câncer e a doença arterial coronariana compartilham vias celulares e genéticas comuns, assim como perfis e fatores de risco, pacientes com câncer também apresentam maior risco de doença arterial coronariana, arritmias e tromboembolismo^{10,11}.

3. Complicações cardiovasculares

Sendo o tratamento anticâncer relacionado a eventos adversos cardiovasculares graves, como hipertensão arterial e pulmonar, arritmias supraventriculares e ventriculares, disfunção cardíaca sistólica e diastólica e doença arterial coronariana, considera-se que a disfunção endotelial associada à quimioterapia e radioterapia, trombogênese e lesão miocárdica são capazes de explicar parcialmente o risco de desenvolvimento dessas complicações¹².

3.1 Disfunção miocárdica

Segundo o consenso de especialistas em cardio-oncologia, a cardiotoxicidade significativa após a quimioterapia é considerada quando uma diminuição absoluta de $\geq 10\%$ na fração de ejeção (FE) do ventrículo esquerdo e uma FE de $< 50\%$ são identificadas nos exames ecocardiográficos. O strain longitudinal global (SLG) do ventrículo esquerdo também é proposto

como um marcador precoce de cardiotoxicidade iminente, pois sua redução (>15%) durante a quimioterapia é associada a uma maior probabilidade de disfunção sistólica ventricular esquerda no futuro próximo¹³.

Além disso, dois mecanismos fisiopatológicos foram descritos para a cardiotoxicidade induzida por quimioterapia, sendo o primeiro a toxicidade direta e a destruição das células miocárdicas, que resultam em disfunção miocárdica permanente e possivelmente irreversível (cardiotoxicidade tipo I). O segunda é a inibição da função fisiológica das células miocárdicas, que causa disfunção miocárdica significativa, mas com possível reversão (cardiotoxicidade tipo II)¹⁴. Normalmente, esses dois mecanismos se sobrepõem. A cardiotoxicidade tipo I é representada pela cardiotoxicidade da antraciclina (dependente da dose), enquanto a cardiotoxicidade tipo II pela cardiotoxicidade do trastuzumabe (não dependente da dose)¹⁵.

3.2 Isquemia miocárdica

Alguns agentes quimioterápicos (5-fluorouracil e gencitabina) aumentam o risco de aterosclerose coronariana e síndromes coronarianas agudas. A infusão intravenosa contínua de 5-fluorouracil pode induzir isquemia miocárdica, que se manifesta como dor torácica e alterações isquêmicas no eletrocardiograma (ECG), geralmente entre o segundo e o quinto dia de tratamento. Esse efeito não depende da dose, sendo vasculite, espasmo e trombose os mecanismos fisiopatológicos relacionados¹⁶. Os inibidores de VEGF, como bevacizumabe e cisplatina, também foram associados à isquemia miocárdica por disfunção endotelial, hipercoagulabilidade e trombose, com cerca de 2% de incidência de síndrome coronariana aguda associada à cisplatina^{13,17}.

A radioterapia está associada à aterosclerose coronariana – especialmente nos óstios coronarianos – e a um maior risco de síndromes coronarianas agudas. Quando administrada no tratamento de linfoma de Hodgkin, a incidência cumulativa de doença arterial coronariana é de aproximadamente 20%, mesmo após 40 anos de aplicação. Por isso, o acompanhamento de longo prazo e o monitoramento rigoroso vários anos após a radioterapia são indicados¹⁸.

3.3 Hipertensão arterial

É frequentemente relatada em pacientes administrados com inibidores de VEGF (11 a 45%). Bevacizumabe e sunitinibe aumentam o risco de hipertensão arterial ou agravamento de hipertensão pré-existente, possivelmente por meio da inibição da angiogênese, da redução do óxido nítrico e do aumento dos níveis de endotelina-1, juntamente com lesão glomerular e microangiopatia renal. Além disso, a inibição do receptor tipo beta para fator de crescimento derivado de plaquetas pelo sunitinibe foi associado à disfunção microcirculatória¹⁹. Após a introdução de inibidores de VEGF, portanto, é possível registrar um aumento agudo da pressão arterial –

mesmo em pacientes normotensos –, sendo geralmente recomendados registros regulares e ajuste da pressão arterial com anti-hipertensivos. Um aumento significativo da pressão arterial é observado no primeiro ano após o tratamento. Os inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) e os bloqueadores dos canais de cálcio são os medicamentos mais prescritos nesse caso²⁰.

3.4 Arritmias e anticoagulação na fibrilação/flutter atrial

Arritmias supraventriculares ou ventriculares podem ocorrer frequentemente durante a quimioterapia. Foi demonstrado que cerca de 3% dos pacientes com leucemia linfocítica crônica tratados com ibrutinibe desenvolveu flutter atrial²¹. A talidomida, por sua vez, está associada a um risco aumentado de bradiarritmias, sendo, portanto, o uso cauteloso de betabloqueadores e bloqueadores dos canais de cálcio necessário. Eficaz para a recidiva da leucemia promielocítica aguda, o trióxido de arsênio pode prolongar o intervalo QT e induzir torsades de pointes. Por isso, o intervalo QT deve ser monitorado em pacientes administrados com a substância, a cada novo ciclo de terapia. Com menos frequência, inibidores de tirosina-quinase, inibidores de proteassoma e inibidores de histona desacetilase podem prolongar o intervalo QT²².

A anticoagulação em pacientes com câncer e flutter atrial pode ser mais difícil de administrar. O câncer é comumente associado a um maior risco de trombose, mas, ao mesmo tempo, as terapias contra a doença podem predispor a um maior risco de sangramento. Os escores usados para avaliar risco embólico (CHADS-VASC) e de sangramento (HAS-BLED) em pacientes com flutter atrial não são aplicáveis em pacientes com flutter atrial e malignidade coexistentes¹³. Também não existem dados robustos sobre a segurança e eficácia dos antagonistas da vitamina K e dos novos anticoagulantes orais durante ou após a quimioterapia – especialmente em pacientes com trombocitopenia iminente. Por esse motivo, a decisão de anticoagulação em pacientes com malignidade e flutter atrial deve ser individualizada. A heparina clássica ou de baixo peso molecular pode ser uma alternativa de anticoagulação de curto prazo²³.

3.5 Hipertensão pulmonar

A dispneia secundária à hipertensão pulmonar é um efeito adverso relativamente frequente do dasatinibe, um antineoplásico inibidor da tirosina-quinase, utilizado no tratamento da leucemia mieloide crônica. Seu mecanismo fisiopatológico subjacente não é claro, embora a toxicidade geralmente seja reversível após a descontinuação do medicamento²⁴. A hipertensão arterial pulmonar também foi relatada com a administração de talidomida e carfilzomibe^{25,26}.

3.6 Doença tromboembólica

Sabe-se que o câncer está associado a um ambiente pró-trombótico, que pode ser reforçado pela quimioterapia. Drogas imunomoduladoras, como talidomida, lenalidomida e pomalidomida, comumente usadas no tratamento de mieloma múltiplo, estão relacionadas a um risco de 10 a 40% de tromboembolismo²⁷. O uso profilático de aspirina por pacientes de baixo risco e anticoagulação com heparina de baixo peso molecular ou varfarina por pacientes de alto risco é geralmente recomendado. Cisplatina, erlotinibe e bevacizumabe também elevam o risco de eventos trombóticos, mas não existem recomendações específicas para profilaxia de trombose²³.

3.7 Doença cardiovascular

Estudos de autópsia indicam que a irradiação do mediastino pode afetar adversamente as válvulas cardíacas. Porém, em contraste com a doença valvar reumática, a radiação não afeta as pontas das válvulas. A prevalência de doença valvar induzida por radiação varia de 2 a 37% para linfoma de Hodgkin e de 0,5 a 4,2% para câncer de mama. Foi relatado um intervalo de cerca de 10 anos entre a exposição à radiação e a doença valvular. Em pacientes imunocomprometidos, a conscientização sobre endocardite infecciosa é necessária, principalmente quando a regurgitação da válvula ocorre durante ou após a quimioterapia. Por fim, a cardiotoxicidade induzida pela quimioterapia pode associar-se à regurgitação mitral funcional grave, que deve ser rapidamente diagnosticada e tratada²⁸.

3.8 Pericardite e derrame pericárdico

Tanto a radioterapia quanto a quimioterapia (antraciclinas, bleomicina, ciclofosfamida) podem estar relacionadas a um processo inflamatório crônico do pericárdio. Foi relatado derrame pericárdico induzido por radiação até 15 anos após a radioterapia. A pericardite constrictiva é outra manifestação de doença pericárdica, que pode se desenvolver após a exposição a altas doses de radiação²⁹.

3.9 Doença na artéria periférica

Os inibidores da tirosina-quinase (nilotinibe e ponatinibe) podem comprometer a circulação arterial periférica e aumentar o risco de doença arterial periférica mesmo na ausência de fatores de risco cardiovascular tradicionais²⁰. A irradiação anterior do pescoço aumenta a chance de aceleração da aterosclerose da artéria carótida e isquemia²⁸.

4. Toxicidade cardiovascular causada pela terapia antitumoral

Os tratamentos para câncer avançado são baseados em quimioterapia, radioterapia, terapia direcionada e imunoterapia. Amplamente relatados, sabe-se hoje o quanto eles comprometem o sistema cardiovascular. As cardiotoxicidades induzidas por quimioterapia e radioterapia são a

principal causa de morbidade e mortalidade em pacientes que sobrevivem ao câncer. Na quimioterapia, a cardiotoxicidade associada ao uso de antraciclina é bem documentada, enquanto os relatos de cardiotoxicidade relacionados a terapias relativamente novas, como terapia-alvo e imunomodulação, ainda são limitados³⁰.

4.1 Antraciclina

Derivadas da bactéria *Streptomyces peucetius* var. *caesius*, as antraciclina – que inclui doxorubicina, epirrubina e daunorrubicina – foram usadas clinicamente pela primeira vez na década de 1960, se tornando uma das drogas quimioterápicas mais utilizadas. Consideradas o tratamento de primeira linha, são indicadas para muitos casos de tumores sólidos e cânceres hematológicos, como, por exemplo, leucemia aguda, linfoma, câncer de mama, de estômago e de ovário³¹.

4.1.1 Mecanismo antitumoral e cardiotoxicidade

O mecanismo antitumoral das antraciclina induz a um dano, direta ou indiretamente, ao DNA, atuando principalmente nas células em proliferação nas fases S e G2. O núcleo parental do anel antraceno é paralelo ao par de bases do DNA, por inserção não específica, e forma um complexo relativamente estável. O núcleo parental é carregado positivamente e tem uma alta afinidade com o DNA carregado negativamente. A estrutura da quinona na molécula pode participar das reações de transferência de elétrons para gerar radicais livres de oxigênio³². Embutidas no DNA, as antraciclina interferem na sua replicação e transcrição. Seu uso gera danos oxidativos nos ácidos nucléicos e quebras na fita dupla do DNA, aumentando a produção de espécies reativas de oxigênio (ERO). Também interferem diretamente na atividade da helicase e subsequente separação da fita de DNA, assim como na topoisomerase tipo II (Top2) e no desenrolamento do DNA³³.

A cardiotoxicidade é um efeito colateral limitante da dose dos antraciclina, e a amplitude de sua toxicidade aumenta com doses cumulativas. Uma análise retrospectiva mostrou que o risco de insuficiência cardíaca aumentou de forma significativa com doses cumulativas (até 400 mg/m²) de doxorubicina. Entre os pacientes que receberam doses maiores (500, 550 ou 700 mg/m²), os níveis aproximados de prevalência de IC foram de 16%, 26% e 48%, respectivamente³³.

A cardiotoxicidade aguda e crônica podem ser divididas de acordo com o tempo de início, sendo a aguda induzida pela terapia com antraciclina rara e patologicamente semelhante à da miocardite tóxica aguda com lesão miocárdica, edema intersticial e infiltração de células inflamatórias, e a crônica mais comum, manifestando-se como cardiomiopatia dilatada em modelos experimentais e corações humanos³⁴. A patologia é caracterizada por aumento do peso do coração e dilatação das câmaras cardíacas. O

padrão mais comum é a perda de fibras miogênicas intracelulares no tecido humano e degeneração vacuolar com edema e consolidação do retículo sarcoplasmático em modelos animais³⁵.

De acordo com o tempo de início, a cardiotoxicidade crônica é dividida em precoce e tardia. A precoce, nesse caso, se desenvolve dentro de 1 ano após a interrupção do tratamento, se manifestando como cardiomiopatia dilatada e hipocinética e levando insuficiência cardíaca, enquanto a tardia se desenvolve anos ou mesmo décadas após o término da quimioterapia. A cardiotoxicidade das antraciclina envolve estresse oxidativo, disfunção mitocondrial, autofagia anormal e homeostase desregulada dos íons cálcio³⁶.

4.1.2 Desequilíbrio nas reações redox

Há muito que as ERO são consideradas os principais mediadores da cardiotoxicidade das antraciclina, que podem ser reduzidas a hemiquinonas ativadas pela nicotinamida adenina dinucleotídeo (NADH) desidrogenase, uma produtora de ânions superóxido em resposta à exposição a ERO³⁷. Devido à relativa falta de enzimas de eliminação de radicais de oxigênio, como, por exemplo, superóxido dismutase, catalase ou glutathione peroxidase, nos cardiomiócitos, a regulação positiva do estresse oxidativo pode ser deletéria para o coração³⁸.

Se a reação redox estiver desequilibrada, o heme no coração é degradado e o ferro livre liberado, acumulando-se nas mitocôndrias e desencadeando a peroxidação lipídica. Além disso, as antraciclina podem formar um complexo com Fe 3+ para catalisar a reação de Fenton. Este último gera H₂O₂, que podem ser convertidos em várias substâncias relacionadas a ERRO, que causam resposta ao dano do DNA e morte de muitos cardiomiócitos³⁹. Estudos relataram que o uso de antioxidantes, como N-acetilcisteína, vitamina E e coenzima Q10 (CoQ10), pode reduzir a cardiotoxicidade das antraciclina. Porém, em experimentos com animais, o uso crônico de antioxidantes não teve o efeito desejado. Portanto, a contribuição relativa do estresse oxidativo e a produção de ERO primitiva para a cardiotoxicidade induzida por antraciclina ainda não foi esclarecida⁴⁰.

4.1.3 Interrupção da função mitocondrial

Outro aspecto relacionado à cardiotoxicidade induzida por antraciclina é que essas substâncias têm uma predileção particular por mitocôndrias em cardiomiócitos. Estudos revelam que a produção de ERO está relacionada à disfunção mitocondrial. A doxorubicina pode se ligar às cardiolipinas fosfolipídicas na membrana mitocondrial interna, inibir os complexos I e II, dificultar a cadeia de transporte de elétrons e levar à geração de ERO⁴¹. As ERRO, por sua vez, fazem com que as mitocôndrias inchem, induzindo a abertura do poro de transição da permeabilidade mitocondrial.

Com isso, o citocromo c é liberado para ativar a via apoptótica e estimular a apoptose de cardiomiócitos dependentes de mitocôndria^{41,42}.

Esse processo leva à formação de um círculo vicioso. As ERO destroem a cadeia de transporte de elétrons na mitocôndria, levando a uma posterior formação de ERO que, por sua vez, atua na mitocôndria, agravando a disfunção mitocondrial e a liberação de citocromo c, e agravando a via apoptótica intrínseca nos cardiomiócitos⁴¹. Dados de um estudo indicam que a doxorubicina aumenta os peróxidos lipídicos (LPs) nas mitocôndrias dos cardiomiócitos, mas não em outras organelas⁴³. A inibição de LPs na mitocôndria reduz a ferroptose induzida por doxorubicina, que regula negativamente a expressão da glutathione peroxidase 4 (GPx4) nas mitocôndrias. Em condições normais, a GPx4 inibe os LPs por meio da quelatação de complexos doxorubicina-Fe²⁺, fazendo com que a doxorubicina regule negativamente a GPx4 e o excesso de LP, o que induz a ferroptose. A toxicidade mitocondrial induzida por doxorubicina também pode ser ocasionada pela desregulação da resposta autofágica⁴⁴.

Por um lado, a inibição da autofagia mediada por doxorubicina leva ao acúmulo de mitocôndrias disfuncionais e subsequente morte de cardiomiócitos⁴⁴. Em condições saudáveis, a resposta ao estresse induz a agregação da PTEN-induzida quinase 1 (PINK1) na membrana mitocondrial externa, enquanto a translocação de Parkin e p62 para a mitocôndria desencadeia a mitofagia para digerir mitocôndrias danificadas. Na presença de doxorubicina, foi possível constatar que a estrutura mitocondrial anormal e o dano mitocondrial ocorrem em cardiomiócitos de ratos neonatais. A doxorubicina interrompe a mitofagia inibindo a interação de sestrin2 (SESN2) com Parkin e p62⁴⁵. A inibição da autofagia mitocondrial induzida pela doxorubicina também pode estar relacionada à p53 citoplasmática, que se liga ao Parkin e impede sua translocação para a mitocôndria para inibir a autofagia. Camundongos sem p53 mostram inibição fraca da autofagia mitocondrial após a intervenção da doxorubicina⁴⁶.

Outros estudos, por sua vez, sugerem que a cardiotoxicidade é decorrente da autofagia excessiva induzida pela doxorubicina. Yin et al⁴⁷, por exemplo, demonstraram que a doxorubicina ativa a mitofagia, que se manifesta por mitofagossomos, aumento da razão da cadeia leve 3 (LC3) II/I da proteína 1 associada aos microtúbulos e níveis de Beclin-1, redução dos níveis de p62 e ativação da via PINK1/Parkin, que promove a translocação de PINK1/Parkin para as mitocôndrias. Além disso, a inibição da mitofagia atenua a disfunção mitocondrial e protege os cardiomiócitos da morte.

4.1.4 Anormalidade de autofagia

O papel da autofagia na cardiotoxicidade induzida pela terapia antitumoral tem sido controverso. A autofagia é um mecanismo de degradação em massa dependente de lisossomos, sendo essencial para a manutenção da homeostase celular. Ela começa ativando a via de sinalização

da proteína quinase ativada por adenosina 5'-monofosfato (AMPK) e inibindo a via de sinalização do alvo mamífero da rapamicina (mTOR)⁴⁸. Ao regular essas vias, a atividade da quinase 1 ativadora da autofagia do tipo Unc-51 (Ulk-1) é controlada com precisão. Ulk-1 pode fosforilar Beclin-1 que, por sua vez, promove a formação de complexos relacionados à autofagia, desencadeia a formação de autofagossomos, capta substâncias (como proteínas e organelas) que precisam ser depuradas, e se funde com lisossomos para degradar ou reciclar componentes danificados^{48,49}.

Os primeiros relatos demonstraram que o tratamento com doxorrubicina aumentou a autofagia, mediando assim eventos cardíacos adversos. Resumidamente, a doxorrubicina ativa a AMPK, regula positivamente o marcador de autofagia a jusante Beclin-1, promove a formação de vacúolos autofágicos e aumenta a razão LC3-II/I^{50,51}. Os corações de camundongos Beclin-1 (puros e letais) foram protegidos do dano induzido pela doxorrubicina, sugerindo que a inibição do início da autofagia era cardioprotetora⁵². Indiretamente, a inibição da proteína antiapoptótica linfoma-2 de células B (Bcl-2), um regulador negativo da Beclin-1, leva à autofagia e morte celular. A regulação positiva da expressão de Bcl-2 pelo fator de transcrição GATA4 (GATA-binding protein 3) pode suprimir a expressão gênica relacionada à autofagia e atenuar a cardiotoxicidade induzida por doxorrubicina⁵³.

Outros estudos destacam a cardiotoxicidade induzida por antraciclinas por meio da inibição da autofagia. Li et al⁵⁴ verificaram que a doxorrubicina ativa a via de sinalização da fosfoinositídeo 3-quinase gama/proteína quinase B (PI3Ky/Akt) a jusante do Toll-like receptor 9 (TLR9), levando à ativação de mTOR que, por sua vez, inibe Ulk-1 e a iniciação da autofagia. Posteriormente, Li et al⁵⁵ observaram que o tratamento com doxorrubicina gerou uma ativação insuficiente da autofagia cardíaca, causando acúmulo de LC3-II, p62 e proteínas ubiquitinadas e prejudicando o fluxo autofágico do miocárdio, o que resultando em cardiotoxicidade. Pela primeira vez, Li et al⁵² demonstrou que a doxorrubicina interfere na função lisossômica, ao inibir a acidez luminal, processo que estimula o acúmulo de autolisossomas defeituosos, inibindo assim o fluxo autofágico nos cardiomiócitos.

Mesmo diante desses dados, o papel preciso da autofagia na cardiotoxicidade induzida por doxorrubicina, no entanto, ainda não foi totalmente esclarecido. A cardiotoxicidade da doxorrubicina está relacionada à dose, criando, com isso, algumas diferenças nas manifestações clínicas da cardiotoxicidade aguda e crônica. Porém, independentemente de a DOX induzir ou não cardiotoxicidade ativando ou inibindo a autofagia, sabe-se que a reversão da autofagia nesse caso pode reduzir a morte celular⁵⁶.

4.1.5 Segmentação Top2

A Top2 é necessária para a replicação e transcrição do DNA, pois catalisa o desenrolamento da dupla hélice do DNA, controlando assim seu estado topológico. Sua função é clivar uma fita do DNA duplex, permitindo a passagem de uma segunda fita duplex, recozida e intermediária nesse processo. A ligação covalente ocorre entre DNA e Top2 para formar um complexo clivável⁵⁷. Caso a doxorrubicina esteja presente, ela se insere no sulco menor do DNA duplex ao lado de Top2 e estabiliza o complexo clivável, paralisando a atividade enzimática de Top2 e induzindo a quebra de fita dupla de DNA – um processo que resulta em apoptose⁵⁸.

Duas isoenzimas de Top2 são encontradas no organismo humano, Top2 α e Top2 β . Enquanto a Top2 α mostra alta expressão em células de proliferação rápida e picos durante a fase G2/M do ciclo celular, a Top2 β se expressa em cardiomiócitos e outras células normais quiescentes. Portanto, a inibição de Top2 não apenas leva a quebras de fita dupla de DNA em células de proliferação rápida, mas também induz danos ao DNA em cardiomiócitos⁵⁹. Lyu et al.⁶⁰ isolaram fibroblastos embrionários de camundongos Top2 β com intervenção com doxorrubicina e demonstraram que eles eram resistentes à morte celular induzida pela substância.

A deleção específica de cardiomiócito de Top2 β protege camundongos dos efeitos da doxorrubicina. Além disso, a substância foi capaz de causar uma redução de 50% na expressão de PGC-1 α e PGC-1 β nos cardiomiócitos de camundongos selvagens, enquanto os transcritos de PGC-1 permaneceram inalterados nos cardiomiócitos Top2 β ⁶¹. Os coativadores transcricionais PGC-1 α e PGC-1 β , por sua vez, são reguladores vitais da biogênese mitocondrial em modelos de insuficiência cardíaca, sendo o PGC-1 α é um dos reguladores críticos da expressão de SOD⁶².

Portanto, a doxorrubicina pode causar a inibição da expressão de PGC-1 α ao atingir Top2 β que, por sua vez, aumenta a produção de ERO ao inibir a expressão de SOD. Sob a toxicidade de baixas concentrações de doxorrubicina, o substrato 1 da toxina botulínica C3 relacionada a Ras (Rac1) também demonstrou regular a forma como a doxorrubicina atinge o Top2. A inibição da via de sinalização Rac1 também impede a formação de complexos cliváveis DNA-Top2, reduzindo assim a potência genotóxica da doxorrubicina na Top2, reduzindo a subsequente formação de DSB e ativação do DDR⁶³.

4.1.6 Desregulação da homeostase do Ca²⁺

A desregulação da homeostase do Ca²⁺ é um evento patológico na cardiotoxicidade por antraciclinas. Nos cardiomiócitos, a sinalização dependente de Ca²⁺ é regulada e determina a força da contração miocárdica. A regulação da concentração intracelular de Ca²⁺ no coração é perturbada durante o tratamento com doxorrubicina⁶⁴. Observou-se que a expressão de mRNA de transportadores de Ca²⁺ no retículo sarcoplasmático e na

membrana plasmática foi significativamente reduzida em corações de coelho tratados com doxorubicina, assim como da proteína Ca²⁺-ATPase e a captação de Ca²⁺ no retículo sarcoplasmático, resultando na manipulação prejudicada de Ca²⁺. A Ca²⁺-ATPase do retículo sarcoplasmático é a principal responsável pela regulação da concentração intracelular de Ca²⁺ dos cardiomiócitos durante a excitação-contracção, afetando as funções sistólica e diastólica do coração. A exposição à doxorubicina in vivo também aumenta o conteúdo total de Ca²⁺ no retículo sarcoplasmático, gerando uma sobrecarga de Ca²⁺^{65,66}.

A doxorubicina pode induzir uma sobrecarga dos canais intracelulares de Ca²⁺ com o aumento do influxo de Ca²⁺ pelos canais de cálcio do tipo L. Um estudo dos determinantes metabólicos da cardiotoxicidade induzida por antraciclina verificou que a doxorubicina por se reduziu a ação dos reguladores transcricionais específicos do coração, reduzindo a expressão do receptor de rianodina (RyR2), α -actina e cadeia leve de miosina^{67,68}. Metabólitos da doxorubicina causam desregulação do Ca²⁺. In vivo, a doxorubicina é convertida em DOXOL pela carbonil redutase. Devido a sua alta polaridade, o DOXOL não pode se difundir prontamente dos cardiomiócitos para o plasma e se acumula no coração. Também inibe os canais de troca de sódio-cálcio, causando desequilíbrio energético do miocárdio e função sistólica enfraquecida⁶⁹.

A desregulação de Ca²⁺ induzida pela doxorubicina está relacionada ao estresse oxidativo. A proteína quinase II dependente de cálcio/calmodulina (CaMKII) pode ser ativada por oxidação, sendo o vazamento de Ca²⁺ do retículo sarcoplasmático causador de disfunção miocárdica. Cardiomiócitos isolados perfundidos com doxorubicina apresentaram redução de transientes de Ca²⁺ e da contratilidade celular, o que demonstra ainda mais o efeito prejudicial do componente na regulação da concentração de Ca²⁺⁷⁰.

Além de desregulação, a substância também altera o fluxo mitocondrial de Ca²⁺ e, conseqüentemente, disfunção mitocondrial. O tratamento com doxorubicina reduz significativamente a capacidade de carga mitocondrial de Ca²⁺ em cardiomiócitos de ratos. Capaz de acessar a mitocôndria por meio do uniportador de Ca²⁺ mitocondrial, o Ca²⁺, quando em excesso, desencadeia a abertura do mPTP, despolariza a membrana mitocondrial e provoca aumento de seu influxo nas mitocôndrias, causando danos mitocondriais e elevação da permeabilidade da membrana externa a fatores apoptóticos³². O bloqueio do ciclo mitocondrial do Ca²⁺ protege os cardiomiócitos de sua intolerância. Por isso, a regulação alterada do transporte mitocondrial de Ca²⁺ também é um processo importante na cardiomiopatia induzida por doxorubicina⁷³.

4.1.7 Mudanças na modificação epigenética

A modificação epigenética regula principalmente a função e a expressão de genes por meio da metilação do DNA, modificação de histonas, regulação de RNA não codificante (ncRNA) e remodelação cromossômica. O papel crítico dos mecanismos epigenéticos em doenças complexas, incluindo as doenças cardiovasculares, está bem estabelecido. A cardiotoxicidade causada pelas antraciclinas pode ser um curso de doença de longo prazo. Assim, nos últimos anos, pesquisadores têm avaliado as alterações epigenéticas, observando que a modificação epigenética anormal causada pelo tratamento com doxorubicina pode estar relacionada à sua cardiotoxicidade⁷⁴.

Um estudo verificou que em cardiomiócitos tratados com doxorubicina, a expressão das histonas desmetilase lisina 3, demetilase específica de lisina 1, lisina N-metiltransferase 7, lisina N-metiltransferase, desacetilases (sirtuína 1) e desacetilase 2, foi alterada de forma significativa, com modificações pós-traducionais afetadas⁷⁵. Além disso, o tratamento com a substância reduziu a metilação global do DNA no coração. Essas diferenças foram acompanhadas por alterações na expressão de mRNA de múltiplos grupos de genes. A expressão do DNA metiltransferase 1 é regulada negativamente sob estresse oxidativo, enquanto a metilação do DNA do genoma mitocondrial é mantida pela DNA metiltransferase 1, o que, por sua vez, pode ocasionar desmetilação do genoma mitocondrial^{76,77}.

Evidências consideram que as modificações das histonas estão associadas à cardiotoxicidade induzida pela doxorubicina. Um experimento em cardiomiócitos humanos (células AC16) mostrou que a substância induziu a acetilação de PGC-1 α e reprimiu a expressão de genes relacionados à função e à biogênese das mitocôndrias, como fator de transcrição mitocondrial A, SOD2, enzima de oxidação do citocromo c IV e enzima respiratória nuclear fator-1 (NRF-1)⁷⁸. O tratamento com doxorubicina também resultou na regulação positiva da expressão de HDAC6, gerando desacetilação de α -tubulina. A inibição da expressão de HDAC6 exibiu efeitos cardioprotetores⁷⁹.

Mudanças anormais na expressão de ncRNA também foram observadas após a intervenção de doxorubicina. O tratamento com a substância, por exemplo, regula positivamente o miR-208a e leva à regulação negativa do GATA4, ocasionando aumento da apoptose e diminuição da função cardíaca. O silenciamento da expressão do miR-208a resgata o GATA4, reduz a apoptose e melhora a função cardíaca⁸⁰. A regulação negativa da expressão de CircITCH foi encontrada em cardiomiócitos derivados de células-tronco pluripotentes de origem humana tratados com antraciclinas, assim como em amostras de autópsia de cardiomiopatia induzida por câncer⁸¹.

