

Figura 3 da Pág. 585.

Editor-chefe

Carlos Rochitte

Coeditor Internacional

João Lima

Editores

Gláucia Moraes

Ieda Jatene

João Cavalcante

Marcio Bittencourt

Marina Okoshi

Maurício Scanavacca

Paulo Jardim

Pedro Lemos

Ricardo Stein

Tiago Senra

Tirone David

Existe alguma preocupação cardiovascular em relação ao uso de inibidores da aromatase no câncer de mama?

Readmissão hospitalar – dispositivos implantáveis

Rigidez do AE e recorrência de FA: uma metanálise

Stent vs. CRM: uma metanálise

Análise das coronariografias no Sul do Brasil

Termorregulação em ratos hipertensos

Efeitos do ER: coração e obesidade

Modulação autonômica cardíaca em câncer de mama

Stents para pacientes diabéticos - REGISTRO VICTIM

Qual é a necessidade do seu paciente?^A

Benicar possui a potência necessária para tratar o seu paciente.^{A,16}

LINHA ANTI-HIPERTENSIVA BENICAR

Potência superior, para mais pacientes^{*1-16}



* Na redução da PA quando comparado à valsartana, losartana e irbesartana. † Paciente hipertenso.

Referências bibliográficas: 1. Swindle JP et al. Long term clinical and economic outcomes associated with angiotensin II receptor blocker use in hypertensive patients. *Hypertens Res*. 2001;24(6):641-6. 2. Oparil S et al. Role of angiotensin receptor blockers as monotherapy in reaching blood pressure goals. *Am J Hypertens*. 2005;18(2 Pt 1):287-94. 3. Zamad F et al. Blood pressure-lowering efficacy of olmesartan relative to other angiotensin II receptor antagonists: an overview of randomized controlled studies. *Fundam Clin Pharmacol*. 2007;21(2):181-90. 4. Giles TD et al. Comparison of increasing doses of olmesartan medoxomil, losartan potassium, and valsartan in patients with essential hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2007;9(3):187-95. 5. Greenhouse M. Olmesartan medoxomil combined with hydrochlorothiazide for the treatment of hypertension. *Vascular Health and Risk Management*. 2006;2(4):401-9. 6. Izzo JL et al. Efficacy and safety of treating stage 2 systolic hypertension with olmesartan and olmesartan/HCTZ: results of an open-label titration study. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2007;9(1):36-44. 7. Gomes MA et al. Based treatment algorithm for essential hypertension with olmesartan medoxomil. *Arq Bras Cardiol*. 2008;91(3):168-76. 8. Kerekes DJ et al. The effects of an olmesartan medoxomil-based treatment algorithm on 24-hour blood pressure levels in elderly patients aged 65 and older. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2009;11(8):411-21. 9. Chrysant SG et al. The combination of olmesartan medoxomil and amlodipine besylate in controlling high blood pressure: COACH, a randomized, double-blind, placebo-controlled, 8-week factorial efficacy and safety study. *Clin Ther*. 2008;30(4):587-604. 10. Barnos V et al. Olmesartan Medoxomil plus Amlodipine Increases Efficacy in patients with Moderate-to-Severe Hypertension after Monotherapy. *Clin Drug Invest*. 2009;29(7):427-39. 11. Mourad JJ & Jeune SL. Effective Systolic Blood Pressure Reduction with Olmesartan Medoxomil/Amlodipine Combination Therapy. Post Hoc Analysis of Data from a Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Multicentre Study. *Clin Drug Invest*. 2009;29(6):419-425. 12. Punz H et al. Efficacy of Amlodipine and Olmesartan Medoxomil in Hypertensive Patients With Diabetes and Obesity. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2011;10(11):1751-71. 13. Weir MR et al. A titrate-to-goal study of switching patients uncontrolled on antihypertensive monotherapy to fixed-dose combinations of amlodipine and olmesartan medoxomil + hydrochlorothiazide. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2011;13(6):404-12. 14. Lista de preço de medicamentos ANISA: <http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos>, consultado em 21/02/2019. 15. Bulas dos produtos (Benicar®, Benicar HCT® e BenicarAnlo®).

Benicar® (olmesartana medoxomila - OM), Benicar HCT® (olmesartana medoxomila - OM + hidroclorotiazida - HCT) e BenicarAnlo® (olmesartana medoxomila - OM + anlodipino - ANLO) são indicados para o tratamento da hipertensão arterial. **Contraindicações: hipersensibilidade aos componentes da fórmula, coadministração com alisquireno em pacientes diabéticos ou durante a gravidez. Benicar HCT® também é contraindicado em casos de hipersensibilidade a outros derivados da sulfonamida; em casos de insuficiência renal grave ou anúria. BenicarAnlo® também é contraindicado em casos de hipersensibilidade a outros medicamentos pertencentes à mesma classe do ANLO (di-hidropiridinas). **Cuidados e advertências (Benicar®, Benicar HCT® e BenicarAnlo®):** Gravidez: quando diagnosticada, deve-se interromper a administração o mais rápido possível. **Lactação:** descontinuar a amamentação ou o uso do fármaco levando em conta a importância deste para a mãe. **Crianças (somente Benicar®):** não deve ser utilizado em pacientes com menos de 35 kg. Não foi observada nenhuma diferença entre pacientes pediátricos e pacientes adultos quanto à eficácia e segurança. Benicar HCT® e BenicarAnlo®: não foi estabelecida a segurança e eficácia em crianças. **Idosos (Benicar®, Benicar HCT® e BenicarAnlo®):** observar as precauções e advertências mencionadas. Benicar HCT®: não pode ser descartada a maior sensibilidade de alguns indivíduos mais idosos. BenicarAnlo®: a eficácia desse medicamento depende da capacidade funcional do paciente. **Interações medicamentosas:** no caso de Benicar®, Benicar HCT® e BenicarAnlo®, os seguintes fármacos podem interagir com a olmesartana: alisquireno em pacientes diabéticos, anti-inflamatórios não esteroidais, fármacos que atuam sobre o sistema renina-angiotensina, lítio e colessevelam. No caso de Benicar HCT®, podem interagir com os diuréticos tiazídicos; barbituratos ou narcóticos, antidiabéticos, outros medicamentos anti-hipertensivos, lítio, anti-inflamatórios não-esteroidais, entre outros. **Interações com o álcool - Benicar® e BenicarAnlo®:** não são conhecidas interações entre o medicamento e o álcool. Benicar HCT®: não se deve ingerir bebidas alcoólicas durante o tratamento. **Interações com alimentos:** os medicamentos podem ser administrados com ou sem alimentos. **Reações adversas da OM:** tontura, enteropatia semelhante à doença celíaca, insuficiência renal aguda. Com o uso de Benicar HCT®, as reações adversas relatadas além das já descritas para a OM foram: OM-HCT: tontura e fadiga. HCT: hiperglicemia, glicosúria, hiperuricemia, desequilíbrio eletrolítico (incluindo hiponatremia e hipopotassemia), hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, gastrite, necrólise epidérmica tóxica, angite necrosante, reações anafiláticas, anemia aplásica e câncer de pele não melanoma (carcinoma basocelular e carcinoma de células escamosas). Com o uso de BenicarAnlo® as reações adversas relatadas além das já descritas para a OM, foram: OM-ANLO: hipotensão, hipotensão ortostática, rash, prurido, palpitação, aumento da frequência urinária e noctúria. ANLO: icterícia, elevação das enzimas hepáticas e ginecomastia. Os eventos adversos mais frequentes em estudos clínicos foram OM-ANLO: cefaleia, tontura, fadiga e edema. OM: tontura. ANLO: tontura, edema, palpitação e rubor facial. **Posologia - Benicar®:** 20 mg uma vez ao dia como dose inicial, podendo-se aumentar a dose para 40 mg uma vez ao dia. Não é necessário ajustar a dose inicial para idosos, pacientes com insuficiência renal leve a moderada, ou com disfunção hepática leve a moderada. Pacientes com possível depleção de volume intravascular, insuficiência renal grave ou insuficiência hepática grave, iniciar o tratamento sob supervisão e considerar uma dose inicial inferior. **Posologia - Benicar HCT®:** Administrar 1 comprimido uma vez ao dia a dose pode ser titulada a intervalos de 2 a 4 semanas. **Posologia - BenicarAnlo®:** Administrar uma vez ao dia. A dose pode ser titulada a intervalos de pelo menos duas semanas, até a dose máxima de 40/10 mg de OM/ANLO. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.** Informações adicionais à disposição da classe médica. Benicar®: MS - 1.0454.0172. Benicar HCT®: MS - 1.0454.0173. BenicarAnlo®: MS - 1.0454.0175. Farm. Resp.: Dr. Eduardo Mascari Tozzi - CRF-SP nº 38.995. Daiichi Sankyo Brasil Farmacêutica Ltda. SAC 08000-556596.MBR_01_02_02**



Sumário - Contents

Editorial

Existe Alguma Preocupação Cardiovascular em Relação ao Uso de Inibidores da Aromatase no Câncer de Mama?

Is There Any Cardiovascular Concern Regarding the Use of Aromatase Inhibitors in Breast Cancer?

Tatiana F. G. Galvão

..... página 489

Artigo Original - Original Article

Consultas Não Programadas em Emergência após Implante de Dispositivos Cardíacos: Comparativo entre Cardiodesfibriladores e Ressincronizadores em Seguimento Inferior a 1 Ano

Unscheduled Emergency Visits after Cardiac Devices Implantation: Comparison between Cardioverter Defibrillators and Cardiac Resynchronization Therapy Devices in less than one year of Follow Up

Stefan Warpechowski Neto, Laura Lessa Gaudie Ley, Eduardo Dytz Almeida, Marco Aurélio Lumertz Saffi, Luiza Zwan Dutra, Antonio Lessa Gaudie Ley, Roberto Tofani Sant'Anna, Gustavo Glotz de Lima, Renato Abdala Karam Kalil, Tiago Luiz Luz Leiria

..... página 491

Minieditorial - Short Editorial

Consultas não Programadas em Emergência após Implante de Dispositivos Cardíacos

Unscheduled Return Visits to the Emergency Department after Cardiac Electronic Devices Implantation

Roberto Costa

..... página 499

Artigo Original - Original Article

Rigidez do Átrio Esquerdo: Preditor de Recorrência de Fibrilação Atrial após Ablação por Cateter de Radiofrequência – Revisão Sistemática e Metanálise

Left Atrial Stiffness: A Predictor of Atrial Fibrillation Recurrence after Radiofrequency Catheter Ablation - A Systematic Review and Meta-Analysis

Eduardo Thadeu de Oliveira Correia, Letícia Mara dos Santos Barbeta, Othon Moura Pereira da Silva, Evandro Tinoco Mesquita

..... página 501

Minieditorial - Short Editorial

Rigidez Atrial Esquerda, Marcador de Cardiomiopatia Atrial e Fibrilação Atrial – Associações e Preditores de Sucesso do Procedimento após Ablação por Cateter

Left Atrial Stiffness, a Marker of Atrial Cardiomyopathy, and Atrial Fibrillation – Relationships and Predictors for Procedure Success after Catheter Ablation

Tan Chen Wu

..... página 509

Artigo Original - Original Article

Uso de *Stent* vs. Cirurgia de Revascularização Miocárdica em Multiarteriais e Doença de Tronco de Coronária Esquerda: Uma Metanálise de Estudos Randomizados com Avaliação de Subgrupos

Stent versus Coronary Artery Bypass Surgery in Multi-Vessel and Left Main Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis of Randomized Trials with Subgroups Evaluation

Pedro José Negreiros de Andrade, João Luiz de Alencar Araripe Falcão, Breno de Alencar Araripe Falcão, Hermano Alexandre Lima Rocha

..... página 511

Minieditorial - Short Editorial

Decisão Baseada em Evidências entre ICP e CRM

Evidence based decision making between PCI and CABG

Carlos Collet

..... página 524

Artigo Original - Original Article

Análise do Uso dos Critérios de Indicação de Coronariografia em Dois Serviços de Cardiologia do Sul do Brasil

Analysis of the Appropriate Use Criteria for Coronary Angiography in Two Cardiology Services of Southern Brazil

Luis Sérgio Carvalho Luciano, Roberto Léo da Silva, Ozir Miguel Londero Filho, Leandro Waldrich, Luciano Panata, Ana Paula Trombetta, Julio Cesar Preve, Tammuz Fattah, Luiz Carlos Giuliano, Luiz Eduardo Koenig São Thiago

..... página 526

Minieditorial - Short Editorial

Critérios de Uso Adequado na Angiografia Coronária em Dois Hospitais do Sul do Brasil: “Fazendo as Coisas Certas, da Maneira Certa”

Appropriate Use Criteria for Coronary Angiography at Two Hospitals in Southern Brazil: “Doing the Right Things And Doing Things Right”

Marco A. Magalhaes e Jamil R. Cade

..... página 532

Artigo Original - Original Article

Termorregulação durante o Exercício em Ratos Hipertensos: Efeitos do Treinamento Físico

Thermoregulation in Hypertensive Rats during Exercise: Effects of Physical Training

Luis Henrique Lobo Silame Gomes, Lucas Rios Drummond, Helton Oliveira Campos, Leonardo Mateus Teixeira de Rezende, Miguel Araújo Carneiro-Júnior, Alessandro Oliveira, Antônio José Natali, Thales Nicolau Prímola-Gomes

..... página 534

Minieditorial - Short Editorial

Controle da Temperatura Corporal durante o Exercício Físico

Control of Body Temperature during Physical Exercise

Ricardo Luiz Damatto, Marcelo Diarcadia Mariano Cezar, Priscila Portugal dos Santos

..... página 543

Artigo Original - Original Article

Exercício Resistido Modula Parâmetros de Estresse Oxidativo e Conteúdo de TNF- α no Coração de Camundongos com Obesidade Induzida por Dieta

Resistance Exercise Modulates Oxidative Stress Parameters and TNF- α Content in the Heart of Mice with Diet-Induced Obesity

Pauline Souza Effting, Stella M. S. Brescianini, Helen R. Sorato, Bruna Barros Fernandes, Giulia dos S. Pedroso Fidelis, Paulo Roberto L. da Silva, Paulo César L. Silveira, Renata T. Nesi, Rolando B. Ceddia, Ricardo A. Pinho
.....página 545

Minieditorial - Short Editorial

Efeito Cardioprotetor do Exercício Resistido na Obesidade

Cardioprotective Effects of Resistance Training on Obesity

Marcelo Diarcadia Mariano Cezar, Luana Urbano Pagan, Ricardo Luiz Damatto, Aline Lima, Mariana Janini Gomes
.....página 553

Artigo Original - Original Article

Alterações na Modulação Autonômica Cardíaca em Mulheres com Câncer de Mama em Uso de Inibidores de Aromatase e sua Relação com Variáveis Bioquímicas

Changes in Cardiac Autonomic Modulation in Women with Breast Cancer Using Aromatase Inhibitors and the Relation with Biochemical Variables

Luana Almeida Gonzaga, Thais Reis Silva de Paulo, Juliana Viezel, Laís Manata Vanzella, Ismael Forte Freitas Jr., Luiz Carlos Marques Vanderlei
.....página 555

Artigo Original - Original Article

Disparidades no Uso de Stents Farmacológicos para Pacientes Diabéticos com Infarto Agudo do Miocárdio com Supradesnívelamento do Segmento ST Assistidos na Rede Pública versus Privada - Registro VICTIM

Disparities In The Use Of Drug-eluting Stents For Diabetic Patients With ST-elevation Acute Myocardial Infarction Assisted In the Public versus Private Network - VICTIM Register

Jussielly Cunha Oliveira, Laís Costa Souza Oliveira, Jeferson Cunha Oliveira, Ikaro Daniel de Carvalho Barreto, Marcos Antonio Almeida-Santos, Ticiane Clair Remacre Munareto Lima, Larissa Andreline Maia Arcelino, Isadora Soares Bispo Santos Silva, Antônio Carlos Sobral Sousa, José Augusto Soares Barreto-Filho
.....página 564

Minieditorial - Short Editorial

Brasil: Duas Realidades para o Tratamento da Mesma Doença

Brazil: Two Realities for the Treatment of One Disease

Leonardo Guimarães e Adriano Caixeta
.....página 571

Comunicação Breve - Brief Communication

Inotrópicos Intravenosos Contínuos em Unidades de Enfermaria: Expandindo o Tratamento Além da Unidade de Terapia Intensiva Utilizando um Protocolo Orientado em Segurança

Continuous Intravenous Inotropes in Ward Units: Expanding Therapy Outside Intensive Care using a Safety-Oriented Protocol

Laura Caroline Tavares Hastenteufel, Nadine Clausell, Jeruza Lavanholi Neyeloff, Fernanda Bandeira Domingues, Larissa Gussatschenko Caballero, Eneida Rejane Rabelo da Silva, Livia Adams Goldraich
.....página 573

Artigo de Revisão - Review Article

Doença Renal do Diabetes: Cross-Linking entre Hiperglicemia, Desequilíbrio Redox e Inflamação

Kidney Disease in Diabetes Mellitus: Cross-Linking between Hyperglycemia, Redox Imbalance and Inflammation

Rayne Gomes Amorim, Glaucivane da Silva Guedes, Sandra Mary de Lima Vasconcelos, Juliana Célia de Farias Santos
..... página 577

Ponto de Vista - Viewpoint

Macrófagos Residentes Orquestrando o Ritmo Cardíaco

Resident Macrophages Orchestrating Heart Rate

Diego Santos Souza, Tatiane de Oliveira Barreto, Michael Nadson Santos Santana, José Evaldo Rodrigues Menezes-Filho, Jader Santos Cruz, Carla Maria Lins de Vasconcelos

..... página 588

Correlação Clínico-radiográfica - Clinoradiological Correlation

Caso 3/2019 – Atresia Tricúspide IIB, em Evolução Natural, com 21 Anos de Idade

Case 3/2019 – Type IIB Tricuspid Atresia, in Natural Evolution, at 21 Years of Age

Edmar Atik, Alessandra Costa Barreto, Maria Angélica Binotto

..... página 592

Relato de Caso - Case Report

Relato de uma Família com Síndrome Craniofrontonasal e Síndrome de Wolff-Parkinson-White: É um Novo Achado?

Report of a Family with Craniofrontonasal Syndrome and Wolff-Parkinson-White Syndrome: Is it a New Finding?

Celal Kilit e Türkan Pasali Kilit

..... página 594

Carta ao Editor - Letter to the Editor

Comentários sobre o Estudo da Perfusão Miocárdica em Pacientes Obesos sem Isquemia Cardíaca Conhecida

Comment on Myocardial Perfusion Study in Obese Patients without Known Cardiac Ischemia

Claudio Tinoco Mesquita e Gustavo Gavina da Cruz

..... página 597

Diretriz - Guideline

Diretriz Brasileira de Cardiologia Fetal – 2019

Brazilian Fetal Cardiology Guidelines – 2019

Simone R. F. Fontes Pedra, Paulo Zielinsky, Cristiane Nogueira Binotto, Cristiane Nunes Martins, Eduardo Sérgio Valério Borges da Fonseca, Isabel Cristina Britto Guimarães, Izabele Vian da Silveira Corrêa, Karla Luiza Matos Pedrosa, Lilian Maria Lopes, Luiz Henrique Soares Nicoloso, Marcia Ferreira Alves Barberato, Marina Maccagnano Zamith

..... página 600

Atualização - Updated

Atualização das Diretrizes em Cardiogeriatría da Sociedade Brasileira de Cardiologia – 2019

Updated Geriatric Cardiology Guidelines of the Brazilian Society of Cardiology – 2019

Gilson Soares Feitosa-Filho, José Maria Peixoto, José Elias Soares Pinheiro, Abrahão Afiune Neto, Afonso Luiz Tavares de Albuquerque, Álvaro César Cattani, Amit Nussbacher, Ana Amelia Camarano, Angela Hermínia Sichinels, Antonio Carlos Sobral Sousa, Aristóteles Comte de Alencar Filho, Claudia F. Gravina, Dario Celestino Sobral Filho, Eduardo Pitthan, Elisa Franco de Assis Costa, Elizabeth da Rosa Duarte, Elizabete Viana de Freitas, Emilio Hideyuki Moriguchi, Evandro Tinoco Mesquita, Fábio Fernandes, Gilson Soares Feitosa, Humberto Pierre, Ilnei Pereira Filho, Izo Helber, Jairo Lins Borges, Jéssica Myrian de Amorim Garcia, José Antonio Gordillo de Souza, José Carlos da Costa Zanon, Josmar de Castro Alves, Kalil Lays Mohallem, Laura Mariana de Siqueira Mendonça Chaves, Lídia Ana Zytynski Moura, Márcia Cristina Amélia da Silva, Maria Alice de Vilhena Toledo, Maria Elisa Lucena Sales de Melo Assunção, Maurício Wajngarten, Mauro José Oliveira Gonçalves, Neuza Helena Moreira Lopes, Nezilour Lobato Rodrigues, Paulo Roberto Pereira Toscano, Pedro Rousseff, Ricardo Antonio Rosado Maia, Roberto Alexandre Franken, Roberto Dischinger Miranda, Roberto Gamarski, Ronaldo Fernandes Rosa, Silvio Carlos de Moraes Santos, Siulmara Cristina Galera, Stela Maris da Silva Grespan, Teresa Cristina Rogerio da Silva, William Antonio de Magalhães Esteves
.....página 649

Errata - Erratum

.....página 706



ABC Cardiol

Journal of Brazilian Society of Cardiology

REVISTA DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA - Publicada desde 1948

Diretor Científico

Dalton Bertolim Prêcoma

Editor-Chefe

Carlos Eduardo Rochitte

Coeditor Internacional

João Lima

Editores Associados

Cardiologia Clínica

Gláucia Maria Moraes
de Oliveira

Cardiologia Cirúrgica

Tirone David

Cardiologia Intervencionista

Pedro A. Lemos

Cardiologia Pediátrica/ Congênitas

Ieda Biscegli Jatene

Arritmias/Marca-passo

Maurício Scanavacca

Métodos Diagnósticos Não-Invasivos

João Luiz Cavalcante

Pesquisa Básica ou Experimental

Marina Politi Okoshi

Epidemiologia/Estatística

Marcio Sommer Bittencourt

Hipertensão Arterial

Paulo Cesar B. V. Jardim

Ergometria, Exercício e Reabilitação Cardíaca

Ricardo Stein

Primeiro Editor (1948-1953)

† Jairo Ramos

Conselho Editorial

Brasil

Aguinaldo Figueiredo de Freitas Junior – Universidade Federal de Goiás (UFG), Goiânia GO – Brasil

Alfredo José Mansur – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo, SP – Brasil

Aloir Queiroz de Araújo Sobrinho – Instituto de Cardiologia do Espírito Santo, Vitória, ES – Brasil

Amanda Guerra de Moraes Rego Sousa – Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia/Fundação Adib Jatene (IDPC/FAJ), São Paulo, SP – Brasil

Ana Clara Tude Rodrigues – Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo, SP – Brasil

André Labrunie – Hospital do Coração de Londrina (HCL), Londrina, PR – Brasil

Andrei Carvalho Sposito – Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP – Brasil

Angelo Amato Vincenzo de Paola – Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP – Brasil

Antonio Augusto Barbosa Lopes – Instituto do Coração InCor Hc Fmusp (INCOR), São Paulo, SP – Brasil

Antonio Carlos de Camargo Carvalho – Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP – Brasil

Antônio Carlos Palandri Chagas – Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP – Brasil

Antonio Carlos Pereira Barretto – Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP – Brasil

Antonio Cláudio Lucas da Nóbrega – Universidade Federal Fluminense (UFF), Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Antonio de Padua Mansur – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo, SP – Brasil

Ari Timerman (SP) – Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (IDPC), São Paulo, SP – Brasil

Armênio Costa Guimarães – Liga Bahiana de Hipertensão e Aterosclerose, Salvador, BA – Brasil

Ayrton Pires Brandão – Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Beatriz Matsubara – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (UNESP), São Paulo, SP – Brasil

Brivaldo Markman Filho – Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE – Brasil

Bruno Caramelli – Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP – Brasil

Carisi A. Polanczyk – Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS – Brasil

Carlos Eduardo Rochitte – Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina (INCOR HCFMUSP), São Paulo, SP – Brasil

Carlos Eduardo Suaide Silva – Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP – Brasil

Carlos Vicente Serrano Júnior – Instituto do Coração (InCor HCFMUSP), São Paulo, SP – Brasil

Celso Amodeo – Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia/Fundação Adib Jatene (IDPC/FAJ), São Paulo, SP – Brasil

Charles Mady – Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP – Brasil

Claudio Gil Soares de Araujo – Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Cláudio Tinoco Mesquita – Universidade Federal Fluminense (UFF), Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Cleonice Carvalho C. Mota – Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG – Brasil

Clerio Francisco de Azevedo Filho – Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Dalton Bertolim Prêcoma – Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUC/PR), Curitiba, PR – Brasil

Dário C. Sobral Filho – Universidade de Pernambuco (UPE), Recife, PE – Brasil

Décio Mion Junior – Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo, SP – Brasil

Denilson Campos de Albuquerque – Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Djair Brindeiro Filho – Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE – Brasil

Domingo M. Braille – Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), São Paulo, SP – Brasil

Edmar Atik – Hospital Sírio Libanês (HSL), São Paulo, SP – Brasil

Emilio Hideyuki Moriguchi – Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) Porto Alegre, RS – Brasil

Enio Buffolo – Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP – Brasil

Eulógio E. Martinez Filho – Instituto do Coração (InCor), São Paulo, SP – Brasil

Evandro Tinoco Mesquita – Universidade Federal Fluminense (UFF), Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Expedito E. Ribeiro da Silva – Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP – Brasil

Fábio Vilas Boas Pinto – Secretaria Estadual da Saúde da Bahia (SESAB), Salvador, BA – Brasil

Fernando Bacal – Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP – Brasil

- Flávio D. Fuchs – Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS – Brasil
- Francisco Antonio Helfenstein Fonseca – Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP – Brasil
- Gilson Soares Feitosa – Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP), Salvador, BA – Brasil
- Gláucia Maria M. de Oliveira – Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ – Brasil
- Hans Fernando R. Dohmann, AMIL – ASSIST. MEDICA INTERNACIONAL LTDA., Rio de Janeiro, RJ – Brasil
- Humberto Villacorta Junior – Universidade Federal Fluminense (UFF), Rio de Janeiro, RJ – Brasil
- Ines Lessa – Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador, BA – Brasil
- Iran Castro – Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul (IC/FUC), Porto Alegre, RS – Brasil
- Jarbas Jakson Dinkhuysen – Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia/Fundação Adib Jatene (IDPC/FAJ), São Paulo, SP – Brasil
- João Pimenta – Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual (IAMSP), São Paulo, SP – Brasil
- Jorge Ilha Guimarães – Fundação Universitária de Cardiologia (IC FUC), Porto Alegre, RS – Brasil
- José Antonio Franchini Ramires – Instituto do Coração InCor Hc Fmusp (INCOR), São Paulo, SP – Brasil
- José Augusto Soares Barreto Filho – Universidade Federal de Sergipe, Aracaju, SE – Brasil
- José Carlos Nicolau – Instituto do Coração (InCor), São Paulo, SP – Brasil
- José Lázaro de Andrade – Hospital Sírio Libanês, São Paulo, SP – Brasil
- José Pérciles Esteves – Hospital Português, Salvador, BA – Brasil
- Leonardo A. M. Zornoff – Faculdade de Medicina de Botucatu Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (UNESP), Botucatu, SP – Brasil
- Leopoldo Soares Piegas – Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia/Fundação Adib Jatene (IDPC/FAJ) São Paulo, SP – Brasil
- Lucia Campos Pellanda – Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSA), Porto Alegre, RS – Brasil
- Luis Eduardo Paim Rohde – Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS – Brasil
- Luis Cláudio Lemos Correia – Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP), Salvador, BA – Brasil
- Luiz A. Machado César – Fundação Universidade Regional de Blumenau (FURB), Blumenau, SC – Brasil
- Luiz Alberto Piva e Mattos – Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (IDPC), São Paulo, SP – Brasil
- Marcia Melo Barbosa – Hospital Socor, Belo Horizonte, MG – Brasil
- Marcus Vinícius Bolívar Malachias – Faculdade Ciências Médicas MG (FCMMG), Belo Horizonte, MG – Brasil
- Maria da Consolação V. Moreira – Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG – Brasil
- Mario S. S. de Azeredo Coutinho – Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, SC – Brasil
- Maurício Ibrahim Scanavacca – Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP – Brasil
- Max Grinberg – Instituto do Coração do Hcfmusp (INCOR), São Paulo, SP – Brasil
- Michel Batlouni – Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (IDPC), São Paulo, SP – Brasil
- Murilo Foppa – Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS – Brasil
- Nadine O. Clausell – Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS – Brasil
- Orlando Campos Filho – Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP – Brasil
- Otávio Rizzi Coelho – Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP – Brasil
- Otoni Moreira Gomes – Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG – Brasil
- Paulo Andrade Lotufo – Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP – Brasil
- Paulo Cesar B. V. Jardim – Universidade Federal de Goiás (UFG), Brasília, DF – Brasil
- Paulo J. F. Tucci – Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP – Brasil
- Paulo R. A. Caramori – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Porto Alegre, RS – Brasil
- Paulo Roberto B. Évora – Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP – Brasil
- Paulo Roberto S. Brofman – Instituto Carlos Chagas (FIOCRUZ/PR), Curitiba, PR – Brasil
- Pedro A. Lemos – Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (HCFMUSP), São Paulo, SP – Brasil
- Protásio Lemos da Luz – Instituto do Coração do Hcfmusp (INCOR), São Paulo, SP – Brasil
- Reinaldo B. Bestetti – Universidade de Ribeirão Preto (UNAERP), Ribeirão Preto, SP – Brasil
- Renato A. K. Kalil – Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul (IC/FUC), Porto Alegre, RS – Brasil
- Ricardo Stein – Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRS), Porto Alegre, RS – Brasil
- Salvador Rassi – Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás (FM/GO), Goiânia, GO – Brasil
- Sandra da Silva Mattos – Real Hospital Português de Beneficência em Pernambuco, Recife, PE – Brasil
- Sandra Fuchs – Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS – Brasil
- Sergio Timerman – Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (INCOR HC FMUSP), São Paulo, SP – Brasil
- Silvio Henrique Barberato – Cardioeco Centro de Diagnóstico Cardiovascular (CARDIOECO), Curitiba, PR – Brasil
- Tales de Carvalho – Universidade do Estado de Santa Catarina (UDESC), Florianópolis, SC – Brasil
- Vera D. Aiello – Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da (FMUSP/INCOR), São Paulo, SP – Brasil
- Walter José Gomes – Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP – Brasil
- Weimar K. S. B. de Souza – Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás (FMUFG), Goiânia, GO – Brasil
- William Azem Chalela – Instituto do Coração (INCOR HCFMUSP), São Paulo, SP – Brasil
- Wilson Mathias Junior – Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo, SP – Brasil
- Exterior**
- Adelino F. Leite-Moreira – Universidade do Porto, Porto – Portugal
- Alan Maisel – Long Island University, Nova York – Estados Unidos
- Aldo P. Maggioni – ANMCO Research Center, Florença – Itália
- Ana Isabel Venâncio Oliveira Galrinho – Hospital Santa Marta, Lisboa – Portugal
- Ana Maria Ferreira Neves Abreu – Hospital Santa Marta, Lisboa – Portugal
- Ana Teresa Timóteo – Hospital Santa Marta, Lisboa – Portugal
- Cândida Fonseca – Universidade Nova de Lisboa, Lisboa – Portugal
- Fausto Pinto – Universidade de Lisboa, Lisboa – Portugal
- Hugo Grancelli – Instituto de Cardiología del Hospital Español de Buenos Aires – Argentina
- James de Lemos – Parkland Memorial Hospital, Texas – Estados Unidos
- João A. Lima, Johns – Johns Hopkins Hospital, Baltimore – Estados Unidos
- John C. F. Cleland – Imperial College London, Londres – Inglaterra
- Jorge Ferreira – Hospital de Santa Cruz, Carnaxide – Portugal
- Manuel de Jesus Antunes – Centro Hospitalar de Coimbra, Coimbra – Portugal
- Marco Alves da Costa – Centro Hospitalar de Coimbra, Coimbra – Portugal
- Maria João Soares Vidigal Teixeira Ferreira – Universidade de Coimbra, Coimbra – Portugal
- Maria Pilar Tornos – Hospital Quirónsalud Barcelona, Barcelona – Espanha
- Nuno Bettencourt – Universidade do Porto, Porto – Portugal
- Pedro Brugada – Universiteit Brussel, Brussels – Bélgica
- Peter A. McCullough – Baylor Heart and Vascular Institute, Texas – Estados Unidos
- Peter Libby – Brigham and Women's Hospital, Boston – Estados Unidos
- Piero Anversa – University of Parma, Parma – Itália
- Roberto José Palma dos Reis – Hospital Polido Valente, Lisboa – Portugal

Sociedade Brasileira de Cardiologia

Presidente

Oscar Pereira Dutra

Vice-Presidente

José Wanderley Neto

Presidente-Eleito

Marcelo Queiroga

Diretor Científico

Dalton Bertolim Prêcoma

Diretor Financeiro

Denilson Campos de Albuquerque

Diretor Administrativo

Wolney de Andrade Martins

Diretor de Relações Governamentais

José Carlos Quinaglia e Silva

Diretor de Tecnologia da Informação

Miguel Antônio Moretti

Diretor de Comunicação

Romeu Sergio Meneghelo

Diretor de Pesquisa

Fernando Bacal

Diretor de Qualidade Assistencial

Evandro Tinoco Mesquita

Diretor de Departamentos Especializados

Audes Diógenes de Magalhães Feitosa

Diretor de Relação com Estaduais e Regionais

Weimar Kunz Sebba Barroso de Souza

Diretor de Promoção de Saúde Cardiovascular – SBC/Funcor

Fernando Augusto Alves da Costa

Editor-Chefe dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia

Carlos Eduardo Rochitte

Editor-Chefe do International Journal of Cardiovascular Sciences

Claudio Tinoco Mesquita

Presidentes das Soc. Estaduais e Regionais

SBC/AL – Edvaldo Ferreira Xavier Júnior

SBC/AM – João Marcos Bemfica Barbosa Ferreira

SBC/BA – Emerson Costa Porto

SBC/CE – Maria Tereza Sá Leitão Ramos Borges

SBC/DF – Ederaldo Brandão Leite

SBC/ES – Fatima Cristina Monteiro Pedroti

SBC/GO – Gilson Cassem Ramos

SBC/MA – Aldryn Nunes Castro

SBC/MG – Carlos Eduardo de Souza Miranda

SBC/MS – Christiano Henrique Souza Pereira

SBC/MT – Roberto Candia

SBC/NNE – Maria Alayde Mendonca da Silva

SBC/PA – Moacyr Magno Palmeira

SBC/PB – Fátima Elizabeth Fonseca de Oliveira Negri

SBC/PE – Audes Diógenes de Magalhães Feitosa

SBC/PI – Luiza Magna de Sá Cardoso Jung Batista

SBC/PR – João Vicente Vitola

SBC/RN – Sebastião Vieira de Freitas Filho

SBC/SC – Wálmore Pereira de Siqueira Junior

SBC/SE – Sheyla Cristina Tonheiro Ferro da Silva

SBC/TO – Wallace André Pedro da Silva

SOCERGS – Daniel Souto Silveira

SOCERJ – Andréa Araujo Brandão

SOCERON – Fernanda Dettmann

SOCESP – José Francisco Kerr Saraiva

Presidentes dos Departamentos Especializados e Grupos de Estudos

SBC/DA – Maria Cristina de Oliveira Izar

SBC/DCC – João Luiz Fernandes Petriz

SBC/DCC/CP – Andressa Mussi Soares

SBC/DCM – Marildes Luiza de Castro

SBC/DECAGE – Elizabeth da Rosa Duarte

SBC/DEIC – Salvador Rassi

SBC/DERC – Tales de Carvalho

SBC/DFCVR – Antoinette Oliveira Blackman

SBC/DHA – Rui Manuel dos Santos Povoá

SBC/DIC – Marcelo Luiz Campos Vieira

SBCCV – Rui Manuel de Sousa S. Antunes de Almeida

SOBRAC – Jose Carlos Moura Jorge

SBHCI – Viviana de Mello Guzzo Lemke

DCC/GAPO – Pedro Silvio Farsky

DERC/GECESP – Antonio Carlos Avanza Jr

DERC/GECON – Rafael Willain Lopes

DERC/GERCPM – Mauricio Milani

DCC/GECEI – Luiz Bezerra Neto

DCC/GECON – Roberto Kalil Filho

DEIC/GEICPED – Estela Azeka

DCC/GEMCA – Roberto Esporcatté

DEIC/GEMIC – Fabio Fernandes

DCC/GERTC – Juliano de Lara Fernandes

DEIC/GETAC – Sílvia Moreira Ayub Ferreira

Volume 112, Nº 5, Maio 2019

Indexação: ISI (Thomson Scientific), Cumulated Index Medicus (NLM),
SCOPUS, MEDLINE, EMBASE, LILACS, SciELO, PubMed



Av. Marechal Câmara, 160 - 3º andar - Sala 330
20020-907 • Centro • Rio de Janeiro, RJ • Brasil

Tel.: (21) 3478-2700

E-mail: arquivos@cardiol.br

www.arquivosonline.com.br

SciELO: www.scielo.br

Departamento Comercial

Telefone: (11) 3411-5500

e-mail: comercialsp@cardiol.br

Produção Editorial

SBC – Tecnologia da Informação e

Comunicação

Núcleo Interno de Publicações

Produção Gráfica e Diagramação

Graphic Design

Os anúncios veiculados nesta edição são de exclusiva responsabilidade dos anunciantes, assim como os conceitos emitidos em artigos assinados são de exclusiva responsabilidade de seus autores, não refletindo necessariamente a opinião da SBC.

Material de distribuição exclusiva à classe médica. Os Arquivos Brasileiros de Cardiologia não se responsabilizam pelo acesso indevido a seu conteúdo e que contrarie a determinação em atendimento à Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 96/08 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), que atualiza o regulamento técnico sobre Propaganda, Publicidade, Promoção e informação de Medicamentos. Segundo o artigo 27 da insígnia, "a propaganda ou publicidade de medicamentos de venda sob prescrição deve ser restrita, única e exclusivamente, aos profissionais de saúde habilitados a prescrever ou dispensar tais produtos (...)".

Garantindo o acesso universal, o conteúdo científico do periódico continua disponível para acesso gratuito e integral a todos os interessados no endereço:
www.arquivosonline.com.br.



Filiada à Associação
Médica Brasileira

APOIO



Ministério da
Educação

Ministério da
Ciência e Tecnologia



Existe Alguma Preocupação Cardiovascular em Relação ao Uso de Inibidores da Aromatase no Câncer de Mama?

Is There Any Cardiovascular Concern Regarding the Use of Aromatase Inhibitors in Breast Cancer?

Tatiana F. G. Galvão ¹

Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP – Brasil

O câncer de mama é a neoplasia maligna mais frequente em mulheres no mundo todo e a segunda maior causa de mortalidade por câncer.¹ Devido aos avanços na prevenção, detecção precoce e tratamento, a mortalidade por câncer de mama diminuiu em quase 40% nas últimas quatro décadas.¹ No entanto, este cenário otimista foi contrabalançado por um risco crescente de doença cardiovascular (DCV) em sobreviventes de câncer de mama. De fato, a DCV é uma das principais causas de mortalidade em sobreviventes de câncer de mama.²⁻⁵ Os mecanismos pelos quais esses pacientes apresentam risco cardiovascular aumentado são múltiplos, incluindo os efeitos do próprio câncer (inflamação, estresse oxidativo, estado pró-trombótico, disfunção autonômica, etc.) ou devido aos efeitos colaterais relacionados à quimioterapia e radioterapia (disfunção metabólica, cardiotoxicidade).⁶ Algumas dessas vias podem ter significância prognóstica: uma investigação anterior mostrou que a modulação autonômica em pacientes com câncer de mama é um preditor independente de risco cardiovascular.⁶

Nesta edição dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia, o estudo “Alterações na Modulação Autonômica Cardíaca em Mulheres com Câncer de Mama em Uso de Inibidores de Aromatase e sua Relação com Variáveis Bioquímicas”⁷ teve como objetivo explorar não o câncer de mama, mas as associações de um de seus tratamentos (isto é, inibidores da aromatase, IA) com marcadores de disfunção autonômica, bem como parâmetros metabólicos e inflamatórios em mulheres na pós-menopausa. A justificativa para analisar essa terapia específica foi baseada em uma meta-análise recente mostrando que o uso prolongado de IA teve um efeito marginal sobre a ocorrência de um evento de DCV (*odds ratio*: 1,18, IC 95% = 1,00-1,40) em comparação com placebo.⁸

Na presente investigação,⁷ os autores realizaram uma análise transversal comparando dois grupos de participantes: 1) mulheres com câncer de mama, tratadas com IA e 2) mulheres na pós-menopausa sem câncer de mama. Para a avaliação da modulação autonômica, a frequência cardíaca foi registrada batimento a batimento por 30 minutos e a série de intervalos RR obtidos foi utilizada para calcular os índices de variabilidade

da frequência cardíaca (VFC): RR médio (ms); SDNN (desvio padrão de todos os intervalos RR normais, expressos em milissegundos) ms; frequência cardíaca (FC) média; RMSSD raiz quadrada das médias quadráticas das diferenças dos intervalos R-R sucessivos (ms), contagem de NN50 (número de pares de NNs sucessivos que diferem em mais de 50 ms); p NN 50% (proporção de NN 50 dividido pelo número total de NNs); RRtri (RR triangular), TINN (interpolação triangular do intervalo NN) ms; SD1ms, SD2 ms, LF (baixa frequência) ms², HF (alta frequência) ms². LF; HF ms². Apesar de algumas críticas, todos esses parâmetros fornecem uma avaliação indireta da função autonômica. Além disso, foram analisados os seguintes parâmetros metabólicos e inflamatórios: glicemia de jejum, triglicérides, HDL-colesterol e proteína C-reativa (PCR).

O estudo mostrou que valores mais baixos dos índices de variabilidade da FC foram observados em pacientes com câncer de mama em relação ao grupo controle. Além disso, houve uma correlação inversa entre os índices SDNN, SD2 e HFms com triglicérides. Não foram encontradas correlações estatisticamente significativas entre os índices de variabilidade da FC e outras variáveis bioquímicas.

Embora este estudo seja oportuno, abordando a crescente conscientização sobre os efeitos cardiovasculares atribuídos ao câncer e seus tratamentos, existem limitações significativas que merecem uma discussão apropriada. Este é um estudo pequeno, transversal, que aborda parâmetros autonômicos e cardiovasculares em pacientes já em tratamento com IA.

A falta de medidas basais (antes de iniciar a terapia com IA) impede que se tire qualquer conclusão sobre se os principais resultados estavam relacionados aos IA, ao câncer de mama em si ou a algum outro fator residual. Em relação a este último, os autores não avaliaram o papel potencial de importantes fatores de confusão (como hipertensão ou uso crônico de medicamentos) que poderiam afetar a modulação autonômica ou os biomarcadores cardiovasculares.

Dito isto, este estudo levantou mais questões do que respostas, mas certamente estimula investigações adicionais para testar a segurança cardiovascular desta importante classe de quimioterapia. Na última década, os IA têm sido a terapia endócrina adjuvante de primeira linha recomendada em mulheres na pós-menopausa com câncer de mama receptor de hormônio positivo; eles são associados à melhora da sobrevida livre de doença e sobrevida global.⁹ Com base na crescente prevalência de câncer de mama em todo o mundo e na carga relacionada dos sobreviventes, é crucial esclarecer a segurança cardiovascular dos medicamentos relacionados. Os benefícios do tratamento do câncer devem ser equilibrados com a presença e magnitude de efeitos colaterais graves – incluindo eventos cardiovasculares – no acompanhamento de longo prazo.

Palavras-chave

Inibidores de Aromatase; Neoplasias de Mama; Colesterol; Glicemia; Terapia de Reposição de Estrogênio; Doenças Cardiovasculares/prevenção e controle.

Correspondência: Tatiana F. G. Galvão •
Av. Albert Einstein, 627- Sala 419-Bloco A1
E-mail: tatiana.galvao@einstein.br

DOI: 10.5935/abc.20190092


Referências

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(1):7-30
2. Armenian SH, Xu L, Ky B, Sun C, Farol LT, Douglas PS, et al. Cardiovascular disease among survivors of adult-onset cancer: a community-based retrospective cohort study. *J Clin Oncol*. 2016;34(10):1122-30.
3. Pinder MC, Duan Z, Goodwin JS, Hortobagyi GN, Giordano SH. Congestive heart failure in older women treated with adjuvant anthracycline chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25(25):3808-15.
4. Patnaik JL, Byers T, DiGiuseppe C, Dabelea D, Denberg TD. 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(3):R64.
5. Kirkham AA, Beaudry RI, Paterson DI, Mackey JR, Haykowsky MJ. Curing breast cancer and killing the heart: A novel model to explain elevated cardiovascular disease and mortality risk among women with early stage breast cancer. *Prog Cardiovasc Dis*. 2019;62(2):116-26
6. Lakoski SG, Jones LW, Krone RJ, Stein PK, Scott JM. Autonomic dysfunction in early breast cancer: incidence, clinical importance, and underlying mechanisms. *Am Heart J*. 2015;170(2):231-41.
7. Gonzaga LA, Paulo TRS, Viezel J, Vanzella LM, Freitas Jr IF, Vanderlei LC. Changes in cardiac autonomic modulation in women with breast cancer using aromatase inhibitors and the relation with biochemical variables. *Arq Bras Cardiol*. 2019; 112(5):555-563
8. Goldvaser H, Barnes TA, Šeruga B, Cescon DW, Ocaña A, Ribnikar D, et al. Toxicity of extended adjuvant therapy with aromatase inhibitors in early breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2018;110(1):31-9.
9. Mao H, Bao T, Shen X, Li Q, Seluzicki C, Im EO, Mao JJ. Prevalence and risk factors for fatigue among breast cancer survivors on aromatase inhibitors. *Eur J Cancer*. 2018 Sep;101:47-54.