A superexpressão de CircITCH aliviou a lesão induzida por doxorubicina e a disfunção de cardiomiócitos, sendo esse resultado dependente de seu efeito inibitório no miR-330-5p, enquanto a superexpressão de aglomerados de miR-212/132 demonstrou prevenir a cardiotoxicidade em modelos de camundongos induzidos por doxorubicina⁸². Embora a relação causal entre epigenética e cardiotoxicidade induzida pelas antraciclina não tenha sido totalmente estabelecida, essas descobertas indicam que reverter a epigenética anormal poderia proteger o coração dos efeitos tóxicos das antraciclina.

5. Estratégias cardioprotetoras específicas

Conforme mencionado, diversas classes de terapias anticancerígenas, incluindo antraciclina; terapia direcionada ao receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2), como trastuzumabe; radioterapia e fluoropirimidinas podem causar cardiotoxicidade. Enquanto o principal problema cardiotoxico associado às antraciclina e à terapia direcionada ao HER2 é a disfunção ventricular esquerda, as fluoropirimidinas têm sido associadas aos vasoespasmos e subsequente isquemia miocárdica. A radioterapia pode ocasionar várias doenças cardiovasculares, incluindo doença cardíaca isquêmica, doença valvar e pericárdica e cardiomiopatia. As estratégias preventivas incluem o tratamento de fatores de risco cardiovasculares modificáveis, mudanças de tratamentos contra o câncer e intervenções cardioprotetoras preventivas. Intervenções cardioprotetoras específicas, que foram testadas em estudos randomizados controlados, incluem tratamento com dexrazoxane; inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona, betabloqueadores e estatinas. Outras terapias potencialmente protetoras também foram estudadas, mas as intervenções mencionadas têm as evidências mais robustas⁸³.

5.1 Dexrazoxano

Dexrazoxano é um agente quelante de ferro com efeitos cardioprotetores documentados. Embora originalmente fosse considerado que seu efeito cardioprotetor estava relacionado às suas propriedades quelantes de ferro, levando ao sequestro citosólico de ferro, evidências mais recentes sugerem que a inibição da formação do complexo doxorubicina-topoisomerase, levando à redução da apoptose, ferroptose e necroptose, pode também desempenhar um papel importante⁸⁴. Aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) em 1995, o medicamento foi, em 2014, designado um medicamento órfão para prevenção de cardiomiopatia para crianças e adolescentes de 0 a 16 anos de idade tratados com antraciclina⁸³.

Preocupações relacionadas ao potencial de redução do efeito anticancerígeno e aumento do risco de malignidades secundárias levaram, em 2011, a European Medicines Agency a restringir seu uso a pacientes com câncer de mama metastático avançado recebendo altas doses cumulativas de doxorubicina ou epirrubicina. Porém, em 2017, a entidade anulou sua

decisão anterior e permitiu que o dexrazoxano também fosse administrado a crianças e adolescentes que provavelmente seriam tratados com altas doses cumulativas de antraciclina (>300 mg/m² de doxorubicina)⁸³.

O efeito cardioprotetor do dexrazoxano foi avaliado em ensaios clínicos randomizados realizados com crianças, adolescentes e adultos. Em ambiente pediátrico, o medicamento administrado como uma infusão em bolus antes da doxorubicina foi associado a uma redução menor na fração de encurtamento do ventrículo esquerdo e na espessura da parede do que com a doxorubicina isoladamente⁸⁵. Em uma meta-análise inicial da revisão Cochrane, que incluiu 10 estudos de 1.619 pacientes, foi constatado que o dexrazoxano estava associado a uma redução significativa na estimativa combinada da incidência de insuficiência cardíaca⁸⁶.

Na revisão sistemática e meta-análise de van Macedo et al⁸⁷, que avaliou um total de 2.177 pacientes com câncer de mama de 7 ensaios clínicos prospectivos e 2 estudos retrospectivos de pacientes, o dexrazoxano reduziu significativamente o risco de insuficiência cardíaca clínica e eventos cardíacos, enquanto a taxa de resposta oncológica parcial ou completa, sobrevida global e sobrevida livre de progressão parece não ser afetada em pacientes com câncer de mama inicial ou metastático recebendo antraciclina com ou sem trastuzumabe. O medicamento também foi sugerido como uma terapia cardioprotetora secundária durante o tratamento com antraciclina em pacientes com disfunção ventricular preexistente. Em uma série de casos consecutivos, o dexrazoxano foi usado off label concomitantemente com antraciclina. Durante a quimioterapia, a fração de ejeção média do ventrículo esquerdo (FEVE) diminuiu de 39% para 34%, mas nenhum paciente desenvolveu insuficiência cardíaca sintomática⁸⁸.

5.2 Estratégias de bloqueio neuro-hormonal

A ativação neuro-hormonal complexa pode ocorrer em resposta à lesão miocárdica e se relacionar com a gravidade da disfunção ventricular e desenvolvimento de insuficiência cardíaca. Isso justifica o uso de antagonistas neuro-hormonais para o tratamento e a prevenção da insuficiência cardíaca com betabloqueadores, inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA) e antagonistas dos receptores mineralocorticoides (ARM). A intervenção com antagonistas neuro-hormonais para atenuar ou prevenir os efeitos deletérios da terapia cardioprotetora do câncer pode, portanto, parecer insipiente⁸⁹.

Em estudo randomizado, controlado e aberto de intervenção, Cardinale et al⁸⁹ avaliaram o tratamento com enalapril (inibidor da ECA) iniciado 1 mês após o término de quimioterapia de alta dose e continuado por 1 ano em uma coorte heterogênea de pacientes com câncer e evidência de lesão miocárdica aguda, refletida no aumento da concentração cardíaca de troponina I (>70 ng/L) no momento da quimioterapia de alta dose. Os

resultados mostraram que 43% dos pacientes no grupo controle, mas nenhum no grupo enalapril, atingiram o desfecho de cardiotoxicidade primária de redução absoluta da FEVE >10% pontos para um nível <50%.

Seguindo os resultados promissores de estudos iniciais – sugerindo que a intervenção com inibidores da ECA e betabloqueadores era eficaz na reversão ou atenuação da cardiotoxicidade associada à antraciclina – ensaios controlados randomizados usando inibidores da ECA, BRA e betabloqueadores ou sua combinação foram realizados. Porém, os resultados foram mistos, com a maioria relatando um efeito modesto ou nenhum efeito da intervenção nas medidas de desfecho primário pré-definidas^{90,91}.

Duas meta-análises avaliaram os resultados da inibição neuro-hormonal em pacientes administrados com antraciclina e/ou trastuzumabe^{92,93}. O estudo de Vaduganathan et al⁹² avaliou 17 estudos, abrangendo 1.984 pacientes que receberam antraciclina e/ou trastuzumabe para câncer de mama ou cânceres hematológicos. Na análise agrupada, a terapia com antagonistas neuro-hormonais foi associada a maior FEVE no acompanhamento em comparação com placebo. A incidência de eventos clínicos adversos, por sua vez, não diferiu significativamente entre os grupos, mas houve uma heterogeneidade relevante das estimativas agrupadas e indicações de viés de publicação, sugerindo a necessidade de cautela ao interpretar os resultados.

5.3 Estatinas

Além de seu efeito hipolipemiante, sabe-se que as estatinas têm efeitos anti-inflamatórios pleiotrópicos, com potencial de atenuar a cardiotoxicidade da terapia do câncer. Em meta-análise, Obasi et al⁹⁴ avaliaram se a terapia com estatina poderia ser associada a um risco reduzido de cardiotoxicidade em pacientes com câncer recebendo antraciclina e/ou trastuzumabe. No entanto, a maioria dos dados foi derivada de estudos observacionais, com apenas 2 pequenos ensaios clínicos randomizados, além de um total de 117 pacientes incluídos nessa análise. Embora os estudos observacionais tenham sugerido uma mitigação significativa da cardiotoxicidade após o tratamento com antraciclina e/ou trastuzumabe, a redução do risco não foi significativa nos resultados agrupados dos ensaios clínicos randomizados, o que exige a realização de estudos mais robustos, segundo os pesquisadores.

5.4 Tratamento com antraciclina e trastuzumabe

As estratégias de prevenção e tratamento nas diferentes diretrizes de cardiologia e oncologia são, de certa forma, inconsistentes. De forma geral, uma estratégia importante é tratar os fatores de risco cardiovasculares modificáveis. Outras medidas preventivas são as alterações da dose e do método de administração da terapia oncológica e a administração de

medicamentos potencialmente cardioprotetores, como betabloqueadores e/ou inibidores da ECA ou BRA. Os efeitos benéficos a longo prazo da cardioproteção com esses medicamentos permanecem incertos, portanto, uma abordagem cardioprotetora baseada no risco, em vez da implementação universal, pode ser apropriada neste momento⁹⁵.

Conseqüentemente, a terapia cardioprotetora preventiva primária com antagonistas da angiotensina e/ou betabloqueadores pode ser considerada para pacientes com perfil de risco cardiovascular moderado a alto, incluindo concentrações elevadas de troponina cardíaca no início ou durante o tratamento do câncer, e naqueles que recebem altas doses cumulativas de antraciclina ou apresentam sinais de declínio da função cardíaca^{13,95}. Se os sintomas de insuficiência cardíaca se desenvolverem, imagens cardíacas devem ser realizadas para avaliar a função cardíaca e determinar se o tratamento do câncer deve ser interrompido temporariamente e o tratamento da insuficiência cardíaca iniciado de acordo com as diretrizes⁹⁶. Durante o tratamento com trastuzumabe, recomenda-se interromper o tratamento do câncer se a FEVE cair para <45% ou se a redução for ≥10% para um valor entre 45% e 49%⁹⁵.

Antes de decidir interromper definitivamente a terapia oncológica, as imagens cardíacas devem ser repetidas após 3 semanas para confirmar a redução da FEVE, pois há uma variabilidade significativa nas medidas ecocardiográficas⁹⁷. Atualmente, é aceito iniciar o tratamento cardioprotetor com bloqueio neuro-hormonal enquanto se aguarda a repetição do exame. A evidência mais forte para o uso de dexrazoxano pode ser em pacientes com doença avançada que atingem uma alta dose cumulativa de antraciclina⁹⁶. Porém, ainda faltam dados definitivos sobre a eficácia dos inibidores do receptor de angiotensina e da neprililina, estatinas, ARM e intervenções de exercícios na cardiotoxicidade.

5.5 Radioterapia

A radioterapia contribui para melhorar as taxas de sobrevivência em várias neoplasias torácicas, como linfoma, câncer de mama, câncer de pulmão e câncer de esôfago. Porém, a radioterapia mediastinal pode fornecer doses significativas de radiação ao coração e está associada a lesões endocárdicas, miocárdicas e pericárdicas. O tratamento pode causar danos microvasculares e macrovasculares, fibrose intersticial difusa e doença pericárdica e valvular. O dano miocárdico progride com o tempo e as manifestações clínicas incluem doença cardíaca isquêmica devido à doença arterial coronariana acelerada, cardiomiopatia restritiva, insuficiência cardíaca com FEVE preservada, regurgitação ou estenose valvular, lesão do sistema de condução e arritmias, disfunção autonômica e pericardite e constrição pericárdica^{98,99}.

Em pacientes com linfoma de Hodgkin, a radioterapia mediastinal foi associada a um aumento de 2 a 7 vezes no risco de doença cardíaca

isquêmica, insuficiência cardíaca e doença valvular a partir de 10 anos após a terapia. O risco de doença cardíaca induzida por radiação está intimamente relacionado à dose cumulativa de irradiação, e um grande estudo populacional de pacientes com câncer de mama demonstrou um aumento linear na taxa de eventos coronarianos maiores de 7,4% por dose média de Gray no coração¹⁰⁰. Outros fatores de risco identificados incluem idade, tratamento concomitante com antraciclina, fatores de risco cardiovascular e doença cardiovascular preexistente⁹⁹⁻¹⁰¹.

A radioterapia conformada e de intensidade modulada são técnicas que reduzem a dose nos órgãos de risco, sendo introduzidas para diminuir a dose cardíaca durante a radioterapia. Posição prona e diferentes técnicas de respiração são usadas para distanciar o miocárdio do volume alvo^{101,102}. A apneia por inspiração profunda reduz a dose de radiação cardíaca ao administrar radiação quando o coração é afastado da parede torácica durante as apneias profundas. Dados de um meta-análise mostraram que a suspensão da respiração por inspiração profunda durante a radioterapia para câncer de mama foi associada a menor dose de radiação no coração e na artéria coronária descendente anterior esquerda artéria¹⁰³.

Em um estudo com 89 pacientes com câncer de mama do lado esquerdo, as doses cardíacas médias foram reduzidas em 35% em comparação com a respiração livre¹⁰⁴. Porém, existe uma escassez de estudos randomizados e controlados sobre o uso de medicação cardioprotetora para prevenir dano miocárdico induzido por radioterapia em humanos, e a terapia cardioprotetora não faz parte das recomendações atuais¹⁰⁵. Estudos pré-clínicos e observacionais investigaram o potencial das estatinas para diminuir o risco de doença cardiovascular induzida por radioterapia. Colchicina, aspirina e novas terapias direcionadas às vias inflamatórias podem atenuar a inflamação miocárdica e a fibrose, mas faltam evidências clínicas do efeito durante a radioterapia^{106,107}.

5.6 Terapia hormonal

A terapia de privação de andrógenos é a pedra angular do tratamento sistêmico do câncer de próstata. Pacientes acometidos geralmente apresentam risco elevado de doença cardiovascular, pois tendem a ter uma alta ocorrência de tabagismo, diabetes, infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral anteriores, hipercolesterolemia, hipertensão, índice de massa corporal elevado (>30 kg/m²), menor força muscular e baixa atividade física¹⁰⁸. Além disso, a terapia de privação de andrógenos causa mudanças no perfil de risco com ganho de peso, hipertensão e dislipidemia. Estudos observacionais sugerem aumento do risco de doença cardiovascular, incluindo infarto do miocárdio, morte súbita cardíaca e acidente vascular cerebral durante o tratamento com andrógenos¹⁰⁹.

Porém, isso não foi reproduzido em ensaios clínicos randomizados¹¹⁰. A terapia de privação de andrógenos é comumente administrada como

agonista do hormônio liberador de gonadotropina (GnRH) ou antagonista de GnRH. Estudos observacionais sugeriram uma relação mais forte com eventos adversos cardiovasculares com agonistas de GnRH em comparação com antagonistas de GnRH^{111,112}. Meta-análises, por sua vez, confirmam o aumento do risco de doença cardiovascular ao comparar o agonista de GnRH com a não terapia de privação de andrógenos, mas isso não foi demonstrado para os antagonistas de GnRH^{113,114}.

O primeiro ensaio clínico randomizado internacional que comparou prospectivamente a segurança cardiovascular de um antagonista de GnRH com a de um agonista de GnRH não mostrou diferença entre os dois medicamentos¹¹⁵. Um total de 545 pacientes com doença cardiovascular foram incluídos nesse estudo, sendo todos avaliados por um cardiologista. Eventos cardiovasculares foram definidos como um composto de morte por todas as causas, infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral ao longo de 12 meses e ocorreram em 5,5% dos pacientes designados para o antagonista de GnRH em comparação com 4,1% nos designados para antagonista de GnRH. No entanto, o estudo não obteve a participação planejada de 900 participantes, além de ter menos eventos de resultado primário do que o projetado.

A enzalutamida – um antagonista do receptor de androgênio – e a abiraterona – um inibidor do CYP17 – são agentes antiandrogênicos de segunda geração que devem ser mencionados, sendo o primeiro associado em estudos controlados randomizados a um risco aumentado de hipertensão, mas não de eventos cardíacos^{116,117}, e o segundo relacionado a um risco aumentado de eventos cardíacos e hipertensão^{117,118}.

A terapia antiestrogênica, incluindo tamoxifeno ou inibidores de aromatase, por sua vez, é capaz de imitar um estado pós-menopausa, mas não demonstrou agravar a doença cardiovascular em pacientes com câncer de mama¹¹⁹. Nem o tamoxifeno nem os inibidores da aromatase demonstraram aumentar o risco de doença cardiovascular em comparação com o placebo¹²⁰. Porém, o tamoxifeno demonstrou ter um efeito favorável no perfil lipídico. Em um estudo realizado com 17.922 pacientes com câncer de mama, os inibidores de aromatase foram associados a riscos aumentados de insuficiência cardíaca e mortalidade cardiovascular em comparação com o uso de tamoxifeno¹²¹.

5.6 Fluoropirimidinas

São comumente usadas para o tratamento (neo)adjuvante e paliativo do câncer colorretal, podendo ser administradas em bolus (2-15 min), infusão contínua (25-96 h) ou via oral. Fluoropirimidinas podem causar vasoespasmos coronários resultando em isquemia miocárdica com ou sem alterações eletrocardiográficas. Os sintomas podem ocorrer a qualquer momento durante o período de tratamento¹²². Embora não haja estudos randomizados controlados por placebo, uma estratégia comumente aceita para prevenir a

cardiotoxicidade das fluoropirimidinas é otimizar os fatores de risco cardíaco modificáveis. Por meio de estudos de caso, foi demonstrado que a reintrodução pode ser tentada em pacientes com suspeita de vasoespasmos após o início de nitratos de ação prolongada e/ou bloqueadores dos canais de cálcio. Além disso, a injeção em bolus pode ser menos cardiotoxic, pois acredita-se que o vasoespasmos esteja relacionado a metabólitos acumulados e não à dose máxima^{123,124}.

5.7 Exercícios e mudanças no estilo de vida

O câncer e as terapias contra o câncer, em particular as antraciclinas, estão associados a reduções significativas na aptidão cardiorrespiratória e envelhecimento fisiológico acelerado. O declínio na aptidão cardiorrespiratória em pacientes recebendo terapia oncológica não deve, entretanto, ser atribuído apenas à cardiotoxicidade, mas também aos efeitos sistêmicos da terapia oncológica no sistema muscular esquelético, que estão associados à fadiga e ao descondição. O treinamento físico e estratégias mais abrangentes para modificar o estilo de vida podem, portanto, ter efeitos benéficos¹²⁵. Em uma revisão sistemática e meta-análise de estudos randomizados de treinamento físico em pacientes adultos com câncer, a terapia com exercícios foi associada à melhora da aptidão cardiorrespiratória¹²⁶.

Referências

1. Von Hoff D, Layard M, Basa P, et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med.* 1979;91:710–717.
2. Freeman AM, Herrmann J, Iliescu C, et al. Cardiovascular health of patients with cancer and cancer survivors: a roadmap to the next level. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65:2739–2746.
3. Todaro MC, Oreto L, Qamar R, et al. Cardioncology: state of the heart. *Int J Cardiol.* 2013;168:680–687.
4. Ewer MS, Ewer SM. Cardiotoxicity of anticancer treatments. *Nat Rev Cardiol.* 2015;12:547–558.
5. Pavo N, Raderer M, Hülsmann M, et al. Cardiovascular biomarkers in patients with cancer and their association with all-cause mortality. *Heart.* 2015;101:1874–1880.
6. Cramer L, Hildebrandt B, Wichmann K, et al. Cardiovascular function and predictors of exercise capacity in patients with colorectal cancer. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64:1310–1319.

7. Patnaik JL, Byers T, Diguseppi C, et al. Cardiovascular disease competes with breast cancer as the leading cause of death for older females diagnosed with breast cancer: a retrospective cohort study. *Breast Cancer Res.* 2011;13:R64.
8. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer.* 2013;49:1374–1403.
9. Yeh ET, Bickford CL. Cardiovascular complications of cancer therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53:2231–2247.
10. Clark RA, Berry NM, Chowdhury MH, et al. Heart failure following cancer treatment: characteristics, survival and mortality of a linked health data analysis. *Intern Med J.* 2016;46:1297–1306.
11. Raschi E, De Ponti F. Cardiovascular toxicity of anticancer-targeted therapy: emerging issues in the era of cardio-oncology. *Intern Emerg Med.* 2012;7:113–131.
12. Koene RJ, Prizment AE, Blaes A, Konety SH. Shared risk factors in cardiovascular disease and cancer. *Circulation.* 2016;133:1104–1114.
13. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Munoz D, et al. 2016 ESC position paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. *Eur Heart J.* 2016;37:2768–2771.
14. Koene RJ, Prizment AE, Blaes A, Konety SH. Shared risk factors in cardiovascular disease and cancer. *Circulation.* 2016;133:1104–1114.
15. Todaro MC, Oreto L, Qamar R, et al. Cardioncology: state of the heart. *Int J Cardiol.* 2013;168:680–687.
16. Kosmas C, Kallistratos MS, Kopterides P, et al. Cardiotoxicity of fluoropyrimidines in different schedules of administration: a prospective study. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2008;134:75–82.
17. Fukuda A, Tahara K, Hane Y, et al. Comparison of the adverse event profiles of conventional and liposomal formulations of doxorubicin using the FDA adverse event reporting system. *PLoS One.* 2017;12:e0185654.
18. Bloom MW, Hamo CE, Cardinale D, et al. Cancer therapy related cardiac dysfunction and heart failure: Part 1: Definitions, pathophysiology, risk factors, and imaging. *Circ Heart Fail.* 2016;9:e002661.

19. Ewer MS, Ewer SM. Cardiotoxicity of anticancer treatments: what the cardiologist needs to know. *Nat Rev Cardiol*. 2010;7:564–575.
20. Herrmann J, Yang EH, Iliescu CA, Cilingiroglu M, Charitakis K, Hakeem A, Toutouzas K, Leesar MA, Grines CL, Marmagkiolis K. Vascular Toxicities of Cancer Therapies: The Old and the New--An Evolving Avenue. *Circulation*. 2016 Mar 29;133(13):1272–1289.
21. Wiczer TE, Levine LB, Brumbaugh J, et al. Cumulative incidence, risk factors, and management of atrial fibrillation in patients receiving ibrutinib. *Blood Adv*. 2017;1:1739–1748.
22. Setteyova L, Bacharova L, Mladosevicova B. QT prolongation due to targeted anticancer therapy. *Oncoreview*. 2016;6:A103–112.
23. Chang HM, Moudgil R, Scarabelli T, et al. Cardiovascular complications of cancer therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:2536–2551.
24. Montani D, Bergot E, Gunther S, et al. Pulmonary arterial hypertension in patients treated by dasatinib. *Circulation*. 2012;125:2128–2137.
25. Chari A, Hajje D. Case series discussion of cardiac and vascular events following carfilzomib treatment: possible mechanism, screening, and monitoring. *BMC Cancer*. 2014;14:915.
26. Villa A, Mazzola AA, Ghio S, et al. Reversible pulmonary hypertension related to thalidomide treatment for multiple myeloma. *Case Rep Oncol*. 2011;4(3):487–489.
27. Li W, Cornell RF, Lenihan D, et al. Cardiovascular complications of novel multiple myeloma treatments. *Circulation*. 2016;133:908–912.
28. Gujral DM, Lloyd G, Bhattacharyya S. Radiation-induced valvular heart disease. *Heart*. 2016;102:269–276.
29. Toyofuku M, Okimoto T, Tadehara F, et al. Cardiac disease late after chest radiotherapy for Hodgkin's disease. *Jpn Circ J*. 1999;63:803–805.
30. Han X, Zhou Y, Liu W. Precision cardio-oncology: Understanding the cardiotoxicity of cancer therapy. *NPJ Precis Oncol*. 2017;1:31.
31. Yeh ET, Chang HM. Oncocardiology-past, present, and future: a review. *JAMA Cardiol*. 2016; 1:1066–1072.
32. Sala V, Della Sala A, Hirsch E, Ghigo A. Signaling pathways underlying anthracycline cardiotoxicity. *Antioxid Redox Signal*. 2020;32:1098–1114.

33. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: A retrospective analysis of three trials. *Cancer*. 2003;97:2869–2879.
34. Herrmann J. Adverse cardiac effects of cancer therapies: cardiotoxicity and arrhythmia. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17:474–502.
35. Berry GJ, Jordan M. Pathology of radiation and anthracycline cardiotoxicity. *Pediatr Blood Cancer*. 2005;44:630–637.
36. Wenningmann N, Knapp M, Ande A, Vaidya TR, Ait-Oudhia S. Insights into doxorubicin-induced cardiotoxicity: molecular mechanisms, preventive strategies, and early monitoring. *MolPharmacol*. 2019;96:219–232.
37. Kong CY, Guo Z, Song P, Zhang X, Yuan YP, Teng T, et al. Underlying the mechanisms of doxorubicin-induced acute cardiotoxicity: oxidative stress and cell death. *Int J Biol Sci*. 2022;18: 760–770.
38. Menna P, Salvatorelli E. Primary prevention strategies for anthracycline cardiotoxicity: a brief overview. *Chemotherapy*. 2017;62:159–168.
39. Fang XX, Wang H, Han D, Xie EJ, Yang X, Wei JY, et al. Ferroptosis as a target for protection against cardiomyopathy. *Proc Natl Acad Sci*. 2019;116:2672–2680.
40. Wouters KA, Kremer LCM, Miller TL, Herman EH, Lipshultz SE. Protecting against anthracycline-induced myocardial damage: A review of the most promising strategies. *Br J Haematol*. 2005;131:561–578.
41. Murabito A, Hirsch E, Ghigo A. Mechanisms of anthracycline-induced cardiotoxicity: is mitochondrial dysfunction the answer? *Front Cardiovasc Med*. 2020;7:35.
42. He H, Luo Y, Qiao Y, Zhang Z, Yin D, Yao J, You J, He M. Curcumin attenuates doxorubicin-induced cardiotoxicity via suppressing oxidative stress and preventing mitochondrial dysfunction mediated by 14-3-3gamma. *Food Funct*. 2018;9:4404–4418.
43. Tadokoro T, Ikeda M, Ide T, Deguchi H, Ikeda S, et al. Mitochondria-dependent ferroptosis plays a pivotal role in doxorubicin cardiotoxicity. *JCI Insight*. 2020;5:e132747.
44. Abdullah CS, Alam S, Aishwarya R, Miriyala S, Bhuiyan MAN, Panchatcharam M, et al. Doxorubicin-induced cardiomyopathy associated with inhibition of autophagic degradation process and defects in mitochondrial respiration. *Sci Rep*. 2019;9:2002.

45. Wang P, Wang L, Lu J, Hu Y, Wang Q, Li Z, et al. SESN2 protects against doxorubicin induced cardiomyopathy via rescuing mitophagy and improving mitochondrial function. *J Mol Cell Cardiol.* 2019;133:125–137.
46. Hoshino A, Mita Y, Okawa Y, Ariyoshi M, Iwai-Kanai E, Ueyama T, et al. Cytosolic p53 inhibits Parkin-mediated mitophagy and promotes mitochondrial dysfunction in the mouse heart. *Nat Commun.* 2013;4:2308.
47. Yin J, Guo JB, Zhang Q, Cui L, Zhang L, Zhang TF, Zhao J, et al. Doxorubicin-induced mitophagy and mitochondrial damage is associated with dysregulation of the PINK1/parkin pathway. *Toxicol In Vitro.* 2018;51:1–10.
48. Shirakabe A, Ikeda Y, Sciarretta S, Zablocki DK, Sadoshima J. Aging and autophagy in the heart. *Circ Res.* 2016;118:1563–1576.
49. Christidi E, Brunham LR. Regulated cell death pathways in doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Cell Death Dis.* 2021;12:339.
50. Wang X, Wang XL, Chen HL, Wu D, Chen JX, Wang XX, et al. Ghrelin inhibits doxorubicin cardiotoxicity by inhibiting excessive autophagy through AMPK and p38-MAPK. *Biochem Pharmacol.* 2014;88:334–350.
51. Zhang YY, Meng C, Zhang XM, Yuan CH, Wen MD, Chen Z, et al. Ophiopogonin D attenuates doxorubicin-induced autophagic cell death by relieving mitochondrial damage in vitro and in vivo. *J Pharmacol Exp Ther.* 2015;352:166–174.
52. Li DL, Wang ZV, Ding G, Tan W, Luo X, Criollo A, et al. Doxorubicin blocks cardiomyocyte autophagic flux by inhibiting lysosome acidification. *Circulation.* 2016;133:1668–1687.
53. Kobayashi S, Volden P, Timm D, Mao K, Xu X, Liang Q. Transcription factor GATA4 inhibits doxorubicin-induced autophagy and cardiomyocyte death. *J Biol Chem.* 2010;285:793–804.
54. Li M, Sala V, De Santis MC, Cimino J, Cappello P, Pianca N, et al. Phosphoinositide 3-kinase gamma inhibition protects from anthracycline cardiotoxicity and reduces tumor growth. *Circulation.* 2018;138:696–711.
55. Li S, Wang W, Niu T, Wang H, Li B, Shao L, et al. Nrf2 deficiency exaggerates doxorubicin-induced cardiotoxicity and cardiac dysfunction. *Oxid Med Cell Longev.* 2014;2014:748524.
56. Bartlett JJ, Trivedi PC, Pulinilkunnil T. Autophagic dysregulation in doxorubicin cardiomyopathy. *J Mol Cell Cardiol.* 2017;104:1–8.