Consultas Não Programadas em Emergência após Implante de Dispositivos Cardíacos: Comparativo entre Cardiodesfibriladores e Ressincronizadores em Seguimento Inferior a 1 Ano

Unscheduled Emergency Visits after Cardiac Devices Implantation: Comparison between Cardioverter Defibrillators and Cardiac Resynchronization Therapy Devices in less than one year of Follow Up

Stefan Warpechowski Neto,¹ Laura Lessa Gaudie Ley,² Eduardo Dytz Almeida,¹ Marco Aurélio Lumertz Saffi,³ Luiza Zwan Dutra,¹ Antonio Lessa Gaudie Ley,¹ Roberto Tofani Sant`Anna,¹ Gustavo Glotz de Lima,¹ Renato Abdala Karam Kalil,¹ Tiago Luiz Luz Leiria¹ 

Instituto de Cardiologia / Fundação Universitária de Cardiologia (IC/FUC),¹ Porto Alegre, RS – Brasil

Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul,² Porto Alegre, RS – Brasil

Hospital de Clínicas de Porto Alegre,³ Porto Alegre, RS – Brasil

Resumo

Fundamento: O uso de dispositivos cardíacos eletrônicos implantáveis (DCEI) como o cardiodesfibrilador (CDI) e terapia de ressincronização cardíaca (TRC) - é cada vez maior. O número de eletrodos de estimulação e desfibrilação varia de acordo com o dispositivo. A colocação do eletrodo no ventrículo esquerdo aumenta o tempo cirúrgico podendo associar-se a maior morbidade no acompanhamento após alta hospitalar, evento muitas vezes confundível com a gravidade da patologia base.

Objetivo: Avaliar a taxa de internação não programada na emergência e óbito após cirurgia de dispositivos implantáveis estratificados pelo tipo de aparelho.

Métodos: Estudo de coorte prospectivo analisando 199 pacientes submetidos à implante de dispositivos cardíacos. Os grupos foram divididos de acordo com o tipo de dispositivo: CDI (n = 124) e TRC (n = 75). Estimativas de probabilidades foram analisadas pelo método de Kaplan-Meier de acordo com o desfecho. Valor de $p < 0,05$ foi considerado significativo nas análises estatísticas.

Resultados: A maioria da amostra era do sexo masculino (71,9%) – idade média de $61,1 \pm 14,2$. A fração de ejeção do ventrículo esquerdo foi similar entre os grupos (TRC $37,4 \pm 18,1$ vs. CDI $39,1 \pm 17,0$; $p = 0,532$). A taxa de visita não programada na emergência relacionada ao dispositivo foi de 4,8% no grupo CDI e de 10,6% no grupo TRC ($p = 0,20$). A probabilidade de sobrevida relacionada ao dispositivo da variável “óbito” mostrou-se diferente entre os grupos ($p = 0,008$).

Conclusões: Paciente após o implante de TRC apresenta maior probabilidade de mortalidade após o procedimento cirúrgico no seguimento menor que 1 ano. A taxa de visita hospitalar não programada, relacionadas ou não ao implante, não difere entre os grupos. (Arq Bras Cardiol. 2019; 112(5):491-498)

Palavras-chave: Desfibriladores Implantáveis; Técnicas de Imagem de Sincronização Cardíaca; Dispositivos de Terapia de Ressincronização Cardíaca; Readmissão do Paciente; Mortalidade.

Abstract

Background: The use of Cardiovascular Implantable Electronic Devices (CIED), such as the Implantable Cardioverter Defibrillator (ICD) and Cardiac Resynchronization Therapy (CRT), is increasing. The number of leads may vary according to the device. Lead placement in the left ventricle increases surgical time and may be associated with greater morbidity after hospital discharge, an event that is often confused with the underlying disease severity.

Objective: To evaluate the rate of unscheduled emergency hospitalizations and death after implantable device surgery stratified by the type of device.

Methods: Prospective cohort study of 199 patients submitted to cardiac device implantation. The groups were stratified according to the type of device: ICD group (n = 124) and CRT group (n = 75). Probability estimates were analyzed by the Kaplan-Meier method according to the outcome. A value of $p < 0.05$ was considered significant in the statistical analyses.

Results: Most of the sample comprised male patients (71.9%), with a mean age of 61.1 ± 14.2 . Left ventricular ejection fraction was similar between the groups (CRT 37.4 ± 18.1 vs. ICD 39.1 ± 17.0 , $p = 0.532$). The rate of unscheduled visits to the emergency unit related to the device was 4.8% in the ICD group and 10.6% in the CRT group ($p = 0.20$). The probability of device-related survival of the variable “death” was different between the groups ($p = 0.008$).

Conclusions: Patients after CRT implantation show a higher probability of mortality after surgery at a follow-up of less than 1 year. The rate of unscheduled hospital visits, related or not to the implant, does not differ between the groups. (Arq Bras Cardiol. 2019; 112(5):491-498)

Keywords: Defibrillators, Implantable; Cardiac-Gated Imaging Techniques; Cardiac Resynchronization Therapy Devices; Patient Readmission; Mortality.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Tiago Luiz Luz Leiria •

Av. Princesa Isabel, 370. CEP 90620-000, Santana. Porto Alegre, RS – Brasil

E-mail: pesquisa.leiria@gmail.com, editoracao-pc@cardiologia.org.br

Artigo recebido em 04/06/2018, revisado em 05/09/2018, aceito em 05/09/2018

DOI: 10.5935/abc.20190018

Introdução

No cenário da doença cardiovascular, pacientes com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) reduzida após infarto agudo do miocárdio apresentam maior risco de morte súbita relacionada a arritmia cardíaca. O uso de dispositivos cardíacos eletrônicos implantáveis (DCEI) como o cardiodesfibrilador (CDI) tem se mostrado favorável na melhora das taxas de sobrevida neste perfil de paciente.¹ A terapia de ressincronização cardíaca (TRC), também demonstra benefício na redução das taxas de hospitalização, na melhora da função ventricular bem como diminuição de mortalidade no contexto da insuficiência cardíaca (IC).^{2,3}

Durante o implante dos DCEIs, de acordo com a indicação clínica, faz-se necessário o uso de um, dois ou até três eletrodos intracardíacos. Na TRC, a dificuldade de canulação do seio coronariano, ou a inexistência de ramo venoso adequado para tal fim, tende a aumentar a complexidade do ato cirúrgico, o que pode associar-se a maior morbidade no acompanhamento após alta hospitalar – situação muitas vezes atribuída ou confundida com a gravidade da doença base. Independente da via de implante utilizada para a estimulação ventricular esquerda, sabemos que existe uma taxa de deslocamento e disfunção dos eletrodos de aproximadamente 5%⁴ após a cirurgia e a presença de um maior número de eletrodos faz com que a probabilidade de ocorrência desse tipo de evento torne-se mais elevada. Por outro lado, visitas não programadas a emergência relacionadas ao DCEI ocorrem, não necessariamente por causa dos eletrodos, em até 12% dos pacientes submetidos a essa forma de terapia.^{4,5} Dados locais que avaliam a taxa de visita hospitalar não programada relacionada ao implante de DCEI limitam-se a região sudeste, sem literatura recente englobando dados da região sul do país. O presente estudo visa contribuir com essa questão.

Métodos

Desenho do estudo

Estudo de coorte prospectivo unicêntrico desenvolvido em hospital cardiológico de alta complexidade do sul do Brasil.

População

Foram incluídos, de maneira consecutiva, pacientes com idade igual ou superior a 18 anos, submetidos a implante de CDI ou TRC no período de fevereiro de 2014 a julho de 2015. Foram excluídas as trocas de geradores sem implante de eletrodos.

Coleta de dados

A coleta de dados foi realizada a partir do momento imediatamente anterior ao implante do dispositivo e, posteriormente, na ocasião dos atendimentos médicos na emergência. Os dados obtidos, registrados no prontuário eletrônico, foram exportados para banco de dados em formato Excel. As variáveis analisadas foram clínicas e relacionadas ao implante. As variáveis clínicas foram: (1) FEVE por ecocardiograma bidimensional (método de *Teicholtz* ou *Simpson* quando indicado); (2) etiologia da IC, definida como valvar, isquêmica ou não isquêmica. Em caso de mais

de uma etiologia, foi selecionada aquela considerada como predominantemente responsável pelo quadro; (3) classe funcional do paciente, graduada de acordo com a classificação da *New York Heart Association*. As variáveis relacionadas ao implante do DCEI foram: (1) infecção da ferida operatória; (2) dor em ferida operatória; (3) necessidade de reposição dos eletrodos; (4) trombose venosa de membro superior; e (5) hematoma de loja do dispositivo.

Desfechos

O desfecho primário foi a ocorrência de visita hospitalar não programada relacionada ao implante do DCEI. Visitas decorrentes de piora ou progressão da IC também foram consideradas para esta análise. O desfecho secundário foi mortalidade por qualquer causa.

Consideração ética

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Cardiologia – Fundação Universitária de Cardiologia do Rio Grande do Sul, sob o número 4983/14.

Análise dos dados

A partir do armazenamento dos dados em planilhas Microsoft Excel, o pacote estatístico *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)*, versão 18.0 foi utilizado para as análises. Um valor de *p* bicaudal menor que 0,05 foi considerado significativo nas análises estatísticas. As variáveis contínuas com distribuição paramétrica foram expressas como média \pm desvio padrão, enquanto as não paramétricas apresentadas como mediana e intervalo interquartil. As comparações foram feitas com teste *t* de Student para amostras independentes nas variáveis com distribuição de tendência central e com teste de Mann-Whitney naquelas consideradas assimétricas. As variáveis categóricas foram expressas como frequências absolutas (*n*) e relativas (%) e comparadas com teste qui-quadrado. As estimativas de probabilidades foram calculadas pelo método de *Kaplan-Meier* com uso de long-rank. Não foi possível realizar uma análise multivariada por meio da Regressão de Cox devido à ausência de eventos ocorridos no grupo CDI, o que impossibilitou o cálculo do *hazard ratio* (HR).

Resultados

No período do estudo foram realizadas 1.174 cirurgias para implante de dispositivos. Destas, 224 foram para CDI/TRC, sendo 25 exclusivamente para troca de gerador, excluídas da avaliação. A figura 1 demonstra o fluxograma de inclusão dos pacientes. A análise final foi realizada com 199 pacientes. A Tabela 1 demonstra as características da população avaliada. Houve maior prevalência do sexo masculino em ambos os grupos. A idade média foi similar, assim como a fração de ejeção. A miocardiopatia não isquêmica foi a etiologia mais prevalente em ambos os grupos. A maioria dos implantes foram realizados pelo Sistema Único de Saúde. Houve diferença estatisticamente significativa entre as classes funcionais, com maior percentual de pacientes em classe III em ambos os grupos. De todos os procedimentos, 57% foram para prevenção primária de morte súbita.

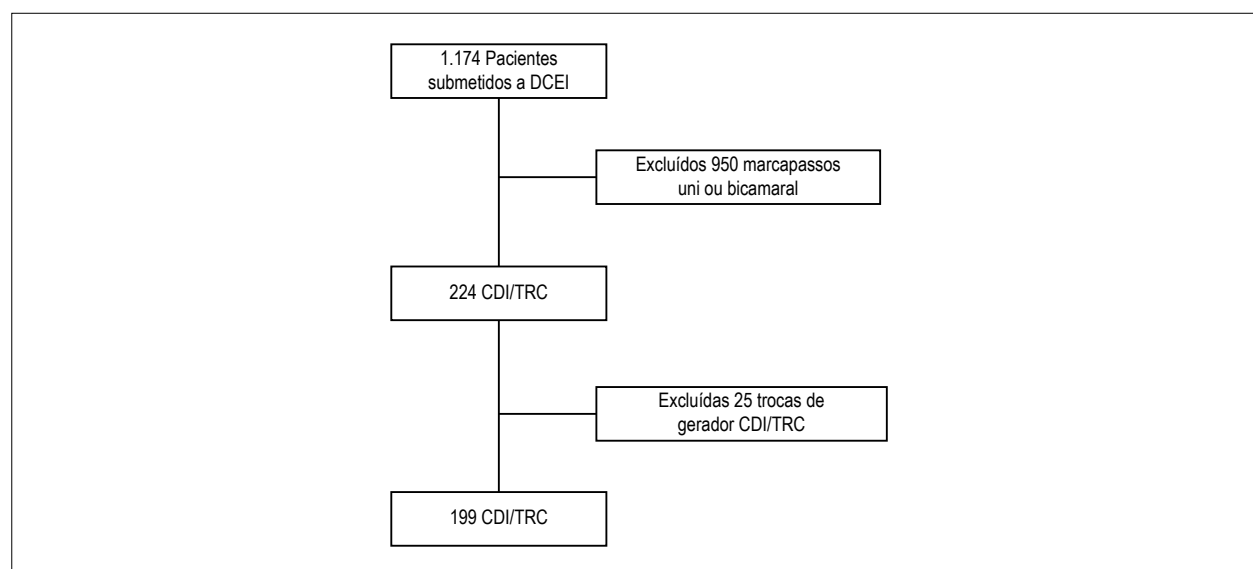


Figura 1 – Fluxograma de inclusão dos pacientes no Estudo. DCEI: dispositivos cardíacos eletrônicos implantáveis; CDI: cardioversor desfibrilador implantável; TRC: terapia de ressincronização cardíaca.

Tabela 1 – Características da amostra. Porto Alegre, RS

Variável	Total n = 199	CDI n = 124	TRC-P/D n = 75	Valor de p
Idade, anos*	61,1 ± 14,2	61,1 ± 14,3	61,0 ± 14,2	0,963
Sexo, masculino†	143(71,9)	94(75,8)	49(65,3)	0,153
FEVE (%)*	38,4 ± 17,4	39,1 ± 17,0	37,4 ± 18,1	0,532
Etiologia†				0,043
Miocardiopatia não isquêmica	116(58,3)	66(53,2)	50(66,7)	
Miocardiopatia isquêmica	79(39,7)	56(45,2)	23(30,7)	
Etiologia valvar	4(2)	2(1,6)	2(2,7)	
Tipo de atendimento†				0,349
SUS	134(67,3)	87(70,2)	47(62,7)	
Saúde suplementar	65(32,7)	37(29,8)	28(37,3)	
Classe Funcional				
I	39(19,5)	32(25,8)	7(9,3)	0,007
II	24(12)	13(10,4)	11(14,6)	
III	72(36,1)	36(29)	36(48)	
IV	31(15,5)	21(16,9)	10(13,3)	

*Dados apresentados em média ± desvio padrão; † Frequência absoluta e relativa; CDI: cardiodesfibrilador implantável; TRC-P/D: ressincronizador cardíaco; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; SUS: sistema único de saúde.

Desfechos

Em relação aos desfechos, a taxa de visita não programada na emergência relacionada ao dispositivo foi de 4,8% no grupo CDI e 10,6% no grupo TRC ($p = 0,20$). A dor na ferida operatória mostrou-se a mais prevalente dentre as complicações relacionadas ao dispositivo (Tabela 2).

A Figura 2 demonstra a incidência do desfecho primário de sobrevida livre de visitas à emergência durante um período mediano de acompanhamento de 285 dias ($p = 0,214$). A incidência de visitas não programadas relacionadas

a patologias clínicas (não relacionadas ao implante do dispositivo) também não diferiu entre os grupos sendo de 28,2% no grupo CDI e de 18,6% no grupo TRC ($p = 0,17$), incluindo-se as readmissões por IC, como mostra a tabela 3.

A Figura 3 demonstra a curva de sobrevida de ambos os grupos. Ocorreram 4 óbitos no grupo TRC e nenhum no grupo CDI. Nenhum dos óbitos foi relacionado com o procedimento em si. As causas do óbito foram: 1 acidente vascular encefálico hemorrágico, 1 morte súbita domiciliar, 1 óbito por falência orgânica múltipla como complicação de

Tabela 2 – Desfechos da população estudada. Visita não programada à emergência, relacionada ao dispositivo

Variável	Total n = 199	CDI n = 124	TRC-P/D n = 75	Valor de p
Visita não programada na emergência relacionada ao dispositivo*	14(7%)	6(4,8%)	8(10,6)	0,20
Complicações relacionadas ao dispositivo*				0,45
Infecção da ferida operatória	5(2,5%)	2(1,6%)	3(4%)	
Dor na ferida operatória	6(3%)	2(1,6%)	4(5,3%)	
Reposição eletrodos	1(0,5%)	0	1(1,3%)	
Trombose venosa membro superior	1(0,5%)	1(0,8)	0	
Hematoma de loja	1(0,5%)	1(0,8)	0	
Choque inapropriado	2(1%)	2(1,6%)	0	
Mortalidade				0,008
Relacionada ao implante do dispositivo	0			
Outras causas	4(2%)	0	4(5,3%)	

* Dados apresentados em frequência absoluta e relativa; CDI: cardiodesfibrilador implantável; TRC-P/D: resincronizador cardíaco.

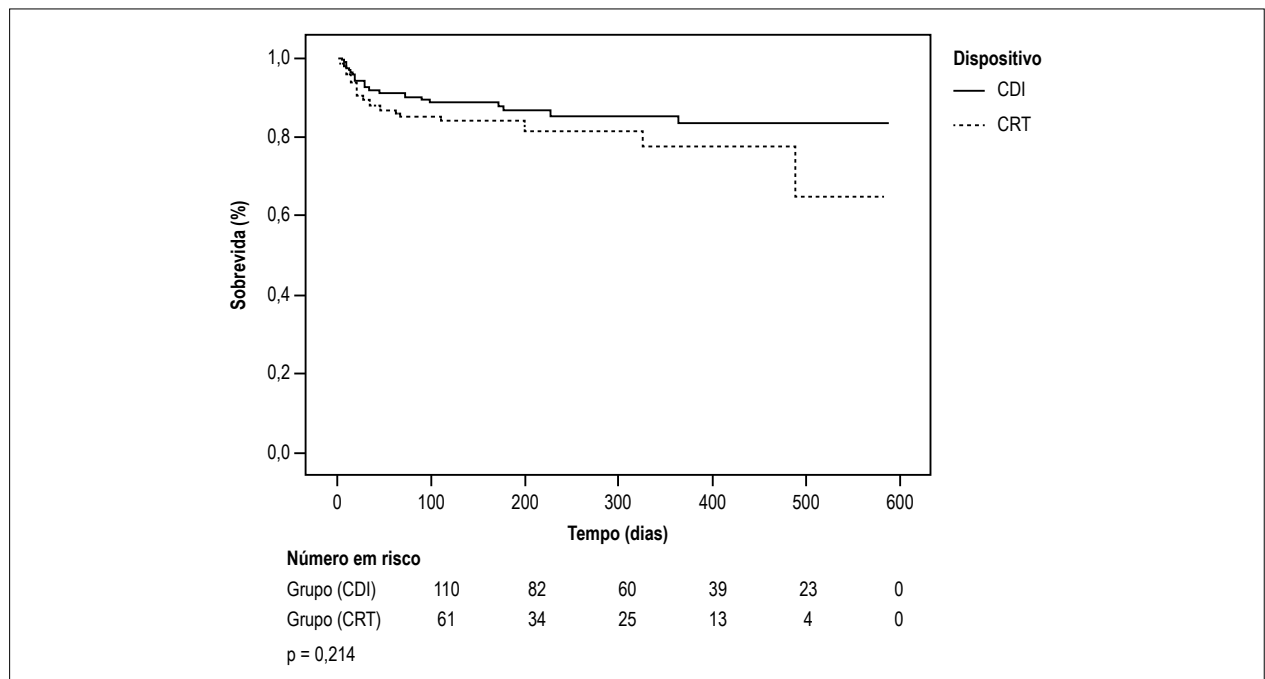


Figura 2 – Estimativa de Kaplan-Meier da probabilidade de sobrevivida de acordo com as visitas não programadas na emergência relacionadas ao dispositivo.
Nota: p = 0,214.

endocardite infecciosa (esta, secundária a abscesso dentário, com diagnóstico 194 dias após o implante do dispositivo) e 1 por IC refratária.

Discussão

A estimulação cardíaca artificial tem benefícios solidificados desde o seu implante inicial, em 1958, atravessando gerações em contínua evolução técnica e ampliando sua abrangência desde os distúrbios de condução atrioventricular até a redução de dissincronia. No entanto, ainda apresenta complicações em percentuais significativos a despeito de quase sessenta

anos de existência. Atualmente, o volume de procedimentos para implante de DCEI apresenta taxas anuais crescentes, dadas a evolução tecnológica do método, a ampliação das indicações e maior número de pacientes elegíveis.⁶ Paralelamente, a maior longevidade das populações de abrangência constitui-se fator de risco não modificável para complicações a longo prazo. T tamanha mudança de cenário limita a comparação de dados atuais com a primeira era de estimulação, não só pela curva de evolução dos dispositivos, da técnica de implante e das alterações no fator populacional, mas também pela base de registros prévios – muitos apenas de complicações demandantes de intervenção cirúrgica.

Tabela 3 – Desfecho da população estudada. Visita não programada à emergência, não relacionada ao dispositivo

	Total n = 199	CDI n = 124	TRC-P/D n = 75	Valor de p
Visita não programada na emergência, não relacionada ao dispositivo	49(24,6%)	35(28,2%)	14(18,6%)	0,17
AVE	1(0,5%)	-	1(1,3%)	0,79
Cansaço	1(0,5%)	1(0,8%)	-	0,43
Cefaléia/vertigem	3(1,5%)	3(2,4%)	-	0,44
Distúrbios glicêmicos	1(0,5%)	-	1(1,3%)	0,79
Dor MSE – não anginosa	2(1%)	2(1,6%)	-	0,70
Dor torácica	13(6,5%)	9(7,2%)	4(5,3%)	0,81
Dor abdominal	1(0,5%)	1(0,8%)	-	0,43
Insuficiência cardíaca	18(9%)	13(10,4%)	5(6,6%)	0,51
Isquemia aguda de membro inferior	2(1%)	2(1,6%)	-	0,70
Mialgia – membros inferiores	1(0,5%)	-	1(1,3%)	0,79
Náuseas/vômitos	1(0,5%)	1(0,8%)	-	0,43
Pneumonia	2(1%)	1(0,8%)	1(1,3%)	0,71
Trombose venosa profunda	1(0,5%)	1(0,8%)	-	0,43
Tromboembolismo pulmonar	1(0,5%)	-	1(1,3%)	0,79
Herpes zoster	1(0,5%)	1(0,8%)	-	0,43

* Dados apresentados em frequência absoluta e relativa; CDI: cardiodesfibrilador implantável; TRC-P/D: resincronizador cardíaco; MSE: membro superior esquerdo; AVE: acidente vascular encefálico.

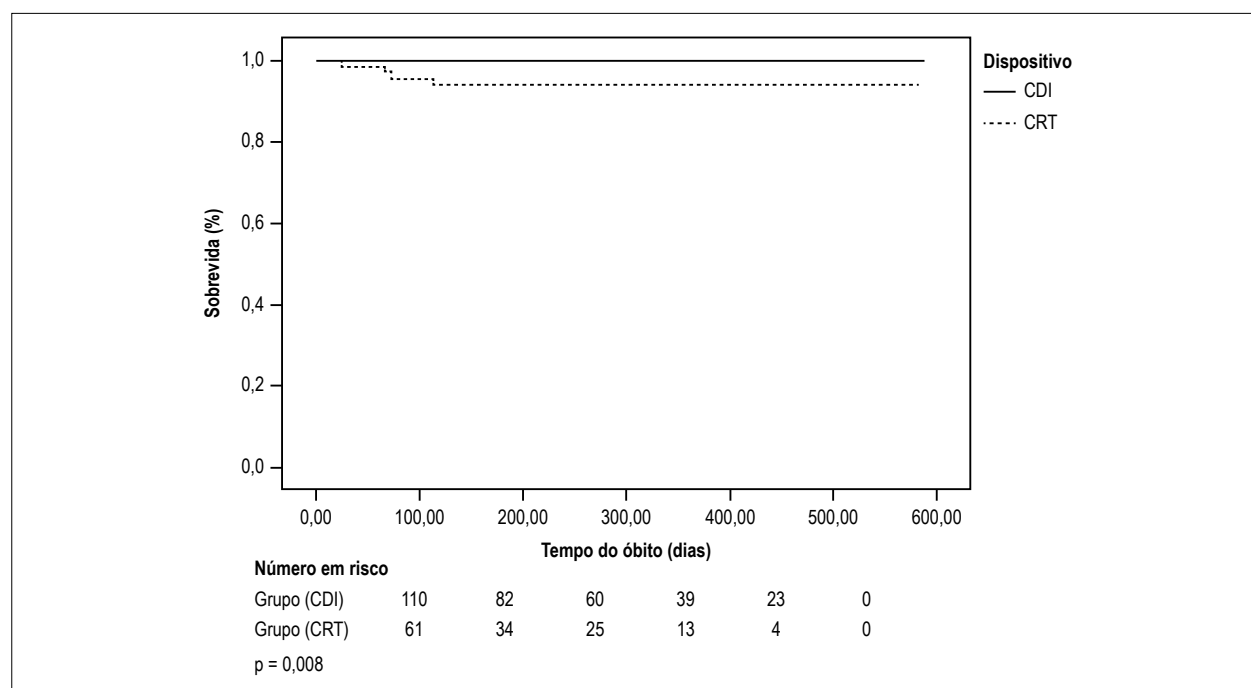


Figura 3 – Estimativa de Kaplan-Meier da probabilidade de sobrevivida relacionada ao dispositivo. Nota: p = 0,008.

Ao longo dos anos, a variabilidade nas definições de complicações tornou-se mais homogênea – com o acréscimo da descrição de efeitos adversos de manejo conservador – e já estão superadas as imprecisões na definição temporal dos eventos, hoje dicotomizados como precoces ou tardios com o marco temporal de 2 meses.⁶⁻⁸ As séries atuais, muitas limitadas

à revisão dos últimos 20 anos, apontam os primeiros sessenta dias como o período de maior incidência de complicações em taxas que oscilam em torno de 10%, em sua maioria.^{9,10}

Este trabalho traz dados nacionais contemporâneos acerca da morbimortalidade após implante de CDI/CRT. Nosso hospital é um centro cardiológico terciário que realiza

cerca de 1.000 implantes de dispositivos por ano. A incidência total de complicações relacionadas aos dispositivos foi de 7% no período estudado, semelhante à de outros estudos sobre o tema.¹¹ Nossa amostra apresentou incidências de deslocamento de cabos, infecções e mortalidade de 0,5%, 2,5% e 2%, respectivamente.

Van Rees et al.,⁶ em uma revisão sistemática de 18 ensaios clínicos envolvendo implante de CDI/TRC, verificaram uma incidência de mortalidade de 2,7% após implante de CDI (0,6% se considerado somente aqueles sem toracotomia) e de 0,7% após TRC. A incidência de deslocamento de eletrodos foi de 1,8% no grupo CDI (sem toracotomia) e de 5,9% nos estudos com TRC. Hematomas de loja do dispositivo ocorreram em 2,4% daqueles com CDI e 2,2% com TRC, entretanto estes percentuais representaram somente casos que demandaram intervenção cirúrgica. Em nosso estudo não houve diferença entre os dispositivos na incidência de deslocamento de cabos, o que provavelmente deve-se à baixa incidência de ocorrência desta complicação em nossa amostra. A incidência de hematoma de loja do DCEI encontrada em nosso centro foi de 0,8% no grupo CDI e 0% no grupo TRC.

Quando comparado a outras coortes, também encontramos incidências semelhantes de complicações relacionadas aos DCEI. Em uma coorte de 1.929 pacientes as incidências de reintervenção cirúrgica por deslocamento de cabos de estimulação, de infecções e de mortalidade foram, respectivamente, 4,4%, 1,5% e 3,2%.⁹ Nossa coorte apresentou menor mortalidade e deslocamento de cabos, porém 1% a mais de incidência de sangramentos. Dentre os pacientes com TRC, a incidência de deslocamento de cabo foi de 5%, comparado a 1,3% em nossa coorte.

Um registro retrospectivo com 30.984 usuários do *Medicare* submetidos a implante de dispositivos constatou uma incidência de complicações maiores (deslocamento de cabo, tamponamento cardíaco, hemotórax e pneumotórax) de 4,26%, sem diferença entre TRC e CDI.¹² Na mesma análise, o implante de CDI apresentou maior incidência de complicações mecânicas e infecções, ao passo que o implante de TRC apresentou maior incidência de hematoma e hemorragia – achados inversos aos identificados no nosso trabalho.

Em coorte prospectiva holandesa com 1.517 pacientes,⁴ as complicações precoces foram 9,2% e tenderam a redução após os primeiros 6 meses do implante; as principais, em ordem de frequência, foram relacionadas ao cabo 5,54% (sendo 3,34% de deslocamento), loja do dispositivo (4,75%, excluindo-se infecção), hematoma 2,9%, trauma local (2,77% - sendo pneumotórax 2,24%) e infecção de loja (0,64%). No período tardio, complicações de cabo mantiveram mesma proporção e complicações relacionados à loja reduziram, sobretudo nos subcomponentes de infecção e hematoma local. Não houve avaliação de implante de TRC e CDI, restringindo-se a amostra ao implante de marcapasso convencional. Ainda assim, as taxas de infecção e deslocamento de cabo foram superiores ao registrado no presente trabalho.

Infecções

Uma análise do estudo *PEOPLE*¹³ (coorte prospectiva) avaliou 6.314 implantes de DCEI em 44 centros. Após 1 ano, ocorreram 633 mortes (10,1%), 548 (8,9%) complicações

não-infecciosas e 42 infecções (0,56% em pacientes com primeiro implante de DCEI). Na análise multivariada, os fatores relacionados a maior risco de infecção foram a ocorrência de febre nas 24h anteriores ao implante, uso de marcapasso temporário e necessidade de reintervenção precoce. Nossa amostra verificou uma incidência de infecção de loja de marcapasso em 2,5% dos casos. A maior incidência, ainda que em conformidade com a literatura, pode dever-se ao fato de não termos avaliado quais eram os implantes de novo e de não termos coletado dados com relação ao uso de marcapasso temporário antes do procedimento.

Um registro polonês com 1.105 pacientes apontou taxas de infecção substancialmente menor comparado aos demais trabalhos recentes: 0,1% em 2 meses e 0,4% no seguimento tardio de 2,4 anos.¹⁴ Embora a profilaxia antimicrobiana seja fator bem estabelecido de proteção ao desfecho,^{15,16} o registro diferiu dos demais pelo uso estendido de profilaxia por período de 5 dias de tempo cirúrgico >1h ou condição de imunossupressão como diabetes, doença renal crônica, neoplasia ou idade acima de 75 anos. Por outro lado, percentuais de hematoma em loja do dispositivo foram maiores (6,1%), muito associadas à antiagregação plaquetária, terapia tripla ou, sobretudo, anticoagulação (presente em 56% dos pacientes). Se, por um lado, existe evidência de que a ocorrência de hematoma aumenta em 15 vezes o risco de infecção local,¹³ estudos prospectivos acerca da vigência de anticoagulação não mostram piores desfechos com sua manutenção no período peri-implante: ao contrário, apresentando redução de eventos.^{17,18} Em comparação direta entre as formas de estimulação, CDI e TRC não diferiram significativamente, embora taxas absolutas foram maiores no grupo CDI.

No presente trabalho, a diferença entre os grupos existiu nas proporções de etiologia isquêmica, maior no grupo CDI, e quanto à classe funcional, caracterizada por maiores proporções de classe I no grupo CDI e de classe III no grupo TRC. Dentre as internações não relacionadas ao dispositivo, a diferença na classe funcional não se traduziu por discrepância estatística nos percentuais de consulta não programada, seja em números absolutos ou na etiologia causal específica (Tabela 3). Embora sem óbitos registrados, o grupo CDI apresentou maior proporção de eventos importantes como dor torácica em cenário isquêmico, descompensação de IC e isquemia aguda de extremidades. Comparativamente a modelos preditores de mortalidade cardíaca na terapia de ressincronização,^{19,20} apenas 25% dos óbitos registrados apresentavam fração de ejeção inferior a 25% (especificamente 28, 20, 58 e 29%) e 75% utilizavam diuréticos de alça em doses de 80mg/dia ou mais. Disfunção contrátil ventricular direita, um importante fator associado à mortalidade, não foi algo de análise específica no presente estudo. Choques inapropriados, importante fonte e consultas em emergência, foram registrados em apenas 2 pacientes (14,28% das visitas relacionadas ao dispositivo) – ambos portadores de cardiodesfibrilador.

Em comparação com dados nacionais recentes,²¹ o presente trabalho mostrou grande diferença nas taxas de hematoma de loja, aparecendo em percentual bastante inferior na nossa coorte, porém maiores percentuais de readmissão não programada relacionada ao dispositivo (7% vs 3,6%). É importante ressaltar que o trabalho atual

não contabilizou o implante de marcapassos sem função CDI ou TRC, situações que representaram a maioria dos pacientes candidatos inicialmente para seguimento (Figura 1) e que, de fato, foram incluídas em trabalho semelhante,²¹ desfavorecendo a comparação direta entre os achados. Cabe lembrar, adicionalmente, o fato das duas populações estudadas apresentarem percentuais muito distintos de pacientes em classe funcional I e II (84,8% contra 31,5% neste trabalho).

Limitações

Dentre as principais limitações do trabalho, destaca-se o número amostral pequeno quando comparado às maiores séries, e o período de acompanhamento, que pode ter sido pequeno para alguns desfechos e impossibilita a comparação direta com as maiores coortes da literatura; análise de subgrupo do estudo *MIRACLE-ICD*,¹⁹ por exemplo, sugere que deslocamentos de cabo do ventrículo esquerdo tornam-se mais frequentes a longo prazo, portanto nosso tempo de seguimento pode ter subestimado a ocorrência desta complicação no grupo TRC.

Ainda, ressalta-se o fato de que os dados representam as práticas e os resultados de um único centro cardiológico do sul do Brasil, com as próprias limitações dos estudos unicêntricos quanto à extrapolação dos resultados. Em comparação com a literatura local recente,²¹ há diferenças metodológicas quanto à elegibilidade dos pacientes (sobretudo em função do tipo de dispositivo elegível para avaliação) e, conseqüentemente, diferenças consideráveis de classe funcional basal e função contrátil que limitam a comparação direta entre os trabalhos quanto aos preditores de readmissão.

A diferença entre etiologia e classe funcional entre os grupos também é fator a ser lembrado. Embora sem significância estatística nos percentuais de visita à emergência não programada, independente desta estar associada ou não ao procedimento, em seguimento de longo prazo as características populacionais poderiam levar a resultados diferentes, dada a cronicidade das doenças base e suas variadas formas de evolução temporal.

Conclusão

Os resultados evidenciaram que pacientes após implante de TRC, quando comparados à colocação de

CDI, apresentam maior probabilidade de mortalidade no seguimento menor que 1 ano. Em contrapartida a taxa de visita hospitalar não programada relacionada ao implante não difere entre os grupos.

Agradecimentos

Os autores agradecem à Unidade de Pesquisa do Instituto de Cardiologia/ Fundação Universitária de Cardiologia pelo apoio técnico na editoração deste trabalho.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, análise e interpretação dos dados e revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Warpechowski Neto S, Ley LLG, Almeida ED, Saff MAL, Dutra LZ, Ley ALG, Sant`Anna RT, Lima GG, Kalil RAK, Leiria TLL; obtenção de dados: Warpechowski Neto S, Ley LLG, Almeida ED, Saff MAL, Dutra LZ, Ley ALG, Lima GG, Kalil RAK; análise estatística: Warpechowski Neto S, Ley LLG, Almeida ED, Dutra LZ, Ley ALG, Sant`Anna RT, Lima GG, Leiria TLL; obtenção de financiamento: Kalil RAK, Leiria TLL; redação do manuscrito: Warpechowski Neto S, Saff MAL, Sant`Anna RT, Leiria TLL.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pela FAPPIC (Fundo de Apoio à Pesquisa do Instituto de Cardiologia / Fundação Universitária de Cardiologia).

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Instituto de Cardiologia/Fundação Universitária de Cardiologia sob o número de protocolo 5374/17. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013.

Referências

1. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, et al; Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2002;346(12):877-83.
2. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, et al; Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med*. 2005;352(15):1539-49.
3. Sosa EA, de Paola AA, Martinelli M, Costa R, Pimenta J, Lorga AM, et al. [Recommendations of the Department of Arrhythmia and Clinical Electrophysiology (DAEC) of the Brazilian Cardiology Society on indications for permanent pacemaker implantation, choice of stimulation mode, and indications for automatic cardioverter-defibrillator implantation]. *Arq Bras Cardiol*. 1995;64(6):579-83.
4. Udo EO, Zuithoff NP, van Hemel NM, de Cock CC, Hendriks T, Doevendans PA, et al. Incidence and predictors of short- and long-term complications in pacemaker therapy: the FOLLOWPACE study. *Heart Rhythm*. 2012;9(5):728-35.
5. Pakarinen S, Oikarinen L, Toivonen L. Short-term implantation-related complications of cardiac rhythm management device therapy: a retrospective single-centre 1-year survey. *Europace*. 2010;12(1):103-8.
6. van Rees JB, de Bie MK, Thijssen J, Borleffs CJ, Schalij MJ, van Erven L. Implantation-related complications of implantable cardioverter-defibrillators and cardiac resynchronization therapy devices: a systematic review of randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(10):995-1000.
7. Wilkoff BL, Auricchio A, Brugada J, Cowie M, Ellenbogen KA, Gillis AM, et al; Heart Rhythm Society; European Heart Rhythm Association; American College of Cardiology; American Heart Association; European Society of Cardiology; Heart Failure Association of ESC; Heart Failure Society of America. HRS/EHRA expert consensus on the monitoring of cardiovascular implantable electronic devices (CIEDs): description of techniques, indications, personnel, frequency and ethical considerations. *Heart Rhythm*. 2008;5(6):907-25.
8. Lee DS, Krahn AD, Healey JS, Birnie D, Crystal E, Dorian P JS, et al; Investigators of the Ontario ICD Database. Evaluation of early complications related to De Novo cardioverter defibrillator implantation insights from the Ontario ICD database. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(8):774-82.
9. Ghani A, Delnoy PP, Ramdat Misier AR, Smit JJ, Adiyaman A, Ottervanger JP, et al. Incidence of lead dislodgement, malfunction and perforation during the first year following device implantation. *Neth Heart J*. 2014;22(6):286-91.
10. Ezzat VA, Lee V, Ahsan S, Chow AW, Segal O, Rowland E, et al. A systematic review of ICD complications in randomised controlled trials versus registries: is our 'real-world' data an underestimation? *Open Heart*. 2015;2(1):e000198.
11. Tobin K, Stewart J, Westveer D, Frumin H. Acute complications of permanent pacemaker implantation: their financial implication and relation to volume and operator experience. *Am J Cardiol*. 2000;85(6):774-6.
12. Reynolds MR, Cohen DJ, Kugelmass AD, Brown PP, Becker ER, Culler SD, et al. The frequency and incremental cost of major complications among medicare beneficiaries receiving implantable cardioverter-defibrillators. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(12):2493-7.
13. Klug D, Balde M, Pavin D, Hidden-Lucet F, Clementy J, Sadoul N, et al; PEOPLE Study Group. Risk factors related to infections of implanted pacemakers and cardioverter-defibrillators: results of a large prospective study. *Circulation*. 2007;116(12):1349-55.
14. Tajstra M, Gadula-Gacek E, Kurek A, Adamowicz-Czoch E, Olszowski D, Ostręga M, et al. Complications in recipients of cardioverter-defibrillator or cardiac resynchronization therapy: Insights from Silesian Center Defibrillator registry. *Cardiol J*. 2017;24(5):515-22.
15. Da Costa A, Kirkorian G, Chucherat M, Delahaye F, Chevalier P, Cerisier A, et al. Antibiotic prophylaxis for permanent pacemaker implantation: a meta-analysis. *Circulation*. 1998;97(18):1796-801.
16. de Oliveira JC, Martinelli M, Nishioka SA, Varejão T, Uipe D, Pedrosa AA, et al. Efficacy of antibiotic prophylaxis before the implantation of pacemakers and cardioverter-defibrillators: results of a large, prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2009;2(1):29-34.
17. Birnie DH, Healey JS, Wells GA, Verma A, Tang AS, Krahn AD, et al; BRUISE CONTROL Investigators. Pacemaker or defibrillator surgery without interruption of anticoagulation. *N Engl J Med*. 2013;368(22):2084-93.
18. Cheng A, Nazarian S, Brinker JA, Tompkins C, Spragg DD, Leng CT, et al. Continuation of warfarin during pacemaker or implantable cardioverter-defibrillator implantation: a randomized clinical trial. *Heart Rhythm*. 2011;8(4):536-40.
19. Young JB, Abraham WT, Smith AL, Leon AR, Lieberman R, Wilkoff B, et al; Multicenter InSync ICD Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE ICD) Trial Investigators. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD Trial. *JAMA*. 2003;289(20):2685-94.
20. Rocha EA, Pereira FT, Abreu JS, Lima JW, Monteiro Mde P, Rocha Neto AC, et al. Development and validation of predictive models of cardiac mortality and transplantation in resynchronization therapy. *Arq Bras Cardiol*. 2015;105(4):399-409.
21. Silva KR, Albertini CM, Crevelari ES, Carvalho EI, Fiorelli AI, Martinelli M Filho, et al. Complications after surgical procedures in patients with cardiac implantable electronic devices: results of a prospective registry. *Arq Bras Cardiol*. 2016;107(3):245-56.



Consultas não Programadas em Emergência após Implante de Dispositivos Cardíacos

Unscheduled Return Visits to the Emergency Department after Cardiac Electronic Devices Implantation

Roberto Costa ^{1B}

Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), São Paulo, SP – Brasil
Minieditorial referente ao artigo: Consultas Não Programadas em Emergência após Implante de Dispositivos Cardíacos: Comparativo entre Cardiodesfibriladores e Ressincronizadores em Seguimento Inferior a 1 Ano

Nos últimos anos, a busca pela qualidade e eficiência dos serviços de saúde tem impulsionado a criação e a padronização de indicadores que possam auxiliar na interação entre especialistas, pesquisadores e gestores de saúde, possibilitando a geração de evidências para orientar ações estratégicas. Nesse contexto, a taxa de readmissões hospitalares é um dos mais importantes indicadores da qualidade do atendimento prestado por serviços de saúde.

O uso de indicadores de qualidade da assistência médica prestada tem sido considerado fundamental, tanto para a melhoria das rotinas assistenciais dos próprios hospitais, quanto para a racionalização dos gastos das fontes pagadoras. Nesse cenário, a adoção de padrões para medir os resultados entre os hospitais, como os desenvolvidos pelo *International Consortium for Health Outcomes Measurement (ICHOM)*, aumentou em todo o mundo e agora está ganhando familiaridade entre os hospitais brasileiros.

No caso específico do atendimento a pacientes com insuficiência cardíaca, a qualidade da assistência pode ser avaliada por desfechos duros, como as taxas de mortalidade, readmissões hospitalares ou de consultas não programadas. Mas também devem ser consideradas outras medidas, especialmente os desfechos reportados pelos pacientes, que envolvem desde a qualidade de vida e a capacidade funcional até a adesão às medidas terapêuticas medicamentosas, nutricionais e de reabilitação física. Nesse sentido, a orientação oferecida aos pacientes no momento da alta hospitalar quanto à correta tomada dos medicamentos, suas restrições dietéticas, necessidade de exercícios físicos, observação do peso corporal e retorno para as avaliações programadas também tem papel fundamental no sucesso do tratamento. Outro fator de grande impacto para o sucesso do tratamento é o contato mais próximo entre a equipe de saúde e o paciente, por telefone ou por mensagens de texto, no sentido de reforçar as orientações e detectar sinais precoces de descompensação

clínica. Nessa perspectiva, conhecer a taxa de consultas não programadas pode ser um bom começo para avaliação de nossos resultados.

O artigo de Warpechowski Neto et al.,¹ mostrou que a taxa de ocorrência de visitas não programadas dos pacientes submetidos ao primeiro implante de dispositivos, cardiodesfibrilador (CDI) ou terapia de ressincronização cardíaca (TRC), foi alta, tendo sido de 7% em função de problemas relacionados ao dispositivo implantado e de 24,6%, por problemas clínicos cardíacos e não cardíacos.