57. Moro S, Beretta GL, Dal Ben D, Nitiss J, Palumbo M, Capranico G. Interaction model for anthracycline activity against DNA topoisomerase II. *Biochemistry*. 2004;43:7503–7513.
58. Roos WP, Kaina B. DNA damage-induced cell death by apoptosis. *Trends Mol Med*. 2006;12:440–450.
59. Capranico G, Tinelli S, Austin CA, Fisher ML, Zunino F. Different patterns of gene expression of topoisomerase II isoforms in differentiated tissues during murine development. *Biochim Biophys Acta*. 1992;1132:43–48.
60. Lyu YL, Kerrigan JE, Lin CP, Azarova AM, Tsai YC, Ban Y, Liu LF. Topoisomerase IIbeta mediated DNA double-strand breaks: Implications in doxorubicin cardiotoxicity and prevention by dexrazoxane. *Cancer Res*. 2007;67:8839–8846.
61. Jirkovsky E, Popelova O, Krivakova-Stankova P, Vavrova A, Hroch M, Haskova, P, et al. chronic anthracycline cardiotoxicity: molecular and functional analysis with focus on nuclear factor erythroid 2-related factor 2 and mitochondrial biogenesis pathways. *J Pharmacol Exp Ther*. 2012;343: 468–478.
62. Rius-Pérez S, Torres-Cuevas I, Millán I, Ortega ÁL, Pérez S. PGC-1, inflammation, and oxidative stress: an integrative view in metabolism. *Oxid Med Cell Longev*. 2020;2020:1452696.
63. Huelsenbeck SC, Schorr A, Roos WP, Huelsenbeck J, Henninger C, Kaina B, Fritz G. Rac1 protein signaling is required for dna damage response stimulated by topoisomerase II poisons. *J Biol Chem*. 2012;287:38590–38599.
64. Shinlapawittayatorn K, Chattipakorn SC, Chattipakorn N. The effects of doxorubicin on cardiac calcium homeostasis and contractile function. *J Cardiol*. 2022;80:125–132.
65. Burke BE, Olson RD, Cusack BJ, Gambliel HA, Dillmann WH. Anthracycline cardiotoxicity in transgenic mice overexpressing SR Ca²⁺-ATPase. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003;303:504–507.
66. Takahashi S, Denvir MA, Harder L, Miller DJ, Cobbe SM, Kawakami M, et al. Effects of in vitro and in vivo exposure to doxorubicin (Adriamycin) on caffeine-induced Ca²⁺ release from sarcoplasmic reticulum and contractile protein function in 'chemically-skinned' rabbit ventricular trabeculae. *Jpn J Pharmacol*. 1998;76:405–413.

67. Ito H, Miller SC, Billingham ME, Akimoto H, Torti SV, Wade R, et al. Doxorubicin selectively inhibits muscle gene expression in cardiac muscle cells in vivo and in vitro. *Proc Natl Acad Sci.* 1990;87:4275–4279.
68. Hanna AD, Lam A, Tham S, Dulhunty AF, Beard NA. Adverse effects of doxorubicin and its metabolic product on cardiac RyR2 and SERCA2A. *Mol Pharmacol.* 2014;86:438–449.
69. Fu LX, Waagstein F, Hjalmarson Å. A new insight into adriamycin-induced cardiotoxicity. *Int J Cardiol.* 1990;29:15–20.
70. Sag CM, Kohler AC, Anderson ME, Backs J, Maier LS. CaMKII-dependent SR Ca leak contributes to doxorubicin-induced impaired Ca handling in isolated cardiac myocytes. *J Mol Cell Cardiol.* 2011;51:749–759.
71. Berthiaume JM, Oliveira PJ, Fariss MW, Wallace KB. Dietary vitamin E decreases doxorubicin-induced oxidative stress without preventing mitochondrial dysfunction. *Cardiovasc Toxicol.* 2005;5:257–267.
72. Abdoul-Azize S, Buquet C, Li H, Picquenot JM, Vannier JP. Integration of Ca²⁺ signaling regulates the breast tumor cell response to simvastatin and doxorubicin. *Oncogene.* 2018;37: 4979–4993.
73. Solem LE, Heller LJ, Wallace KB. Dose-dependent increase in sensitivity to calcium-induced mitochondrial dysfunction and cardiomyocyte cell injury by doxorubicin. *J Mol Cell Cardiol.* 1996;28:1023–1032.
74. Kimball TH, Vondriska TM. Metabolism, epigenetics, and causal inference in heart failure. *Trends Endocrinol Metab.* 2020;31:181–191.
75. Hanf A, Oelze M, Manea A, Li HG, Munzel T, Daiber A. The anti-cancer drug doxorubicin induces substantial epigenetic changes in cultured cardiomyocytes. *Chem Biol Interact.* 2019;313:108834.
76. Ferreira A, Cunha-Oliveira T, Simoes RF, Carvalho FS, Burgeiro A, Nordgren K, et al. Altered mitochondrial epigenetics associated with subchronic doxorubicin cardiotoxicity. *Toxicology.* 2017;390:63–73.
77. Kumari H, Huang WH, Chan MWY. Review on the role of epigenetic modifications in doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Front Cardiovasc Med.* 2020;7:56.
78. Cui L, Guo JB, Zhang Q, Yin J, Li J, Zhou W, et al. Erythropoietin activates SIRT1 to protect human cardiomyocytes against doxorubicin-induced mitochondrial dysfunction and toxicity. *Toxicol Lett.* 2017;275:28–38.

79. Song R, Yang Y, Lei H, Wang G, Huang Y, Xue W, et al. HDAC6 inhibition protects cardiomyocytes against doxorubicin-induced acute damage by improving tubulin acetylation. *J Mol Cell Cardiol.* 2018;124:58–69.
80. Tony H, Yu KW, Qitang Z. MicroRNA-208a silencing attenuates doxorubicin induced myocyte apoptosis and cardiac dysfunction. *Oxid Med Cell Longev.* 2015;2015:597032.
81. Han D, Wang YJ, Wang YB, Dai XC, Zhou TW, Chen JW, et al. the tumor-suppressive human circular RNA CircITCH sponges miR-330-5p to ameliorate doxorubicin-induced cardiotoxicity through upregulating SIRT6, survivin, and SERCA2a. *Circ Res.* 2020;127:E108–E125.
82. Gupta SK, Garg A, Avramopoulos P, Engelhardt S, Streckfuss-Bomeke K, Batkai S, Thum T. miR-212/132 cluster modulation prevents doxorubicin-mediated atrophy and cardiotoxicity. *Mol Ther.* 2019;27:17–28.
83. Bansal N, Adams MJ, Ganatra S, et al. Strategies to prevent anthracycline-induced cardiotoxicity in cancer survivors. *Cardiooncology.* 2019;5:18.
84. Varghese SS, Eekhoudt CR, Jassal DS. Mechanisms of anthracycline-mediated cardiotoxicity and preventative strategies in women with breast cancer. *Mol Cell Biochem.* 2021;476:3099–3109.
85. Asselin BL, Devidas M, Chen L, et al. Cardioprotection and safety of dexrazoxane in patients treated for newly diagnosed T-cell acute lymphoblastic leukemia or advanced-stage lymphoblastic non-Hodgkin Lymphoma: a report of the Children’s Oncology Group Randomized Trial Pediatric Oncology Group 9404. *J Clin Oncol.* 2016;34:854–862.
86. van Dalen EC, Caron HN, Dickinson HO, Kremer LC. Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;2:CD003917.
87. Macedo AVS, Hajjar LA, Lyon AR, et al. Efficacy of dexrazoxane in preventing anthracycline cardiotoxicity in breast cancer. *J Am Coll Cardiol Cardio Onc.* 2019;1:68–79.
88. Ganatra S, Nohria A, Shah S, et al. Upfront dexrazoxane for the reduction of anthracycline induced cardiotoxicity in adults with preexisting cardiomyopathy and cancer: a consecutive case series. *Cardiooncology.* 2019;5:1.
89. 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.

90. Kalay N, Basar E, Ozdogru I, et al. Protective effects of carvedilol against anthracycline-induced cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:2258–2262.
91. 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.
92. Vaduganathan M, Hirji SA, Qamar A, et al. Efficacy of neurohormonal therapies in preventing cardiotoxicity in patients with cancer undergoing chemotherapy. *J Am Coll Cardiol CardioOnc.* 2019;1:54–65.
93. Lewinter C, Nielsen T, Edfors L, et al. A systematic review and meta-analysis of beta-blockers and inhibitors of the renin-angiotensin system for preventing left ventricular dysfunction due to anthracyclines or trastuzumab in patients with breast cancer. *Eur Heart J.* 2021:ehab843.
94. Obasi M, Abovich A, Vo JB, et al. Statins to mitigate cardiotoxicity in cancer patients treated with anthracyclines and/or trastuzumab: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Causes Control.* 2021;32:1395–1405.
95. Curigliano G, Lenihan D, Fradley M, et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMOconsensus recommendations. *Ann Oncol.* 2020;31:171–190.
96. 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;42:3599–3726.
97. Farsalinos KE, Daraban AM, Unlu S, Thomas JD, Badano LP, Voigt JU. Head-to-head comparison of global longitudinal strain measurements among nine different vendors: the EACVI/ASE Inter-Vendor Comparison Study. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28:1171–1181.e2.
98. Ell P, Martin JM, Cehic DA, Ngo DTM, Sverdlov AL. Cardiotoxicity of radiation therapy: mechanisms, management, and mitigation. *Curr Treat Options Oncol.* 2021;22:70.
99. 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.

100. Darby SC, Ewertz M, McGale P, et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med*. 2013;368:987–998.
101. Darby SC, Cutter DJ, Boerma M, et al. Radiation-related heart disease: current knowledge and future prospects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76:656–665.
102. Zorn S, Rayan D, Brown S-A, Bergom C. Radiation-induced cardiotoxicity. *Adv Oncol*. 2021;1:1–13.
103. Lai J, Hu S, Luo Y, et al. Meta-analysis of deep inspiration breath hold (DIBH) versus free breathing (FB) in postoperative radiotherapy for left-side breast cancer. *Breast Cancer*. 2020;27: 299–307.
104. Simonetto C, Eidemuller M, Gaasch A, et al. Does deep inspiration breath-hold prolong life? Individual risk estimates of ischaemic heart disease after breast cancer radiotherapy. *Radiother Oncol*. 2019;131:202–207.
105. Camara Planek MI, Silver AJ, Volgman AS, Okwuosa TM. Exploratory review of the role of statins, colchicine, and aspirin for the prevention of radiation-associated cardiovascular disease and mortality. *J Am Heart Assoc*. 2020;9:e014668.
106. Zhang K, He X, Zhou Y, et al. Atorvastatin ameliorates radiation-induced cardiac fibrosis in rats. *Radiat Res*. 2015;184:611–620.
107. Boulet J, Pena J, Hulten EA, et al. Statin use and risk of vascular events among cancer patients after radiotherapy to the thorax, head, and neck. *J Am Heart Assoc*. 2019;8:e005996.
108. Leong DP, Fradet V, Shayegan B, et al. Cardiovascular risk in men with prostate cancer: insights from the RADICAL PC study. *J Urol*. 2020;203:1109–1116.
109. Nguyen-Nielsen M, Moller H, Tjonneland A, Borre M. Causes of death in men with prostate cancer: results from the Danish Prostate Cancer Registry (DAPROCAdata). *Cancer Epidemiol*. 2019;59:249–257.
110. O’Farrell S, Garmo H, Holmberg L, Adolfsson J, Stattin P, Van Hemelrijck M. Risk and timing of cardiovascular disease after androgen-deprivation therapy in men with prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2015;33:1243–1251.

111. Albertsen PC, Klotz L, Tombal B, Grady J, Olesen TK, Nilsson J. Cardiovascular morbidity associated with gonadotropin releasing hormone agonists and an antagonist. *Eur Urol.* 2014;65: 565–573.
112. George G, Garmo H, Scailteux LM, et al. Risk of cardiovascular disease following gonadotropinreleasing hormone agonists vs antagonists in prostate cancer: real-world evidence from five databases. *Int J Cancer.* 2021;148:2203–2211.
113. Zhao J, Zhu S, Sun L, et al. Androgen deprivation therapy for prostate cancer is associated with cardiovascular morbidity and mortality: a meta-analysis of population-based observational studies. *PLoS ONE.* 2014;9:e107516.
114. Meng F, Zhu S, Zhao J, et al. Stroke related to androgen deprivation therapy for prostate cancer: a meta-analysis and systematic review. *BMC Cancer.* 2016;16:180.
115. Lopes RD, Higano CS, Slovin SF, et al. Cardiovascular safety of Degarelix versus leuprolide in patients with prostate cancer: the primary results of the PRONOUNCE randomized trial. *Circulation.* 2021;144:1295–1307.
116. Jin C, Fan Y, Meng Y, et al. A meta-analysis of cardiovascular events in intermittent androgen-deprivation therapy versus continuous androgen-deprivation therapy for prostate cancer patients. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2016;19:333–339.
117. Iacovelli R, Ciccarese C, Bria E, et al. The cardiovascular toxicity of abiraterone and enzalutamide in prostate cancer. *Clin Genitourin Cancer.* 2018;16:e645–e653.
118. Moreira RB, Debiasi M, Francini E, et al. Differential side effects profile in patients with mCRPC treated with abiraterone or enzalutamide: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncotarget.* 2017;8:84572–84578.
119. Menazza S, Murphy E. The expanding complexity of estrogen receptor signaling in the cardiovascular system. *Circ Res.* 2016;118:994– 1007.
120. Khosrow-Khavar F, Fillion KB, Al-Qurashi S, et al. Cardiotoxicity of aromatase inhibitors and tamoxifen in postmenopausal women with breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Oncol.* 2017;28: 487–496.
121. Khosrow-Khavar F, Fillion KB, Bouganim N, Suissa S, Azoulay L. Aromatase inhibitors and the risk of cardiovascular outcomes in women with

breast cancer: a population-based cohort study. *Circulation*. 2020;141:549–559.

122. Polk A, Vaage-Nilsen M, Vistisen K, Nielsen DL. Cardiotoxicity in cancer patients treated with 5-fluorouracil or capecitabine: a systematic review of incidence, manifestations and predisposing factors. *Cancer Treat Rev*. 2013;39: 974–984.

123. Clasen SC, Ky B, O'Quinn R, Giantonio B, Teitelbaum U, Carver JR. Fluoropyrimidine-induced cardiac toxicity: challenging the current paradigm. *J Gastrointest Oncol*. 2017;8:970–979.

124. Padegimas A, Carver JR. How to diagnose and manage patients with fluoropyrimidine-induced chest pain. *J Am Coll Cardiol CardioOnc*. 2020;2: 650–654.

125. Omland T. Cardio-protective therapy in cardiooncology: quo vadis? *Circulation*. 2021;144:667–669.

126. Scott JM, Zabor EC, Schwitzer E, et al. Efficacy of exercise therapy on cardiorespiratory fitness in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2018;36:2297–2305.

Eduardo Ferreira de Siqueira
Fernanda Vale Guimarães
Joselaine dos Santos Dorvalino
Luiz Carlos Mateus Scalfi
Ziliola Rizle Taglietti

Resumo A doença cardiovascular é uma condição que compromete entre 1 a 4% das gestações — com maior prevalência quando os distúrbios hipertensivos são incluídos —, sendo a principal causa de morte materna. Em mulheres com patologia cardiovascular conhecida, como cardiopatia congênita, o aconselhamento oportuno é possível e o resultado é razoavelmente bom. Por outro lado, a mortalidade materna é alta em mulheres com doença cardíaca adquirida que se apresenta durante a gravidez, como síndrome coronariana aguda ou dissecação aórtica. Preocupante, a prevalência de doença cardiovascular adquirida durante a gravidez está aumentando à medida que a idade materna avançada, obesidade, diabetes mellitus e hipertensão se tornam mais comuns nas gestantes. O manejo da doença cardiovascular na gravidez é desafiador devido à fisiologia materna única, caracterizada por mudanças profundas em múltiplos órgãos. A presença do feto agrava a situação, pois tanto a doença cardiometabólica quanto seu manejo podem afetar adversamente seu desenvolvimento. Evitar o tratamento essencial, devido a possíveis danos ao feto, também gera um risco adverso adicional para a mãe e o bebê. Compreender de que forma as adaptações fisiológicas durante a gravidez podem provocar complicações cardiometabólicas ou exacerbar uma doença cardiometabólica pré-existente ou mesmo comprometer as adaptações à gravidez e o desenvolvimento e crescimento do feto é extremamente importante para garantir uma futura qualidade de vida para a gestante e seu bebê.

Palavras-chave: Gestação. Doenças cardiovasculares. Parto. Cardiomiopatia periparto. Feto.

1. Introdução

A demografia populacional de gestantes vem se modificando nas últimas décadas, gerando um aumento no número de gestantes com doenças cardiovasculares. Muitos fatores estão contribuindo com essa realidade. O mais prevalente é a mudança da idade fértil de uma mulher de 20 anos para 30 e 40 anos, resultando em um crescimento no número de pacientes grávidas com hipertensão crônica e doença arterial coronariana¹. Mulheres

na perimenopausa submetidas à fertilização in vitro representam um grupo de risco separado para doenças cardiovasculares na gravidez. Também houve aumento no número de gestações em pacientes com cardiopatias congênitas corrigidas na infância ou ainda em acompanhamento².

A gestante com doença cardiovascular enfrenta riscos significativos, tanto para sua saúde quanto para a saúde do feto, incluindo risco aumentado de exacerbação da doença primária, descompensação cardiovascular aguda, parto prematuro e morte³. Certas condições colocam os pacientes em risco especialmente alto de complicações maternas e fetais, incluindo doença vascular pulmonar, cianose materna, classe funcional materna pobre, arritmias e necessidade de anticoagulantes⁴. Gestantes com doença cardíaca congênita, doença valvular, arritmia, cardiomiopatia ou outros tipos de doença cardíaca, por sua vez, correm o risco de desenvolver insuficiência cardíaca congestiva, edema pulmonar e arritmias descontroladas. A doença aórtica, por exemplo, eleva o risco de dissecação aórtica ou ruptura de um aneurisma^{3,4}.

Existem vários períodos da gravidez em que a paciente tem maior vulnerabilidade para complicações: o final do primeiro trimestre, o segundo trimestre com cerca de 20 semanas de idade gestacional e entre 29 e 30 semanas de idade gestacional, quando o aumento do volume sanguíneo é máximo⁵. O momento mais crítico para a gestante com doença cardiovascular, entretanto, é o periparto. Durante o trabalho de parto, o aumento das catecolaminas leva a um crescimento acentuado da frequência cardíaca materna e do débito cardíaco⁶.

Cada contração uterina gera uma autotransusão de até 500 mL de sangue do útero para o sistema vascular materno, elevando significativamente a pré-carga. Esta autotransusão persiste após o parto. Há também grandes mudanças de fluidos do compartimento materno extravascular para o intravascular durante o período pós-parto. Assim, a paciente com doença cardíaca apresenta risco aumentado de insuficiência cardíaca, principalmente no período periparto⁶.

O manejo do feto em uma gestante com doença cardíaca pode ser mais desafiador devido ao aumento do risco de complicações fetais. Por exemplo, o risco fetal de herdar cardiopatia congênita é de 2% a 3% na doença valvular simples, de 3% a 6% na cardiopatia congênita complexa e de até 50% nas síndromes autossômicas dominantes, como a síndrome de Marfan⁷. O feto também é afetado por má-placentação – resultante da diminuição na perfusão uterina secundária à redução do débito cardíaco –, gerando um risco aumentado de restrição do crescimento fetal e possibilidade de morte fetal intrauterina. O feto também corre o risco de sofrer complicações da prematuridade. A vigilância fetal pré-natal inclui avaliação e monitoramento ultrassonográfico da anatomia e do crescimento fetal, volume de líquido amniótico e função placentária⁸.

Antes da concepção, a paciente cardíaca precisa de um trabalho laboratorial abrangente e de uma avaliação cardiovascular detalhada, incluindo eletrocardiograma (ECG), ecocardiograma, perfil metabólico básico, hemograma completo e testes adicionais conforme necessário. O objetivo é otimizar o estado cardiovascular. Além de uma avaliação cardiológica minuciosa, a futura gestante deve passar por consultas materno-fetal pré-concepcional e possivelmente de genética, para obter informações realistas sobre possíveis complicações, tendo, com isso, a oportunidade para refletir sobre a escolha de engravidar ou optar pela adoção ou gravidez de aluguel^{9,10}.

2. Alterações fisiológicas na gravidez

A gravidez tem um efeito dramático no sistema cardiovascular, e os efeitos são mantidos no período pós-parto. Antes mesmo de haver placentação, há vasodilatação sistêmica por volta da 5ª semana de gestação. A resistência vascular sistêmica (RVS) é progressivamente reduzida (em 35-40%) até meados do 2º trimestre, quando se estabiliza antes de começar a aumentar no final do 3º trimestre¹¹. Essa variação tem relação com a queda da pressão arterial média nos dois primeiros trimestres, antes de sua recuperação no 3º trimestre para níveis próximos aos pré-gestacionais. Considera-se que as alterações na RVS sejam ocasionadas pelas propriedades vasodilatadoras do estrogênio, progesterona e relaxina – todas aumentadas durante a gravidez –, e pela sensibilidade reduzida dos receptores vasopressores. O estímulo na produção de óxido nítrico vascular nesse período também pode contribuir para a vasodilatação e redução da RVS¹².

Estruturalmente, há um aumento progressivo no volume diastólico final e na massa do ventrículo esquerdo no 3º trimestre, assim como uma queda acentuada na massa ventricular esquerda no final desse período^{11,13}. Logo a partir do 1º trimestre, ocorre um aumento da frequência cardíaca materna, que se mantém durante toda a gestação, correspondente, em média a 30 batimentos por minuto, superior à frequência cardíaca materna basal no final da gravidez. Essas adaptações provavelmente são necessárias para lidar com o volume extra de sangue circulante, que aumenta cerca de 40%, atingindo um valor máximo em 24 semanas¹⁴.

Devido às demandas fisiológicas da circulação útero-placentária e do feto em desenvolvimento, um aumento no débito cardíaco é observado, com uma elevação de até 45% da linha de base ocorrendo durante o 1º trimestre^{15,16}. O aumento do débito cardíaco diminui no final do 2º trimestre e cai ligeiramente no final do 3º trimestre, mas ainda permanece acima dos níveis pré-gestação. Essas alterações hemodinâmicas geralmente regridem aos níveis pré-gestação, porém alguns estudos sugerem que as alterações na massa ventricular esquerda e na resistência vascular não retornam totalmente¹¹.

Além das alterações circulatórias, também existem mudanças adaptativas que ocorrem nos grandes vasos e no sangue – importantes para mulheres com doenças cardíacas. A expressão dos receptores de estrogênio na aorta causa fragmentação das fibras de reticulina, redução da quantidade de mucopolissacarídeos ácidos e perda do arranjo normal das fibras de elastina, predispondo a mulher à dissecção da aorta, principalmente se houver aortopatia¹⁷. Além disso, a gravidez é um estado de hipercoagulabilidade, concebido para reduzir o risco de hemorragia pós-parto, gerando um risco aumentado de coagulação, mais comumente tromboembolismo venoso. Mulheres que precisam de anticoagulantes para doenças cardíacas, portanto, têm um risco maior. Para aquelas com válvulas cardíacas mecânicas, a gravidez é um estado de alto risco¹⁸.

3. Gerenciamento de pré-concepção

O manejo cardíaco da gravidez é altamente, assim como a identificação de mulheres em risco e o aconselhamento pré-gestacional sobre seu risco individual durante a gestação e no momento do parto¹⁸.

3.1 Orientações pré-gestação e avaliação de risco

O aspecto mais importante da avaliação de mulheres em idade reprodutiva com doença cardíaca são as orientações pré-concepção. Qualquer avaliação deve abordar os riscos da gravidez para a mãe e o feto. Os riscos para a mãe incluem sua tolerância às mudanças hemodinâmicas que ocorrem na gravidez, a necessidade de cuidados pré-natais altamente medicalizados e parto, possivelmente um parto prematuro, assim como os efeitos a longo prazo sobre a condição cardíaca de uma gravidez¹⁹. No caso de cardiomiopatias e ventrículos direitos sistêmicos, evidências indicam que a gravidez pode ter um efeito deletério a longo prazo na função ventricular. Em mulheres com distúrbios cardiovasculares complexos, que afetam adversamente sua expectativa de vida, as conversas durante a consulta devem ser francas, havendo o comprometimento dos pais, a participação da família ou a busca por suporte social²⁰.

Durante a avaliação física, o teste cardiopulmonar pode ser útil para estimar a probabilidade de complicações. Medicamentos contraindicadas na gravidez precisam ser suspensos, e caso a função cardíaca seja dependente dessas drogas, como os inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) na disfunção ventricular esquerda, é importante avaliar a paciente sem uso do medicamento durante vários meses para garantir que a função ventricular não fique comprometida¹¹.

A reprodução assistida, por sua vez, envolve o uso de diversas técnicas, sendo algumas delas invasivas, e medicamentos, o que pode ocasionar um esforço cardíaco significativo e aumento de complicações em comparação à reprodução não assistida²¹. Esses riscos devem ser discutidos não apenas com a paciente, antes de iniciar qualquer programa de

reprodução assistida, mas também com a equipe de cardiologia que a acompanha para melhor gerenciamento dos riscos. Como fetos múltiplos são uma ocorrência mais comum em programas de fertilidade assistida, o estresse hemodinâmico extra e a probabilidade de parto prematuro/aumento das taxas de hipertensão também precisam ser abordados com a paciente antes do início do programa²².

Os riscos para o feto – que também precisam ser discutidos – estão relacionados aos efeitos dos medicamentos, que, muitas vezes, precisam ser mantidos, e a possibilidade de aborto espontâneo, prematuridade, restrição de crescimento intra-uterino, baixo peso ao nascer e suas implicações. O aconselhamento pré-concepcional detalhado é especialmente importante no caso de anticoagulação. Além disso, é importante considerar a probabilidade de recorrência da doença no caso de condições cardíacas hereditárias e cardiopatias congênitas. Em condições autossômicas dominantes, como a síndrome de Marfan, muitos pacientes estão cientes do risco de hereditariedade, pois os membros da família são comumente afetados. Porém, muitas pacientes desconhecem esse risco na doença cardíaca congênita, que pode variar de 0 a 20%, dependendo da lesão. As lesões mais recorrentes, nesse caso, são condições obstrutivas do lado esquerdo, como doença da valva aórtica bicúspide e coarctação, e as menos prováveis são os complexos de transposição²¹⁻²⁶. Existe alguma evidência de que multivitaminas pré-concepção e suplementação de ácido fólico reduzem o risco de doença cardíaca congênita hereditária no feto^{23,24}.

3.2 Avaliação de risco para distúrbios cardiovasculares individuais

A avaliação do risco materno antes da concepção foi estudada por vários grupos e refinada em escores, como CARPREG²⁵ e ZAHARA²⁶, que incluem lesões obstrutivas do coração esquerdo (estenose aórtica ou mitral), sintomas cardíacos, cianose, comprometimento ventricular sistêmico e eventos cardíacos prévios. A regurgitação da válvula atrioventricular (mitral ou tricúspide) também confere um risco aumentado. Porém, a situação de maior risco é a presença de uma válvula mecânica e o risco associado de anticoagulação total.

As diretrizes da European Society of Cardiology (ESC) sugerem o uso do sistema modificado da Organização Mundial da Saúde (OMS)²⁷ na avaliação de mulheres antes da gestação. Esses dados ajudam a orientar sobre quais condições são consideradas contraindicadas para a gravidez. Como exemplo, situações que exigem acompanhamento de cardiologista especialista e cuidados obstétricos pré-gravidez, pré-natal e pós-natal são válvula mecânica; ventrículo direito sistêmico; doença cardíaca cianótica não corrigida; outras cardiopatias congênitas complexas; dilatação aórtica 40-45 mm na síndrome de Marfan; e dilatação aórtica 45-50 mm na doença da válvula aórtica bicúspide, que, de acordo o sistema de classificação de risco

da OMS, se encaixam na categoria WHO 3, que destaca as condições com aumento significativo do risco de mortalidade e morbidade materna²⁷.

4. Gravidez e pré-parto

Após a fase chave de pré-avaliação, os cuidados se concentram na avaliação durante a gravidez e na gestão de condições específicas²⁸.

4.1 Avaliação clínica e investigações durante a gravidez

A avaliação cardíaca da gestante pode ser difícil, pois sintomas comuns do período, como falta de ar e fadiga, podem ser similares aos sintomas cardíacos. Além disso, sinais clínicos, como edema dependente leve, pressão venosa jugular minimamente elevada, pulsos em colapso e sopro sistólico de ejeção, são comuns e podem comprometer a avaliação²⁸. Sinais e sintomas anormais na gravidez incluem falta de ar extrema, edema acentuado, quarta bulha cardíaca, sopros diastólicos, pressão venosa jugular >2 cm e taquicardia persistente (>100 batimentos por minuto), exigindo uma análise mais criteriosa²⁹.

O eletrocardiograma (ECG) é uma ferramenta diagnóstica comum e útil durante a gravidez para queixas como dor torácica/arritmias. Mudanças sutis no ECG são comuns no final da gravidez e correspondem a desvio do eixo esquerdo, ondas T invertidas e ondas Q inferiores, devido à elevação diafragmática³⁰. A radiografia de tórax é uma modalidade de investigação segura e deve ser realizada quando necessário³¹. Após o ECG, a investigação mais comum é o ecocardiograma, que é baseado no ultrassom e, portanto, seguro durante toda a gravidez. As mudanças na fisiologia materna envolvem um aumento observável nas medições do diâmetro ventricular esquerdo na ecocardiografia, como as dimensões diastólica e sistólica final do ventrículo esquerdo³².

A avaliação da função ventricular, por sua vez, é feita com o uso de técnicas idênticas às utilizadas nas não gestantes, com medidas de fração de ejeção, doppler tecidual e modo-M, todas úteis na monitorização seriada. Algumas inconsistências foram encontradas no relato de alterações nas medidas durante o período de gravidez, com alguns estudos indicando nenhuma mudança e outros verificando uma pequena queda no final da gravidez^{32,33}. Na análise da função ventricular esquerda, vários estudos parecem concordar que, nos últimos períodos de gestação, a forma do ventrículo esquerdo se torna mais globular, acompanhado por uma queda na função longitudinal e tensão ventricular esquerda^{32,34,35}. Isso estaria de acordo com o aumento tardio da pós-carga, causado pelo ligeiro aumento do RVS³⁴.