Em artigo publicado em 2016 nos Arquivos Brasileiros de Cardiologia, Silva et al.,² ao avaliar os primeiros 12 meses de evolução após a alta hospitalar de 713 pacientes que, consecutivamente, foram submetidos a procedimentos de estimulação cardíaca artificial permanente, mostraram que a chance de um paciente submetido ao implante de ressincronizador cardíaco necessitar de uma readmissão hospitalar é 1,6 vezes maior que do grupo geral dos pacientes estudados, e que o implante de CDI aumentou essa chance em 4,2 vezes. Este estudo também mostrou que a mortalidade foi 2,2 vezes maior em pacientes com disfunção ventricular esquerda e 2,3 vezes maior naqueles que usavam warfarina.²

Um estudo multicêntrico liderado pelo Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, que contou com dados de outros 9 hospitais de quatro regiões brasileiras e incluiu 3.550 pacientes submetidos a todos os tipos de procedimento e de dispositivos cardíacos eletrônicos implantáveis (DCEI), mostrou que a taxa de readmissão hospitalar aos 12 meses de seguimento foi de 23,8%, 24,0% e de 38,3% e a de mortalidade foi de 9,4%, 11,5% e de 18,3%, respectivamente para CDI, TRC-MP e TRC-D. Problemas relacionados ao implante do dispositivo, descompensação de insuficiência cardíaca e causas não cardiológicas foram o motivo das readmissões em 15,5%, 22,1% e 19,2% dos pacientes e do óbito em 3,7%, 15,7% e 51,8%, respectivamente.³

Em uma análise do Banco Nacional de Readmissões Hospitalares (*Nationwide Readmissions Database*) dos Estados Unidos, na qual foram incluídos 70.223 procedimentos de implante inicial de DCEI, a taxa de readmissão hospitalar em 30 dias foi de 12%. Além de identificarem fatores preditores de readmissão, em sua maioria relacionados à presença de comorbidades, os autores relataram que esses episódios de readmissão hospitalar representaram um custo mediano adicional de US \$30.692 por paciente, o que corrobora a importância de estabelecermos estratégias para reduzir esse tipo de intercorrência.⁴

Palavras-chave

Marcapasso Artificial/utilização; Complicações Intraoperatórias/mortalidade; Desfibriladores Implantáveis; Insuficiência Cardíaca; Estimulação Cardíaca Artificial.

Correspondência: Roberto Costa •

Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44, Bloco II, 2º andar, sala 3. CEP 05403-900, São Paulo, SP – Brasil
E-mail: rcosta@incor.usp.br

DOI: 10.5935/abc.20190063

A análise das informações acima citadas mostra a grande importância de se aferir os resultados obtidos com o uso de DCEI após a alta hospitalar. Nesse sentido, a criação de registros prospectivos para o acompanhamento dos pacientes submetidos a tratamento pelos diversos tipos de dispositivos existentes permite a obtenção de informações mais precisas sob a perspectiva da prática clínica real. Em última análise,

esse conhecimento será fundamental para que médicos, hospitais e fontes pagadoras conheçam os resultados obtidos por suas atividades a fim de se aprimorem. Tão importante quanto conhecer nossos resultados é estabelecer estratégias para minimizar complicações. E certamente reduzir a taxa de consultas não programadas deve ser um objetivo claro a ser perseguido.

Referências

1. Wapechowski Neto S, Ley LLC, Almeida ED, Saffi MAL, Dutra LZ, Ley AL, et al. Consultas não programadas em emergência após implante de dispositivos cardíacos: comparativo entre cardiodesfibriladores e ressinronizadores em seguimento inferior a 1 ano. *Arq Bras Cardiol.* 2019; 112(5):491-498
2. Silva KR, Albertini CMM, Crevelari ES, Carvalho EIJ, Fiorelli AI, Martinelli Filho M, Costa R. Complicações após procedimentos cirúrgicos em portadores de dispositivos cardíacos eletrônicos implantáveis: resultados de um registro prospectivo. *Arq Bras Cardiol.* 2016;107(3):245-56.
3. Silva KR, Alves LBO, Kawauchi TS, Maurino IC, Melo GRGO, Barros JV, et al. Developing an adverse events reporting system to measure real-world outcomes of cardiac implantable electronic devices. In: ESC Congress 2016, Rome, Italy. *Eur Heart J.* 2016;37(Suppl 1):18.
4. Patel B, Sablani N, Garg J, Chaudhary R, Shah M, Gupta R, et al. Thirty-day readmissions after cardiac implantable electronic devices in the United States: Insights from the Nationwide Readmissions Database. *Heart Rhythm.* 2018;15(5):708-15.



Rigidez do Átrio Esquerdo: Preditor de Recorrência de Fibrilação Atrial após Ablação por Cateter de Radiofrequência – Revisão Sistemática e Metanálise

Left Atrial Stiffness: A Predictor of Atrial Fibrillation Recurrence after Radiofrequency Catheter Ablation - A Systematic Review and Meta-Analysis

Eduardo Thadeu de Oliveira Correia,^{ID} Letícia Mara dos Santos Barbetta,^{ID} Othon Moura Pereira da Silva,^{ID} Evandro Tinoco Mesquita^{ID}

Universidade Federal Fluminense (UFF), Niterói, RJ – Brasil

Resumo

Fundamento: A ablação por cateter de radiofrequência (ACRF) é um procedimento padrão para pacientes com fibrilação atrial (FA) não responsivos a tratamentos prévios, que tem sido cada vez mais considerada como terapia de primeira linha. Nesse contexto, o *screening* para fatores de risco perioperatório tornou-se importante. Um estudo prévio mostrou que uma pressão do átrio esquerdo (AE) elevada está associada a recorrência de FA após a ablação, podendo ser secundária a um AE rígido.

Objetivo: Investigar, por meio de revisão sistemática e metanálise, se a rigidez do AE é um preditor de recorrência de FA após ACRF, e discutir seu uso na prática clínica. **Métodos:** A metanálise foi realizada seguindo-se as recomendações do MOOSE. A busca foi realizada nas bases de dados MEDLINE e Cochrane *Central Register of Controlled Trials*, até março de 2018. Dois autores realizaram triagem, extração de dados e avaliação da qualidade dos estudos.

Resultados: Todos os estudos obtiveram boa qualidade. Um gráfico de funil foi construído, não identificando viés de publicação. Quatro estudos prospectivos observacionais foram incluídos na revisão sistemática e 3 deles na metanálise. Foi adotado o nível de significância estatística de $p < 0,05$. Rigidez do AE foi um forte preditor independente da recorrência de FA após ACRF (HR = 3,55, IC 95% 1,75-4,73, $p = 0,0002$).

Conclusão: A avaliação não invasiva da rigidez do AE antes da ablação pode ser utilizada como um potencial fator de rastreamento para a seleção ou acompanhamento de pacientes com maiores riscos de recorrência de FA e desenvolvimento da síndrome do AE rígido. (Arq Bras Cardiol. 2019; 112(5):501-508)

Palavras-chave: Fibrilação Atrial; Ablação por Cateter/métodos; Átrios do Coração; Taquicardia Paroxística; Metanálise.

Abstract

Background: Radiofrequency catheter ablation (RFCA) is a standard procedure for patients with atrial fibrillation (AF) not responsive to previous treatments, that has been increasingly considered as a first-line therapy. In this context, perioperative screening for risk factors has become important. A previous study showed that a high left atrial (LA) pressure is associated with AF recurrence after ablation, which may be secondary to a stiff left atrium.

Objective: To investigate, through a systematic review and meta-analysis, if LA stiffness could be a predictor of AF recurrence after RFCA, and to discuss its clinical use.

Methods: The meta-analysis followed the MOOSE recommendations. The search was performed in MEDLINE and Cochrane Central Register of Controlled Trials databases, until March 2018. Two authors performed screening, data extraction and quality assessment of the studies.

Results: All studies were graded with good quality. A funnel plot was constructed, which did not show any publication bias. Four prospective observational studies were included in the systematic review and 3 of them in the meta-analysis. Statistical significance was defined at p value < 0.05 . LA stiffness was a strong independent predictor of AF recurrence after RFCA (HR = 3.55, 95% CI 1.75-4.73, $p = 0.0002$).

Conclusion: A non-invasive assessment of LA stiffness prior to ablation can be used as a potential screening factor to select or to closely follow patients with higher risks of AF recurrence and development of the stiff LA syndrome. (Arq Bras Cardiol. 2019; 112(5):501-508)

Keywords: Atrial Fibrillation; Catheter Ablation/methods; Heart Atria; Tachycardia, Paroxysmal; Metanalysis.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Eduardo Thadeu de Oliveira Correia •
Av. Marquês do Paraná, 303. CEP 24220-000, Centro, Niterói, RJ - Brasil
E-mail: etocorreia@outlook.com, etocorreiaimed@gmail.com
Artigo recebido 30/05/2018, revisado em 20/08/2019, aceito em 05/09/2018

DOI: 10.5935/abc.20190040

Introdução

A ablação por cateter de radiofrequência (ACRF) é um procedimento padrão para o tratamento de fibrilação atrial (FA) em pacientes não responsivos a tratamentos prévios.¹ Contudo, há evidências crescentes de baixas taxas de recorrência de FA e menor carga da doença em pacientes com FA paroxística submetidos à ablação como opção terapêutica de primeira linha.² Além disso, a ablação por cateter, realizada precocemente, parece retardar a evolução da FA paroxística para FA persistente. Assim, essa estratégia tem sido cada vez mais considerada como tratamento de primeira linha, o que torna ainda mais importante o uso de fatores de rastreamento para um acompanhamento próximo de pacientes em risco elevado de recorrência de FA e complicações após o procedimento.

Recentemente, a importância do estudo da rigidez do átrio esquerdo (AE) cresceu exponencialmente, uma vez que ela tem sido associada à síndrome do átrio esquerdo rígido (SAER), uma consequência grave da ACRF.³ Além disso, um estudo prévio mostrou que um aumento na pressão do AE está associado com recorrência da FA após ablação.⁴ Uma vez que um aumento na rigidez do AE pode causar aumento na sua pressão,⁵ por si só, poderia ser usado como preditor de recorrência de FA após a ACRF e, assim, contribuir para um acompanhamento mais próximo dos pacientes com risco elevado de recorrência de FA e desenvolvimento de SAER. Contudo, até o momento, não foi publicada nenhuma revisão sistemática ou metanálise investigando essa relação, apesar desses estudos serem considerados os de maior e mais forte qualidade de evidência.

Portanto, esta revisão sistemática e metanálise tem como objetivo investigar se a rigidez do AE poderia ser um preditor de recorrência de FA após a ACRF, e discutir a utilidade clínica desse novo preditor.⁶

Métodos

Uma revisão sistemática foi realizada utilizando os critérios estabelecidos pelo grupo MOOSE (*Meta-analysis of Observational studies in the Epidemiology Group*).

Estratégia de pesquisa

Dois pesquisadores (ETOC e ETM) realizaram uma busca nos bancos de dados MEDLINE e Cochrane até março de 2018. Realizamos a busca de uma combinação de termos em inglês e descritores MeSH (*English terms and Medical Subject Headings*), consistindo de sete palavras-chave: ["left atrial" OR "left atrium"] AND ("stiff" OR "stiffness" OR "compliance") AND ("ablation" OR "pulmonary vein isolation"). Também realizamos uma busca manual das referências para identificar possíveis estudos para inclusão. Quando necessário, obtivemos a tradução do inglês para o português dos títulos dos artigos. Cada título e resumo foram analisados de forma independente pelos dois pesquisadores, que selecionaram os artigos relevantes para a revisão. Em seguida, os textos dos artigos remanescentes foram revisados para selecionar quais seriam incluídos nas análises qualitativa e quantitativa. Em caso de desacordo, a decisão foi feita por discussão e consenso dos autores.

Critérios de inclusão

Incluimos estudos observacionais (natureza prospectiva ou retrospectiva) realizados em humanos, cujo objetivo foi estudar a associação entre rigidez do AE e recorrência de FA após a primeira ACRF. Para a análise qualitativa, incluimos estudos com as seguintes características: 1) O estudo avaliou recorrência de FA após a primeira ACRF em humanos; 2) Estudos observacionais retrospectivos ou prospectivos; 3) O período médio de acompanhamento foi superior a seis meses; 4) O estudo incluiu mais de 20 indivíduos.

Para a análise quantitativa, incluimos estudos que preencheram os critérios mencionados acima e relataram razão de risco (*hazard ratio* - HR) e intervalos de confiança (IC) de 95% da rigidez do AE como preditores de recorrência de FA.

Avaliação da qualidade

O risco de viés nos estudos foi avaliado utilizando o instrumento de avaliação de qualidade para estudos de caso (*Quality Assessment Tool for Case Series Studies*) do Instituto Nacional do Coração, Pulmão e Sangue (*National Heart, Lung and Blood Institute*).⁷ A avaliação foi realizada independentemente por dois avaliadores (ETOC e LMSB), e em caso de discordância, a decisão foi tomada por consenso entre os pesquisadores. As seguintes características foram avaliadas: 1) A pergunta ou objetivo do estudo estava claramente apresentado no estudo?; 2) A população do estudo estava descrita de maneira clara e completa?; 3) Os casos eram consecutivos?; 4) Os indivíduos eram comparáveis?; 5) A intervenção estava claramente descrita?; 6) Os desfechos estavam claramente definidos, eram válidos, confiáveis e usados de maneira consistente em todos os participantes do estudo?; 7) O tempo de acompanhamento foi adequado?; 8) Os métodos estatísticos estavam bem descritos?; 9) Os resultados estavam bem descritos?

Depois que essas características foram avaliadas, os autores atribuíram aos estudos uma classificação de qualidade (boa, suficiente ou baixa). Estudos foram avaliados como de 'baixa' qualidade se preenchessem menos de três critérios, 'suficiente' se atingisse de três a cinco critérios, e de 'boa' qualidade se preenchessem mais que cinco critérios. Todos os quatro artigos selecionados atingiram quase todos os critérios e receberam uma boa classificação de qualidade pelos dois avaliadores. A avaliação de qualidade dos quatro estudos está descrita na Tabela 1.

Extração dos dados

A extração dos dados foi realizada por dois pesquisadores (ETOC e OMPS), utilizando-se um formulário padrão, e verificada por um terceiro pesquisador (ETM). Os dados extraídos incluíram: 1) O sobrenome do primeiro autor; 2) Características dos estudos incluídos: número de pacientes, região do estudo, delineamento do estudo, estratégia de ablação, método usado na medida da rigidez do AE, método de detecção da FA, período de acompanhamento, período de tempo sem FA após o tratamento (*blanking period*) e principais achados; 4) Desfechos: HR e IC de 95% da rigidez do AE como preditores de recorrência da FA na análise multivariada.

Tabela 1 – Características dos estudos incluídos

Estudo, ano	Região	Delimitação do estudo	Número de pacientes	Estratégia de ablação	Medida da rigidez do AE	Método de detecção da FA	Acompanhamento, meses	Período sem recorrência após ablação	Achados	Qualidade
Machino Ohtsuka et al., 2011	Ásia	Unicêntrico, prospectivo, série de caso	155	PVI	Razão da diferença entre pico de pressão da onda V no AE e nadir da pressão da onda x no AE do S-LAs [(PAE-v – PAE-x) / global S-LAs]	ECG 12-derivações, sintoma relacionado à arritmia, monitoramento Holter 24 horas e monitoramento ECG portátil	Acompanhamento médio de 33,8 ± 12,2 meses (14 a 54 meses)	3	Índice de rigidez do AE foi um preditor independente de recorrência de fibrilação atrial (HR: 2,88; IC95%: 1,75 a 4,73; p < 0,001)	Bom
Park et al., 2015*	Ásia	Unicêntrico, prospectivo, série de caso	334	PVI	Medida direta da pressão do pulso da AE (diferença entre pico da PAE e nadir da PAE) e assumindo uma mudança mínima no volume do AE com base em estudos fisiológicos prévios	ECG e monitoramento por Holter 24 ou 48 horas	Período médio de acompanhamento de 16,7 ± 11,8 meses (3 a 47 meses)	NR	Baixa complacência do AE associou-se de maneira independente com risco duas vezes maior de recorrência de FA (HR: 2,202; IC95%: 1,077 - 4,503; P = 0,031)	Bom
Kawasaki et al., 2016	Japão	Unicêntrico, prospectivo, série de caso	109	IVP	Rigidez do AE foi obtida usando PEAP estimada como PEAP estimada/strain do AE obtido por STE	ECG e Holter	Mínimo 12 meses	1	Índice de rigidez do AE não foi um preditor de recorrência de FA (OR: 0,37; IC95%: 0,041 a 3,462, p = 0,39)	Bom
Khurram et al., 2016†	América do Norte	Unicêntrico, prospectivo, série de caso	160	IVP	Razão da mudança na PAE /mudança no volume do AE durante enchimento do AE	Holter 24-hora ou monitoramento de evento por 30 dias	Acompanhamento médio de 10,4 ± 7,6 meses	3	Índice de rigidez do AE foi um preditor do desfecho da FA após ablação (HR: 8,22; IC95%: 3,54 a 19,11; p < 0,001)	Bom

AE: átrio esquerdo; PAE: pressão no átrio esquerdo; IVP: isolamento da veia pulmonar; NR: não relatado; ECG: eletrocardiograma; S-LAs (PAE-v – PAE-x) / global S-LAs: valores médios para pico de strain durante sistole ventricular (S-LAs) obtidos de visualizações de duas câmaras e de quatro câmaras e de quatro câmaras; PAE: pressão de enclavamento da artéria pulmonar; STE: ecocardiografia speckle-tracking. *A análise incluiu somente populações de pacientes com coração de estrutura normal. †Somente os 160 pacientes incluídos na análise de desfecho estão representados nesta tabela.

Análise estatística

A associação entre recorrência de FA e rigidez do AE após a ACRF foi medida pelo HR e IC 95%. Foram usados HRs ajustados, uma vez que todos os estudos incluídos na análise quantitativa empregaram análise multivariada pelo modelo de riscos proporcionais de Cox para ajuste quanto a potenciais fatores de confusão. Log do HR foi obtido calculando-se seus logaritmos naturais. Em seguida, os erros padrões da escala logarítmica e IC 95% correspondentes foram calculados. O método do inverso da variância foi usado para ponderar os estudos na análise estatística global. Valores de $p < 0,05$ foram considerados como estatisticamente significativos. A heterogeneidade entre os estudos foi avaliada pelo teste Q de Cochran e estatística I^2 , e em seguida por valores de I^2 . I^2 menores que 30% foram definidos como baixa heterogeneidade; menor que 60% como heterogeneidade moderada; e mais que 60% como alta heterogeneidade.⁸ O modelo de efeitos aleatórios foi escolhido devido aos diferentes métodos de medida da rigidez do AE usados nos estudos, o que poderia ser causa de heterogeneidade. Análise de sensibilidade foi realizada excluindo-se alguns estudos e avaliando-se a consistência do efeito total estimado. Não foi realizada meta-regressão devido ao pequeno número de estudos incluídos. Os resultados estão apresentados em um gráfico em floresta (*forest plot*) com IC 95%. A presença de viés de publicação foi verificada por um gráfico de funil, apesar de que somente 3 estudos foram incluídos, o que dificulta a interpretação. Todas as análises foram realizadas utilizando o programa Review Manager 5.3.

Resultados

Seleção dos estudos

Inicialmente, 62 estudos foram identificados nas bases de dados PubMed e no registro central de ensaios controlados da Cochrane (*Central Register of Controlled Trials*). Na análise dos estudos em duplicata, foram identificados dois estudos, os quais foram excluídos. Após uma leitura cuidadosa dos títulos e resumos, 57 dos 62 estudos foram excluídos por não estarem relacionados à revisão. Cinco estudos foram analisados na íntegra, e quatro deles incluídos na análise qualitativa. No estudo excluído, de Marino et al.,⁹ somente 20 pacientes foram analisados e o período médio de acompanhamento foi inferior a 6 meses. Para a análise quantitativa, um artigo completo foi excluído por não haver utilizado o HR e IC 95% da rigidez do AE como preditores de recorrência de FA.¹⁰ Por fim, quatro estudos foram incluídos na análise qualitativa e três na análise quantitativa. O fluxograma da seleção dos estudos está apresentado na Figura 1.

Características dos estudos incluídos

Quatro estudos foram incluídos nesta revisão,¹⁰⁻¹³ todos estudos de série de casos, unicêntricos, prospectivos (Tabela 1). O estudo de Machino-Ohtsuka et al.¹¹ incluiu 155 pacientes, e no estudo de Khurram et al.,¹³ 160 pacientes do estudo foram incluídos na análise dos desfechos e, portanto, incluídos na presente revisão. No estudo de Park et al.,¹² 1038 pacientes foram analisados, porém somente 334 pacientes apresentavam

o coração com estrutura normal, e foram incluídos nas análises. Apesar de Kawasaki et al.,¹⁰ terem avaliado 137 indivíduos, somente 109 foram submetidos à primeira ablação, e foram incluídos nesta revisão. Ao todo, 758 pacientes foram incluídos em nossa análise qualitativa, respectivamente. O período médio de acompanhamento variou entre 10,4 a 33,8 meses. Os estudos utilizaram diferentes métodos para medir a rigidez do AE, representados na Tabela 1. Todos os estudos realizaram isolamento da veia pulmonar como estratégia de ablação, e exame de Holter para o diagnóstico de FA. Ainda, em três¹⁰⁻¹² dos quatro estudos utilizou-se eletrocardiograma (ECG) para o diagnóstico. Khurram et al.,¹³ não realizaram um ECG, apesar de terem realizado um monitoramento de 30 dias quanto à ocorrência de eventos. O tempo sem recorrência de FA (*blanking period*) após a ACRF foi de três meses em dois estudos,^{11,13} um mês em um estudo,¹⁰ e não foi mencionado no estudo de Park et al.,¹² As características de todos os estudos incluídos estão resumidas na Tabela 1.

Rigidez do AE como preditor de recorrência da FA

Dois^{11,13} dos quatro estudos encontraram que a rigidez do AE foi o preditor mais importante de recorrência de FA pós-ablação em uma análise multivariada, entre outros fatores, tais como volume do AE e FA persistente.

Khurram et al.,¹³ observaram que o índice de rigidez do AE foi um preditor independente do desfecho da ablação da FA (HR: 8,22; IC95% 3,54 – 19,11; $p < 0,001$). Além disso, 25% dos pacientes (40 de 160) apresentaram recorrência de FA durante o período de acompanhamento de $10,4 \pm 7,6$ meses. Pacientes com recorrência de FA apresentaram maior índice de rigidez do AE em comparação aos sem recorrência. Esses achados também foram confirmados pelo estudo de Machino-Ohtsuka et al.,¹¹ que também mostrou que os pacientes com recorrência (29%; 45 de 155) apresentaram maior rigidez do AE em comparação àqueles que não apresentaram recorrência durante um período de acompanhamento de $33,8 \pm 12,2$ meses. Ainda, o estudo também mostrou que um índice de rigidez do AE maior foi um preditor independente de recorrência de FA (HR 288; IC95% 1,75 a 4,73, $p < 0,001$).

Park et al.,¹² mostraram que, em um período médio de acompanhamento de $16,7 \pm 11,8$ meses, uma baixa complacência do AE associou-se com risco duas vezes maior de recorrência de FA. Além disso, na análise multivariada, ajustada quanto a vários fatores, a rigidez do AE foi o segundo preditor mais importante de recorrência de FA após a ACRF (HR), ficando atrás somente de FA persistente.

Kawasaki et al.,¹⁰ mostraram que, em pacientes submetidos à primeira ou à segunda ablação, o grupo de pacientes que apresentou recorrência de FA apresentou maior rigidez do AE que o grupo de pacientes em que a ablação foi realizada com sucesso. No entanto, na análise multivariada, ao analisar pacientes submetidos à primeira ACRF, o índice de rigidez do AF não foi um preditor significativo de recorrência de FA (OR).

Metanálise

Esta metanálise mostrou que a rigidez do AE associa-se com maior recorrência de FA após ACRF (HR = 3,55,

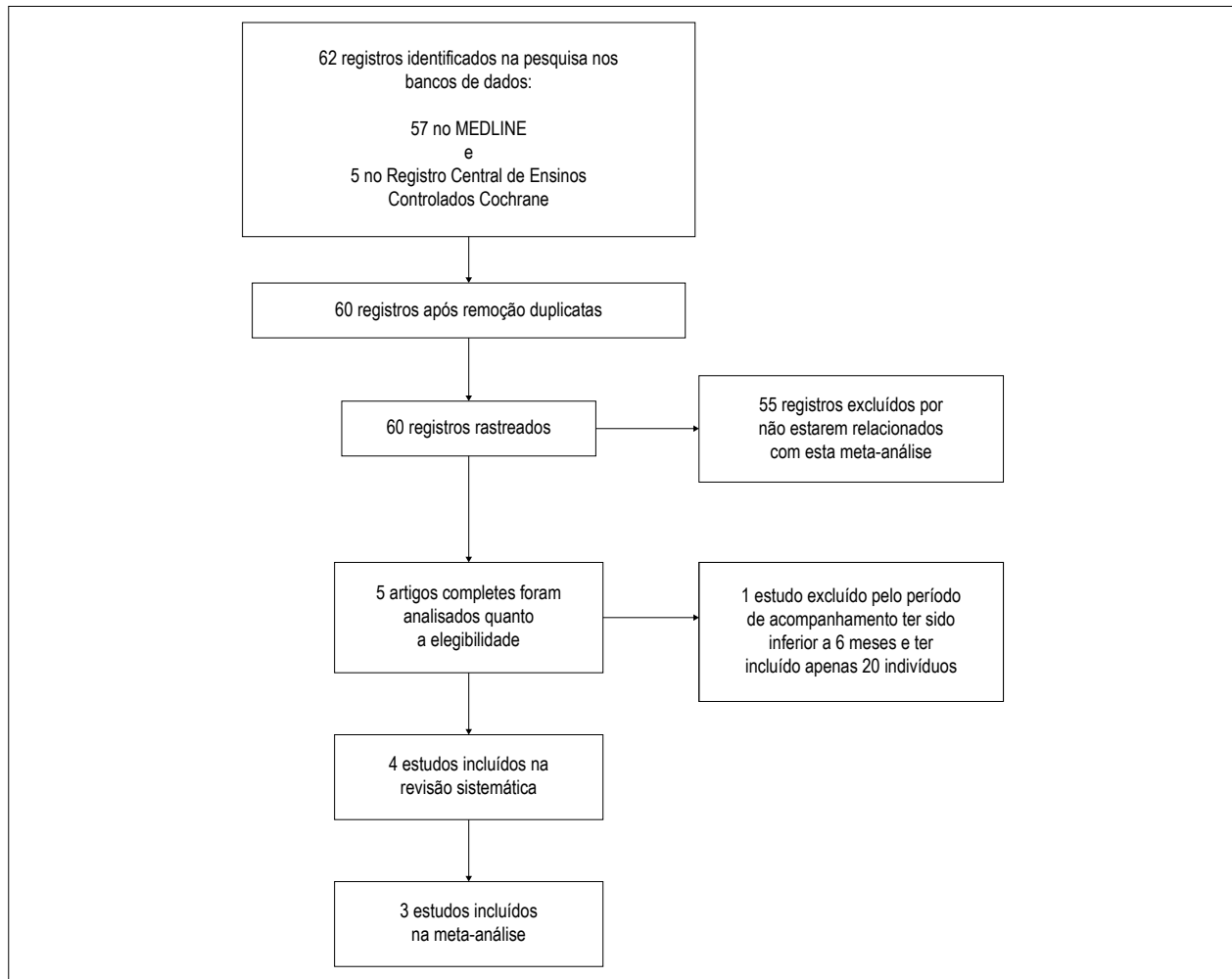


Figura 1 – Fluxograma da seleção do estudo.

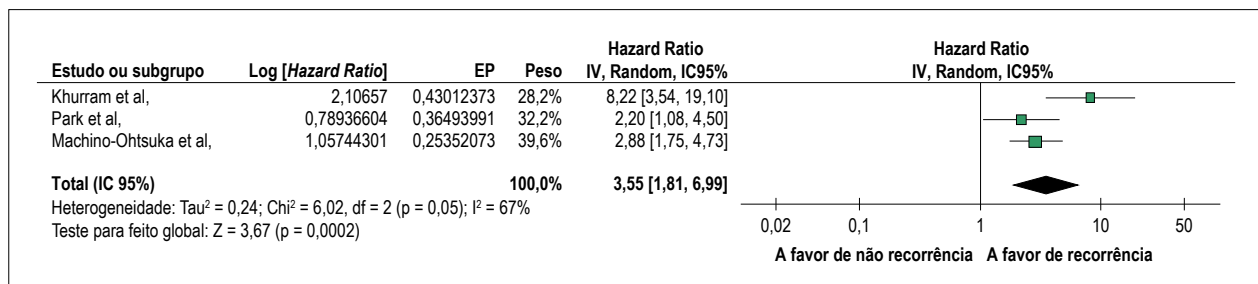


Figura 2 – Gráfico de floresta mostrando a rigidez do átrio esquerdo como preditor de recorrência de fibrilação atrial após procedimento de ablação por cateter de radiofrequência.

IC95% 1,75–4,73, p = 0,0002), como mostrado na Figura 2. O teste de heterogeneidade mostrou diferenças significativas entre os estudos (p = 0,05, I² = 67%). A análise de sensibilidade, realizada para se identificar a origem da heterogeneidade, mostrou que, excluindo-se o estudo de Khurram et al.,¹³ que utilizaram ressonância magnética cardíaca para medir a rigidez do AE, não se

observou heterogeneidade entre os estudos (p = 0,55, I² = 0%). Contudo, o resultado geral, em relação ao HR e IC95%, permaneceu o mesmo (HR = 2,64, IC95% 1,75–3,97, p < 0,00001). Um gráfico de funil (Figura 3) foi usado para verificar a existência de viés de publicação. Não foi observada assimetria evidente, sugerindo então, que não houve viés de publicação.

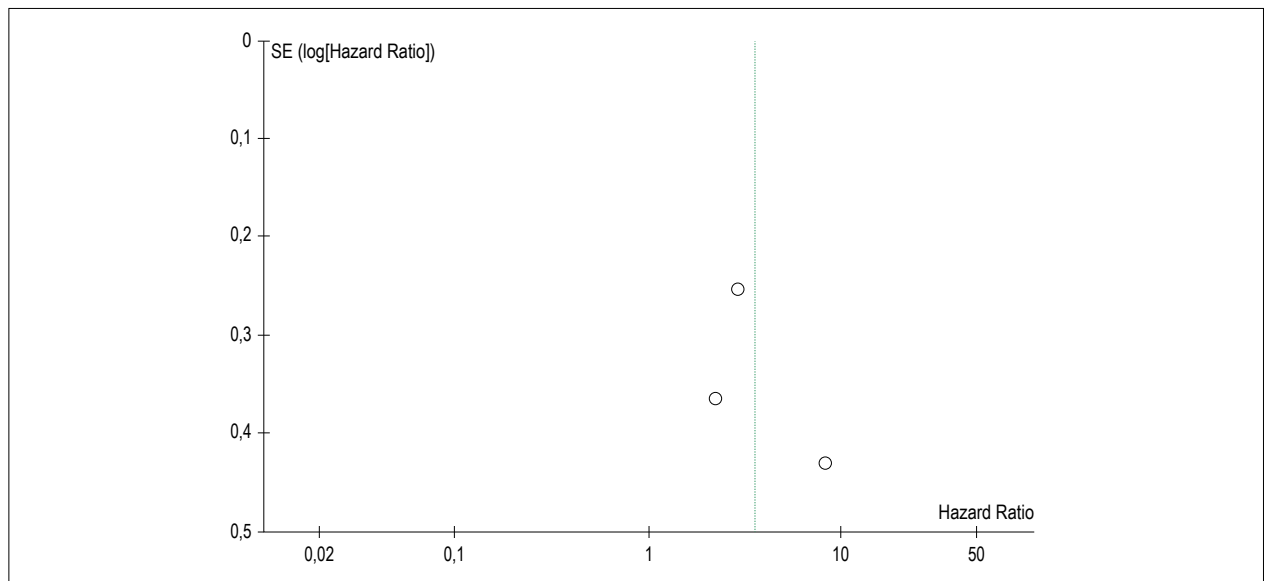


Figura 3 – Gráfico de funil apresentando viés de publicação bias.

Discussão

Conforme mencionado anteriormente, a ablação por cateter tem sido cada vez mais considerada como tratamento de primeira linha e, portanto, a importância de fatores de rastreamento também tem aumentado. Esta revisão sistemática mostrou que, em dois dos quatro estudos incluídos, a rigidez do AE foi o preditor mais importante de recorrência de FA pós-ablação em uma análise multivariada, entre outros fatores, tais como volume do AE e FA persistente. Além disso, a metanálise, incluindo três estudos, mostrou que a rigidez do AE foi um forte preditor de recorrência de FA após ACRF (HR = 3,55; IC95% 1,75–4,73, $p = 0,0002$). Assim, o uso rotineiro da rigidez do AE no pré-operatório pode ser útil para um acompanhamento de perto de pacientes com risco elevado de desenvolverem SAER e recorrência de FA.

FA e rigidez do AE

Estudos prévios mostraram, apesar de algumas limitações, que pacientes com FA paroxística apresentam rigidez do AE aumentada.^{14,15} Além disso, o remodelamento estrutural causado pela FA leva à fibrose do AE,¹⁶ o que pode ser um mecanismo no processo de rigidez do AE. Portanto, um aumento na rigidez do AE poderia ser um mecanismo importante da gênese e propagação da FA ou consequência de seus episódios.

Ablação extensiva por cateter

Estudos prévios mostraram que a ablação circunferencial completa da veia pulmonar promovida pela ACRF associou-se com menor recorrência de FA.^{17,18} Ainda, quanto mais a cicatrização sobrepõe-se à fibrose, diminuindo a quantidade de tecido fibrótico sem ablação, melhor a taxa de sobrevivência livre de episódios de arritmia.¹⁹ Assim, uma ablação extensa parece ser a melhor escolha para reduzir a recorrência de FA. No entanto, em um estudo prévio, a presença de cicatrizes

no AE esteve associada com o desenvolvimento da SAER⁵ e, conseqüentemente, a piores desfechos clínicos após a ACRF.

Rigidez do AE como fator de rastreamento para ablação por cateter

Em 1988, Pilote et al.,²⁰ descreveram uma condição em pacientes submetidos à cirurgia da valva mitral por cicatrização do AE, caracterizada por perda da complacência do AE, hipertensão pulmonar, disfunção do AE, e dispnéia de causa recente, a chamada SAER.⁵ Em seguida, essa síndrome foi relatada por Gibson et al.,³ em pacientes submetidos à ACRF, com ocorrência relativamente rara (1,4%). Pacientes com baixa complacência do AE antes da ablação podem ser mais susceptíveis a desenvolverem a SAER, uma vez que a ACRF está relacionada ao aumento da rigidez do AE,²¹ provavelmente devido à formação de múltiplas cicatrizes na parede do AE induzidas pelo procedimento.²² Assim, pacientes com baixa complacência do AE poderiam beneficiar-se de uma medida da rigidez do AE por meio de uma avaliação não invasiva antes da ablação do AE, como parte do procedimento de rastreamento pré-operatório, ou mesmo avaliação de rotina. Isso contribuiria na prevenção de recorrência da FA e do desenvolvimento da SAER, e na promoção de um acompanhamento mais próximo desses pacientes.

Marino et al.,⁹ apesar das limitações do estudo, observaram uma relação linear entre o *strain* longitudinal do ventrículo esquerdo, e mediram a rigidez do AE (calculada durante o enchimento atrial, definida como a razão Δ pressão do AE/ Δ volume do AE). Uma vez que existe uma associação entre a deformação longitudinal do AE e o movimento do anel mitral e ventrículo adjacente, o *strain* longitudinal do ventrículo direito poderia ser usado para estimar a rigidez do AE.⁹ Com esse método de medida não invasivo, utilizando um simples ECG, a rigidez do AE poderia ser um novo fator potencial de rastreamento na avaliação de rotina no pré-operatório.

Estudos futuros

A presente revisão mostra a necessidade de estudos futuros para melhor compreender a relação entre rigidez do AE e FA. Primeiramente, um aumento no número de estudos e na amostra total poderia aumentar a confiabilidade dos resultados. Ainda, um desenvolvimento de um índice não invasivo padronizado de rigidez do AE contribuiria para o rastreamento de pacientes que não se beneficiariam de ablação. Finalmente, mais estudos são necessários para investigar se a rigidez do AE é um fator de risco real que poderia levar ao desenvolvimento e à propagação da FA, ou se é uma consequência da FA.

Limitações

Esta revisão apresenta algumas limitações. Primeiro, na análise quantitativa, apenas três estudos observacionais foram incluídos. Ainda, o teste I^2 mostrou alta heterogeneidade ($p = 0,05$; $I^2 = 67\%$), apesar de o desfecho global ter permanecido o mesmo após a exclusão do estudo de Khurram et al.¹³ (causa da heterogeneidade). Essa heterogeneidade pode ser relevante por vários fatores. Primeiro, o estudo de Khurram et al.,¹³ foi conduzido na América do Norte, enquanto que os outros dois estudos na Ásia. Segundo, apesar de todos os métodos usados para a medida da rigidez do AE terem sido diferentes entre os estudos, o estudo de Khurram et al.,¹³ foi o mais variado em termos de método, uma vez que utilizaram ressonância magnética cardíaca, e não terem usado ECG no diagnóstico de FA. Além disso, esse estudo¹³ teve o menor tempo médio de acompanhamento entre todos os estudos. Finalmente, apesar de termos usado HRs ajustados, obtidos da análise multivariada, para reduzir o efeito das variáveis de confusão, eles não conseguem excluir tal efeito totalmente.

Referências

1. Wilber DJ, Pappone C, Neuzil P, De Paola A, Marchlinski F, Natale A, et al. Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;303(4):333-40.
2. Carrizo AG, Morillo CA. Catheter ablation as first-line therapy for atrial fibrillation: ready for prime-time? *Curr Cardiol Rep*. 2016;18(8):71.
3. Gibson DN, Di Biase L, Mohanti P, Patel JD, Bai R, Sanchez J, et al. Stiff left atrial syndrome after catheter ablation for atrial fibrillation: clinical characterization, prevalence, and predictors. *Heart Rhythm*. 2011;8(9):1364-71.
4. Park J, Joung B, Uhm JS, Young Shim C, Hwang C, Hyoung Lee M, et al. High left atrial pressures are associated with advanced electroanatomical remodeling of left atrium and independent predictors for clinical recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation. *Heart Rhythm*. 2014;11(6):953-60.
5. Suga H. Importance of atrial compliance in cardiac performance. *Circ Res*. 1974;35(1):39-43.
6. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal

Conclusões

A presente revisão mostra que a rigidez do AE é um forte preditor de recorrência de FA após a ACRF (HR = 3,55; IC95% 1,75–4,73; $p = 0,0002$). Assim, uma medida padrão não invasiva da rigidez do AR poderia ser usada de rotina antes da ablação da FA, rastreando pacientes com maiores chances de recorrência de FA e desenvolvimento de SAER.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, obtenção de dados, análise e interpretação dos dados, redação do manuscrito e revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Correia ETO, Barbeta LMS, Silva OMP, Mesquita ET; análise estatística: Correia ETO, Barbeta LMS.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA*. 2000;283(15):2008-12.

7. National Heart, Lung, and Blood Institute. NIH. Study Quality Assessment Tools [Internet]. Bethesda: NIH; 2018 [citado 4 Jan 2018]. Disponível em: <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/study-quality-assessment-tools>.
8. Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med*. 2002;21(11):1539-58.
9. Marino PN, Degiovanni A, Baduena L, Occhetta E, Dell'Era G, Erdei T, et al. Non-invasively estimated left atrial stiffness is associated with short-term recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion. *J Cardiol*. 2017;69(5):731-8.
10. Kawasaki M, Tanaka R, Miyake T, Matsuoka R, Kaneda M, Minatoguchi S, et al. Estimated pulmonary capillary wedge pressure assessed by speckle tracking echocardiography predicts successful ablation in paroxysmal atrial fibrillation. *Cardiovasc Ultrasound*. 2016 Jan 27;14:6.
11. Machino-Ohtsuka T, Seo Y, Tada H, Ishizu T, Machino T, Yamasaki H, et al. Left atrial stiffness relates to left ventricular diastolic dysfunction and recurrence after pulmonary vein isolation for atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2011;22(9):999-1006.

12. Park, Junbeom, Pil-sung Yang, Tae-Hoon Kim, Jae-Sun Uhm, Joung-Youn Kim, Boyoung Joung, Moon-Hyoung Lee, Chun Hwang, and Hui-Nam Pak. Low left atrial compliance contributes to the clinical recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation in patients with structurally and functionally normal heart. *PLoS One*. 2015;10(12):e0143853.
13. Khurram, Irfan M., Farhan Maqbool, Ronald D. Berger, Joseph E. Marine, David D. Spragg, Hiroshi Ashikaga, Vadim Zipunnikov, et al. Association between left atrial stiffness index and atrial fibrillation recurrence in patients undergoing left atrial ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2016;9(3):pii:e003163.
14. Yoon YE, Kim HJ, Kim SA, Kim SH, Park JH, Park KH, et al. Left atrial mechanical function and stiffness in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Ultrasound*. 2012;20(3):140-5.
15. Ágoston G, Szilágyi J, Bencsik G, Tutuianu C, Klausz G, Sággy L, et al. Impaired adaptation to left atrial pressure increase in patients with atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol*. 2015;44(2):113-8.
16. Andrade J, Khairy P, Dobrev D, Nattel S. The clinical profile and pathophysiology of atrial fibrillation: relationships among clinical features, epidemiology, and mechanisms. *Circ Res*. 2014;114(9):1453-68.
17. Badger TJ, Daccarett M, Akoum NW, Adjei-Poku YA, Burgon NS, Haslam TS, et al. Evaluation of left atrial lesions after initial and repeat atrial fibrillation ablation: lessons learned from delayed-enhancement MRI in repeat ablation procedures. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2010;3(3):249-59.
18. Peters DC, Wylie JV, Hauser TH, Nezafat R, Han Y, Woo JJ, et al. Recurrence of atrial fibrillation correlates with the extent of post-procedural late gadolinium enhancement: a pilot study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009;2(3):308-16.
19. Akoum N, Wilber D, Hindricks G, Jais P, Cates J, Marchlinski F, et al. MRI assessment of ablation-induced scarring in atrial fibrillation: analysis from the DECAAF study. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2015;26(5):473-80.
20. Pilote L., Hüttner I, Marpole D, Sniderman A. Stiff left atrial syndrome. *Can J Cardiol*. 1988;4(6):255-7.
21. Phung TN, Moyer CB, Norton PT, Ferguson JD, Holmes JW. Effect of ablation pattern on mechanical function in the atrium. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2017;40(6):648-54.
22. Takahashi Y, O'Neill MD, Hocini M, Reant P, Jonsson A, Jais P, et al. Effects of stepwise ablation of chronic atrial fibrillation on atrial electrical and mechanical properties. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(12):1306-14.



Rigidez Atrial Esquerda, Marcador de Cardiomiopatia Atrial e Fibrilação Atrial – Associações e Preditores de Sucesso do Procedimento após Ablação por Cateter

Left Atrial Stiffness, a Marker of Atrial Cardiomyopathy, and Atrial Fibrillation – Relationships and Predictors for Procedure Success after Catheter Ablation

Tan Chen Wu¹

Instituto do Coração - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Rigidez do Átrio Esquerdo: Preditor de Recorrência de Fibrilação Atrial após Ablação por Cateter de Radiofrequência – Revisão Sistemática e Metanálise

Nos últimos anos, a ablação por cateter (AC) da fibrilação atrial (FA) se estabeleceu como uma estratégia bem reconhecida no tratamento de pacientes com FA, sendo uma opção importante para o controle do ritmo. Embora a AC seja mais eficaz que a terapia farmacológica com antiarrítmicos, as recidivas de FA são comuns no seguimento.¹

A recidiva tardia, durante os primeiros 9 meses após o período de “blinking”, ocorre em 25% a 40% dos casos e está predominantemente relacionada à recuperação da condução elétrica entre as veias pulmonares (VPs) e o átrio esquerdo (AE), independentemente do tipo de FA. A incidência de recidiva muito tardia (após mais de 12 meses pós-ablação) tem se mostrado maior do que esperado anteriormente, com uma taxa de recidiva anual estimada em 7,6%.² Bunch e colaboradores,³ relataram taxas de recidiva de FA variando de 52% (\leq 50 anos + FA paroxística) a 75% ($>$ 80 anos + FA paroxística).³ Em uma série composta por 509 pacientes consecutivos submetidos à ablação paroxística de FA relatados por Teunissen e colaboradores, a taxa de sucesso livre de antiarrítmicos foi de 41,3% após o primeiro procedimento.⁴ O mecanismo predominante de recidiva muito tardia inclui, além da reconexão de VP, a formação de focos deflagradores extra VP e a evolução e a maturação do substrato, sendo que os preditores parecem ser a forma não-paroxística da FA de base, doença cardíaca orgânica, idade avançada e obesidade.