Na avaliação ecocardiográfica das lesões valvares, as alterações relacionadas à gravidez muitas vezes podem afetar a gravidade de uma lesão valvar ou a medida obtida durante o exame. No contexto de lesões valvulares

estenóticas, a carga de volume extra e o aumento da frequência cardíaca observados na gravidez podem ocasionar um aumento no gradiente medido em uma válvula, sem que haja qualquer alteração observável na área valvar medida³⁶. Ao medir a regurgitação valvar, é importante verificar que a carga de volume extra na gravidez eleva a regurgitação tricúspide sem necessariamente causar qualquer alteração na função da válvula. Por outro lado, a regurgitação mitral, apesar da carga de volume extra, muitas vezes aparece menos durante a gestação devido à queda da RVS, exigindo a realização de varreduras seriadas e observação das tendências da patologia valvular³⁷.

Imagens transversais são relevantes no diagnóstico e acompanhamento da gestação. A ressonância magnética cardíaca é segura após o primeiro trimestre, embora a injeção de gadolínio não seja usada, devido à falta de dados sobre sua segurança³⁸. A tomografia computadorizada envolve radiação ionizante, mas pode ser necessária em situações de risco de morte, como dissecação aórtica ou embolia pulmonar. O cateterismo cardíaco, por sua vez, deve ser evitado, mas caso seja necessário – como, por exemplo, em estimulação de emergência –, a dose de radiação deve ser minimizada tanto quanto possível e a blindagem de chumbo deve ser usada em todo o abdome para reduzir a exposição fetal³⁹.

5. Cardiopatias e gestação

Durante a gestação, os possíveis resultados adversos para mãe correspondem a acidente vascular cerebral, arritmia, edema pulmonar e morte, enquanto para o feto, a restrição do crescimento e a perda fetal são mais comuns, fatos que, conforme mencionado, devem ser discutidos antes da concepção e avaliados durante toda gravidez. Diferentes condições cardíacas exigem diferentes tipos de monitoramento⁴⁰.

5.1 Doença cardíaca congênita

Mulheres assintomáticas com comprometimento simples ou previamente reparados toleram bem a gravidez, enquanto as pacientes com doença cardíaca congênita correm maior risco de ter bebês com problemas cardíacos congênitos devendo, portanto, ser submetidas a exames cardíacos fetais entre a 18ª e 20ª semanas. As cardiopatias congênitas mais comuns em gestantes, que correspondem a quase 60% dos casos, são a persistência do canal arterial, a comunicação interatrial e a comunicação interventricular⁴¹.

5.1.1 Cardiopatia congênita acianótica

5.1.1.1 Defeito do septo atrial (DSA)

A gravidez é bem tolerada pela maioria das mulheres com DSA não reparado. Embolia paradoxal e hipertensão pulmonar são raras e arritmias incomuns em mulheres com menos de 40 anos de idade⁴¹. A regurgitação mitral causada por prolapso do folheto mitral ocorre em até 15% dos casos

de DSA não corrigido. Nenhum problema é previsto durante o trabalho de parto, mas a perda aguda de sangue é mal tolerada, podendo causar um grande aumento no shunt esquerda-direita, além de quedas abruptas no débito ventricular esquerdo, pressão sanguínea, fluxo sanguíneo coronário e até parada cardíaca⁴.

5.1.1.2 Defeito do septo ventricular (DSV) e persistência do canal arterial (PCA)

O DSV e a PCA são bem tolerados na gravidez, a menos que sejam grandes ou complicados por doença vascular pulmonar. Recomenda-se durante a pré-gestação avaliar a presença de defeito (residual), dimensões cardíacas e estimativa da pressão pulmonar⁴².

5.1.1.3 Estenose pulmonar (EP)

A EP é bem tolerada, embora casos graves possam precipitar insuficiência cardíaca direita, regurgitação tricúspide ou arritmia atrial. Mulheres com gradiente pico a pico > 50 mmHg no cateterismo pré-gestação ou sintomas devem ser consideradas para valvoplastia por balão ou cirurgia antes da concepção⁴³.

5.1.1.4 Estenose aórtica (EA) e válvulas aórticas bicúspides (VAB)

Em mulheres em idade fértil, a principal causa de estenose aórtica (EA) são as válvulas aórticas bicúspides (VAB) congênitas. As pacientes podem ser assintomáticas, mesmo com EA grave. Obstrução significativa ocorre se a área da válvula aórtica for menor que 1 a 2 cm ou se o gradiente médio da válvula não gestação for > 50 mmHg. As mulheres com VAB têm maior risco de aortopatia – com consequente risco aumentado de dissecação – e arritmias. A raiz da aorta e o diâmetro da aorta ascendente devem, portanto, ser avaliados antes e durante a gravidez. Caso a raiz da aorta dessas pacientes tenha mais de 50 mm de diâmetro, a cirurgia antes da gravidez deve ser considerada⁴¹.

Em gestantes com EA grave, a insuficiência cardíaca ocorre em cerca de 10% e arritmias em 3 a 25%. Todas as mulheres com EA sintomática, ou seja, dor no peito, síncope ou pré-síncope, ou EA assintomática, mas com função ventricular esquerda prejudicada em um teste de exercício patológico – sem aumento apropriado da pressão arterial ou com alterações na onda ST ou T – devem ser desaconselhadas a engravidar. A valvuloplastia ou cirurgia deve ser realizada antes da gestação^{41,44}.

A gravidez geralmente está associada a um aumento progressivo no gradiente por meio da válvula aórtica na ultrassonografia doppler, à medida que o volume sistólico do ventrículo esquerdo aumenta. Um gradiente descendente ou estático, portanto, pode ser falsamente reconfortante. O tratamento médico (com betabloqueadores e diuréticos) e atividades restritas são indicadas para pacientes que desenvolvem sinais ou sintomas de

insuficiência cardíaca durante a gravidez. Se o tratamento médico falhar, a valvotomia aórtica por balão ou, raramente, a substituição da válvula após o parto prematuro por cesariana são opções mais indicadas⁴⁴.

5.1.1.5 Coarctação da aorta

A maioria dos casos de coarctação da aorta encontrada na gestação já foi corrigida cirurgicamente, embora o estreitamento residual não seja incomum. A condição também pode ser identificada pela primeira vez durante investigação de hipertensão na gravidez. As mulheres com coarctação da aorta nativa não reparada e aquelas com coarctação da aorta reparada, mas com hipertensão residual ou aneurismas aórticos, têm um risco aumentado de ruptura aórtica e ruptura de um aneurisma cerebral associado durante a gravidez e o parto. Qualquer estreitamento ou dilatação pré ou pós-estenótica ou formação de aneurisma deve ser avaliada com ressonância magnética antes da gestação⁴⁵.

O tratamento da hipertensão, normalmente com o uso de betabloqueadores, é necessário, enquanto o tratamento agressivo deve ser evitado. Exercícios extenuantes precisam ser evitados, pois o controle adequado da pressão arterial pode não ser mantido, aumentando o risco de hemorragia cerebral ou dissecação aórtica. As mulheres com coarctação da aorta têm risco maior de distúrbios hipertensivos da gravidez. A intervenção percutânea para re-coarctação da aorta é possível, mas está associada a um maior risco de dissecação aórtica na gestação. O uso de stents recobertos pode reduzir esse risco. O parto normal geralmente é possível, embora a coarctação da aorta grave justifique um segundo estágio mais curto do parto⁴⁶.

5.1.1.6 Síndrome de Marfan

Cerca de 80% das pessoas com síndrome de Marfan apresentam algum envolvimento cardíaco, comumente prolapso e regurgitação da válvula mitral, enquanto pacientes com síndrome de Marfan e diâmetro normal da raiz da aorta têm 1% de risco de dissecação aórtica ou outras complicações cardíacas graves durante a gestação⁴⁵. Sendo assim, mesmo na ausência de doença pré-existente, existe um aumento na suscetibilidade à dissecação aórtica, devido a alterações hemodinâmicas e hormonais. A dissecação ocorre com mais frequência no último trimestre da gravidez (50%) ou no início do período pós-parto (33%)⁴⁷.

Mulheres com dilatação progressiva da raiz da aorta e dimensão da raiz da aorta >4 cm e aquelas com história familiar de dissecação ou morte súbita, mesmo na ausência de raiz da aorta dilatada, correm maior risco de ruptura ou dissecação da aorta. Pacientes com raízes aórticas >4,6 cm devem ser aconselhadas a adiar a gravidez até o reparo ou substituição da raiz. O resultado da gravidez geralmente é bom em mulheres com envolvimento cardíaco mínimo e raiz aórtica <4 cm. O tratamento inclui ecocardiografia mensal para avaliar a raiz aórtica naqueles com envolvimento cardíaco e

betabloqueadores para hipertensão ou dilatação da raiz aórtica. O parto vaginal para mulheres com raiz aórtica estável é possível, mas a cesariana eletiva com anestesia regional é recomendada, caso a raiz aórtica esteja aumentada ou dilatada⁴⁵.

5.1.2 Doença cardíaca cianótica

Qualquer cardiopatia congênita não corrigida ou inadequadamente corrigida associada à cianose gera um risco aumentado de aborto espontâneo, baixo crescimento fetal, prematuridade e feto pequeno para gestação, especialmente em mulheres com saturação arterial em repouso <85% ou hemoglobina > 18 g/dl e hematócrito >55%⁴⁸.

5.1.2.1 Tetralogia de Fallot

A associação de obstrução grave da via de saída do ventrículo direito com grande comunicação interventricular (CIV) subaórtica e aorta cavalgante causa hipertrofia ventricular direita e shunt direita-esquerda com cianose. A gravidez geralmente é bem tolerada em casos não corrigidos, mas a heparina de baixo peso molecular deve ser administrada para prevenir trombose venosa e embolia paradoxal. Porém, a maioria das mulheres já foi submetida à correção cirúrgica anterior e passará bem durante a gestação, embora a regurgitação pulmonar da correção prévia da obstrução da via de saída do ventrículo direito possa levar à insuficiência ventricular direita⁴⁸.

5.1.2.2 Hipertensão pulmonar

A doença vascular pulmonar, seja secundária à síndrome de Eisenmenger ou doença pulmonar ou do tecido conjuntivo (por exemplo, esclerodermia) ou devido à hipertensão arterial pulmonar idiopática, é extremamente perigosa na gestação, com mortalidade materna de 25 a 40%. Nos casos de gravidez não planejada, a interrupção eletiva acarreta um risco de morte de 7%. A incapacidade de aumentar o fluxo sanguíneo pulmonar na gravidez leva à hipoxemia refratária. Caso a pressão pulmonar sistólica – estimada pela medição da velocidade do jato regurgitante pela válvula tricúspide no ultrassom Doppler – seja considerada uma indicação de hipertensão pulmonar, recomenda-se a opinião de um especialista cardíaco⁴⁴.

Mulheres com hipertensão pulmonar com shunts da esquerda para a direita correm menor risco e podem passar bem durante a gestação, pois o aumento das pressões do lado direito está relacionado ao volume e não ao aumento da resistência vascular pulmonar, embora ainda haja um risco potencial de desenvolver doença vascular pulmonar. O manejo inclui medicamentos como sildenafil e bosentana, internação eletiva para repouso no leito, oxigênio, tromboprolifaxia com heparina de baixo peso molecular e monitoramento seriado do crescimento fetal⁴⁸. A maioria das mortes ocorre durante o parto ou a primeira semana após o nascimento. A prostaciclina nebulizada ou intravenosa pode ser usada para prevenir a vasoconstrição

pulmonar, embora a ressuscitação raramente seja bem-sucedida quando ocorre uma deterioração súbita⁴⁴.

5.1.3 *Cardiopatía congênita pós-operatória*

Sobreviventes de cirurgia paliativa neonatal para cardiopatía congênita complexa precisam de avaliação individual. Após a operação de Fontan para atresia tricúspide ou transposição com estenose pulmonar, o ventrículo esquerdo fornece a bomba para as circulações sistêmica e pulmonar. Aumentos na pressão venosa podem levar a congestão hepática e edema macroscópico, mas a gestação pode ser bem-sucedida. A anticoagulação com heparina de baixo peso molecular e a hidratação ideal no periparto são recomendadas para permitir uma pré-carga ventricular esquerda adequada⁴⁴.

5.2 **Doença cardíaca adquirida**

5.2.1 *Prolapso da válvula mitral*

A gravidez é geralmente muito bem tolerada em casos isolados de prolapso da válvula mitral⁴³.

5.2.2 *Estenose mitral (EM)*

A EM continua sendo a condição cardíaca pré-existente mais comum na gestação em todo o mundo. Mulheres assintomáticas com EM podem piorar na gravidez, e um curso anterior de gestação sem intercorrências não impede uma complicação subsequente, pois a degeneração da válvula pode levar ao aumento da estenose ao longo do tempo. A estenose mitral pode passar despercebida durante o exame pré-natal de rotina, já que o sopro é de baixa frequência, geralmente silencioso, diastólico e submamário^{44,45}.

As mulheres podem piorar secundariamente a taquicardia, arritmias ou ao aumento do débito cardíaco da gravidez. O edema pulmonar também pode ser precipitado pelo aumento de volume, como, por exemplo, durante o 3º estágio do trabalho de parto ou após o uso imprudente de fluidoterapia intravenosa. Os riscos são aumentados em mulheres com EM grave, com área da válvula mitral <1,5 cm², sintomas moderados ou graves antes da gravidez e diagnóstico tardio na gravidez^{44,45}.

As mulheres com EM grave são aconselhadas a adiar a gravidez até depois da dilatação com balão, valvotomia ou substituição. Betabloqueadores devem ser administrados para manter a frequência cardíaca <90 bpm, e diuréticos podem ser indicados. O edema pulmonar deve ser tratado da mesma forma que as não gestantes. A digoxina deve ser usada apenas em mulheres com fibrilação atrial concomitante. Se a terapia médica falhar, a valvotomia mitral por balão pode indicada na gravidez, embora a cirurgia aberta na válvula mitral deva ser evitada, se possível, até após o parto^{44,45}.

5.2.3 Doença cardíaca regurgitante

Pacientes com regurgitação mitral ou aórtica toleram muito melhor a gravidez do que pacientes com estenose valvular⁴³.

5.2.4 Válvulas cardíacas mecânicas

Mulheres com válvulas cardíacas mecânicas requerem anticoagulação vitalícia, inclusive durante a gestação, devido ao risco aumentado de trombose. A varfarina está associada a um risco de embriopatia entre 6 e 12 semanas de gravidez e a um risco dose-dependente de hemorragia intracerebral fetal, aborto espontâneo e natimorto, apesar do índice normalizado internacional (INR) materno estar dentro da faixa terapêutica⁴⁹.

As heparinas de baixo peso molecular têm um melhor perfil de segurança, desde que os níveis de anti-Xa sejam monitorados – mantendo os níveis de pico em 0,8–1,2 UI/ml–, com ajustes de dose adequados e boa adesão com injeções duas vezes ao dia, juntamente com aspirina em baixa dosagem. Porém, o risco de trombose da válvula e sangramento na mãe permanece mesmo com o manejo ideal⁴⁹. A escolha do anticoagulante depende do tipo, tamanho, posição e número de válvulas mecânicas, da dose de varfarina necessária para manter o INR terapêutico, de qualquer história prévia de eventos embólicos ou arritmias e da preferência materna após aconselhamento⁴⁴.

5.2.5 Infarto do miocárdio

A gravidez aumenta o risco de infarto do miocárdio, sendo cada vez mais encontrado em mulheres grávidas e no pós-parto. Gestantes podem apresentar história pregressa de angina típica ou dor epigástrica atípica, náusea, tontura ou dor no peito, pescoço ou braço esquerdo. A dissecação espontânea da artéria coronária e a trombose são mais comuns na gravidez, geralmente durante o final da gestação ou no período do parto. A isquemia coronária também pode estar associada ao abuso de cocaína, a uma fonte embólica ou à endocardite infecciosa. O risco é maior em mulheres idosas multigrávidas, fumantes, obesas e com diabetes, hipertensão, hipercolesterolemia e histórico familiar de doença arterial coronariana⁵⁰.

A troponina I não é afetada pela gravidez e deve ser solicitada juntamente com eletrocardiogramas seriados em mulheres com suspeita de síndrome coronariana aguda (SCA), cujo manejo é o mesmo do que o para mulheres não grávidas. A angiografia coronária não é contraindicada, enquanto a trombólise intravenosa e intracoronária, a angioplastia coronária transluminal percutânea e a colocação de stent podem ser realizadas de forma bem-sucedida. Tanto a aspirina quanto os betabloqueadores são seguros e o clopidogrel, quando indicado, pode ser utilizado durante a gestação, mas interrompido antes do parto. Por isso, uma avaliação criteriosa

sobre o tipo de inserção do stent deve ser realizada, permitindo assim que o uso do clopidogrel seja interrompido. Normalmente, os inibidores da glicoproteína IIb/IIIa são evitados e as estatinas devem ser descontinuadas durante a gravidez⁴⁴.

5.3 Cardiomiopatia

5.3.1 Cardiomiopatia hipertrófica

A cardiomiopatia hipertrófica pode ser diagnosticada pela primeira vez na gravidez quando um sopro sistólico leva a estudos eletrocardiográficos e ecocardiográficos. A maioria das pacientes é assintomática e passa bem. Falta de ar, dor no peito, tontura e síncope podem ser tratados com betabloqueadores. A taquicardia ventricular não sustentada na fita de 24 horas é um dos fatores de risco para morte súbita. Em mulheres acometidas, hipotensão, como a que ocorre após bloqueio epidural, ou hipovolemia, a exemplo da resultante da hemorragia pós-parto, pode causar obstrução do fluxo de saída do ventrículo esquerdo e deve ser evitada⁴⁵.

5.3.2 Cardiomiopatia periparto

A cardiomiopatia periparto é uma condição específica da gravidez, definida como cardiomiopatia idiopática, que se apresenta com insuficiência cardíaca secundária à disfunção sistólica do ventrículo esquerdo no final da gravidez ou nos meses seguintes ao parto, quando nenhuma outra causa de insuficiência cardíaca é encontrada e os seguintes critérios ecocardiográficos são apresentados⁵¹:

- Fração de ejeção do ventrículo esquerdo <45%
- Encurtamento fracionário <30%
- Dimensão diastólica final do ventrículo esquerdo >2,7 cm/m²

A cardiomiopatia periparto não difere clinicamente da cardiomiopatia dilatada. O diagnóstico deve ser suspeitado em pacientes no periparto com falta de ar, taquicardia ou sinais de insuficiência cardíaca. Edema pulmonar é, muitas vezes, uma característica importante. A radiografia de tórax mostra um coração aumentado, com congestão ou edema pulmonar e derrames pleurais bilaterais. A embolia sistêmica de trombo mural pode preceder o aparecimento de arritmias ventriculares ou o desenvolvimento de insuficiência cardíaca clínica, e a embolia pulmonar pode complicar ainda mais o quadro clínico⁴.

O manejo inclui parto eletivo (caso seja pré-natal), trombopprofilaxia e tratamento convencional da insuficiência cardíaca, incluindo diuréticos, vasodilatadores, betabloqueadores cardiosseletivos ou com ação vasodilatadora arteriolar, digoxina e inotrópicos e, após o parto, inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA). Mulheres gravemente enfermas podem necessitar de intubação, ventilação e monitorização, com uso de inotrópicos e bomba de balão intra-aórtico ou dispositivo de assistência

ventricular. O transplante de coração pode ser a única chance de sobrevivência nesse caso^{4,51}.

Cerca de 50% das mulheres se recuperam totalmente, com a função ventricular esquerda voltando ao normal em 23 a 41%. Pacientes nas quais a função e o tamanho do ventrículo esquerdo não retornam ao normal em 6 meses correm um risco significativo de agravamento da insuficiência cardíaca e morte ou condição recorrente na próxima gravidez. A mortalidade por cardiomiopatia periparto varia em todo o mundo, mas, geralmente, é de cerca de 30%⁵¹.

5.4 Arritmias

Complexos prematuros atriais e ventriculares são comuns na gravidez. A arritmia encontrada mais comumente na gravidez é a taquicardia supraventricular (TSV). O primeiro início de TVS – mediada por via acessória ou reentrada nodal atrioventricular – é raro na gravidez, mas o aumento dos sintomas é comum. Propranolol, verapamil e adenosina podem ser usados para o término agudo da TVS ou para aquelas que não respondem às manobras vagais (50%). Como prevenção, betabloqueadores ou verapamil podem ser usados. A flecainida é segura e administrada no tratamento de taquicardias fetais, enquanto propafenona e amiodarona devem ser evitadas. Estimulação temporária e permanente, cardioversão e desfibriladores implantáveis automáticos também são recursos seguros, sendo o último dispositivo geralmente inativado durante a cesariana, pois pode interpretar erroneamente a diatermia como fibrilação ventricular⁵².

5.5 Endocardite

A endocardite infecciosa (EI) é rara na gravidez, mas ameaça a vida da mãe e da criança. O tratamento é o mesmo que o realizado em não gestantes, com substituição valvular de emergência, se indicado. O bebê deve nascer, se viável, antes da operação materna. Recomenda-se que a profilaxia antibiótica não seja utilizada para o parto, sendo indicada somente para pacientes consideradas de alto risco de desenvolver EI, como as com EI anterior, e com o pior resultado se desenvolverem EI, como nos casos de cianose congênita. Quando a profilaxia antibiótica é usada, deve ser equivalente à 2 g de amoxicilina mais 120 mg de gentamicina via intravenosa no início do trabalho de parto, ruptura de membranas ou antes da cesariana, e 500 mg de amoxicilina via oral, intramuscular ou intravenosa (dependendo do estado da paciente) seis horas depois do procedimento. Vancomicina intravenosa (1 g) e teicoplanina (400 mg) podem ser usadas em mulheres com alergia à penicilina⁵³.

5.6 Parada cardíaca

A parada cardíaca deve ser tratada de acordo com o mesmo algoritmo das não gestantes. Se a ressuscitação cardiopulmonar for

necessária, a pelve pode ser inclinada, mantendo o tronco plano para permitir compressões torácicas externas. A cesariana de emergência pode ser necessária para auxiliar a ressuscitação materna⁵⁴.

6. Tratamento medicamentoso na gravidez e pós-parto

As mulheres com distúrbios cardíacos existentes possivelmente eram tratadas com vários medicamentos antes de tentar engravidar, sendo sua continuidade durante a gravidez baseada no equilíbrio do risco para a mãe de interrompê-los, na disponibilidade de uma alternativa segura e no risco ao feto. Devido à questão ética de realizar ensaios clínicos em mulheres grávidas, os únicos dados sobre drogas na gravidez são de estudos observacionais e baseados em evidências de ensaios em animais. Sempre que possível, antes da concepção, os medicamentos considerados inseguros durante a gravidez devem ser interrompidos. Porém, muitos precisam ser continuados, e uma estreita ligação com especialistas em medicina fetal é importante⁵⁵.

A anticoagulação é uma fonte de problemas na gravidez. A varfarina está associada a embriopatia fetal, hemorragia e uma taxa de perda fetal de até 35%³⁹. Sempre que possível, deve substituir a heparina de baixo peso molecular, que não atravessa a placenta. Porém, no caso de válvulas mecânicas, a varfarina resulta em significativamente menos trombose da válvula do que heparina não fracionada ou de baixo peso molecular^{56,57}.

Algumas mulheres optam pela substituição da varfarina pela heparina de baixo peso molecular durante o período de risco de embriopatia (6ª a 12ª semanas de gestação) e depois retomam seu uso durante a maior parte da gravidez. Como a varfarina atravessa a placenta, o parto vaginal não é seguro para o feto e, por isso, a varfarina é interrompida e substituída pela heparina de baixo peso molecular com 36 semanas. Se o trabalho de parto começar prematuramente quando a mulher ainda estiver tomando varfarina, uma cesariana deve ser realizada. Alguns estudos sugeriram que doses >5 mg estão associadas a mais complicações do que doses mais baixas^{55,58,59}.

7. Manejo do trabalho de parto e parto em mulheres com distúrbios cardiovasculares

O acompanhamento e o parto de gestantes de alto risco enquadradas na classe 3 da OMS²⁷, mencionada anteriormente, deve ocorrer em centros experientes onde podem ser fornecidos cuidados anestésicos, obstétricos, cardiológicos e fetais experientes combinados. Durante as consultas de acompanhamento e avaliações em clínica cardio-obstétrica, um plano de parto individualizado é elaborado em conjunto entre as equipes cardíaca e obstétrica. Em muitos casos, o trabalho de parto pode ser esperado naturalmente, embora em alguns casos em que o parto prematuro devido a complicações maternas seja necessário ou por razões geográficas para realizá-lo em um centro especializado, sua indução pode ser recomendada⁶¹.

Gestantes com doenças cardiovasculares vêm, há muitos anos, correspondendo a uma taxa mais elevada de cesáreas em comparação com outras mulheres, e suspeita-se que isso se deva à percepção do médico sobre o risco envolvido na mudança para uma cesariana de emergência⁶². A cesariana está associada a alterações hemodinâmicas mais profundas e repentinas, maior perda de sangue, aumento do risco de infecção e risco dramaticamente aumentado de tromboembolismo venoso. É reservada, portanto, para indicações obstétricas e em casos raros, se houver um risco muito alto de dissecação aórtica, recomenda-se um parto planejado em salas de cirurgia com um cirurgião cardíaco de prontidão⁶³.

A terceira fase do trabalho de parto é geralmente facilitada pela administração de sintometrina, que causa contrações uterinas e minimiza a hemorragia pós-parto. Porém, essa droga tem um efeito hipertensivo e vasoconstritor pronunciado sendo, portanto, é evitada na maioria das mulheres com doença cardíaca em favor de uma infusão lenta de sintocina (um análogo da ocitocina). O misoprostol pode ser usado para hemorragia pós-parto, com sintometrina reservada apenas para hemorragia materna grave, onde o benefício supera o risco⁶⁴.

8. Avaliação e manejo pós-parto de mulheres com distúrbios cardiovasculares

Embora a avaliação pré-gestação e a vigilância durante esse período sejam muito importantes, o acompanhamento pós-parto também permite avaliar a deterioração após a gravidez e monitorar a cardiomiopatia periparto, que pode ocorrer no final do período pós-parto. Algumas condições, como QT longo e síndrome de Marfan, parecem estar associadas a mais complicações no período pós-parto, e aconselhar as mulheres sobre isso é essencial antes da alta. O acompanhamento pós-parto também permite a reintrodução de medicamentos cardíacos cujo uso pode ter sido alterado durante a gravidez, como os inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) ou varfarina. O pós-parto também é uma oportunidade fundamental para discutir a contracepção e as opções disponíveis para as mulheres reduzirem o risco de uma gravidez não planejada, bem como permitir a recuperação da gravidez mais recente, especialmente no contexto da cardiomiopatia periparto²⁰.

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. Kupfermanc 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. Electrocardiographic 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, Nicolaidis 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, Golland 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, lung 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-Tharoux 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, lung 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.

Érika Roberta Koch Frias
Jonathas Carlos de Lima
Mayara Ferreira Goldner
Ottávia de V. Z. Helbok
Samira Uziel

Resumo As doenças autoimunes correspondem a um amplo espectro de condições crônicas que podem afetar órgãos-alvo específicos ou múltiplos sistemas, comprometendo de forma significativa a qualidade de vida de homens e mulheres de diferentes faixas etárias. Essas condições têm mecanismos comuns, incluindo fatores genéticos e epigenéticos, disparidade de gênero, gatilhos ambientais, anormalidades fisiopatológicas e determinados subfenótipos. As manifestações cardíacas causadas pelas doenças autoimunes são complexas. O mecanismo que compromete a função cardíaca não é claro, sendo relacionado a uma combinação de distúrbios regulatórios autoimunes e inflamação crônica. A deposição de imunocomplexos em diferentes áreas do coração pode causar reações inflamatórias autoimunes e ativar o sistema complemento do organismo. O estresse oxidativo provocado pela inflamação crônica, juntamente com o aumento da atividade dos fibroblastos, induzido por citocinas, por exemplo, pode ocasionar um depósito de colágeno no miocárdio e fibrose intersticial do miocárdio. A inflamação crônica também gera um acúmulo de monócitos no sangue e promove a regulação positiva de moléculas de adesão intercelular, a liberação de citocinas pró-inflamatórias e a produção de enzimas que degradam a matriz. Isso leva à disfunção endotelial vascular e início precoce da aterosclerose coronária. O mecanismo e a extensão do envolvimento cardíaco variam nas doenças autoimunes, o que resulta em fisiopatologia e manifestações clínicas variadas. Compreender o que já foi descoberto sobre esse assunto permite prevenir e tratar de forma correta possíveis danos ao sistema cardiovascular em pacientes diagnosticados com alguma doença autoimune.

Palavras-chave: Doenças autoimunes. Doenças cardiovasculares. Aterosclerose. Lúpus eritematoso sistêmico. Artrite reumatoide.

1. Introdução

O sistema imunológico humano é formado por componentes complexos e essenciais, que circulam por todo o corpo com objetivo de se defender e eliminar organismos e substâncias nocivos. As doenças autoimunes se manifestam quando o sistema imunológico começa a atacar

por engano órgãos, tecidos e articulações. Até agora, mais de 100 doenças autoimunes foram identificadas, com alguns tipos, como artrite reumatoide (AR), diabetes mellitus tipo 1, esclerose múltipla, lúpus eritematoso sistêmico (LES), colite ulcerativa, doença de Crohn e esclerose sistêmica (ES), sendo comumente conhecidos, enquanto outras são menos frequentes e mais difíceis de diagnosticar^{1,2}.