A FA está frequentemente associada ao remodelamento atrial e causa fibrose/cicatrização e dilatação do AE. A progressão do substrato é uma resposta multifatorial e tempo-dependente dos miócitos cardíacos aos “estressores” variados, incluindo estressores elétricos, mecânicos e metabólicos. Alguns componentes das alterações do AE são reversíveis (adaptativos), enquanto outros são permanentes

(mal adaptativos). A maioria dos fatores de risco afeta a FA causando remodelação estrutural. A progressão do dano atrial ocorre principalmente em consequência à cardiopatia subjacente. Estudos recentes sugerem que a recidiva da FA pode ser evitada por meio do manejo eficaz de fatores de risco, como apneia do sono, obesidade, hipertensão arterial, hiperglicemia e dislipidemia, presumivelmente pela redução de danos adicionais e/ou reversão de alterações existentes. Por outro lado, a própria FA pode causar progressão do substrato. Além do remodelamento dos canais iônicos que acelera a repolarização e altera as propriedades de condução, a rápida ativação dos cardiomiócitos atriais causa alterações pro-fibróticas na função dos fibroblastos e promove fibrose atrial.

O aumento da cicatriz no AE está associado ao aumento da rigidez atrial esquerda, o que reflete uma deterioração da função de reservatório. Portanto, a rigidez do AE pode estar associada a alterações histológicas do AE e predizer a manutenção do ritmo sinusal após o tratamento em pacientes com FA.⁵ A intervenção no tempo oportuno em pacientes com essas alterações pode interromper e talvez reverter o remodelamento do AE, com a consequente redução do tamanho do AE e melhora da função.

A formação de tecido cicatricial após AC também pode prejudicar as propriedades diastólicas do AE, principalmente após múltiplos procedimentos de ablação, piorando a função diastólica ou a complacência do AE. A síndrome do AE rígido tem sido reconhecida como hipertensão pulmonar e dispneia que se desenvolvem após a AC, uma possível complicação do procedimento com baixa prevalência.^{6,7}

Assim, a avaliação do AE como biomarcador cardiovascular, principalmente na FA, tem ganhado importância.^{8,9} O remodelamento do AE é avaliada na prática clínica por meio de diversas modalidades de imagem não invasivas, mas ainda não foi incorporada à tomada de decisão clínica. Nesta edição, Correia et al.,¹⁰ investigaram, por meio de uma revisão sistemática e metanálise, se a rigidez do AE poderia ser um preditor de recorrência de FA após a AC e discutir seu uso clínico.¹⁰ Apenas 4 estudos observacionais prospectivos foram incluídos na revisão sistemática e 3 deles na metanálise, com diferentes métodos, sendo que quase todos usaram a pressão do AE medida invasivamente durante a AC para estimar a rigidez do AE. Os autores concluíram que a rigidez do AE foi forte preditor independente de recorrência de FA após AC (HR = 3,55, IC 95%, 1,75-4,73, $p = 0,0002$), tendo concluído que a avaliação não invasiva da rigidez do AE antes

Palavras-chave

Fibrilação Atrial; Ablação por Cateter; Função do Átrio Esquerdo; Remodelamento Atrial; Recorrência; Resultado do Tratamento.

Correspondência: Tan Chen Wu •

Unidade de Arritmia do Instituto do Coração da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - Av. Dr. Eneas Carvalho de Aguiar, 44. CEP 05403-000, São Paulo, SP – Brasil
E-mail: tanchen.cardio@gmail.com

DOI: 10.5935/abc.20190087

da AC pode ser usada como um possível fator de rastreamento para selecionar ou acompanhar de perto os pacientes com maiores riscos de recorrência de FA e desenvolvimento da síndrome do AE rígido. O pequeno número de estudos, com heterogeneidade e curto período médio de seguimento em três estudos, foram as limitações nesta metanálise.

Esses achados aumentam nosso conhecimento ao esclarecer a associação entre o remodelamento atrial e os desfechos após a ablação de FA. A recomendação atual das diretrizes é realizar a AC como tratamento de segunda linha após falha ou intolerância a pelo menos um medicamento antiarrítmico. Como tratamento de primeira linha, as indicações são mais

fracas e limitadas apenas aos pacientes com FA paroxística. Essas recomendações geralmente levam aos médicos a indicarem a ablação após um longo período de tratamento clínico da FA. O desenvolvimento de ferramentas e métodos para determinar marcadores de cardiomiopatia atrial pode evitar a perda do momento ideal para a AC, com o processo diagnóstico e o tratamento individualizado orientado pelo substrato. Certamente, mais estudos serão necessários para fundamentar a identificação por exames complementares não invasivos de pacientes para os quais a AC deve ser considerada precocemente antes do estabelecimento do remodelamento funcional significativo do AE com fibrose associada.

Referências

1. Ha AC, Wijeysondera HC, Birnie DH, Verma A. Real-world outcomes, complications, and cost of catheter-based ablation for atrial fibrillation: an update. *Curr Opin Cardiol.* 2017;32(1):47-52.
2. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, Kim YH, Saad EB, Aguinaga, et al. 2017 HRS/EHRA/ECA S/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Europace.* 2018;20(1):e1–e160.
3. Bunch TJ, May HT, Bair TL, Jacobs V, Crandall BG, Cutler M, et al. The impact of age on 5-year outcomes after atrial fibrillation catheter ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2016 Feb;27:141-6.
4. Teunissen C, Kassenberg W, van der Heijden JF, Hassink RJ, Vincent JHM, Nidces PA. Five-year efficacy of pulmonary vein antrum isolation as a primary ablation strategy for atrial fibrillation: a single-centre cohort study. *Europace.* 2016;18(9):1335-42.
5. Thomas L, Abhayaratna WP. Left atrial reverse remodeling, mechanisms, evaluation, and clinical significance. *JACC Cardiovascular Imaging.* 2017;10(1):65-77.
6. Leite-Moreira AF, Oliveira SM, Marino P. Left atrial stiffness and its implications for cardiac function. *Future Cardiol.* 2007; 3(2):175–183
7. Gibson DN, Di Biase L, Mohanti P, Patel JD, Bai R, Sanchez J, et al. Stiff left atrial syndrome after catheter ablation for atrial fibrillation: clinical characterization, prevalence, and predictors. *Heart Rhythm.* 2011;8(9):1364-71
8. Njoku A, Kannabhiran M, Arora R, Reddy P, Gopinathannair R, Lakkireddy D, et al. Left atrial volume predicts atrial fibrillation recurrence after radiofrequency ablation: a meta-analysis. *Europace.* 2018;20(1):33–42.
9. Ma XX, Boldt LH, Zhang YL, Zhu MR, Hu B, Parwani A, et al. Clinical relevance of left atrial strain to predict recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation: a meta-analysis. *Echocardiography.* 2016;33(5):724–33.
10. Correia ETO, Barbeta LMS, Silva OMP, Mesquita ET. Left atrial stiffness: a predictor of atrial fibrillation recurrence after radiofrequency catheter ablation - a systematic review and meta-analysis. *Arq Bras Cardiol.* 2019; 112(5):501-508



Uso de *Stent* vs. Cirurgia de Revascularização Miocárdica em Multiarteriais e Doença de Tronco de Coronária Esquerda: Uma Metanálise de Estudos Randomizados com Avaliação de Subgrupos

Stent versus Coronary Artery Bypass Surgery in Multi-Vessel and Left Main Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis of Randomized Trials with Subgroups Evaluation

Pedro José Negreiros de Andrade,^{1,2} João Luiz de Alencar Araripe Falcão,^{1,2} Breno de Alencar Araripe Falcão,^{1,2} Hermano Alexandre Lima Rocha^{1,2}

Hospital Dr. Carlos Alberto Studart Gomes de Messejana,¹ Fortaleza, CE – Brasil
Universidade Federal do Ceará,² Fortaleza, CE – Brasil

Resumo

Fundamento: A comparação entre a intervenção coronária percutânea (ICP) utilizando *stents* e cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM) permanece controversa.

Objetivo: Realizar uma revisão sistemática com metanálise da ICP utilizando *stents* vs. CRM em estudos clínicos randomizados.

Métodos: Foram pesquisadas bases de dados eletrônicas para identificar estudos randomizados comparando a ICP com *stents* vs. CRM em multiarteriais e lesão de tronco de coronária esquerda desprotegida (LTCED). Foram encontrados quinze estudos, e seus resultados foram agrupados. As diferenças entre os estudos foram consideradas significativas com valor de $p < 0,05$.

Resultados: Nos dados agrupados ($n = 12.781$), a mortalidade em 30 dias e o acidente vascular cerebral (AVC) tiveram menor incidência com a ICP (1% versus 1,7%, $p = 0,01$; 0,6% versus 1,7%, $p < 0,0001$); não houve diferença na mortalidade em um e dois anos (3,3% versus 3,7%, $p = 0,25$; 6,3% versus 6,0%, $p = 0,5$). A mortalidade em longo prazo favoreceu a CRM (10,6% versus 9,4%, $p = 0,04$), particularmente nos estudos realizados na era do *stent* farmacológico (SF) (10,1% versus 8,5%, $p = 0,01$). Nos diabéticos ($n = 3.274$), a mortalidade em longo prazo favoreceu a CRM (13,7% versus 10,3%; $p < 0,0001$). Em seis estudos de LTCED ($n = 4.700$) não houve diferença na mortalidade em 30 dias (0,6% versus 1,1%, $p = 0,15$), mortalidade em um ano (3% versus 3,7%, $p = 0,18$) e mortalidade em longo prazo (8,1% versus 8,1%) entre ICP e CRM; a incidência de AVC foi menor com a ICP (0,3% versus 1,5%; $p < 0,001$). Diabetes e um escore SYNTAX elevado foram os subgrupos que influenciaram de maneira mais adversa os resultados da ICP.

Conclusão: Comparada à CRM, a ICP com *stent* apresentou menor mortalidade em 30 dias, maior mortalidade tardia e menor incidência de AVC. Diabetes e escore SYNTAX elevado foram os subgrupos que influenciaram de maneira mais adversa os resultados da ICP. (Arq Bras Cardiol. 2019; 112(5):511-523)

Palavras-chave: Revascularização Miocárdica/mortalidade; Intervenção Coronária Percutânea; *Stents* Farmacológicos; *Stents*; Vasos Coronários; Ensaio Clínico Controlado Aleatório; Metanálise.

Abstract

Background: Comparison between percutaneous coronary intervention (PCI) using stents and Coronary Artery Bypass Grafting (CABG) remains controversial.

Objective: To conduct a systematic review with meta-analysis of PCI using Stents versus CABG in randomized controlled trials.

Methods: Electronic databases were searched to identify randomized trials comparing PCI using Stents versus CABG for multi-vessel and unprotected left main coronary artery disease (LMCAD). 15 trials were found and their results were pooled. Differences between trials were considered significant if $p < 0.05$.

Results: In the pooled data ($n = 12,781$), 30 days mortality and stroke were lower with PCI (1% versus 1.7%, $p = 0.01$ and 0.6% versus 1.7% $p < 0.0001$); There was no difference in one and two year mortality (3.3% versus 3.7%, $p = 0.25$; 6.3% versus 6.0%, $p = 0.5$). Long term mortality favored CABG (10.6% versus 9.4%, $p = 0.04$), particularly in trials of DES era (10.1% versus 8.5%, $p = 0.01$). In diabetics ($n = 3,274$) long term mortality favored CABG (13.7% versus 10.3%; $p < 0.0001$). In six trials of LMCAD ($n = 4,700$) there was no difference in 30 day mortality (0.6% versus 1.1%, $p = 0.15$), one year mortality (3% versus 3.7%, $p = 0.18$), and long term mortality (8.1% versus 8.1%) between PCI and CABG; the incidence of stroke was lower with PCI (0.3% versus 1.5%; $p < 0.001$). Diabetes and a high SYNTAX score were the subgroups that influenced more adversely the results of PCI.

Conclusion: Compared with CABG, PCI using Stents showed lower 30 days mortality, higher late mortality and lower incidence of stroke. Diabetes and a high SYNTAX were the subgroups that influenced more adversely the results of PCI. (Arq Bras Cardiol. 2019; 112(5):511-523)

Keywords: Myocardial Revascularization/mortality; Percutaneous Coronary Intervention; Drug-Eluting Stents; Stents; Coronary Vessels; Randomized Controlled Trial; Meta-Analysis.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Pedro José Negreiros de Andrade •
Rua Francisco Holanda, 992 apt. 1101. CEP 60130-040, Dionísio Torres, Fortaleza, CE – Brasil
E-mail: pedroneg@gmail.com, pedroneg@gmail.com
Artigo recebido em 05/03/2018, revisado em 06/08/2018, aceito em 05/09/2018

DOI: 10.5935/abc.20190027

Introdução

A intervenção coronária percutânea (ICP) com *stent* e a cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM) são alternativas bem aceitas para o tratamento da doença arterial coronariana (DAC). Um grande número de estudos clínicos randomizados (ECRs) comparando os dois procedimentos foram publicados.¹⁻²³ Os estudos foram, em sua maioria, subdimensionados para avaliar desfechos isolados como morte, acidente vascular cerebral (AVC) e infarto agudo do miocárdio (IAM). Diversas metanálises foram subsequentemente realizadas, agrupando os resultados para superar essa limitação.²⁴⁻³¹ A maior metanálise incluiu um número limitado de estudos na era do *stent* farmacológico (SF) e/ou incluiu também doença monoarterial e estudos na era do balão farmacológico. Em contrapartida, uma metanálise mais recente incluiu um menor número de estudos (apenas da era do SF), e avaliou um grupo específico de pacientes.²⁸⁻³² O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão sistemática de ECRs comparando *stents* (não farmacológicos e farmacológicos) vs. CRM em pacientes multiaarteriais e/ou na lesão do tronco da coronária esquerda desprotegida (LTCED), agrupando dados sobre a mortalidade em diferentes períodos de tempo e utilizando análise de meta-regressão para avaliar subgrupos.

Métodos

Estratégias de busca

Estudos randomizados comparando a ICP com *stent* vs. CRM em pacientes multiaarteriais e/ou com LTCED, publicados entre janeiro de 1990 e dezembro de 2017, foram pesquisados nas bases de dados MEDLINE, Cochrane e em referências bibliográficas publicadas sobre o assunto. Os termos de busca utilizados foram: “*coronary stents*” and “*coronary artery bypass surgery*” e “*randomized controlled trial*”.

Critérios de inclusão

Foram incluídos na revisão estudos clínicos que: fossem randomizados, comparassem a ICP com *stent* vs. a CRM, considerassem exclusivamente pacientes multiaarteriais e/ou com LTCED, e tivessem um seguimento de pelo menos um ano. Não limitamos nossa pesquisa aos estudos com SF porque os *stents* não farmacológicos (SNF) ainda são usados com frequência em muitos países em desenvolvimento, observando que os estudos com SNF tinham a peculiaridade de avaliar pacientes com doença arterial coronariana menos complexa e que não há evidências definitivas de que os SNF são inferiores aos SF no desfecho mortalidade. A Figura 7 mostra o diagrama de fluxo da estratégia de pesquisa nos bancos de dados. Identificamos um total de 15 ECRs que satisfaziam os requisitos: AWESOM¹, ERACI II,^{2,3} MASS II,^{4,6} SOS,^{7,8} ARTS,^{9,10} LE MANS,¹¹ SYNTAX,¹²⁻¹⁴ CÁRDia,¹⁵ Boldriot et al.,¹⁶ PRECOMBAT,^{17,18} Va-Cards,¹⁹ FREEDOM,²⁰ BEST,²¹ NOBLE²² e EXCEL.²³ Três revisores (PJNA, ATA e JAAF) avaliaram a qualidade dos estudos utilizando a ferramenta *Cochrane Collaboration*.

Extração de dados

Dois revisores (JAAF e PJNA) obtiveram os dados dos estudos, examinando resumos, resultados, tabelas, apêndices e figuras. Um terceiro autor (BAAF) verificou os resultados.

Os principais desfechos avaliados foram mortalidade, acidente vascular cerebral, infarto agudo do miocárdio (IAM) e nova revascularização. A mortalidade foi dividida em mortalidade precoce, mortalidade em um ano e mortalidade tardia. A mortalidade precoce foi definida como a porcentagem de mortes que ocorreram nos primeiros 30 dias após o procedimento, incluindo as mortes ocorridas depois da randomização mas antes do procedimento. A mortalidade tardia foi definida como a porcentagem de mortes relatadas na última publicação, depois de pelo menos três anos de seguimento. Para a incidência de AVC, foram considerados os eventos ocorridos até um ano após o procedimento. Em doze estudos foram obtidos os resultados em até 30 dias, em 2 estudos^{9,12} até um ano e para um deles²¹ esta observação não estava disponível. Para a incidência de infarto do miocárdio, consideramos o que foi relatado até um ano após o procedimento. O IAM foi relatado em 13 estudos.²⁻⁵⁻¹⁵ Nos dados agrupados não foram considerados os resultados do estudo NOBLE (*Nordic-Baltic-British Left Main Revascularization Study*) porque o mesmo excluiu o infarto do miocárdio perioperatório na maioria dos pacientes.

Uma nova revascularização foi dividida em qualquer forma de nova revascularização (ICP ou CRM) ou nova revascularização por procedimento alternativo (ICP para pacientes do grupo CRM ou CRM para os pacientes do grupo ICP).

Síntese de dados

As características dos pacientes dos estudos elegíveis foram obtidas através de uma média ponderada dos dados publicados. Para agrupar os resultados de mortalidade e acidente vascular cerebral, o numerador foi o número de eventos e o denominador o total de pacientes. O total de pacientes foi o número de pacientes efetivamente em seguimento, incluindo as mortes. Os estudos foram divididos em estudos da era SF e estudos da era SNF. Estudos que usaram os dois tipos de *stents*^{11,15} foram classificados como estudos da era SF. Foram avaliados separadamente os resultados de estudos de tronco de coronária esquerda e mortalidade tardia no subgrupo de diabéticos. Também foi feita uma análise de eventos cardíacos e cerebrovasculares adversos maiores (ECCAM), analisando as variáveis idade, sexo, presença de diabetes, escore SYNTAX e fração de ejeção comprometida em subgrupos com base nos dados publicados em cinco estudos. Os eventos adversos combinados incluíram morte, IAM e nova revascularização. Para agregar os desfechos de mortalidade e AVC, bem como de ECCAM (em subgrupos), foram considerados, sempre que possível, o número absoluto de eventos e de pacientes em seguimento. Caso contrário, as porcentagens foram transformadas em números absolutos.

Análise estatística

Foram medidos o risco relativo e a diferença de risco após agrupar os resultados de cada um dos desfechos. Para avaliar a significância estatística das diferenças entre o grupo SF e o grupo cirurgia, foi realizada uma metanálise pelo método de Mantel-Haenszel, com modelo de efeito randomizado. Foram calculadas a heterogeneidade dos estudos utilizando o teste Q de Cochran e a significância da medida de efeito meta-analítico através do teste Z. Finalmente, foi realizada

uma análise de meta-regressão utilizando diabetes, idade, sexo, fração de ejeção e escore SYNTAX como fatores. As diferenças entre os resultados nos grupos ICP e CRM foram consideradas significativas se $p < 0,05$. As análises estatísticas foram realizadas utilizando-se o programa Review Manager (RevMan), versão 5.3 (Copenhague: The Nordic Cochrane Center, The Cochrane Collaboration, 2014) e o software SPSS for Windows v. 23, IBM Inc. Para representar a heterogeneidade dos estudos, foram construídos gráficos em floresta (*forest plots*). A diferença de risco foi utilizada para construção desses gráficos, pois é um índice mais estável. A possibilidade de viés da publicação foi avaliada por inspeção visual de gráficos de funil (*funnel plots*).

Resultados

Características de estudos

Os estudos (tabela 1) incluíram um total de 12.781 pacientes (6.382 no grupo CRM e 6.399 no grupo ICP). Todos os estudos foram considerados de qualidade A ou B em termos de randomização adequada, ocultação adequada e inexistência de vieses de seleção, embora não em termos de realização adequada. Em todos os estudos, os grupos ICP e CRM foram semelhantes, com a exceção do estudo VaCards, onde o grupo ICP apresentou maior incidência de revascularização prévia (na maioria dos casos uma ICP prévia) e maior porcentagem de pacientes com fração de ejeção $< 55\%$. A média de idade dos pacientes foi de 64 anos; 74% eram do sexo masculino; 42% eram diabéticos; 28% fumantes; 64% hipertensos; 34% apresentavam angina instável; a fração de ejeção média foi de 58%. Com exceção do estudo AWESOME, todos os estudos tenderam a excluir pacientes com CRM prévia. O escore SYNTAX médio foi 26. De acordo com o número de vasos comprometidos, 20% eram biarteriais, 43% triarteriais e 37% tinham LTCED (isoladamente ou associada a doenças de outros vasos). No grupo CRM, pelo menos um enxerto arterial foi utilizado em 90% dos pacientes. Nos estudos da era do SNF, a cirurgia foi executada quase sempre com a técnica de circulação extracorpórea (CEC); nos estudos da época, a técnica sem CEC com SF foi utilizada em 28% dos pacientes. Algumas características dos estudos merecem destaque: o estudo ERACI II incluiu mais de 90% dos pacientes com angina instável. O estudo AWESOME incluiu apenas pacientes com alto risco cirúrgico; o MASS II incluiu predominantemente angina estável e tinha um braço clínico; o estudo LE MANS utilizou SF e SNF, reservando os SF para o tronco de coronária esquerda com diâmetro de referência $< 3,8$ mm; o estudo CARDia usou inicialmente o SNF, e avaliou apenas pacientes diabéticos multiarteriais; o estudo SYNTAX avaliou a obstrução do tronco de coronária esquerda e doença multiarterial, utilizando SF de primeira geração (TAXUS); os estudos FREEDOM e VaCards avaliaram exclusivamente pacientes diabéticos multiarteriais; o estudo BEST avaliou pacientes multiarteriais e utilizou apenas *stents* farmacológicos eluidores de everolimus; o estudo de Boudriot et al. avaliou a obstrução do tronco de coronária esquerda utilizando apenas *stents* farmacológicos eluidores de sirolimus; o estudo EXCEL avaliou obstrução do tronco de coronária esquerda e utilizou apenas *stents* farmacológicos eluidores de everolimus; o estudo NOBLE avaliou obstrução do tronco de coronária esquerda e utilizou principalmente *stents* eluidores de biolimus.