As causas das doenças autoimunes são, em sua maioria, desconhecidas. Porém, uma interação entre fatores genéticos e ambientais é evidente na sua ocorrência³⁻⁵. Existe uma variação comportamental significativa entre as doenças autoimunes. Em termos gerais, elas podem ser divididas em 2 tipos amplos: específicas de órgãos e sistêmicas. Em distúrbios específicos de órgãos, o processo autoimune visa principalmente atingir um único órgão. Alguns dos distúrbios que se enquadram nessa categoria incluem tireoidite de Hashimoto, diabetes tipo 1 e anemia perniciosa. Nas doenças sistêmicas, a atividade autoimune é amplamente disseminada por todo o organismo. Os exemplos, nesse caso, incluem doença de Behçet, LES, AR e dermatomiosite⁶.

Doenças cardiovasculares (DCV) e doenças autoimunes estão entre as causas mais comuns de morbidade e mortalidade em países desenvolvidos^{7,8}. Estudos indicam que a gravidade e a probabilidade de desenvolver DVC, como aterosclerose, infarto do miocárdio, miocardite, cardiomiopatia, insuficiência cardíaca e morte súbita cardíaca, é maior em pacientes com doenças autoimunes^{9,10}. Existem evidências substanciais de que as doenças autoimunes desempenham um papel essencial na patogênese de doenças cardíacas inflamatórias, como aterosclerose acelerada, síndromes coronarianas agudas e miocardite¹¹⁻¹⁴. Manifestações cardiovasculares e neurológicas, portanto, podem ocorrer em pacientes acometidos¹⁵.

Caracterizado, principalmente, por seu papel regulador – equilibrando as funções de diferentes partes do corpo – o sistema nervoso autônomo (SNA) é dividido em sistema nervoso simpático e sistema nervoso parassimpático, que controlam atividades complementares. O SNA fornece uma conexão entre o cérebro e certas partes do corpo, como coração, fígado, glândulas sudoríparas e pele¹⁵. As principais causas de morte em pacientes com doenças autoimunes incluem um desequilíbrio no sistema nervoso simpático, o que torna o sistema nervoso parassimpático sobrecarregado ou perdido, aumentando o risco de DCV^{16,17}. Distúrbios reumatológicos, por exemplo, podem afetar diretamente o miocárdio, as válvulas cardíacas, o pericárdio, a condução e os sistemas vasculares. Embora as manifestações cardiovasculares possam ser leves e clínicas em pacientes com doenças autoimunes, elas podem aumentar significativamente a mortalidade. Portanto, o diagnóstico e tratamento precoces são importantes¹⁸.

A função cardíaca e a progressão ou melhora de doenças relacionadas ao coração são avaliadas usando vários métodos de imagem e processamento de sinal. Nesse caso, a análise comportamental e funcional do coração é baseada principalmente em sinais de eletrocardiograma (ECG) e variabilidade da frequência cardíaca (VFC). Cada um deles pode ser usado individualmente, dependendo da natureza da doença e do assunto. Porém, os resultados combinados também podem ser úteis, sendo o exame da morfologia do ECG capaz de revelar se um aumento nos valores de VFC é devido a um comprometimento cardíaco, como fibrilação atrial, por exemplo¹⁹. O ECG tem o potencial de detectar o envolvimento cardiovascular decorrente de uma doença autoimune, como distúrbios do ritmo e anormalidades de repolarização subjacentes²⁰⁻²², fornecendo com isso informações que permitem um melhor manejo de ambas condições.

2. Tolerância imunológica

Em 1948, Macfarlane Burnet, do Walter and Eliza Hall Institute for Medical Research, na Austrália, propôs que a inércia imunológica – denominada por ele como tolerância – é uma característica adquirida no desenvolvimento, ao invés de um recurso inato. Alguns anos depois, em 1953, Peter Medawar demonstrou experimentalmente a capacidade de induzir tolerância imunológica em camundongos endogâmicos, fazendo com que o conceito de tolerância imunológica fosse definido como a capacidade de o sistema imunológico se impedir de atingir moléculas, células ou tecidos²³.

Muitos pesquisadores não acreditavam no conceito de autoimunidade, mesmo com a publicação do trabalho de Paul Ehrlich, no início do século XX, que introduziu o conceito de “horror autotóxico”, referente à capacidade de o sistema imunológico atingir os tecidos do hospedeiro²⁴. Em 1959, o camundongo NZB, o primeiro modelo murino de autoimunidade, foi descrito. Posteriormente, os autoanticorpos da tireoide foram demonstrados e a tireoidite autoimune tornou-se a doença autoimune prototípica²⁵. Essas duas descobertas se tornaram a base para a série de pesquisas sobre doenças autoimunes. Vários conceitos-chave passaram a ser introduzidos com a finalidade de compreender a tolerância imunológica, incluindo tolerância central, anergia periférica, células T reguladoras (Tregs) e a homeostase produzida por citocinas e quimiocinas e seus receptores cognatos²⁶.

A tolerância central no timo e na medula óssea desempenha um papel fundamental na formação da homeostase do sistema imunológico. No timo, os linfócitos em desenvolvimento sofrem seleção positiva no córtex antes de amadurecer e entrar na circulação. Em um hospedeiro saudável, os linfócitos com potencial reatividade contra os autopeptídeos são selecionados negativamente e deletados na medula tímica. Após sair do timo, as células T maduras são submetidas à seleção secundária (tolerância periférica) pela qual a maioria das células T autorreativas são deletadas ou se tornam

anérgicas. Além disso, se células B imaturas expressam IgM de superfície que reconhece antígenos ubíquos de superfície celular própria, elas são eliminadas por um processo conhecido como deleção clonal ou anergia clonal. As células B autorreativas podem escapar da deleção por um processo conhecido como edição do receptor. As células B maduras também estão sob o controle da tolerância periférica. Nota-se, no entanto, que mesmo sob a estrita vigilância da tolerância central e periférica, pequenos números de linfócitos potencialmente autorreativos ainda podem "vazar" para a periferia, mesmo em indivíduos normais. A existência desses potenciais linfócitos T e/ou B autorreativos e/ou a capacidade dessas células de produzir autoanticorpos não leva necessariamente à patologia²⁶.

Consequentemente, a autoimunidade pode ser classificada como autoimunidade fisiológica e patológica^{27,28}. Geralmente, a autoimunidade fisiológica é transitória, sem evidência de doença clínica. Isso é exemplificado pela presença dos chamados autoanticorpos naturais, que ajudam a eliminar antígenos próprios e estranhos degradados para a manutenção da homeostase. Outros exemplos são os dois autoanticorpos mais comuns – os anticorpos antinucleares e o fator reumatoide – frequentemente observados em indivíduos saudáveis e com sua prevalência aumentada de acordo com a idade. Quando a tolerância imunológica é quebrada e os autoanticorpos e linfócitos auto reativos se envolvem na inflamação, desenvolve-se a autoimunidade clássica ou patológica, que leva ao dano tecidual²⁹.

3. Epidemiologia da autoimunidade

As doenças autoimunes são consideradas relativamente incomuns, mas seus efeitos na mortalidade e morbidade são significativos. Sua prevalência geral é de aproximadamente 3 a 5% na população em geral^{30,31}. Porém, apesar dos enormes avanços no seu diagnóstico e tratamento, ainda há escassez de dados sobre os eventos etiológicos que levam à patologia clínica. A incidência e a prevalência variam entre as doenças autoimunes. A geoepidemiologia torna-se mais complexa quando são consideradas as variações de idade, sexo, etnia e outras características demográficas. A autoimunidade pode ocorrer em qualquer idade, mas diferentes tipos de doença têm sua própria idade característica de início. Em quase todos os pacientes, a prevalência é aumentada em parentes de primeiro grau e é ainda maior em gêmeos monozigóticos³².

Há uma frequência aumentada de doenças autoimunes em mulheres, com uma relação mulher/homem variando de 10:1 a 1:1. O viés sexual da autoimunidade atraiu atenção, mas permanece sem solução. A incidência e prevalência de doenças autoimunes diferem entre as regiões geográficas. A esclerose múltipla (EM), por exemplo, está mundialmente distribuída de forma desigual, com uma prevalência que varia entre <5 casos a cada 100.000 pessoas em áreas tropicais e na Ásia e >200 casos a cada 100.000 indivíduos em áreas temperadas. Sua incidência foi relatada como sendo de 0,8 a 8,7 a

cada 100.000 pessoas/ano na Europa, 2,7 a 7,5 a cada 100.000 pessoas/ano na América do Norte e 0,7 a 3,6 a cada 100.000 pessoas/ano na Ásia e no Oriente Médio³³.

A incidência de diabetes mellitus tipo 1 é de 5 a 10, 10 a 20 e <1 a cada 100.000 pessoas/ano em populações da Europa, dos Estados Unidos e da China, respectivamente. Entre 1990 e 2011, a incidência de doença celíaca aumentou de 5,2 para 19,1 a cada 100.000 pessoas/ano no Reino Unido³⁴. Para a artrite reumatoide (AR), a prevalência global foi estimada em 0,24% em 2010, o que não foi essencialmente diferente da sua prevalência de 0,25% em 1990³⁵. Estudos epidemiológicos analíticos mostraram que a suscetibilidade genética e os fatores ambientais são os principais fatores de risco que levam à perda de tolerância imunológica³⁶.

4. Aterosclerose

Multifatorial, crônica e inflamatória, a aterosclerose é uma doença normalmente considerada um distúrbio lipídico que afeta as paredes dos vasos. Atualmente, essa teoria foi alterada e sabe-se que todos os componentes do sistema imunológico participam da formação do ateroma. A maior compreensão dos mecanismos que causam o dano vascular tem sido focada nas vias pró-inflamatórias, que aparentemente desempenham um papel importante no desenvolvimento e disseminação da doença. Alguns mecanismos que estimulam a formação da placa aterosclerótica e, com ela, a DCV, são compartilhados com várias doenças autoimunes, embora cada doença possa ter participação imunológica individuais que fornecem vias aterogênicas específicas³⁷. As lesões ateroscleróticas, ruptura da placa e aterotrombose resultando em infarto, ocorrem principalmente em artérias elásticas e musculares de grande e médio calibre e podem levar a isquemia cardíaca, cerebral ou de extremidades³⁷⁻⁴⁰.

4.1 Imunidade celular e marcadores inflamatórios

A aterosclerose é caracterizada pelo acúmulo de partículas lipídicas; células do sistema imunológico, como monócitos/macrófagos e linfócitos T; autoanticorpos, autoantígenos, a exemplo dos componentes das paredes dos vasos; e a produção múltipla de citocinas inflamatórias, incluindo o fator de necrose tumoral - α (TNF- α) e interferon- γ (IFN- γ) em regiões subendoteliais. Todos esses componentes contribuem para o espessamento gradual da camada íntima, causando diminuição da elasticidade, estreitamento do lúmen arterial, redução do fluxo sanguíneo e ruptura da placa^{37,41}. A resposta inflamatória sistêmica que caracteriza a aterosclerose também envolve reagentes de fase aguda, como amiloide A sérica, fibrinogênio, velocidade de hemossedimentação (VHS) e proteína C reativa (PCR). A PCR, por exemplo, é capaz de ativar o sistema complemento e aumentar a produção de citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina-6 (IL-6)⁴².

Assim, níveis aumentados de PCR podem ser considerados um fator de risco independente para DCV⁴³⁻⁴⁵. A disfunção endotelial é a etapa inicial do processo aterosclerótico e tem sido associada a fatores de risco relacionados a várias doenças autoimunes. Os radicais livres gerados pelo tabagismo e diabetes mellitus tipo 2 (DM2) são um exemplo, sendo alguns causados ou aumentados pela corticoterapia^{46,47}. Outros fatores envolvidos são as altas concentrações de angiotensina II, que aumentam a hipertrofia da musculatura lisa, a resistência periférica e a oxidação do colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL), além de elevarem as concentrações plasmáticas de homocisteína. Vários patógenos infecciosos também foram relacionados a esse processo, incluindo *C. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *H. pylori*, citomegalovírus, vírus Epstein-Barr e vírus herpes simples tipo 1^{48,49}.

No início do processo aterosclerótico também ocorre uma alteração da LDL (oxidação/glicação), assim como a produção de aldeídos reativos, que se ligam aos resíduos de lisina e histidina na apolipoproteína B (ApoB) da LDL, para a produção de neoepítomos imunogênicos⁵⁰ – uma das principais causas de lesão do endotélio e do músculo liso subjacente^{51,52}. Com isso, diferentes lesões aumentam a adesividade do endotélio a leucócitos ou plaquetas e também sua permeabilidade, com a expressão de múltiplas moléculas de adesão celular vascular (VCAM), moléculas de adesão intercelular-1 (ICAM-1), selectinas e quimiocinas. Em resposta a essas moléculas de adesão, os monócitos são recrutados e diferenciados em macrófagos. Nesse caso, quando as partículas de LDL ficam aprisionadas em uma artéria, elas podem sofrer oxidação progressiva, facilitar o acúmulo de ésteres de colesterol e serem internalizadas pelo macrófago pela via dos receptores necrófagos, resultando na formação de células espumosas. Além de sua diferenciação, os macrófagos estão associados à regulação positiva de receptores *toll-like*, que estimulam a cascata de ativação de macrófagos e liberam moléculas vasoativas, como óxido nítrico (NO), oxigênio reativo, elevando a oxidação e a toxicidade das lipoproteínas, endotelinas, eicosanoides e enzimas proteolíticas e desestabilizando a placa, fato que gera um risco maior de ruptura^{53,54}.

As células espumosas subsequentemente produzem fatores de crescimento e citocinas que resultam na proliferação de células do músculo liso vascular e desenvolvimento de placas⁵⁴. Além de sua capacidade de ferir essas células, a LDL-oxidada pode regular positivamente a expressão de genes para o fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos e proteína quimiotática de monócitos (MCP) derivada de células endoteliais. Isso pode ajudar a expandir a resposta inflamatória, ao estimular replicação do macrófago derivado de monócitos e a entrada de novas células nas lesões, estimulando a ligação do LDL ao endotélio, a transcrição do gene do receptor de LDL e atraindo mais lipoproteína e linfócitos dentro da artéria⁵².

Depois que o processo é iniciado, o rolamento e a adesão de monócitos e células T ocorrem como resultado da regulação positiva de

moléculas de adesão no endotélio e nos leucócitos. As quimiocinas podem ser responsáveis pela quimiotaxia e acúmulo de macrófagos nas estrias gordurosas. A ativação de monócitos e células T leva à regulação positiva de receptores em suas superfícies, como as moléculas semelhantes à mucina, que ligam selectinas, integrinas que unem moléculas da superfamília de imunoglobulinas de adesão e receptores que se integram a moléculas quimioatraentes^{52,55}.

As células T, principalmente linfócitos T helper 1 (Th1), também são recrutadas para o espaço subendotelial, onde produzem citocinas. Eles aparecem na íntima arterial já em crianças de 1 ano de idade em estrias gordurosas. Os Th1 dominam os linfócitos T helper 2 (Th2) e seus mediadores anti-inflamatórios (IL-4, 5,10). Esse tipo de reação é maior em diversas doenças autoimunes, que se caracterizam pela mediação mais acentuada pelas células Th1 do que as células Th2, pela alta produção de TNF- α , IFN- γ , IL-2, IL-6, IL-17, entre outros, e pela capazes de ativar células T e de favorecer a migração, proliferação e formação de células espumosas de células musculares lisas⁵⁶⁻⁵⁸.

A entrada contínua, a sobrevivência e a replicação de células mononucleares nas lesões dependem de fatores, como o fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos para monócitos e a IL-2 para linfócitos. Portanto, à medida que as estrias gordurosas progridem para lesões intermediárias e avançadas, elas tendem a formar uma capa fibrosa. Essa capa cobre uma mistura de leucócitos, lipídios e detritos, que podem formar um núcleo necrótico, devido a citocinas inflamatórias como o IFN- γ , que ativam os macrófagos e, em algumas circunstâncias, os induzem à morte celular programada, aumentam a atividade proteolítica e acúmulo de lipídios. Produtores de citocinas, como TNF- α , IL-1, fator de crescimento transformante- β (TGF- β) e fatores de crescimento, como fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), os lipídios aumentam a resposta inflamatória e, com ela, o processo aterosclerótico⁵⁴.

O macrófago ativado também expressa os antígenos leucocitários humanos (HLA) II, como o HLA-DR, permitindo que eles apresentem antígenos aos linfócitos T. As células T são ativadas quando se ligam ao antígeno processado e apresentado por macrófagos. As células musculares lisas das lesões também possuem moléculas HLA II em suas superfícies, possivelmente induzidas por IFN- γ , podendo apresentar antígenos para células T, como LDL-oxidada e proteínas de choque térmico (HSP) 60/65, que podem ser produzidos por macrófagos^{54,56}. A molécula imunorreguladora CD40 e seu receptor CD40 são expressos por macrófagos, células T, endotélio e músculo liso. Ambos são regulados positivamente em lesões ateroscleróticas, fornecendo mais evidências de ativação imune. Além disso, o CD40 induz a liberação de IL-1 β pelas células vasculares, potencializando a resposta pró-inflamatória⁵². A ruptura da capa fibrosa ou ulceração da placa fibrosa pode levar à trombose e geralmente ocorre em locais de afinamento

da capa que cobre a lesão avançada. O adelgaçamento dessa capa se deve ao influxo contínuo e à ativação de macrófagos por células T ativadas, que liberam metaloproteinases e outras enzimas proteolíticas. Essas enzimas causam degradação da matriz, ocasionando instabilidade da placa, com consequente hemorragia dos vasa vasorum e possível formação de trombose⁵⁹.

4.2 Imunidade humoral e autoantígenos

Como a LDL-oxidada é uma molécula grande, com muitos autoantígenos potenciais, é possível que os anticorpos anti-lipoproteína de baixa densidade oxidada (anti-LDL-oxidada) representem uma família de autoanticorpos contra diferentes autoantígenos. Considera-se a reação antígeno-anticorpo é propensa a aumentar a inflamação e estimular a aterosclerose, fazendo com que o impacto clínico desses autoanticorpos seja variável. Porém, a presença de anti-LDL-oxidada foi observada em pacientes com doença vascular periférica precoce, estenose de carótida grave, insuficiência cardíaca congestiva, doença arterial coronariana, infarto do miocárdio e morte^{60,61}, indicando o papel pró-aterogênico desses autoanticorpos. Estudos registraram níveis elevados desses anticorpos relacionados à DCV, apoiando um papel fundamental na progressão da aterosclerose^{60,62,63}.

A beta2-glicoproteína I (beta2-gpl) é um polipeptídeo que se liga a moléculas carregadas negativamente e desempenha um papel na depuração de células apoptóticas e na inibição da coagulação. É considerada o autoantígeno na síndrome antifosfolípide, se expressando nas regiões subendoteliais e nas camadas íntima-média na borda das placas ateroscleróticas humanas⁶⁴. Os níveis de IgM e IgG anti- beta2-gpl são elevados em pacientes com aterosclerose e outras condições inflamatórias. A imunização com beta2-gpl resultou em aterosclerose acelerada em camundongos⁶⁵.

O anticorpo anticardiolipina (ACLA) é outro anticorpo com ação pró-coagulante, que tem a beta2-gpl como autoantígeno. A associação entre anticorpos antifosfolípeos, aterosclerose e trombose também pode ser observada fora do quadro de autoimunidade. O ACLA, nesse caso, promove a aterosclerose ao atrair monócitos para a parede do vaso, por indução de adesão de monócitos às células endoteliais, que é mediada por moléculas de adesão como ICAM-1, VCAM-1 e E-selectina⁶⁶. Os anticorpos antifosfolípeos devem ser considerados mais do que um marcador aterosclerótico, pois são pró-aterogênicos^{67,68}.

As HSP são uma família de proteínas bem conservadas entre as espécies, que podem ser elevadas nas células endoteliais e participar da resposta aterosclerótica, inflamatória e autoimune. A HSP60 é expressa pelas células vasculares em resposta a eventos estressantes como infecções, febre, citocinas, estresse oxidativo e lesões mecânicas. Esta e outras HSP

desempenham várias funções, incluindo a montagem, transporte intracelular e quebra de proteínas, facilitam o redobramento de proteínas desnaturadas e o carregamento de peptídeos imunogênicos para HLA-I e II. Supõe-se que a HSP60 endógena se torne imunogênica como consequência do mimetismo molecular das HSPs expressas por patógenos como *C. pneumoniae* e *H. pylori*. Da mesma forma, o soro de pacientes com DCV apresenta alta prevalência de anticorpos contra HSP60, que compartilha epítomos com o citomegalovírus. Os anticorpos formados contra HSP60/65 medeiam a lise de células endoteliais estressadas *in vitro* e são elevados em pacientes com DCV⁶⁵. Dados também indicam a existência de células T oligoclonais dentro de placas ateroscleróticas, que podem reconhecer HSP60 especificamente, em contraste com células T mais distantes da lesão⁶⁹.

5. Artrite reumatoide

Além das articulações móveis, a artrite reumatoide (AR) pode causar danos em praticamente qualquer órgão, levando a manifestações além das articulações, a exemplo das doenças cardiovasculares (DCV), que são o principal indicador de prognóstico desfavorável^{70,71}. Há evidências de que o acúmulo de danos vasculares começa antes do diagnóstico da AR e acelera à medida que a doença progride. Pacientes com AR apresentam disfunção endotelial e aumento de aterosclerose subclínica em comparação com indivíduos da mesma idade sem AR^{72,74}. A função endotelial, avaliada pela vasodilatação mediada pelo fluxo na artéria braquial, também piora com a duração da doença⁷⁵. A mortalidade por DCV é maior em pacientes com AR, e a expectativa de vida é reduzida em 3 a 10 anos em comparação com a população em geral, uma vez que elas ocorrem mais cedo e com uma frequência 3,6 vezes maior. Portanto, a DCV é a principal causa de morte mundial em pacientes com AR⁷⁶⁻⁷⁸.

Secundária à aterosclerose, a doença cardíaca isquêmica (DCI) é a causa mais comum de morte relacionada a doenças cardiovasculares em pacientes com AR⁷⁹. A maioria dos estudos sobre mortalidade foi realizada em populações de origem europeia, havendo poucas informações sobre outros grupos étnicos. Uma meta-análise de 24 estudos de mortalidade por AR, publicados entre 1970 e 2005, relatou uma taxa de mortalidade padronizada para todas as causas, com riscos semelhantes de mortalidade por DCI e acidente vascular cerebral⁸⁰. Os pacientes com AR e DCV frequentemente apresentam aterosclerose silenciosa, sem sintomas antes de ocorrer uma morte cardíaca súbita. Na realidade, mortes cardíacas súbitas são quase 2 vezes mais comuns em pacientes com AR do que na população em geral⁸¹. De acordo com o Rochester Epidemiology Project⁷³, os pacientes com AR têm um risco maior de infarto do miocárdio em comparação com controles da mesma idade e sexo.

Em revisão sistemática sobre DCV na população da América Latina, Sarmiento-Monroy et al⁹⁰ observaram uma alta prevalência de DCV (13,8% a

80,6%) nessa população. A maior prevalência foi encontrada em pacientes porto-riquenhos (55,9%), enquanto no Brasil^{91,92}, na Colômbia^{93,94} e na Argentina^{95,96}, uma prevalência semelhante foi relatada, com 47,4%, 35,1% e 30,5%, respectivamente. Porém, a avaliação da mortalidade em pacientes com AR nessa população tem sido limitada. Acosta et al⁹⁷ demonstraram uma taxa de mortalidade de 5,2% em um acompanhamento de 6 anos. Na população colombiana, Amaya-Amaya et al⁹⁸ descobriram que fatores de risco tradicionais, como sexo masculino, hipercolesterolemia e índice de massa corporal (IMC) anormal, estavam associados à DCV. O aumento da prevalência de eventos cardiovasculares na AR não pode ser totalmente explicado por esses fatores de risco clássicos. Tanto os fatores de risco não tradicionais da AR quanto os fatores de risco tradicionais atuam em conjunto para o desenvolvimento de DCV.

Em relação à triagem e ao gerenciamento do risco cardiovascular, estratégias foram desenvolvidas para a população em geral com base em calculadoras de escore de risco cardiovascular, como o escore de Framingham e o Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE). Porém, a precisão desses modelos não foi adequadamente avaliada na artrite inflamatória⁹⁹. Estudos têm mostrado que o SCORE subestima o risco cardiovascular real em pacientes com AR. Por exemplo, um estudo relatou alta frequência de placas carotídeas em indivíduos classificados como de risco moderado de acordo com as tabelas de risco do SCORE¹⁰⁰. A principal estratégia é adotar um estilo de vida saudável para controlar os fatores de risco clássicos.

As estatinas, por sua vez, podem reduzir efetivamente o colesterol total em pacientes com AR e melhorar significativamente as taxas de mortalidade cardiovascular e por todas as causas quando usadas para prevenção primária de eventos vasculares^{101,102}. Além disso, os inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) e os bloqueadores do receptor de angiotensina II (BRA) também podem ter um efeito benéfico nos marcadores inflamatórios e na função endotelial na AR^{103,104}.

Quanto aos novos fatores de risco, é necessário estabelecer uma gestão adequada da doença. O objetivo principal do tratamento deve ser reduzir a atividade da doença e, assim, diminuir a carga cardiovascular¹⁰⁴. Tanto os medicamentos antirreumáticos modificadores da doença (DMARDs) convencionais¹⁰⁵ quanto os biológicos são usados para esse fim. Alguns estudos demonstraram um melhor controle da doença com DMARDs não convencionais, como agentes anti-TNF, que reduzem os níveis de proteína C-reativa (PCR) e IL-6, aumentam os níveis de lipoproteína de alta densidade (HDL) e melhoram a função endotelial¹⁰⁶.

Um tratamento eficaz também pode resultar em melhora da atividade física, o que conseqüentemente reduz o risco de hipertensão, obesidade e diabetes, todos importantes determinantes da doença cardiovascular¹⁰⁷. Os

medicamentos antimaláricos (AMs) estão associados a um melhor resultado cardiovascular, melhor controle glicêmico, perfis lipídicos mais saudáveis, redução do risco de trombose e menor probabilidade de desenvolver diabetes tipo 2 em pacientes com AR^{107,108}

Os glicocorticoides (GCs) devem ser usados com cautela para minimizar o risco cardiovascular secundário aos seus efeitos nos parâmetros metabólicos e na pressão arterial. No geral, não há evidências claras de que doses baixas de GC contribuam significativamente para o aumento do risco cardiovascular na artrite inflamatória, ao contrário das doses altas. Os GCs suprimem a inflamação de forma rápida e eficaz na AR, e seu uso pode ser justificado para tratamento a curto prazo, como "terapia de ponte" entre o início do tratamento com DMARD e a resposta ao tratamento, embora o debate ainda não esteja completamente resolvido. Portanto, adotou-se uma abordagem conservadora, recomendando o uso da menor dose pelo menor período possível^{104,105}.

Relatórios indicam que o anti-TNF está independentemente associado a um menor risco cardiovascular, reduzindo eventos cardiovasculares em pacientes jovens, melhorando o perfil lipídico, a resistência à insulina, a função endotelial e a complacência aórtica, além de diminuir as taxas de progressão de doença arterial subclínica¹⁰⁴. Outra terapia biológica também produz o mesmo efeito. Por exemplo, o rituximabe melhorou a função endotelial em pacientes com AR refratária a agentes anti-TNF- α . Porém, os dados sobre outros biológicos são conflitantes e preliminares, sendo necessários estudos randomizados e controlados para identificar seu papel na redução do risco cardiovascular¹⁰⁹.

6. Lúpus eritematoso sistêmico

O envolvimento cardíaco no lúpus eritematoso sistêmico (LES) é abrangente, afetando diversas partes do coração, incluindo pericárdio, miocárdio, endocárdio, sistema de condução e artéria coronária. Estudos sugerem que complexos imunes formados por anticorpos específicos, como ds-DNA, anticorpo anti-Sm e autoantígenos, possam estar presentes em diferentes tecidos cardíacos de pacientes com LES. Esses anticorpos desencadeiam uma resposta imunológica que resulta na acumulação de linfócitos, fatores imunológicos, entre outros, ao redor do miocárdio, pericárdio, parede dos vasos coronários e sistema de condução, amplificando a cascata inflamatória e causando danos aos tecidos cardíacos, disfunção e arritmias cardíacas¹¹⁰.

As manifestações sistêmicas do LES são graves, e os danos cardíacos decorrentes podem ser inicialmente negligenciados devido a sintomas sutis ou sinais clínicos discretos, tornando-se difícil de controlar à medida que a doença progride¹¹¹. As principais manifestações das doenças pericárdicas no LES incluem espessamento pericárdico e derrame pericárdico. Clinicamente, os pacientes apresentam dor precordial, falta de ar,

aperto no peito e atrito pericárdico transitório. Histologicamente, o envolvimento agudo do pericárdio é caracterizado por alterações exsudativas ou fibrinosas. As doenças pericárdicas geralmente ocorrem nos estágios iniciais ou recorrentes do LES, indicando uma relação entre as doenças pericárdicas, especialmente o derrame pericárdico, e a atividade da doença, em que as reações autoimunes levam à deposição de imunocomplexos no pericárdio, aumentando a permeabilidade pericárdica e resultando em derrame pericárdico. Exsudatos inflamatórios e autoanticorpos dominados por neutrófilos podem ser observados em derrames pericárdicos de pacientes com LES¹¹². Além disso, a pericardite também é uma manifestação comum de dano pericárdico no LES, apresentando infiltração de monócitos, deposição de substâncias de fibrina e imunocomplexos^{113,114}.

O LES também está associado a uma alta taxa de lesão miocárdica, embora as cardiomiopatias causadas pelo LES sejam frequentemente manifestações clínicas ocultas e atípicas. Estudos de autópsia revelaram lesão miocárdica em até 63% dos pacientes com LES¹¹⁵. A miocardite é uma manifestação grave da lesão miocárdica e pode se apresentar de diversas formas clínicas, incluindo dispneia, dor torácica sem esforço, edema periférico, febre, diaforese, dispneia paroxística noturna, náuseas, vômitos e palpitações¹¹⁶. A deposição anormal de complexos imunes no miocárdio pode causar edema do tecido conjuntivo, infiltração de células inflamatórias e, eventualmente, degeneração e necrose dos cardiomiócitos, resultando em fibrose miocárdica e cicatrização. Mesmo em áreas sem lesões inflamatórias, pode ocorrer necrose celular miocárdica com deposição de imunocomplexos¹¹⁷.

A doença cardíaca valvular também é uma manifestação comum. Anormalidades valvulares foram identificadas em 61% dos pacientes com LES por meio de ecocardiografia, sendo espessamento valvar (51%), vegetações (43%), regurgitação valvar (25%) e estenose (4%)¹¹⁸. Microscopicamente, as lesões valvulares são caracterizadas por proliferação e degeneração celular, formação de fibrina e tecido fibroso, ocasionalmente com trombos e tecido necrótico. Essas lesões são mais frequentemente encontradas no tendão supraespinhoso, músculo papilar e borda da válvula¹¹⁹. As manifestações clínicas podem incluir febre, bradicardia, taquicardia e sopro cardíaco¹²⁰.

Os anticorpos anticardiolipina são considerados frequentemente associados ao envolvimento valvular do LES¹²¹, especialmente nas válvulas mitral e aórtica, resultando em espessamento, fibrose, estenose e disfunção valvular. A deposição seletiva de imunoglobulina e complemento ao longo da parede vascular indica o envolvimento de imunocomplexos circulantes na formação de vegetações não infecciosas na válvula¹²². Acredita-se que a inflamação valvular decorrente da deposição de imunocomplexos circulantes e ativação do complemento possa ser a causa da doença valvular.

A valvulite e a cicatrização promovem espessamento e deformação vascular, levando à disfunção valvular em pacientes idosos com LES. Além disso, alguns estudos sugerem que os anticorpos antifosfolípidos podem contribuir para o desenvolvimento de valvulopatias e promover a trombose, mas mais pesquisas são necessárias para confirmar essa associação. A doença valvular grave pode levar ao aumento do ventrículo e insuficiência cardíaca congestiva, o que está associado a um prognóstico desfavorável¹²³.

Os mecanismos das arritmias cardíacas no LES não são completamente compreendidos. As arritmias nesses pacientes são variadas e complexas. A taquicardia sinusal é a arritmia mais comum, podendo ser causada por regulação autonômica anormal do nó sinoatrial devido a danos imunomediados ao coração, aumento do tônus simpático e diminuição do tônus vagal. Em seguida, a bradicardia sinusal pode ocorrer devido a danos no nó sinoatrial, resultando em função reduzida. Estudos demonstraram que arritmias supraventriculares, bloqueio atrioventricular (especialmente de alto grau) e outras arritmias estão frequentemente associados à presença de anticorpos positivos para ribonucleoproteína (RNP)¹²⁴. Além disso, foi relatado que os anticorpos anti-SSA e anti-SSB presentes no soro de mães com LES podem ser transmitidos ao feto por meio da placenta, causando bloqueio cardíaco congênito em recém-nascidos¹²¹.

Um estudo adicional de Logar et al. sugeriu que os anticorpos anti-SSA e/ou anti-SSB estão associados ao desenvolvimento de bloqueio de condução em pacientes adultos com LES¹²⁵. Estudos também mostraram uma correlação significativa entre aumento do átrio esquerdo e fibrilação atrial¹²⁶. Outras arritmias observadas em pacientes com LES incluem bloqueio atrioventricular, bloqueio de ramo ou fascículo, extrassístoles variadas, síndrome do nódulo sinusal, fibrilação atrial, entre outras¹²⁷.

7. Síndrome antifosfolípide

A síndrome antifosfolípide (SAF) é uma condição pró-trombótica que pode afetar tanto a circulação venosa quanto a arterial. A trombose venosa ocorre com maior frequência nas veias profundas dos membros inferiores, enquanto a trombose arterial afeta principalmente a circulação cerebral. A heterogeneidade das manifestações clínicas da SAF está relacionada aos efeitos variados que os anticorpos antifosfolípidos podem ter nas células endoteliais¹²⁸.

Os eventos trombóticos são a principal característica clínica da SAF, ocorrendo tanto nas veias quanto nas artérias, com alta taxa de recorrência nos casos de envolvimento arterial. Esses eventos podem se manifestar como doença carotídea, acidente vascular cerebral, doença arterial coronariana e doença arterial periférica devido à formação de trombos ou tromboembolismo arterial. Além disso, a SAF pode causar manifestações cardíacas adicionais, como espessamento irregular dos folhetos valvares devido à deposição de complexos imunes, o que pode levar à formação de

vegetações e disfunção valvar. Essas complicações são frequentes e representam um fator de risco significativo para acidente vascular cerebral^{128,129}.

O diagnóstico precoce da SAF, por meio da avaliação cardíaca, e o controle rigoroso de todos os fatores de risco tradicionais, por meio de mudanças no estilo de vida e terapia farmacológica, incluindo tratamento anti-inflamatório e acompanhamento regular, podem ajudar a minimizar o risco cardiovascular nesses pacientes. O manejo da coagulopatia na SAF requer o uso cuidadoso e criterioso de terapias antiplaquetárias e anticoagulantes apropriadas^{130,131}.

Terapias direcionadas, com efeitos anti-inflamatórios ou imunomoduladores, tornaram-se importantes no tratamento da SAF. Essas drogas visam principalmente os efeitos patogênicos dos anticorpos antifosfolípidos, além de controlar o processo aterosclerótico, uma das principais causas de mortalidade cardiovascular nessa condição. Por exemplo, drogas como as estatinas possuem propriedades antiaterogênicas evidentes¹³². As estatinas também apresentam características pleiotrópicas, incluindo efeitos antiateroscleróticos, anti-inflamatórios, antioxidantes, imunomoduladores e antitrombóticos¹³³.

A aspirina tem sido utilizada na prevenção primária e secundária em pacientes com SAF, especialmente devido aos seus efeitos inibidores na agregação plaquetária. As heparinas não fracionadas e de baixo peso molecular, além de suas propriedades anticoagulantes, também possuem efeitos anti-inflamatórios, embora os mecanismos exatos ainda não sejam totalmente compreendidos. Avanços recentes na compreensão dos mecanismos patogênicos têm levado à identificação de novos alvos terapêuticos e terapias que podem ser usadas como abordagens imunomoduladoras na SAF e doenças cardiovasculares relacionadas. Essas terapias incluem direcionamento às células B, inibição do complemento, inibição da coestimulação, inibição de vias intracelulares e terapias anticitocinas¹³³⁻¹³⁵.

8. Síndrome de Sjogren

Trata-se de uma doença autoimune que afeta as glândulas exócrinas, causando comprometimento funcional. Geralmente se manifesta como ressecamento persistente dos olhos e boca¹³⁶. Seu espectro clínico varia desde uma afecção autoimune das glândulas exócrinas até um envolvimento sistêmico com vasculites e várias manifestações sistêmicas extraglandulares (40-50%). Isso inclui doenças cardiovasculares (DCV), embora com menor prevalência, como mencionado anteriormente. A inflamação sistêmica crônica é um fator de risco para o desenvolvimento de DCV, mas, ao contrário do esperado, a prevalência de DCV associada à doença não é significativamente aumentada em pacientes com essa doença¹³⁷.

Isso provavelmente se deve à presença de inflamação crônica, porém menos intensa, como demonstrado por Ramos-Casals et al¹³⁶. Na verdade, Akyel et al¹³⁷ encontraram disfunção endotelial em pacientes com essa doença, embora a espessura médio-intimal da carótida fosse comparável ao grupo de controle saudável. É importante ressaltar que o risco cardiovascular em pacientes com essa doença está aumentando devido ao envelhecimento da população afetada (ou seja, mulheres na pós-menopausa)¹³⁸.

Vaudo et al¹³⁹ observaram uma alta taxa de doença arterial subclínica devido a alterações na parede das artérias carótidas, observadas por meio de ultrassonografia femoral e carótídea. Todas essas descobertas sugerem que o comprometimento funcional da parede arterial pode contribuir para as fases iniciais do desenvolvimento da aterosclerose nessa doença. O efeito combinado de fatores inflamatórios e imunológicos crônicos relacionados à doença parece estar envolvido na disfunção do endotélio e das células musculares lisas vasculares, respectivamente.

O manejo da DCV em pacientes com essa doença deve se concentrar na intervenção rigorosa dos fatores de risco modificáveis, bem como nos fatores de risco não tradicionais, e incluir a avaliação regular de autoanticorpos e outros fatores relacionados a essa doença. Pérez-De-Lis et al¹³⁸ verificaram um efeito protetor dos medicamentos modificadores da doença em pacientes com DCV e essa doença, associando-os a uma menor frequência de hipertensão, diabetes tipo 2 e dislipidemia.

9. Esclerose sistêmica

A esclerose sistêmica tem duas formas principais de apresentação: o envolvimento microvascular e macrovascular. A vasculopatia associada à ES geralmente afeta as pequenas artérias e capilares, resultando em uma doença oclusiva microvascular com vasoespasmo e proliferação da camada interna. Já a doença macrovascular pode ser identificada por meio de ultrassonografia carótídea, índice tornozelo-braquial de pressão arterial e angiografia periférica, devido à presença de fibrose, espessamento e proliferação crônica da camada interna, além de um infiltrado linfocítico transmural, sem evidência de placas ateroscleróticas¹⁴⁰.

No entanto, estudos têm mostrado evidências de aumento da aterosclerose na ES, incluindo acúmulo de cálcio nas artérias coronárias, maior prevalência de doença arterial coronariana subclínica e maior espessura da camada média das artérias carótidas. A fibrose irregular é uma característica importante do miocárdio, especialmente quando presente nas regiões subendocárdicas. Essa fibrose geralmente está associada à disfunção diastólica ventricular esquerda, embora seja sintomática em apenas 10% dos casos. Foram relatados casos de infarto do miocárdio ou defeitos de perfusão miocárdica em pacientes com ES, mesmo na ausência de obstrução coronariana, sugerindo que a etiologia do infarto pode estar relacionada à doença microvascular. No entanto, é importante ressaltar que

a presença de obstrução coronariana é mais comum em pacientes com ES^{141,142}.

Pacientes com ES apresentam uma reserva de fluxo coronariano reduzida, o que está associado a um maior risco de eventos coronarianos. Além disso, foram descritos ectasia, espasmo e estenose das artérias coronárias em alguns casos. Arritmias e distúrbios de condução são características do envolvimento cardíaco na ES, assim como hipertrofia e disfunção contrátil devido à insuficiência cardíaca. A ultrassonografia também é utilizada para avaliar as artérias carótidas, sendo um marcador útil na detecção de doença arterial subclínica e um forte preditor de eventos cardiovasculares e acidente vascular cerebral futuros^{143,144}.

Além disso, após o diagnóstico e estabelecimento da ES, é fundamental dar atenção ao tratamento do componente vascular. Embora a abordagem tradicional tenha sido o uso de terapia vasodilatadora, pesquisas têm buscado encontrar novos tipos de terapias, com o objetivo de prevenir novas lesões vasculares e estimular a reparação vascular. Algumas das abordagens de tratamento atuais incluem o uso de análogos da prostaciclina, antagonistas da endotelina, inibidores da fosfodiesterase, terapia imunossupressora e inibidores da tirosina quinase¹⁴⁵.

10. Espondiloartropatias

As espondiloartropatias são doenças autoinflamatórias autoimunes crônicas que também estão associadas a um risco aumentado de aterosclerose acelerada. Como resultado, os pacientes com espondiloartropatias têm maior probabilidade de desenvolver doenças cardiovasculares em comparação com a população em geral. Estudos demonstraram que a espondilite anquilosante, em particular, está relacionada a uma taxa de mortalidade mais elevada, em grande parte devido a complicações cardiovasculares¹⁴⁶.

Adicionalmente, observou-se a presença de aterosclerose subclínica em pacientes com artrite psoriática e espondilite anquilosante. Essa condição se manifesta por meio de disfunção endotelial, aumento da espessura da parede íntima-média da carótida e formação de placas carotídeas. Esses achados sugerem que a doença cardiovascular pode ocorrer precocemente nesses pacientes¹⁴⁷.

Estudos têm mostrado que o bloqueio do TNF- α em pacientes com espondilite anquilosante resulta em melhorias na resistência à insulina, marcadores da síndrome metabólica e biomarcadores de disfunção endotelial. Isso indica que a terapia com bloqueadores de TNF- α pode ter benefícios não apenas no controle da inflamação articular, mas também na redução do risco cardiovascular em pacientes com espondiloartropatias^{148,149}.

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;8:569–8572.
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 Rheumatol.* 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: geoeidemiology, 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 patients 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 cardiovascular 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-Berriotxo 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 systemic 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-Pedreira 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 elevated 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 associated 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 syndrome: 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, Szymrka-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, Etmnan 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, Kruihof 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-Mejías R, et al. Antitumour necrosis factor- α therapy modulates angiotensin-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 angiotensin-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-Fillooy 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.

Érika Roberta Koch Frias
Jonathas Carlos de Lima
Mayara Ferreira Goldner
Ottávia de V. Z. Helbok
Samira Uziel

Resumo Eventos cardiovasculares adversos maiores, definidos como morte ou infarto do miocárdio, são causas comuns de mortalidade perioperatória e importante morbidade em pacientes submetidos a cirurgia não cardíaca. A redução do risco cardiovascular perioperatório relacionado à cirurgia não cardíaca exige uma avaliação gradual do paciente, considerando aspectos de risco clínicos, estado funcional e estresse estimado do procedimento cirúrgico. As principais diretrizes sobre avaliação de risco cardiovascular pré-operatório recomendam estabelecer se o risco da cirurgia é baixo, moderado ou alto e se trata de um procedimento eletivo ou urgente/emergente; avaliar a presença de condições cardíacas instáveis ou de uma recente revascularização para tratamento de doença coronariana, como intervenção coronária percutânea ou revascularização do miocárdio; verificar a capacidade funcional do paciente, geralmente expressa em marcadores metabólicos; determinar o valor de testes cardiovasculares não invasivos e/ou invasivos; e combinar esses dados para estimar o risco perioperatório de eventos adversos cardíacos graves. Esse tipo de abordagem é capaz de orientar os médicos na determinação de quais pacientes podem se beneficiar da terapia cardiovascular e/ou revascularização da artéria coronária antes da cirurgia não cardíaca, reduzindo, com isso, a incidência de morbidade e mortalidade perioperatória.

Palavras-chave: Cirurgia geral. Eventos cardíacos adversos. Período pré-operatório. Medição de risco. Assistência Perioperatória.

1. Introdução

Estimada entre 1 e 5%, a mortalidade perioperatória em cirurgia não cardíaca é em grande parte (cerca de 1/3) ocasionada por complicações cardiovasculares, identificadas, principalmente, em pacientes com condições cardíacas, como cardiopatia isquêmica, disfunção ventricular esquerda, valvopatia ou arritmias^{1,2}. A quantidade de pacientes submetidos à cirurgia indica uma tendência de aumento do número de idosos e de comorbidades associadas. A doença cardiovascular, por sinal, é a comorbidade mais comum em idosos que precisam se submetidos a um procedimento cirúrgico geral^{2,3}.

A morbidade e a mortalidade pós-cirurgias não cardíacas variam de forma considerável entre diferentes instituições de saúde e países. Atualmente, é possível encontrar discrepâncias significativas quanto ao uso de testes cardíacos pré-operatórios, especialmente em um contexto de orçamento restrito bastante comum⁴. A realização de consultas cardíacas pré-operatórias, a extensão da aplicação de testes pré-operatórios, o tipo de anestesia, os métodos para controle da dor pós-operatória, o monitoramento hemodinâmico, e a contrarregulação simpatoadrenérgica são alguns exemplos da discrepância médica existente⁵. Além disso, o uso de escores de risco na prática diária é insuficiente ou até ausente e a colaboração entre anesthesiologistas, cardiologistas, cirurgiões e intensivistas é, muitas vezes, insuficiente. Essa colaboração, no entanto, é de extrema importância para diminuir a morbidade perioperatória em pacientes de alto risco^{4,5}.

A partir dessa realidade, a medicina perioperatória pode ser considerada uma área emergente da medicina, sendo definida como a prática da abordagem médica centrada no paciente, multidisciplinar e integrada desde o momento em que a cirurgia se torna necessária até a recuperação total. Essa abordagem visa otimizar o bem-estar dos pacientes e reduzir a morbimortalidade perioperatória⁶. O período perioperatório corresponde ao intervalo pré-operatório imediato intra-hospitalar, juntamente com os intervalos intraoperatório e pós-operatório intra-hospitalar. Porém, em muitos estudos, o pós-operatório também pode significar um acompanhamento pós-cirúrgico de até 30 dias. O risco de complicações perioperatórias depende do estado geral do paciente, da presença de comorbidades e das características do procedimento cirúrgico⁵.

Geralmente, o risco operatório é classificado como baixo, intermediário ou alto. Muitos fatores, por sua vez, são capazes de afetar a ocorrência de complicações cardíacas durante ou após cirurgia não cardíaca, divididos em fatores relacionados ao paciente, incluindo estado geral, capacidade funcional e comorbidades cardíacas, e fatores relacionados ao procedimento, como tipo de cirurgia, pré-preparatório cirúrgico, entre outros⁷. A presença de história cardíaca prévia é um importante fator predisponente para eventos cardíacos perioperatórios. Hipertensão, insuficiência cardíaca, doença arterial coronariana, doença valvular cardíaca e arritmia cardíaca constituem as principais condições cardíacas, que devem ser reconhecidas e manejadas no período perioperatório².

Qualquer procedimento intervencionista pode provocar uma reação do organismo, iniciada por dor, estresse psicológico e lesão tecidual. O período perioperatório também costuma ser marcado pela condição de acamado – principalmente após cirurgias de grande porte –, que pode manifestar quadros de dor excessiva e permanecer por um longo período no hospital, enquanto durante a cirurgia ocorre uma possível mudança na temperatura corporal e de fluidos, além de perda de sangue. Reunidos, esses fatores contribuem para aumentar o tônus do nervo simpático, elevando a

demanda miocárdica de oxigênio com tendência a aumento da trombogenicidade, o que predispõe a complicações gerais e cardiovasculares⁸⁻¹⁰. O tipo de cirurgia e da anestesia utilizada (geral, locorregional e neuroaxial) são outros aspectos que afetam a morbidade perioperatória, o que torna a compreensão sobre esse tema tão relevante.

2. Riscos cardíacos associados à cirurgia não cardíaca

Os riscos cardíacos cirúrgicos incluem infartos do miocárdio não fatais e eventos cardíacos fatais. A incidência de infarto do miocárdio pós-operatório em pacientes do sexo masculino, com mais de 50 anos de idade, submetidos à cirurgia geral é de 0,7%, chegando a 3,1% nos procedimentos vasculares¹¹. O risco de complicação cardíaca pós-operatória depende da capacidade funcional, presença de comorbidades, idade do paciente e do tipo de cirurgia. A American Society of Anesthesiologist (ASA) estratificou o risco cirúrgico com base no estado funcional do paciente, comorbidades e urgência da cirurgia, correspondentes a¹²:

Classe I – pessoa saudável normal <80 anos

Classe II – doença sistêmica leve

Classe III – doença sistêmica grave, mas não incapacitante

Classe IV – doença sistêmica incapacitante que é constante ameaça à vida

Classe V – paciente com probabilidade de vida >24 horas, independentemente da cirurgia

E – cirurgia de emergência, nesse caso adicionando esse sufixo para qualquer classe acima, ou seja, IE, IIE, IIIE, IVE, VE.

As cirurgias associadas a riscos cardíacos elevados (>5%) incluem cirurgias de emergência de grande porte em idosos, cirurgias aórticas e vasculares, assim procedimentos arteriais periféricos e de longa duração. As cirurgias de risco intermediário (<5%) incluem endarterectomia carotídea, cirurgia de cabeça e pescoço, abdominal, intratorácica, de próstata e ortopédica. Cirurgias de baixo risco (<1%) envolvem os procedimentos endoscópicos, a cirurgia de mama, de catarata e procedimentos superficiais¹³. O risco estimado perioperatório de mortalidade associado à anestesia varia entre 0,05 e 10 casos para cada 10.000 casos¹⁴.

O risco de ocorrência de infarto do miocárdio perioperatório é de no máximo 24 a 48 horas após a cirurgia, com 60% dos casos não associados à dor torácica¹⁵. Os preditores de isquemia pós-operatória em pacientes submetidos a cirurgia não cardíaca incluem hipertrofia ventricular esquerda no eletrocardiograma (ECG), histórico de hipertensão, doença arterial coronariana definida, diabetes mellitus e uso de digoxina. Por isso, o

monitoramento pós-operatório de pacientes com alto risco de isquemia deve ser recomendado¹⁶.

3. Avaliações pré-operatórias

Pacientes cirúrgicos pode apresentar várias condições de saúde, exigindo diferentes estratégias de manejo perioperatório, o que torna os cuidados pré-operatórios essenciais para a redução de riscos perioperatórios e pós-cirúrgicos.

3.1 Riscos cardiovasculares

3.1.1 Hipertensão

Sozinha, a hipertensão é somente um fator de risco independente e menor para eventos cardíacos adversos em cirurgia não cardíaca. Porém, pacientes com hipertensão não controlada tendem a ter pressão arterial intraoperatória volátil, o que pode aumentar o risco. Geralmente, na hipertensão isolada, atrasar ou cancelar a cirurgia para testes cardíacos adicionais não é necessário¹⁷. Apesar da disponibilidade de diretrizes que recomendam a cirurgia eletiva, ela não deve ser adiada caso a pressão arterial sistólica esteja abaixo de 180 mmHg e a diastólica de 110 mmHg. O cancelamento da cirurgia devido ao controle perioperatório subótimo da hipertensão ainda é encontrado ocasionalmente¹⁸.

O tratamento da hipertensão pré-operatória pode ser complicado, e a condição é ainda agravada pelos fenômenos conhecidos como hipertensão mascarada e hipertensão do avental branco. A hipertensão do avental branco é uma pressão arterial elevada no ambiente clínico com uma pressão normal em casa, enquanto a mascarada é definida como uma pressão arterial normal na clínica, mas uma pressão arterial elevada fora da clínica¹⁹.

Pode ocorrer em até 10% da população geral e é importante, pois não é diagnosticada por exames médicos de rotina, mas apresenta um prognóstico adverso, tanto em relação a lesões em órgãos-alvo quanto a eventos cardiovasculares. Frequentemente, os pacientes são mais jovens e do sexo masculino, com estresse ou aumento da atividade física durante o dia, e, muitas vezes, são fumantes ou têm consumo excessivo de álcool. A hipertensão mascarada também foi descrita em pacientes hipertensos tratados e em crianças, em que pode ser um precursor da hipertensão sustentada²⁰.

Vários medicamentos estão disponíveis para reduzir a pressão arterial antes da cirurgia. Hipertensos apresentam maior labilidade da pressão arterial no intraoperatório, embora esse fato não seja associado com aumento da mortalidade em 30 dias. Os anestesistas também podem monitorar a flutuação hemodinâmica intraoperatória. As drogas anestésicas também afetam a pressão arterial, mas só devem ser usadas para manter uma profundidade ideal de anestesia, não para controlar a pressão arterial.

Portanto, é o tratamento do risco cardiovascular, e não a hipertensão em si, que é importante²¹.

Os anestesiologistas agora têm mais oportunidades de avaliar e otimizar a hipertensão antes da cirurgia. A princípio, a pressão arterial basal do paciente deve ser determinada, seja verificando seu registro de automonitoramento ou o registro de seu médico de cuidados primários¹⁸. Caso haja suspeita de hipertensão de longa data, uma avaliação de possíveis danos aos órgãos-alvo – incluindo hipertrofia ventricular esquerda, disfunção diastólica, doença arterial coronariana aterosclerótica, insuficiência cardíaca, lesão glomerular, isquemia tubular renal e insuficiência renal – deve ser feita²².

Para pacientes com pressão arterial sistólica <180 mmHg e pressão arterial diastólica <110 mmHg, os anti-hipertensivos devem ser mantidos no período perioperatório¹⁸. Naqueles com cirurgia eletiva de grande porte planejada e pressão sistólica ≥ 180 mmHg ou pressão diastólica ≥ 110 mmHg, a cirurgia deve ser adiada e o tratamento para redução da pressão arterial deve ser discutido. Pacientes com pressão diastólica ≥ 110 mmHg logo antes da cirurgia apresentaram risco aumentado de complicações, incluindo infarto do miocárdio e insuficiência renal²².

Ensaio clínico relataram um possível efeito benéfico dos betabloqueadores na prevenção de riscos cardíacos perioperatórios^{23,24}. Na sequência desses estudos iniciais, dados de uma meta-análise e do ensaio de avaliação isquêmica perioperatória (POISE) consideraram que, embora o início de betabloqueadores um dia ou menos em pacientes antes de cirurgia não cardíaca diminua as taxas de infarto do miocárdio não fatal, paradoxalmente aumenta o risco de acidente vascular cerebral, hipotensão, bradicardia e morte^{25,26}. O estudo POISE, no entanto, foi criticado por não usar uma dose titulada de betabloqueador – o início e a titulação desses medicamentos para a frequência cardíaca semanas antes da cirurgia têm sido defendidos –, pois há uma variabilidade farmacogenética significativa na resposta²⁷.

Existe alguma controvérsia sobre se é apropriado continuar com os inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA)/bloqueadores dos receptores da angiotensina-II (BRA) no período perioperatório. Existe um risco aumentado de hipotensão intraoperatória quando eles são continuados^{28,29}, associada de forma independente com aumento de infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e morte, levando à recomendação de suspendê-los pelo menos 24 horas antes da cirurgia de grande porte^{30,31}. Outros estudos, porém, apresentaram resultados conflitantes, sem evidências suficientes para recomendar a suspensão das drogas no dia da cirurgia^{32,33}.

3.1.2 Disfunção diastólica

Na avaliação desses pacientes, uma história detalhada e exame clínico são essenciais para determinar a causa e quantificar sua gravidade. Considera-se que pacientes com histórico atual ou progresso de insuficiência cardíaca apresentam mais complicações perioperatórias, sendo essa uma variável prognóstica independente para todos os escores de risco cardíaco³⁴. Um ECG de 12 derivações deve ser feito para procurar isquemia miocárdica e arritmia. Não há evidência de alta qualidade sobre o uso de radiografia de tórax pré-operatória de rotina e não é obrigatória em pacientes com insuficiência cardíaca crônica estável³⁵. A ecocardiografia em repouso também não é recomendada para pacientes com insuficiência cardíaca crônica e estável. Sinais e sintomas de piora da insuficiência cardíaca, no entanto, requerem investigações para avaliar a gravidade da disfunção sistólica ou diastólica que orientará o manejo perioperatório³⁶.

Em pacientes com insuficiência cardíaca agudamente descompensada, a cirurgia deve ser adiada, se possível, e a opinião de um cardiologista deve ser solicitada para titulação da medicação necessária³⁷. Os biomarcadores cardíacos têm sido usados para prever o risco de eventos adversos graves pós-operatórios. As proteínas miofibrilares, como a troponina T e a troponina I, e os peptídeos natriuréticos, como o peptídeo natriurético cerebral (BNP) e o fragmento N-terminal do peptídeo natriurético tipo B (NT-proBNP), são liberados na circulação como resultado da lesão e do estresse dos miócitos. Vários estudos investigaram os valores prognósticos de BNP e NT-proBNP para prever eventos cardiovasculares maiores após cirurgia não cardíaca³⁸⁻⁴⁰.

Níveis elevados de BNP ou NT-proBNP no pós-operatório, em comparação com os níveis pré-operatórios, foram associados ao aumento de eventos cardíacos adversos. Porém, não está claro como adaptar o manejo perioperatório para melhorar os resultados em pacientes com BNP plasmático elevado ou NT-proBNP. Além dos peptídeos natriuréticos, um nível elevado de troponina no pós-operatório também demonstrou ser um preditor de mortalidade em 30 dias e resultados a longo prazo para pacientes submetidos a cirurgia não cardíaca⁴¹⁻⁴³. O infarto do miocárdio pós-operatório é difícil de diagnosticar, pois a maioria dos pacientes não apresenta sintomas, sendo detectado somente por monitoramento seriado da troponina sérica⁴¹. Por isso, recomenda-se que os pacientes de risco tenham seus níveis de troponina monitorados nos primeiros dias de pós-operatório, embora sejam necessários mais estudos para definir como a otimização cardíaca deve ser realizada no grupo mais vulnerável^{42,43}.

Há um crescente corpo de evidências apoiando resultados benéficos em pacientes com melhor condição física geral. Diretrizes para o diagnóstico e tratamento da insuficiência cardíaca aguda e crônica recomendam exercícios aeróbicos supervisionados para otimizar o estado funcional e

reduzir o risco de internação hospitalar⁴⁴. Maior estudo randomizado controlado multicêntrico sobre a eficácia e a segurança dos exercícios aeróbicos para pacientes com insuficiência cardíaca, HF-ACTION – que contou com mais de 2.000 participantes – registrou que, no desfecho composto primário de mortalidade ou de hospitalização por todas as causas, não houve diferença significativa entre treino físico supervisionado e cuidados habituais (educação e recomendação de exercícios regulares). Após o ajuste para variáveis prognósticas basais, porém, houve uma redução significativa, mas modesta, na mortalidade por todas as causas ou hospitalização por todas as causas no grupo de treinamento físico⁴⁵.

Outros estudos observaram melhora no estado funcional e na qualidade de vida após treinamento físico em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida^{46,47}. Além disso, foi demonstrado que o treinamento físico melhora o consumo de oxigênio de pico em pacientes com insuficiência cardíaca⁴⁷⁻⁴⁹. Além disso, melhora a estrutura e a função cardíaca, com melhoras significativas na fração de ejeção do ventrículo esquerdo, nos volumes diastólico e sistólico finais observados em pacientes submetidos a treinamento físico aeróbico⁵⁰.

A importância clínica da reabilitação cardíaca está bem descrita, principalmente em pacientes com insuficiência cardíaca. Mas, as pesquisas sobre o uso de reabilitação pré-operatória, também conhecida como pré-habilitação, nesse grupo de pacientes são limitadas. Evidências preliminares mostram que o treinamento físico supervisionado pré-operatório melhora o resultado pós-operatório, relacionado a menor tempo de internação e menos complicações pós-operatórias^{51,52}. Dados de uma revisão sistemática destacaram que o treinamento aeróbico pré-operatório é eficaz na melhoria da aptidão física em pacientes planejados para cirurgia intra-abdominal e intratorácica⁵³.

3.1.3 Sopros cardíacos

Sopros cardíacos sistólicos são comuns. Em uma coorte não selecionada de pacientes idosos com fratura do colo do fêmur, 30% apresentavam estenose aórtica leve ou esclerose aórtica e 8% estenose aórtica moderada ou grave⁵⁴. Mas, o exame clínico sozinho não é sensível nem específico para avaliar sopros indiferenciados, e as lesões valvares, muitas vezes, não são percebidas pela ausculta^{55,56}. Também não é confiável no diagnóstico de doença combinada nas válvulas aórtica e mitral com sensibilidade de 55%⁵⁷. A capacidade de detectar sopros cardíacos diastólicos é ainda mais complexa, principalmente na presença de sopro sistólico, com sensibilidade de apenas 20 a 40%⁵⁵⁻⁵⁷.

Quando não detectados previamente, os sopros cardíacos podem ser encontrados durante a avaliação pré-operatória e estão entre os motivos mais comuns de encaminhamento a um cardiologista⁵⁸. Uma história abrangente e exame físico continuam a ser a base da avaliação, assim como o uso da

ecocardiografia no período perioperatório entre os anestesistas⁵⁹. Nos últimos anos, a ecocardiografia transtorácica pré-operatória está mais disponível para os anestesistas⁶⁰. O exame não é invasivo e pode ser concluído em 10 minutos em ambiente ambulatorial. Permite a detecção de lesões valvulares significativas e de derrame pericárdico e avaliação da função ventricular esquerda e direita. Foi demonstrado que anestesistas relativamente iniciantes podem diagnosticar a estenose aórtica e avaliar sua gravidade⁶¹.

Apesar da melhoria na precisão diagnóstica, ainda faltam evidências robustas que mostrem um resultado clínico positivo. Uma coorte retrospectiva, envolvendo mais de 250.000 pacientes com cirurgia não cardíaca eletiva, de risco intermediário a alto, não associou a ecocardiografia pré-operatória a melhor sobrevida ou menor tempo de internação⁶². Outros estudos, por sua vez, conseguiram demonstrar o impacto da ecocardiografia focalizada na melhoria do manejo perioperatório e no valor preditivo de eventos cardíacos perioperatórios^{63,64}.

3.1.4 Dispositivos cardíacos eletrônicos implantáveis

Os dispositivos cardíacos eletrônicos implantáveis, como marcapassos, cardioversores desfibriladores implantáveis (CDIs), dispositivos de terapia de ressincronização cardíaca (TRC) e monitores cardíacos implantáveis, estão se tornando cada vez mais comuns. Embora esses dispositivos tragam benefícios significativos, também apresentam desafios consideráveis para os profissionais de saúde. É importante destacar que a maioria dos pacientes que utiliza esses dispositivos está em um grupo de alto risco, devido ao seu estado físico. Por exemplo, pacientes com insuficiência biventricular avançada podem receber terapia de ressincronização cardíaca, o que torna o manejo perioperatório um desafio⁶⁵.

Durante a cirurgia, os dispositivos eletrônicos cardíacos implantáveis podem provocar interferência eletromagnética. O ambiente cirúrgico possui várias fontes dessa radiação, como monitores de potencial evocado, estimuladores nervosos, ablação por radiofrequência, litotripsia extracorpórea por ondas de choque e terapia eletroconvulsiva⁶⁶. Diferentes dispositivos podem reagir de diversas maneiras diante de uma interferência eletromagnética intensa, o que pode causar alteração na frequência, danos ao gerador de pulsos e ao tecido do cabo e mudança para um modo de reinicialização elétrica inadequado⁶⁷. Ao avaliar esses dispositivos, é necessário obter um histórico cardiovascular completo e informações sobre a tolerância à atividade do paciente, a fim de determinar a indicação para implantação e identificar sinais e sintomas de mau funcionamento, como tontura, síncope e deterioração do estado funcional⁶⁸.

É importante documentar cuidadosamente a última verificação do dispositivo e seguir as recomendações específicas do cardiologista. Recomenda-se, por exemplo, que a verificação do marca-passo corra a cada 12 meses, do CDI a cada 6 meses, e do dispositivo de TCR a cada 3-6 meses

antes da cirurgia⁶⁹. A revisão do eletrocardiograma ou a consulta com a equipe de cardiologia pode determinar se há dependência do dispositivo, e informações como o tipo e local do procedimento, posicionamento do paciente e fontes esperadas de interferência eletromagnética intraoperatória devem ser obtidas⁷⁰.

Em todas as circunstâncias, é fundamental manter uma comunicação estreita com o cirurgião e o cardiologista, especialmente se for esperada reprogramação antes e após a cirurgia. Os anesthesiologistas têm o potencial e a oportunidade de fornecer um gerenciamento perioperatório estruturado para dispositivos cardíacos implantáveis antes da cirurgia⁶⁵. Foi relatado um programa piloto de anesthesiologistas nos Estados Unidos que foram treinados para oferecer gerenciamento básico desses dispositivos, incluindo verificação e reprogramação, nas áreas de espera pré-operatória e recuperação, com suporte especializado, se necessário. Acredita-se que, em colaboração com os serviços de eletrofisiologia e cardiologia, os anesthesiologistas possam desempenhar um papel mais proativo no manejo desses pacientes, reduzindo assim as consultas entre departamentos e o tempo de espera do paciente antes da cirurgia⁶⁹.

Para pacientes dependentes de marca-passo com alto risco de interferência eletromagnética, geralmente é necessário reprogramá-los temporariamente para o modo assíncrono (sem detecção). Da mesma forma, para aqueles com CDIs, o dispositivo deve ser reprogramado para suspender a função de antitaquicardia e evitar a aplicação de choque indesejado. Dispositivos com funções avançadas, como função de resposta em frequência e modo de suspensão/descanso, devem ter essas funções desativadas⁶⁸.

3.2 Riscos pulmonares

Além dos problemas cardiovasculares, complicações nos pulmões, como pneumonia, hipoventilação e atelectasia, ocorrem em aproximadamente 1/3 dos pacientes no pós-cirúrgico e representam 50% da mortalidade geral. O teste pulmonar pré-operatório é recomendado para pacientes suspeitos de doença pulmonar, aqueles com mais de 10 anos de histórico de tabagismo (mais de 10 pacotes/ano) e com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). O volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) é considerado o melhor indicador de risco cirúrgico. Pacientes com VEF1 acima de 2 podem ser operados com segurança, enquanto aqueles com VEF1 abaixo de 1 apresentam alto risco de complicações pulmonares no pós-operatório. A realização de radiografia de tórax é recomendada nos casos de doença pulmonar crônica, tuberculose pulmonar e para aqueles submetidos a cirurgia torácica ou abdominal. A avaliação da gasometria arterial pode ser reservada para pacientes com DPOC grave. Medidas pré-operatórias para reduzir os riscos pulmonares incluem interrupção do tabagismo, preferencialmente várias semanas antes da cirurgia, uso de

broncodilatadores e tratamento da bronquite crônica. No pós-operatório, para pacientes com doença pulmonar crônica, é recomendada a realização de espirometria incentivadora, uso de broncodilatadores, fisioterapia respiratória e início precoce da mobilização⁷¹.

3.3 Riscos hematológicos

Outro ponto importante do processo pré-operatório é a avaliação de possíveis riscos de sangramento, o que inclui o uso de agentes anti-inflamatórios não esteroides, os distúrbios hereditários ou os fatores plaquetários, a deficiência de fatores de coagulação ou o tratamento com anticoagulantes. Os anti-inflamatórios não esteroides, como a aspirina, devem ser descontinuados 1 semana antes e a varfarina interrompida 5 dias antes da realização de procedimentos eletivos. Pacientes com válvulas protéticas mecânicas devem interromper o uso de varfarina vários dias antes do procedimento e serem administrados com heparina de baixo peso molecular (HBPM). A HBPM pode ser suspensa de 12 a 24 horas antes da cirurgia e reiniciada no pós-operatório, juntamente com a varfarina, quando considerada segura⁷².

É recomendado que um hematologista esteja envolvido no cuidado de casos de distúrbios hereditários ou fatores plaquetários e deficiência de fatores de coagulação. Pacientes cirúrgicos com alto risco de tromboembolismo venoso correspondem a obesos, idosos submetidos a cirurgias prolongadas ou cirurgias de quadril, pacientes com histórico de câncer, tromboembolismo venoso anterior, distúrbios hereditários de trombose ou uso de estrogênio. Essas condições exigem o uso profilático de HBPM, heparina não fracionada ou varfarina, mobilização precoce e dispositivos de compressão pneumática intermitente⁷².

3.4 Riscos endócrinos

Várias condições endócrinas podem afetar o risco perioperatório, a exemplo de diabetes mellitus, distúrbios da tireoide e insuficiência adrenal secundária, devido ao uso prévio de corticosteroides. Pacientes com diabetes mal controlado têm maior probabilidade de desenvolver infecções em feridas. Por isso, é desejável que o controle glicêmico esteja pelo menos moderadamente estável antes da cirurgia. O uso de hipoglicemiantes orais deve ser interrompido na manhã da cirurgia, de metformina 48 horas antes e de clorpropamida (devido à sua meia-vida prolongada) entre 48 e 72 horas antes. A insulina regular, por sua vez, precisa ser suspensa na manhã da cirurgia, com metade da dose de insulina NPH sendo administrada⁷³.

Testes de função autonômica de rotina não são recomendados, embora pacientes com distúrbios autonômicos devam ser monitorados cuidadosamente durante o perioperatório e pós-operatório para evitar alterações hemodinâmicas e hipotermia. O distúrbio cardiovascular subjacente também pode complicar a avaliação pré-operatória dos diabéticos.

Estudos em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca indicaram que aqueles com hiperglicemia intraoperatória mais elevada podiam apresentar mais complicações, como fibrilação atrial, parada cardíaca, pneumonia e infecção do trato urinário nos 30 dias seguintes à cirurgia cardíaca. Um aumento de 20 mg/dl na média da glicose foi associado a um crescimento de 30% nos resultados adversos. Portanto, é importante manter os níveis séricos de glicose abaixo de 150 mg/dl no período pós-operatório⁷³.

Os casos de hipotireoidismo apresentam baixo risco cirúrgico, possibilitando a continuidade do tratamento hormonal conforme prescrito. O hipotireoidismo descontrolado, no entanto, pode indicar uma metabolização mais lenta dos agentes anestésicos. A tireotoxicose não controlada representa um alto risco de tempestade tireoidiana. Nesse caso, a cirurgia eletiva deve ser adiada por pelo menos 3 meses ou até que o paciente esteja em estado de eutireoidismo. Em casos de cirurgia de emergência, recomenda-se o pré-tratamento com propranolol e propiltiouracil. A insuficiência adrenal secundária, por sua vez, deve ser investigada em pacientes tratados com corticosteroides a longo prazo ou submetidos a tratamento de pelo menos 2 semanas no ano anterior. Essas condições exigem doses de reposição de corticosteroides no período pré e perioperatório⁷⁴.

3.5 Riscos nutricionais

A desnutrição e a hipoalbuminemia estão relacionadas à morbidade e mortalidade pós-cirúrgicas. Uma queda nos níveis de albumina sérica de mais de 4,6 g/dl para menos de 2,1 g/dl tem sido associada a um aumento da taxa de mortalidade de menos de 1 a 29% e na morbidade de 10 a 65%. Pacientes gravemente desnutridos (com perda de peso corporal acima de 15%) podem se beneficiar de intervenção nutricional pré-operatória⁷⁵.

3.6 Riscos nos demais órgãos

Pacientes com doença hepática crônica apresentam alto risco de prolongamento da recuperação da anestesia e de intubação. Nesse caso, é necessário realizar uma avaliação inicial do tempo de protrombina e ensaios de tempo parcial de tromboplastina nesses pacientes, além de monitorá-los quanto a complicações hemorrágicas. Casos de insuficiência renal requerem cuidadosa monitorização para evitar hipotensão, desequilíbrios de fluidos e eletrólitos, assim como nefrotoxicidade causada por antibióticos. Nos casos de insuficiência renal em estágio terminal, pode ser necessário realizar diálise 12 horas antes do procedimento e novamente de 12 a 24 horas após a cirurgia, a fim de otimizar o equilíbrio de fluidos e eletrólitos. O procedimento eletivo deve ser adiado nas infecções agudas graves⁷⁵.

4. Exames pré-cirúrgicos

Normalmente, exames pré-cirúrgicos são realizados para identificar possíveis riscos cardíacos. Pequenas anormalidades nos resultados, no entanto, nem sempre significam atraso no procedimento. Quando indicados, exames específicos devem ser recomendados com base no histórico clínico dos pacientes⁷⁶. Biomarcadores séricos, ECG e exames cardíacos de imagem não invasivos podem representar um importante valor diagnóstico/prognóstico agregado na avaliação de pacientes com Índice de Risco Cardíaco Revisado (IRCR) ≥ 1 e/ou <4 de equivalente metabólico (MET)⁷⁷.

4.1. Biomarcadores

Diretrizes internacionais recomendam a medição do BNP ou do NT-proBNP – principalmente em pacientes administrados com sacubitril-valsartana – antes da cirurgia para aumentar a estratificação do risco cardíaco perioperatório nos casos de risco elevado, ou seja, pacientes com 65 anos de idade ou mais ou com 45 a 64 anos de idade e pontuação RCRI ≥ 1 . Além disso, as medições diárias de troponina juntamente com o ECG são indicadas após 48 a 72 horas da cirurgia em pacientes com doença arterial coronariana evidente/suspeita e/ou valores anormais de peptídeo natriurético pré-operatório (BNP >9 2 ng/L ou NT-proBNP >300 ng/L)³⁶.

4.2 ECG

O ECG pré-operatório de rotina, em repouso, deve ser realizado em pacientes com pontuação RCRI ≥ 1 ou baixa capacidade funcional (<4 METs). Também pode-se considerar a realização de ECG em pacientes com fatores de risco cardiovascular evidentes e/ou doenças submetidas a cirurgia de baixo risco. Em relação a isso, os sinais de ECG de potencial doença cardíaca subjacente – arritmias como fibrilação atrial (FA)/flutter e complexos ventriculares prematuros, hipertrofia ventricular esquerda, bloqueio de ramo esquerdo e alterações isquêmicas – devem ser cuidadosamente avaliados e interpretados com base nas características clínicas dos pacientes^{77,78}.

4.3. Ecocardiografia transtorácica

A ecocardiografia transtorácica, com doppler colorido, em repouso, é a ferramenta mais versátil para avaliar a estrutura e a função do coração⁷⁹. Porém, esse exame de rotina não é indicado durante a avaliação cardiovascular pré-operatória, mas pode ser útil em pacientes com risco cirúrgico intermediário/alto (RCRS ≥ 1) e/ou com baixa capacidade funcional (<4 METs)^{77,78}.

4.4 Teste de estresse

O teste de estresse de imagem cardíaca não invasiva – ecocardiografia de estresse, tomografia computadorizada por emissão de

fóton único (SPECT) e ressonância magnética cardíaca – geralmente é realizado em pacientes com baixa capacidade funcional (<4 METs) e candidatos a cirurgia não cardíaca de risco intermediário-alto (RCRI ≥ 1), para detectar a presença e definir a extensão da isquemia induzida por estresse. O teste negativo está associado a baixa incidência de eventos cardíacos perioperatórios – alto valor preditivo negativo, mas baixo valor preditivo positivo (entre 25 e 45%)^{36,80}. O tipo de teste de esforço deve ser escolhido de acordo com as características clínicas do paciente, juntamente com a disponibilidade e experiência local. Praticamente todos os pacientes que devem atingir uma carga de trabalho satisfatória precisam ser submetidos a um teste ergométrico (esteira, bicicleta reclinada) em vez do teste farmacológico (vasodilatadores, como dipiridamol e adenosina, ou inotrópicos, como dobutamina)⁸¹.

4.5 Angiografia coronária

As indicações para angiografia coronária (AC) convencional pré-operatória estão concentradas em uma coorte de pacientes altamente selecionada. Diretrizes internacionais recomendam AC em pacientes instáveis agendados para cirurgia eletiva⁷⁸. O procedimento também é indicado para casos de pacientes instáveis, que precisam ser submetidos à cirurgia de urgência. Além disso, em pacientes estáveis selecionados (RCRI ≥ 1 e/ou ≤ 4 METs), a AC geralmente é precedida e desencadeada por um teste de esforço de imagem positivo para isquemia moderada/grave^{77,78}. No entanto, a decisão de indicação da AC depende de um consenso multidisciplinar entre cardiologistas, anesthesiologistas e cirurgiões, levando em consideração o cenário clínico abrangente baseado em um único paciente⁷⁸.

4.6 Angiografia coronária por tomografia computadorizada

Na prática clínica diária, a maioria dos pacientes submetidos a grandes cirurgias não cardíacas precisa realizar uma tomografia computadorizada (TC) com contraste para avaliação vascular, ou seja, angiotomografia, e/ou para fins oncológicos, como estadiamento, reestadiamento, entre outros. Com a tecnologia de TC de última geração disponível, atualmente não faz muita diferença incluir a angiografia coronária por tomografia computadorizada (ACTC) na TC com contraste aprimorado. Porém, é preciso considerar que ACTC não se trata apenas de um exame complementar, mas sim de um recurso de melhora real da estratificação de risco cardiovascular em pacientes submetidos a cirurgias e procedimentos de alto risco. Por isso, é necessária uma avaliação criteriosa dos pacientes que não se beneficiariam adequadamente dessa avaliação⁸².

4.7 Ressonância magnética cardíaca

A ressonância magnética cardíaca (RMC) sob estresse pode ser utilizada para estratificação de risco na avaliação de isquemia miocárdica por

meio da aplicação de gadolínio – um agente de contraste – em repouso e após a administração de um agente farmacológico estressor, que tanto pode ser um inotrópico/cronotrópico positivo ou agentes vasodilatadores. O suprimento sanguíneo reduzido em repouso é observado em pacientes com isquemia miocárdica ou fibrose, enquanto a primeira passagem prejudicada do agente de contraste realizada durante o estresse farmacológico pode detectar estenose da artéria coronária que limita o fluxo. Além disso, entre as massas cardíacas, o baixo suprimento sanguíneo pode ajudar a diferenciar os trombos murais de outras massas. Devido à sua precisão e reprodutibilidade, a RMC também é capaz de fornecer informações confiáveis sobre a morfologia e massas cardíacas, função cardíaca global e regional e viabilidade miocárdica por meio da injeção venosa periférica do agente de contraste à base de gadolínio^{83,84}.

5. Manejo de medicações cardíacas

O uso de estatinas no período perioperatório é controverso, mas deve ser continuado em pacientes que já fazem uso, devido ao efeito benéfico relacionado a sua propriedade pleiotrópica⁸⁵. Para evitar os eventos adversos da condição acamada e o risco de hipercoagulação, os antitrombóticos são indicados em quase todos os pacientes na fase perioperatória. Pacientes com problemas cardíacos prévios que estão tomando antiplaquetários ou anticoagulantes devem ser tratados adequadamente, considerando os possíveis riscos e os benefícios da ponte para heparina de baixo peso molecular⁸⁶⁻⁸⁸.

Nos casos de stents coronarianos, os riscos trombóticos e hemorrágicos individuais devem ser avaliados, sendo a cirurgia não cardíaca eletiva preferencialmente realizada pelo menos 6 meses após seu implante. Em estudo, Rossini et al⁸⁹ relataram que a aspirina pode ser continuada no perioperatório na maioria dos pacientes com stents coronários. Em pacientes com baixo risco de sangramento, a terapia antiplaquetária dupla também deve ser mantida. No entanto, se o risco de sangramento for significativo e o tratamento antiplaquetário for interrompido, a terapia perioperatória com inibidores intravenosos de glicoproteína IIb/IIIa de ação curta deve ser considerada⁸⁹.

A atividade hipersimpática no período perioperatório, relacionada ao medo, à dor e ao estresse cirúrgico, resulta em taquicardia, vasoconstrição e estado de hipercoagulabilidade. Os pacientes em terapia com betabloqueadores normalmente são mantidos nessa terapia benéfica, mas outros – ou seja, aqueles com taquicardia basal – também podem se beneficiar da terapia com betabloqueadores, devido ao seu benefício perioperatório relacionado a uma diminuição da morbidade e mortalidade^{90,91}. A antibioprofilaxia, por sua vez, é considerada útil no período perioperatório em pacientes com valvopatia, com a finalidade de minimizar o risco de endocardite infecciosa⁹².

6. Papel do anestesiológista e cuidados perioperatórios

Enquanto o papel principal do cardiologista é o de avaliar a condição cardíaca e prevenir complicações cardiovasculares durante o procedimento e no pós-cirúrgico, o anestesiológista tem uma participação mais ampla nesse processo, precisando, nesse caso, avaliar o estado geral do paciente, além de exigir cooperação interdisciplinar, sempre que necessário, com a finalidade de otimizar o pré-operatório, estar atento aos distúrbios existentes e diminuir o risco perioperatório geral⁹³. O papel do anestesiológista, portanto, é essencial, uma vez que abrange desde a avaliação pré-operatória, à técnica de anestesia operatória, até o manejo pós-operatório. A técnica anestésica começa com a pré-medicação, importante para reduzir o estresse cirúrgico, seguida de anestesia intraprocedimento eficaz para, finalmente, se obter a recuperação (despertar) da anestesia⁹⁴.

Na fase pré-operatória, o anestesiológista deve analisar o risco cirúrgico global. Nesse caso, são revistos todos os sistemas, nomeadamente, respiratório, renal e endócrino, avaliando-se também a capacidade funcional. Também relevante nesse processo, o equivalente metabólico (MET) ≤ 3 representa uma capacidade funcional pobre e é considerado um fator de risco pré-operatório significativo⁹⁵. As técnicas de anestesia normalmente utilizadas nos procedimentos cirúrgicos se referem à anestesia geral, técnicas neuraxiais, anestesia regional e anestesia monitorada. Durante a cirurgia, muitas mudanças ocorrem no organismo, sendo essas alterações correspondentes, principalmente, a aspectos hemodinâmicos, endócrinos e metabólicos, podendo ser uma reação ao estresse cirúrgico ou consecutivas a agentes anestésicos, à intubação endotraqueal e ao desequilíbrio de fluidos perioperatórios e potencial perda de sangue. Em todos os casos, é importante implementar uma técnica anestésica personalizada, de acordo com a condição do paciente. Deve-se lembrar que a resposta ao estresse à cirurgia é um tipo de reação fisiológica e, portanto, a supressão total da resposta endócrina ao estresse pode ser perigosa⁹⁶.

Da mesma forma, uma reação neuroendócrina substancial durante a cirurgia pode resultar em disfunção hemodinâmica, ou seja, em pacientes com insuficiência cardíaca⁹⁶. A resposta ao estresse é modulada durante a cirurgia de acordo com o tipo de anestesia e tipo de agentes utilizados. Por exemplo, com anestesia local, há bloqueio aferente, enquanto com anestesia geral, há modulação central. A anestesia neuraxial inclui anestesia raquidiana e peridural e produz uma menor resposta ao estresse devido ao bloqueio do nervo simpático, provocando vasodilatação e, às vezes, hipotensão significativa. No entanto, quando comparada à anestesia geral, a anestesia neuraxial está associada a menor morbidade e mortalidade, especialmente em pacientes de alto risco⁹⁷. Porém, a anestesia neuraxial pode ser prejudicial em pacientes com estenose aórtica grave, onde a vasodilatação periférica significativa pode piorar o estado hemodinâmico⁹⁸.

A dor pós-operatória gera uma resposta fisiológica ao estresse, que envolve aumento da frequência cardíaca, volume sistólico e resistência periférica devido ao aumento da atividade simpática. Todas essas mudanças aumentarão o trabalho miocárdico e a demanda de oxigênio. Consequentemente, diferentes regimes de controle da dor estão disponíveis, como antálgicos clássicos sozinhos ou em associação com anti-inflamatórios não esteroides, opioides intravenosos ou analgesia neuraxial⁹⁹. É necessário sempre observar que as complicações pós-operatórias não cardíacas geralmente são tratadas pelo anestesiológico. Entre as possíveis complicações, as pulmonares são relativamente mais frequentes. Idade avançada, maior duração do procedimento e condições pulmonares pré-existentes são fatores de risco para as complicações pulmonares pós-operatórias¹⁰⁰.

Referências

1. Furuichi Y, Sakamoto A. Perioperative cardiovascular evaluation and management for noncardiac surgery. *Masui*. 2014;63(3):287–295.
2. Flood C, Fleisher LA. Preparation of the cardiac patient for noncardiac surgery. *Am Fam Physician*. 2007;75(5):656–665.
3. Rao JY, Yeriswamy MC, Santhosh MJ, Shetty GG, Varghese K, Patil CB, *et al*. A look into LEE's score: peri-operative cardiovascular risk assessment in non-cardiac surgeries-usefulness of revised cardiac risk index. *Indian Heart J*. 2012;64(2):134–138.
4. Wijeyesundera DN, Austin PC, Beattie WS, Hux JE, Laupacis A. Outcomes and processes of care related to preoperative medical consultation. *Arch Intern Med*. 2010;170(15):1365–1374.
5. Fischer MO, Le Manach Y. Perioperative medicine: From theoretical guidelines to clinical practice. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2016;35(4):241–242.
6. Grocott MP, Plumb JO, Edwards M, Fecher-Jones I, Levett DZ. Re-designing the pathway to surgery: Better care and added value. *Perioper Med*. 2017;6:9.
7. Glance LG, Lustik SJ, Hannan EL, Osler TM, Mukamel DB, Qian F, *et al*. The surgical mortality probability model: derivation and validation of a simple risk prediction rule for noncardiac surgery. *Ann Surg*. 2012;255(4):696–702.
8. Ford MK, Beattie WS, Wijeyesundera DN. Systematic review: Prediction of perioperative cardiac complications and mortality by the revised cardiac risk index. *Ann Intern Med*. 2010;152(1):26–35.

9. Maisel AS, Bhalla V, Braunwald E. Cardiac biomarkers: a contemporary status report. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2006;3(1):24–34.
10. Priebe HJ. Peri-operative myocardial infarction: a etiology and prevention. *Br J Anaesth.* 2005;95(1):3–19.
11. Ashton CM, Petersen NJ, Wray NP, et al. The incidence of perioperative myocardial infarction in men undergoing noncardiac surgery. *Ann Intern Med.* 1993;118:504–510.
12. Dripps RD, Echenhoff JE, Vandorn D eds. *Introduction to anesthesia: the principles of safe practice.* WB Saunders Co, Philadelphia. 1988;17.
13. Evers A. Cellular and molecular mechanisms of anaesthesia. In: Parul G, Barash EA (Eds). *Clinical anesthesia,* Lippincott-Raven, Philadelphia. 1996;119–136.
14. Chan RPC, Auler Junior JOC. Estudo retrospectivo da incidência de óbitos anestésico-cirúrgicos nas primeiras 24 horas: revisão de 82.641 anestésias. *Rev Bras Anesthesiol.* 2002;52(6):719–727.
15. Merli GJ, Weitz HH eds. *Medical management of the surgical patient.* W B. Saunders Co, Philadelphia. 1998.
16. Hollenberg M, Mangano DT, Browner WS, et al. Predictors of postoperative myocardial ischemia in patients undergoing noncardiac surgery. The Study of Perioperative Ischemia Research Group. *JAMA.* 1992;268:205–209.
17. Kheterpal S, O'Reilly M, Englesbe MJ, et al. Pre-operative and intraoperative predictors of cardiac adverse events after general, vascular, and urological surgery. *Anesthesiology.* 2009; 110: 58–66.
18. Hartle A, McCormack T, Carlisle J, et al. The measurement of adult blood pressure and management of hypertension before elective surgery: joint guidelines from the Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland and the British Hypertension Society. *Anaesthesia.* 2016;71:326–337.
19. Anstey DE, Pugliese D, Abdalla M, Bello NA, Givens R, Shimbo D. An update on masked hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2017;19:94.
20. Messerli FH, Cotiga D. Masked hypertension and white-coat hypertension: therapeutic navigation between scylla and charybdis. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 46:516–517.

21. Levin MA, Fischer GW, Lin HM, McCormick PJ, Krol M, Reich DL. Intraoperative arterial blood pressure lability is associated with improved 30 day survival. *BJA*. 2015;115:716–726.
22. Wolfsthal SD. Is blood pressure control necessary before surgery? *Med Clin North Am*. 1993;77:349–363.
23. Lindenauer PK, Pekow P, Wang K, Mamidi DK, Gutierrez B, Benjamin EM. Perioperative beta-blocker therapy and mortality after major noncardiac surgery. *NEJM*. 2005;353:349–361.
24. Mangano DT, Layug EL, Wallace A, Tateo I. Effect of atenolol on mortality and cardiovascular morbidity after noncardiac surgery. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *NEJM*. 1996;335:1713–1720.
25. Wijesundera DN, Duncan D, Nkonde-Price C, et al. Perioperative beta blockade in noncardiac surgery: a systematic review for the 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery. *Circulation*. 2014;130: 2246–2264.
26. Group PS, Devereaux PJ, Yang H, et al. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing noncardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2008; 371: 1839–1847.
27. Chan SW, Hu M, Tomlinson B. The pharmacogenetics of beta-adrenergic receptor antagonists in the treatment of hypertension and heart failure. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2012;8:767–790.
28. Bertrand M, Godet G, Meersschaert K, Brun L, Salcedo E, Coriat P. Should the angiotensin II antagonists be discontinued before surgery? *Anesth Analg*. 2001;92:26–30.
29. Ryckwaert F, Colson P. Hemodynamic effects of anesthesia in patients with ischemic heart failure chronically treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Anesth Analg*. 1997; 84:945–949.
30. Twersky RS, Goel V, Narayan P, Weedon J. The risk of hypertension after pre-operative discontinuation of angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor antagonists in ambulatory and same-day admission patients. *Anesth Analg*. 2014;118:938–944.
31. Roshanov PS, Rochweg B, Patel A, et al. Withholding versus continuing angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers before noncardiac surgery: an analysis of the vascular events in noncardiac surgery patients cohort evaluation prospective cohort. *Anesthesiology*. 2017; 126: 16–27.

32. da Costa VV, Caldas AC, Nunes LG, Beraldo PS, Saraiva RA. Influence of angiotensin-converting enzyme inhibitors on hypotension after anesthetic induction: is the pre-operative discontinuation of this drug necessary? *Rev Bras Anesthesiol.* 2009;59:704–715.
33. Ling Q, Gu Y, Chen J, et al. Consequences of continuing renin angiotensin aldosterone system antagonists in the preoperative period: a systematic review and meta-analysis. *BMC Anesthesiology.* 2018;18:26.
34. Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM, et al. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation.* 1999;100: 1043–1049.
35. Apfelbaum JL, Connis RT, Nickinovich DG, et al. Practice advisory for preanesthesia evaluation: an updated report by the American Society of Anesthesiologists. *Anesthesiology.* 2012;116:522–538.
36. Duceppe E, Parlow J, MacDonald P, et al. Canadian Cardiovascular Society guidelines on perioperative cardiac risk assessment and management for patients who undergo noncardiac surgery. *CJC.* 2017;33:17–32.
37. Fleisher LA, Fleischmann KE, Auerbach AD, et al. 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64:e77–137.
38. Rodseth RN, Lurati Buse GA, Bolliger D, et al. The predictive ability of pre-operative B-type natriuretic peptide in vascular patients for major adverse cardiac events: an individual patient data meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58:522–529.
39. Farzi S, Stojakovic T, Marko T, et al. Role of N-terminal pro B type natriuretic peptide in identifying patients at high risk for adverse outcome after emergent non-cardiac surgery. *BJA.* 2013;110:554–560.
40. Karthikeyan G, Moncur RA, Levine O, et al. Is a pre-operative brain natriuretic peptide or N-terminal pro-B-type natriuretic peptide measurement an independent predictor of adverse cardiovascular outcomes within 30 days of noncardiac surgery? A systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:1599–1606.
41. Devereaux PJ, Chan MT, Alonso-Coello P, et al. Association between postoperative troponin levels and 30-day mortality among patients undergoing noncardiac surgery. *J Am Coll Cardiol.* 2012;307:2295–2304.

42. Rodseth RN, Biccard BM, Le Manach Y, et al. The prognostic value of pre-operative and post-operative B-type natriuretic peptides in patients undergoing noncardiac surgery: B-type natriuretic peptide and N-terminal fragment of pro-B-type natriuretic peptide: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:170–180.
43. Marston N, Brenes J, Garcia S, et al. Peak postoperative troponin levels outperform pre-operative cardiac risk indices as predictors of long-term mortality after vascular surgery Troponins and postoperative outcomes. *J Crit Care*. 2012;27:66–72.
44. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2016;37:2129–2200.
45. O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, et al. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HFACTION randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2009;301: 1439–1450.
46. Flynn KE, Pina IL, Whellan DJ, et al. Effects of exercise training on health status in patients with chronic heart failure: HFACTION randomized controlled trial. *JAMA*. 2009;301:1451–1459.
47. Taylor RS, Sagar VA, Davies EJ, et al. Exercise-based rehabilitation for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;27:CD003331.
48. Tucker WJ, Nelson MD, Beaudry RI, et al. Impact of exercise training on peak oxygen uptake and its determinants in heart failure with preserved ejection fraction. *CFR*. 2016;2:95–101.
49. Belardinelli R, Georgiou D, Cianci G, Purcaro A. Randomized, controlled trial of long-term moderate exercise training in chronic heart failure: effects on functional capacity, quality of life, and clinical outcome. *Circulation*. 1999;99:1173–1182.
50. Haykowsky MJ, Liang Y, Pechter D, Jones LW, McAlister FA, Clark AM. A meta-analysis of the effect of exercise training on left ventricular remodeling in heart failure patients: the benefit depends on the type of training performed. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:2329–2336.
51. Barakat HM, Shahin Y, Khan JA, McCollum PT, Chetter IC. Preoperative supervised exercise improves outcomes after elective abdominal aortic aneurysm repair: a randomized controlled trial. *Ann Surg*. 2016;264:47–53.
52. Herdy AH, Marcchi PL, Vila A, et al. Pre and postoperative cardiopulmonary rehabilitation in hospitalized patients undergoing coronary

artery bypass surgery: a randomized controlled trial. *Am J Phys Med Rehabil.* 2008;87:714–719.

53. O'Doherty AF, West M, Jack S, Grocott MP. Pre-operative aerobic exercise training in elective intra-cavity surgery: a systematic review. *BJA.* 2013;110:679–689.

54. Loxdale SJ, Sneyd JR, Donovan A, Werrett G, Viira DJ. The role of routine pre-operative bedside echocardiography in detecting aortic stenosis in patients with a hip fracture. *Anaesthesia.* 2012;67:51–54.

55. Attenhofer Jost CH, Turina J, Mayer K, et al. Echocardiography in the evaluation of systolic murmurs of unknown cause. *Am J Med.* 2000;108:614–620.

56. Marijon E, Ou P, Celermajer DS, et al. Prevalence of rheumatic heart disease detected by echocardiographic screening. *NEJM.* 2007;357:470–476.

57. Paauw DS, Wenrich MD, Curtis JR, Carline JD, Ramsey PG. Ability of primary care physicians to recognize physical findings associated with HIV infection. *JAMA.* 1995;274:1380–1382.

58. Cowie B. The pre-operative patient with a systolic murmur. *Anesth Pain Med.* 2015;5:e32105.

59. Botker MT, Vang ML, Grofte T, Sloth E, Frederiksen CA. Routine pre-operative focused ultrasonography by anesthesiologists in patients undergoing urgent surgical procedures. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2014;58:807–814.

60. Haskins SC, Zhao J, Nejm JA, et al. Evaluation of postgraduates following implementation of a focus assessed transthoracic echocardiography (FATE) training course – a pilot study. *J Anesth Clin Res.* 2017;8:763.

61. Cowie B, Kluger R. Evaluation of systolic murmurs using transthoracic echocardiography by anaesthetic trainees. *Anaesthesia.* 2011;66:785–790.

62. Wijeyesundera DN, Beattie WS, Karkouti K, Neuman MD, Austin PC, Laupacis A. Association of echocardiography before major elective non-cardiac surgery with postoperative survival and length of hospital stay: population based cohort study. *BMJ.* 2011;342:d3695.

63. Cowie B. Focused transthoracic echocardiography predicts perioperative cardiovascular morbidity. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2012;26:989–993.

64. Jorgensen MR, Juhl-Olsen P, Frederiksen CA, Sloth E. Transthoracic echocardiography in the perioperative setting. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2016;29:46–54.
65. Rozner MA, Schulman PM. Creating an anesthesiologist run pacemaker and defibrillator service: closing the perioperative care gap for these patients. *Anesthesiology.* 2015;123:990–992.
66. Robinson TN, Varosy PD, Guillaume G, et al. Effect of radiofrequency energy emitted from monopolar “Bovie” instruments on cardiac implantable electronic devices. *JACS.* 2014;219:399– 406.
67. Crossley GH, Poole JE, Rozner MA, et al. The Heart Rhythm Society (HRS)/American Society of Anesthesiologists (ASA) Expert Consensus Statement on the perioperative management of patients with implantable defibrillators, pacemakers and arrhythmia monitors: facilities and patient management. *Heart Rhythm.* 2011;8:1114–1154.
68. Stone ME, Salter B, Fischer A. Perioperative management of patients with cardiac implantable electronic devices. *BJA.* 2011;107(1):i16–i26.
69. American Society of Anesthesiologists. Practice advisory for the perioperative management of patients with cardiac implantable electronic devices: pacemakers and implantable cardioverter-defibrillators: an updated report by the American Society of Anesthesiologists task force on perioperative management of patients with cardiac implantable electronic devices. *Anesthesiology.* 2011;114:247–261.
70. Rooke GA, Lombaard SA, Van Norman GA, et al. Initial experience of an anesthesiology-based service for perioperative management of pacemakers and implantable cardioverter defibrillators. *Anesthesiology.* 2015;123:1024–1032.
71. Arozullah AM, Conde MV, Lawrence VA. Preoperative evaluation for postoperative pulmonary complications. *Med Clin North Am.* 2003;87:153–173.
72. Geerts WH, Heit JA, Clagett GP, et al. Prevention of venous thromboembolism. *Chest.* 2001;119(1):132S–175S.
73. Gandhi GY, Nuttall GA, Mullany CJ, Schaff HV, Williams B, Rizza RA, McMahon MM. Association between hyperglycemia and outcomes in patients undergoing cardiac surgery. *Diabetologia.* 2004;47(1):A94.
74. Glowniak JV, Loriaux DL. A double-blind study of perioperative steroid requirements in secondary adrenal insufficiency. *Surgery.* 1997;121:123–129.

75. Gibbs J, Cull W, Henderson W, et al. Preoperative serum albumin level as a predictor of operative mortality and morbidity: results from the National VA Surgical Risk Study. *Arch Surg*. 1999;134:36–42.
76. Smetana GW, Macpherson DS. The case against routine preoperative laboratory testing. *Med Clin North Am*. 2003;87:7–40.
77. Smilowitz NR, Berger JS. Perioperative Cardiovascular Risk Assessment and Management for Noncardiac Surgery. *JAMA*. 2020;324(3):279.
78. Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, Anker SD, Bøtker HE, De Hert S, Ford I, Juanatey JRG, Gorenek B, Heyndrickx GR, et al. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: Cardiovascular assessment and management. *Eur Heart J*. 2014;35(35):2383-2431.
79. Feigenbaum H, Armstrong WF, Ryan T. Feigenbaum's Echocardiography. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2019.
80. Fleisher LA, Fleischmann KE, Auerbach A, Barnason SA, Beckman J, Bozkurt B, Davila-Roman VG, Gerhard-Herman MD, Holly TA, Kane GC, et al. 2014 ACC/AHA Guideline on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Management of Patients Undergoing Noncardiac Surgery. *Circulation*. 2014;130(24):e278–e333.
81. Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Mann DL, Tomaselli GF. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 11th ed. New York, NY: Elsevier; 2018.
82. Serruys PW, Hara H, Garg S, Kawashima H, Nørgaard BL, Dweck MR, Bax JJ, Knuuti J, Nieman K, Leipsic JA, et al. Coronary Computed Tomographic Angiography for Complete Assessment of Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78(7):713–736.
83. Lombardi M, Plein S. The EACVI Textbook of Cardiovascular Magnetic Resonance. New York, NY: Oxford University Press; 2018.
84. Hundley WG, Bluemke DA, Finn JP, Flamm SD, Fogel MA, Friedrich MG, Ho VB, Jerosch-Herold M, Kramer CM, Manning WJ, et al. ACCF/ACR/AHA/NASCI/SCMR 2010 expert consensus document on cardiovascular magnetic resonance: A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(23):2614–2662.
85. Chan WW, Wong GT, Irwin MG. Perioperative statin therapy. *Expert Opin Pharmacother*. 2013;14(7):831–842.

86. Yurttas T, Wanner PM, Filipovic M. Perioperative management of antithrombotic therapies. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2017;30(4):466–473.
87. Brilakis ES, Banerjee S, Berger PB. Perioperative management of patients with coronary stents. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(22):2145–2150.
88. Alshawabkeh LI, Banerjee S, Brilakis ES. Systematic review of the frequency and outcomes of non-cardiac surgery after drug-eluting stent implantation. *Hellenic J Cardiol*. 2011;52(2):141–148.
89. Rossini R, Musumeci G, Visconti LO, Bramucci E, Castiglioni B, De Servi S, *et al*. Perioperative management of antiplatelet therapy in patients with coronary stents undergoing cardiac and non-cardiac surgery: A consensus document from Italian cardiological, surgical and anaesthesiological societies. *EuroIntervention*. 2014;10(1):38–46.
90. Angeli F, Reboldi G, Verdecchia P. Good news for β -blockers in perioperative medicine. *Expert Opin Drug Saf*. 2011;10(4):491–498.
91. Daumerie G, Fleisher LA. Perioperative beta-blocker and statin therapy. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2008;21(1):60–65.
92. Bach DS, Eagle KA. Perioperative assessment and management of patients with valvular heart disease undergoing noncardiac surgery. *Minerva Cardioangiol*. 2004;52(4):255–261.
93. Silverman DG, Rosenbaum SH. Integrated assessment and consultation for the preoperative patient. *Med Clin North Am*. 2009;93(5):963–977.
94. Prause G, List WF. The anesthesiologic risk patient. Preoperative evaluation, intraoperative management and postoperative monitoring. *Chirurg*. 1997;68(8):775–779.
95. Hlatky MA, Boineau RE, Higginbotham MB, Lee KL, Mark DB, Califf RM, *et al*. A brief self-administered questionnaire to determine functional capacity (the Duke Activity Status Index). *Am J Cardiol*. 1989;64(10):651–654.
96. Adams HA, Hempelmann G. The endocrine stress reaction in anesthesia and surgery--origin and significance. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*. 1991;26(6):294–305.
97. Rodgers A, Walker N, Schug S, McKee A, Kehlet H, van Zundert A, *et al*. Reduction of post-operative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: Results from overview of randomised trials. *BMJ*. 2000;321(7275):1493–1497.

98. Johansson S, Lind MN. Central regional anesthesia in patients with aortic stenosis: Systematic review. *Dan Med J.* 2017;64(9):A5407.
99. Liu SS, Wu CL. The effect of analgesic technique on post-operative patient reported outcomes including analgesia: A systematic review. *Anesth Analg.* 2007;105(3):789–808.
100. Kodra N, Shpata V, Ohri I. Risk factors for postoperative pulmonary complications after abdominal surgery. *Open Access Maced J Med Sci.* 2016;4(2):259–263.

Sobre os Organizadores

Adilson Bosen Almeida Junior

Graduação em Medicina pela Universidade Federal da Bahia – UFBA
Residência Médica em Medicina Intensiva pela Santa Casa de Misericórdia da Bahia
Especialista em Medicina Intensiva pela Associação de Medicina Intensiva Brasileira – AMIB
Coordenador Médico da UTI do Hospital São Pedro

Claudina Mendes Horevicht

Graduação em Medicina pela Faculdade de Medicina de Vassouras - Universidade Sul Fluminense
Residência Médica em Cardiologia pelo Incor – Londrina
Especialista em Cardiologia pela Sociedade Brasileira de Cardiologia – SBC
Pós-graduação em Medicina Intensiva pelo Hospital Israelita Albert Einstein – HIAE
Médica Plantonista da UTI do Hospital Regional Terezinha Gaio Basso

Sobre os Autores

Adilson Bosen Almeida Junior

Graduação em Medicina pela Universidade Federal da Bahia – UFBA
Residência Médica em Medicina Intensiva pela Santa Casa de Misericórdia da Bahia
Especialista em Medicina Intensiva pela Associação de Medicina Intensiva Brasileira – AMIB
Coordenador Médico da UTI do Hospital São Pedro

Amanda P. Santos

Graduação em Medicina pela Universidade Gama Filho (2010)
Pós-graduação em Cardiologia pela Universidade do Grande Rio "Prof. José de Souza Herdy" (2014)

Andrezza de Oliveira Mendes

Médica pela faculdade de Medicina de Barbacena/ MG – 2013
Especialização em clínica médica pelo Hospital Belo Horizonte
Especialização em cardiologia pelo Hospital Felício Rocho
Pós-graduação em medicina esportiva pelo MaterDei
Médica do futebol feminino profissional e categorias de base do Atlético/MG
Professora de clínica médica III- cardiologia- da faculdade Ciências Médicas
Plantonista do PA Cardiológico do Hospital Felício Rocho - BH/ MG
Instrutora cursos de emergências da Sociedade mineira de cardiologia

Beatriz Brígido Pontes

Graduação em Medicina - Universidade do Rio de Janeiro-UNIRIO, Escola de Medicina e Cirurgia

Pós-graduação em Cardiologia pela Santa Casa de Misericórdia RJ- CESANTA

Médica Cardiologista Fundação Municipal de Saúde de Niterói- RJ, Hospital Orêncio de Freitas

Médica Cardiologista Fundação Estadual RJ- Instituto Estadual Aluizio de Castro

Médica Cardiologista Secretária Municipal de Saúde do RJ- Super Centro de Especialidades

Brenner Humberto Costa Fernandes

Especialização em cardiologia Hospital Vila da Serra MG

Médico plantonista Hospital Oncobio MG

Médico plantonista UTI do Hospital Vila da Serra BH-MG

Bruno Jardim Grossi

Graduação pela Universidade Presidente Antônio Carlos

Especialização em Cardiologia pelo Hospital Mater Dei

Pós-graduação em Cardio-Oncologia pela Sociedade Brasileira de Cardiologia e Instituto Nacional do Câncer

Certificação em Cardiovascular Disease e Stroke prevention pelo American College of Cardiology – EUA

Certificação em Cancer Care for American Society of Clinical Oncology – EUA

Cardiologista clínico e Cardio-Oncologista do Hospital Brasília Lago Sul e Clínica Carddio

CardioIntensivista da Unidade Cardiovascular do Hospital Santa Marta

Claudina Mendes Horevicht

Graduação em Medicina pela Faculdade de Medicina de Vassouras - Universidade Sul Fluminense

Residência Médica em Cardiologia pelo Incor – Londrina

Especialista em Cardiologia pela Sociedade Brasileira de Cardiologia – SBC

Pós-graduação em Medicina Intensiva pelo Hospital Israelita Albert Einstein – HIAE

Médica Plantonista da UTI do Hospital Regional Terezinha Gaio Basso

Deise Regina Zvoboter

Graduação pela Uniiversidade Barcelo - Instituto Universitário de Ciencias de La Salud

H A Barcelo - revalidado pela UFSC - universidade federal de Santa Catarina

Pós-graduação em Cardiologia Instituto Albert Einstein

Plantonista em UTI - hospital Paranaguá Unimed

Eduardo Ferreira de Siqueira

Graduado em medicina pela Universidade de Mogi das Cruzes em 1992
Residência em Cardiologia pelo Hospital do Coração em São Paulo
Chefe da Cardiologia e Diretor Técnico da Clínica Consulta Fácil

Érika Roberta Koch Frias

Médica inscrita no CREMESP sob número 92022
Especialista em Cardiologia RQE 98005
1991 – 1996 Faculdade de Ciências Médicas “Dr. José Antônio Garcia Coutinho” Pouso Alegre – MG – (UNIVÁS – Universidade do Vale do Sapucaí)
1997 – 1998 14º Grupo de Artilharia de Campanha de Pouso Alegre – MG
Posto de Segundo Tenente Médico do Serviço de Saúde
1998 - Residência de Clínica Médica do Instituto Santa Lydia – Ribeirão Preto – SP
1999 – 2001 Residência em Cardiologia no Hospital do Coração de Ribeirão Preto – pertencente ao Hospital São Francisco
Fevereiro a Agosto /2001 Estágio em Ecocardiografia no Centro de Imagem do Hospital Beneficência Portuguesa de São José do Rio Preto – SP
Título de Especialista em Ergometria
Pós-graduação em Cardio oncologia pela SBC (em curso com conclusão em Novembro de 2023)

Fernanda Vale Guimarães

Médica graduada em Medicina pela Universidade Evangélica de Anápolis, Goiás
Residência médica em Clínica Médica pela Secretaria de Saúde do Distrito Federal
Residência médica em Cardiologia pela Universidade Evangélica de Anápolis

Henrique Viviani

Graduação em Medicina pela Faculdade de Medicina de Barbacena- MG – FUNJOB
Especialista em Cardiologia pela Sociedade Brasileira de Cardiologia - SBC
Especialista em Ergometria – DERC
Especialização em Cardiologia Clínica Hospital Mater Dei - Belo Horizonte - MG
Pós-graduação em Medicina Intensiva pelo AMIB / Pós-graduação em Nutrologia pela ABRAM / Pós-graduação em Medicina do Esporte pela SBMEE – Unifesp
Pós-graduação em Cardio Oncologia – SBC

Jaqueline Rossi Marim

Graduação em Medicina pelo Centro Universitário do Espírito Santo – UNESC, Colatina/ES, em 2008 - 2013
Pós-graduação Latu Sensu em Saúde da Família, em nível de especialização, realizado no período de 28/04/14 a 28/02/2015, pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro UERJ

Residência Médica em Clínica Médica, no Hospital Maternidade São José – HSMJ – Colatina /ES, 2015-2017

Residência Médica em Cardiologia, no Hospital Evangélico de Vila Velha – HVV – Vila Velha/ES, 2017 – 2019

Residência Médica em Ecocardiografia, no Hospital Universitário Antônio Pedro da Universidade Federal Fluminense – UFF – Niterói /RJ, 2019 – 2020

Jessica Rosa de Oliveira

Médica graduada pela Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO)

Residência em Clínica Médica pela Faculdade de Medicina de Petrópolis 2016-2018

Residência de Cardiologia no Instituto Nacional de Cardiologia 2019-2021

Residência de Ecocardiografia no Hospital Federal de Bonsucesso - 2021-2022

Jonathas Carlos de Lima

Médico Graduado pela Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

Especialista em Cardiologia pelo Hospital das Clínicas-Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE)

Especialista em Ecocardiografia pela Escola Pernambucana de Ecocardiografia (ECOPE)

Médico Cardiologista / Ecocardiografista do Hospital Belarmino Correia - Goiana PE

José Joelson Alves de Lima Júnior

Médico Graduado pela Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

Especialista em Clínica Médica pela Sociedade Brasileira de Clínica Médica (SBCM)

Especialista em Cardiologia pelo Hospital das Clínicas-Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE)

Especialista em Ecocardiografia pela Escola Pernambucana de Ecocardiografia (ECOPE)

Médico Cardiologista do Hospital Professor Agamenon Magalhaes (Hospam) Serra Talhada-PE

Médico Plantonista UTI Hospital Professor Agamenon Magalhaes (Hospam) Serra Talhada-PE

Joselaine dos Santos Dorvalino

Médica Graduada pela Universidade de Marília-SP em 2018

Residência em Clínica Médica pela Santa Casa de Misericórdia de São Sebastião do Paraíso-MG em 2021

Residência em Cardiologia pela Santa Casa de Misericórdia de Passos-MG em 2023

Médica Plantonista da Unidade Coronariana do Hospital do Coração da Santa Casa de Misericórdia de Passos

Luciana Netto Gioia

Especialista em cardiologia pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP)
Especialista em Clínica médica - Santa Casa de Ribeirão Preto (SCRP)
Graduação em Medicina - Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO)

Luiz Carlos Mateus Scalfi

Médico Graduado Pela Faculdade De Medicina De Teresópolis (FMT) (2014)
Realizou Residência Em Clínica Médica No Hospital Municipal De São Paulo (HMACN) (2016 - 2018)
Residência Em Cardiologia Clínica Pela Universidade Estadual Paulista (UNESP) (2019 - 2021) E Ecocardiografia Na Universidade De São Paulo (USP) (2021 - 2023)
Atua Como Médico Assistente Em Unidade Coronária E Terapia Intensiva Do Hospital Das Clínicas Da Faculdade De Medicina De Botucatu

Márcio Marins Peixoto

Graduação em Medicina pela Unoeste, Universidade do Oeste Paulista
Especialização em Cardiologia pelo Hospital Beneficência Portuguesa de Ribeirão Preto

Maurício Fagner Santos Lima Dias

Graduação em Medicina pela Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia (UESB)
Especialização em Saúde Coletiva pela Universidade Federal da Bahia (UFBA)
Especialização em Cardiologia pelo Hospital Vila da Serra - MG
Coordenador médico pela Prime Medical Serviços Médicos

Mayara Ferreira Goldner

Médica Graduada pela Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora (FCMS/JF) (2010)
Especialização em Cardiologia pelo Hospital Universitario de Juiz de Fora (2015)
Médica plantonista da Santa Casa de Misericórdia de Juiz de Fora
Médica plantonista do Hospital João Felício em Jui de Fora

Ottávia de V. Z. Helbok

Graduação em Medicina pela Faculdade de Medicina de Vassouras - Universidade de Vassouras
Especialização Médica em Cardiologia pelo Instituto de Pós-graduação Médica do Rio de Janeiro
Residência em Cardiologia Intervencionista pelo Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo
Pós-graduação em Medicina do Esporte e do Exercício pela Uningá
Médica Cardiologista Intervencionista no HRAV em Rio do Sul/SC
Professora do curso de Medicina da Unidavi

Paulo Roberto Ramos Alves

Graduação em Medicina pela Universidade Planalto Catarinense
Residência médica em Medicina Interna pelo Hospital Nossa Senhora da Conceição
- SC
Residência médica em Cardiologia pelo Hospital Mãe de Deus - RS

Paulo Zuppo Junior

Graduação: Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade São Francisco,
USF: Bragança Paulista
Especialização em Cardiologia pela Faculdade de Medicina de Valença, RJ
Reconhecido Pelo Mec, Estágio,
Pós-graduação Lato Sensu Em Cardiologia: Faculdade Israelita De Ciências Da
Saúde - Albert Einstein, Hospital Albert Einstein Pertencente Ao Programa Procardiol
Da Sociedade Brasileira De Cardiologia
Participação no Congresso Brasileiro de Cardiologia, 2017
Trabalhando há dez anos no Ambulatório De Cardiologia

Priscila Pimentel Berno

Graduada em Medicina pela Faculdade Unig- Campos Itaperuna RJ
Especialização de Cardiologia - Clínica Médica pela Associação dos Amigos do
Hospital Mário Penna
Especialização em Ecocardiografia pela Universidade Católica de Minas Gerais
Diretora Clínica do Instituto de Hipertensão Arterial do Leste Mineiro-MG

Rachel Vianna O'Neill de Souza

Graduada na Universidade Gama Filho -RJ
Residência em Clínica Médica no Hospital Municipal de Piedade 2016-2018
Pós-graduação em Geriatria na Universidade Estadual do Rio de Janeiro 2016-2017
Residência de Cardiologia no Hospital Pró-Cardíaco 2021-2023

Rene Martins Caldeira

Médico Graduado em Medicina Pela Faculdade de Medicina de Marília (FAMEMA) –
SP
Estágio em Cardiologia pelo Hospital Vera Cruz (FUNCOR) Campinas – SP

Rhuam Carlos Rocha Castello

Graduação em Medicina na Escola de Medicina da Santa Casa de Vitória/ES 1994-1999

Especialização em Cardiologia pelo Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo, 2000 -2002.

Pós-graduação em Cardiologia Clínica pelo Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo 2004 -2006;

Médico Cardiologista, coordenador de serviços de Urgências e Emergências;

Médico preceptor da faculdade MULTIVIX e proprietário da empresa CARDIOMALL

Ricardo Bonato de Camargo

Graduação em medicina pela Universidade Nove de Julho (2013)

Especialização em Clínica Médica pelo Centro Médico de Campinas (2018)

Pós-graduação em cardiologia pela FG faculdades (2021)

Samira Uziel

Graduação em Medicina pelo Centro Universitário UNIRG (2009)

Pós-graduação em Cardiologia pela Universidade Federal de Uberlândia - UFU (2011-2013)

Thaís Freitas da Cruz Lobo

Enfermeira Graduada na Universidade Estadual de Feira de Santana, Bahia

Médica Graduada no Centro Universitário de Caratinga - UNEC, Minas Gerais

Estágio em Cardiologia pela Fundação Bahiana de Cardiologia, Bahia

Vinicius Rangel

Médico pela UNESA 2018,

Residência em Clínica Médica-Instituto Biocor 2019-2021

Residência Cardiologia Rede Mater Dei de Saúde 2021-2023

Residência em Ecocardiografia em andamento Hospital Felício Rocho, 2023-2025

Ziliola Rizle Taglietti

Graduação em Medicina pela Faculdade de Passo Fundo – RS

Residência de Cardiologia pela Real e Benemerita Associação Portuguesa de Beneficência de São Paulo

Especialista em cardiologia pela Sociedade Brasileira de Cardiologia-SBC

Especialista em Ecocardiografia pelo Hospital Bandeirantes de São Paulo

Pós-graduação em Cardiologia Clínica pela Real e Benemerita Associação Portuguesa de Beneficência de São Paulo.



**CARDIOLOGIA EM FOCO:
PREVENÇÃO, DIAGNÓSTICO E
TRATAMENTOS ATUAIS**

Adilson Boson Almeida Junior
Claudina Mendes Horevicht


Editora