Desfechos

Os resultados estão resumidos nas Figuras 1 a 6. Com relação à mortalidade em 30 dias, os resultados favoreceram a ICP (1% vs. CRM 1,7%, $p = 0,01$), mas os estudos mostraram uma heterogeneidade geral moderada ($I^2 = 49\%$). A heterogeneidade foi particularmente mais elevada nos estudos da era dos SNF ($I^2 = 83\%$) e pode ser atribuída aos resultados significativamente inferiores da cirurgia nos estudos ERACI II e AWESOME. A incidência de AVC foi menor com a ICP (0,6% vs. CRM 1,7%, $p < 0,0001$), com os estudos mostrando baixa heterogeneidade ($I^2 = 0$). Não houve diferença na mortalidade até um ano (ICP 3,3% vs. CRM 3,7%, $p = 0,25$) ou em até dois anos (ICP 6,3% vs. CRM 6,0%, $p = 0,5$). A mortalidade em longo prazo mostrou uma tendência ao favorecimento da CRM (10,6% vs. 9,4%, $p = 0,04$), com estudos mostrando heterogeneidade moderada ($I^2 = 25\%$). As diferenças foram significativas nos estudos da era SF (10,1% vs. 8,5%, $p = 0,01$). Após a exclusão do estudo FREEDOM (que incluía apenas pacientes diabéticos), a diferença global na mortalidade em longo prazo entre ICP e CRM tornou-se não significativa (10,2% vs. 9,4%, $p = 0,17$). A incidência de infarto do miocárdio foi menor com a CRM (ICP 6,4% vs. CRM 5,3% em um ano e ICP 8,8% vs. CRM 6,7% após três anos ou mais), mas os estudos mostraram alta heterogeneidade.

Em 6 estudos que avaliaram a LTCED ($n = 4700$), não houve diferença na mortalidade em 30 dias (0,6% vs. 1,1%, $p = 0,15$) entre ICP e CRM, mas a incidência de AVC foi significativamente menor após a ICP (0,3% vs. 1,1%, $p = 0,007$). Não houve diferença na mortalidade em um ano (3% vs. 3,7%, $p = 0,18$) ou na mortalidade em longo prazo (8,1% vs. 8,1%) entre ICP e CRM. Nove estudos ($n = 4394$) relataram mortalidade em longo prazo em diabéticos (AWESOME, ARTS, ERACII, MASS II, SOS, SYNTAX, CARDia, FREEDOM e BEST). Após o agrupamento dos resultados, a CRM foi associada com mortalidade significativamente menor em longo prazo (13,7% vs. CRM 10,3%, $p < 0,0001$). Depois de excluir os pacientes diabéticos desses nove estudos, a diferença global na mortalidade em longo prazo entre ICP e CRM deixou de ser significativa (9,2% versus 9,2%).

Os dados referentes à nova revascularização são mostrados na figura 5. A superioridade da cirurgia sobre a ICP foi consistente em todos os 15 estudos. No entanto, se considerarmos o risco de uma nova revascularização por procedimento alternativo, houve uma tendência à superioridade da ICP nos estudos ARTS e em todos os estudos da era dos SF.

Resultados dos subgrupos

Cinco estudos forneceram resultados da incidência em longo prazo de eventos adversos combinados (morte, infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral) em subgrupos. Em três deles (SYNTAX, PRECOMBAT e BEST), os resultados foram obtidos através da metanálise colaborativa de Lee et al.²⁴ (Figura 4). Os dados agrupados mostraram que a CRM, em comparação com a ICP, foi associada a uma menor incidência de ECCAM (18,4% vs. 14,4%, $p < 0,0001$). Os subgrupos nos quais a ICP apresentou piores resultados, quando comparados com a CRM por análise de meta-regressão, foram: presença de diabetes

Tabela 1 – Visão geral dos estudos clínicos

Estudo	Origem	Período de recrutamento	Número de pacientes	Extensão da doença	Características	Angina instável (%)	Fração de Ejeção média (%)	Cirurgia sem circulação extracorpórea (%)	Diabéticos (%)
AWESOME	América do Norte (EUA)	1995-2000	454	Doença biarterial e triarterial	SNF. CRM prévia incluída	36	45	0	32
ARTS	Internacional	1997-2000	1205	Doença biarterial e triarterial	SNF. Predominância de doença biarterial	30	61	0	21
ERACI II	América do Sul (Argentina)	1996-1998	450	Doença biarterial e triarterial	SNF. Predominância de angina instável	92	ND	0	17
SOS	Europa e Canadá	1995-1999	988	Doença biarterial e triarterial	SNF. Predominância de doença biarterial	33	ND	3	15
MASS II	América do Sul (Brasil)	1995-2000	408	Doença biarterial e triarterial	SNF. Braço clínico	36	65	0	30
LEMANS	Europa (Polônia)	2001-2004	105	Lesão do tronco da coronária esquerda e doença triarterial	SNF e SF SF se LM < 3.8	32	53	0	25
SYNTAX	Europa e EUA	2005-2007	1800	Lesão do tronco da coronária esquerda e doença triarterial	SF (Taxus)	28	ND	15	35
CARDia	Europa (Reino Unido)	2002-2007	510	Doença biarterial e triarterial	SNF and SF. Apenas diabéticos	22	59	31	100
Boudriot et al	Europa (Alemanha)	2003-2009	201	Lesão do tronco da coronária esquerda	SF (Sirolimus)	ND	ND	46	30
PRECOMBAT	Ásia (Coreia)	2003-2009	600	Lesão do tronco da coronária esquerda	SF (Everolimus)	45	60	64	42
FREEDOM	Internacional	2005-2010	1900	Doença biarterial e triarterial	SF. Apenas diabetes	30	65	19	100
VaCards	América do Norte (EUA)	2006-2010	198	Doença biarterial e triarterial	SF. Apenas diabéticos	ND	ND	ND	100
BEST	Ásia (Coreia)	2008-2013	880	Doença biarterial e triarterial	SF. (Everolimus)	42	59	64	45
EXCEL	Internacional	2010-2014	1905	Lesão do tronco da coronária esquerda	SF. (Everolimus)	37	57	29	25
NOBLE	Europa	2008-2015	982	Lesão do tronco da coronária esquerda	SF (Biolimus)	18	60	16	18

AWESOME: Angina with extremely severe outcomes; ERACI II: Argentine randomized study: coronary angioplasty with stenting versus coronary bypass surgery in patients with multivessel disease; MASS II: Medicine, Angioplasty, or Surgery Study; ARTS: Arterial Revascularization Therapies Study; SOS: Stent or Surgery trial; SYNTAX: Synergy between PCI with Taxus and Cardiac Surgery; CARDia: Coronary artery revascularization in diabetic; Le Mans: Left main stenting; FREEDOM: Future Revascularization Evaluation in Patients with Diabetes Mellitus; Va-Cards: Coronary Artery Revascularization in Diabetes in VA Hospitals; BEST: Bypass Surgery and Everolimus-Eluting Stent Implantation in the Treatment of Patients with Multivessel Coronary Artery Disease; PRECOMBAT: Premier of Randomized Comparison of Bypass Surgery versus Angioplasty Using Sirolimus-Eluting Stent in Patients with Left Main Coronary Artery Disease; EXCEL: Coronary Artery Bypass Surgery for Effectiveness of Left Main Revascularization; NOBLE: Nordic-Baltic-British Left Main Revascularization Study; Boudriot et al: J Am Coll Cardiol. 2011; 57: 538-545. SF: stent farmacológico; SNF: stent não-farmacológico.

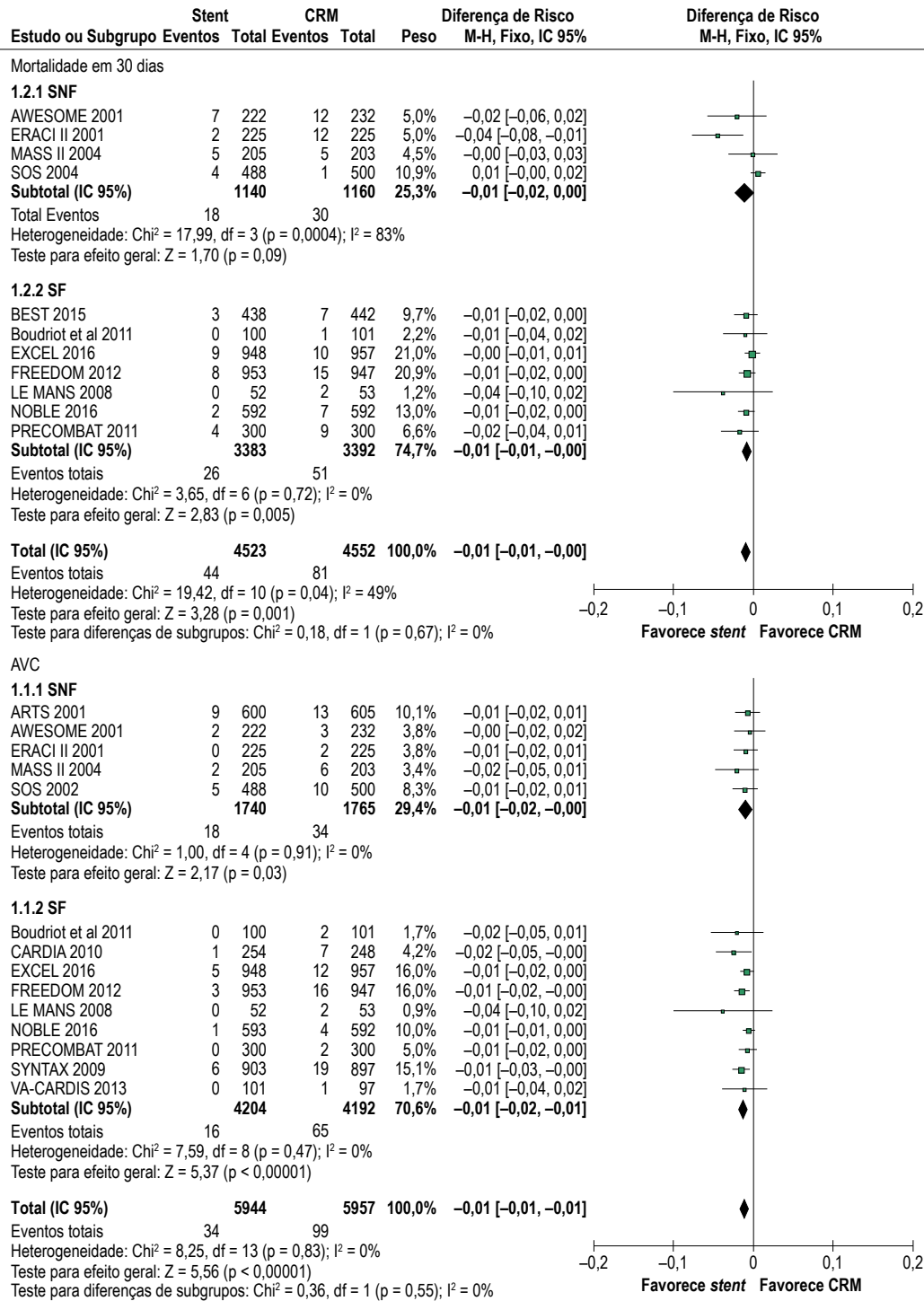


Figura 1 – Stent vs. CRM: mortalidade em 30 dias (topo) e acidente vascular cerebral (base). O tamanho das caixas é proporcional ao número de pacientes do estudo. As barras representam 95% de intervalo de confiança. Os diamantes representam a síntese dos resultados. SF: estudos da era stent farmacológico. SNF: estudos da era stents não-farmacológicos. CRM: cirurgia de revascularização do miocárdio. ARTS: Arterial Revascularization Therapies Study; AWESOME: Angina with extremely severe outcomes; ERACI II: Argentine randomized study: coronary angioplasty with stenting versus coronary bypass surgery in patients with multi-vessel disease; MASS II: Medicine, Angioplasty, or Surgery Study; SOS: Stent or Surgery trial; BEST: Bypass Surgery and Everolimus-Eluting Stent Implantation in the Treatment of Patients with Multi-vessel Coronary Artery; Boldriot, estudo de Boldriot et al: J Am Coll Cardiol. 2011; 57: 538-545. CARDIA: Coronary artery revascularization in diabetic; LE MANS: Left main coronary artery stenting; EXCEL: Coronary Artery Bypass Surgery for Effectiveness of Left Main Revascularization; FREEDOM: Future Revascularization Evaluation in Patients with Diabetes Mellitus; NOBLE, Nordic-Baltic-British Left Main Revascularization Study; PRECOMBAT: Premier of Randomized Comparison of Bypass Surgery versus Angioplasty Using Sirolimus-Eluting Stent in Patients with Left Main Coronary Artery Disease; SYNTAX: Synergy between PCI with Taxus and Cardiac Surgery; Va-Cards: Coronary Artery Revascularization in Diabetes in VA Hospitals.

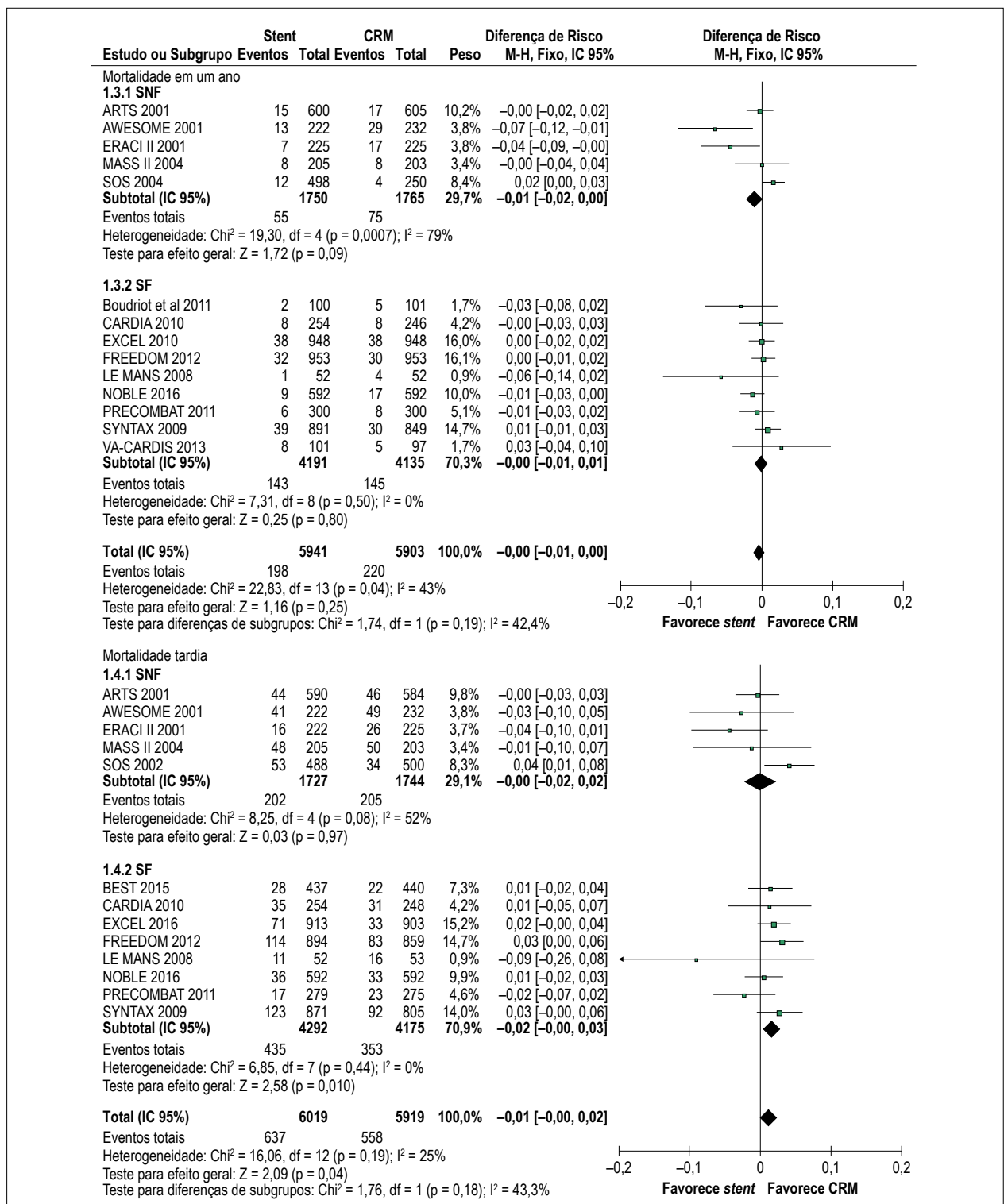


Figura 2 – STENT versus CABG: Mortalidade em 1 ano (topo) e mortalidade tardia (base). O tamanho das caixas é proporcional ao número de pacientes do estudo. As barras representam 95% de intervalo de confiança. O diamante representa a síntese dos resultados. SF: estudos da era stent farmacológico. SNF: estudos da era stents não farmacológicos. CRM: cirurgia de revascularização do miocárdio. ARTS: Arterial Revascularization Therapies Study; AWESOME: Angina with extremely severe outcomes; ERACI II: Argentine randomized study: coronary angioplasty with stenting versus coronary bypass surgery in patients with multi-vessel disease; MASS II: Medicine, Angioplasty, or Surgery Study; SOS: Stent or Surgery trial; BEST: Bypass Surgery and Everolimus-Eluting Stent Implantation in the Treatment of Patients with Multi-vessel Coronary Artery; Boldriot, estudo de Boldriot et al: J Am Coll Cardiol. 2011; 57: 538-545. CARDia: Coronary artery revascularization in diabetic; LE MANS: Left main coronary artery stenting; EXCEL: Coronary Artery Bypass Surgery for Effectiveness of Left Main Revascularization; FREEDOM: Future Revascularization Evaluation in Patients with Diabetes Mellitus; NOBLE, Nordic-Baltic-British Left Main Revascularization Study; PRECOMBAT: Premier of Randomized Comparison of Bypass Surgery versus Angioplasty Using Sirolimus-Eluting Stent in Patients with Left Main Coronary Artery Disease; SYNTAX: Synergy between PCI with Taxus and Cardiac Surgery; VaCards: Coronary Artery Revascularization in Diabetes in VA Hospitals.

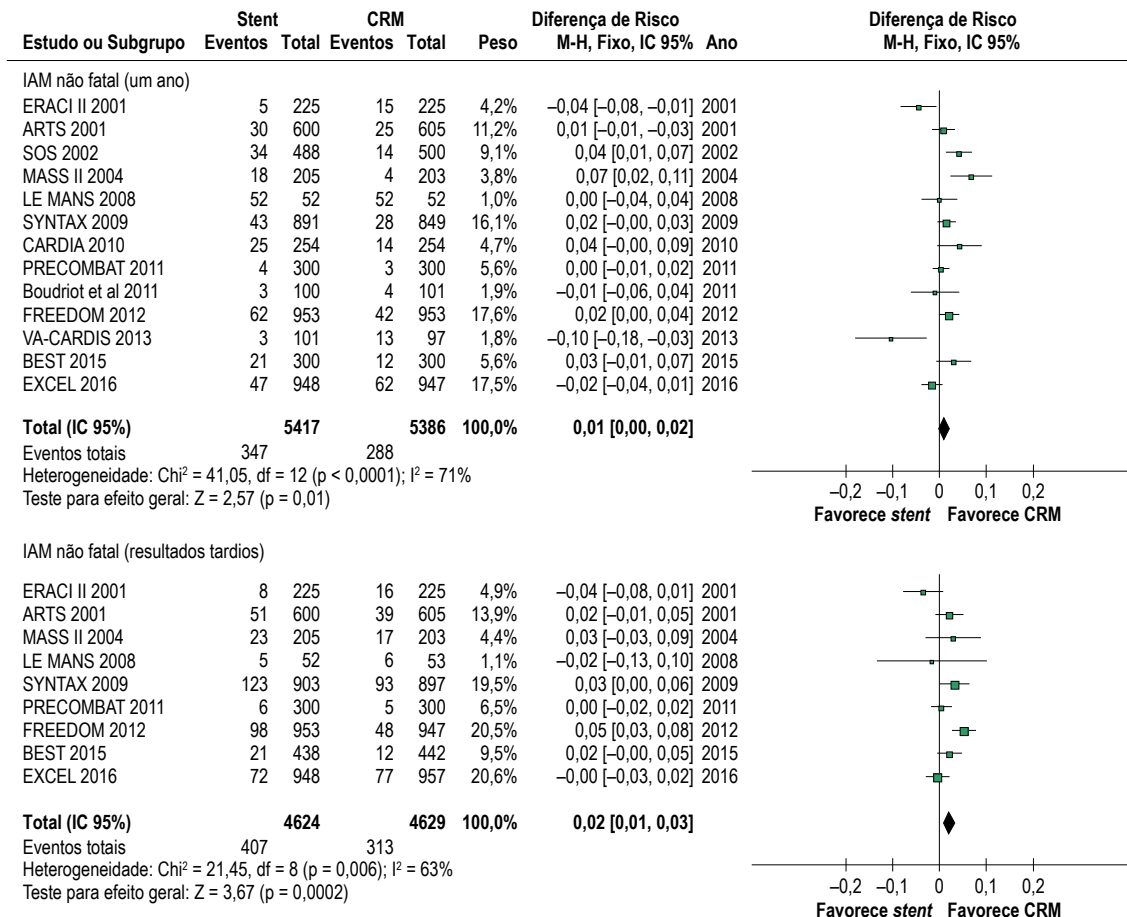


Figura 3 – Stent vs. CRM: Infarto agudo do miocárdio em um ano (topo) e após três ou mais anos (base). O tamanho das caixas é proporcional ao número de pacientes do estudo. As barras representam 95% de intervalo de confiança. O diamante representa a síntese dos resultados. SF: estudos da era stent farmacológico. SNF: estudos da era de stents não farmacológicos. CRM: cirurgia de revascularização do miocárdio. ARTS: Arterial Revascularization Therapies Study; AWESOME: Angina with extremely severe outcomes; ERACI II: Argentine randomized study: coronary angioplasty with stenting versus coronary bypass surgery in patients with multi-vessel disease; MASS II: Medicine, Angioplasty, or Surgery Study; SOS: Stent or Surgery trial; BEST: Bypass Surgery and Everolimus-Eluting Stent Implantation in the Treatment of Patients with Multi-vessel Coronary Artery; Boldriot, estudo de Boldriot et al: J Am Coll Cardiol. 2011; 57: 538-545. CARDia: Coronary artery revascularization in diabetic; LE MANS: Left main coronary artery stenting; EXCEL: Coronary Artery Bypass Surgery for Effectiveness of Left Main Revascularization; FREEDOM: Future Revascularization Evaluation in Patients with Diabetes Mellitus; NOBLE, Nordic-Baltic-British Left Main Revascularization Study; PRECOMBAT: Premier of Randomized Comparison of Bypass Surgery versus Angioplasty Using Sirolimus-Eluting Stent in Patients with Left Main Coronary Artery Disease; SYNTAX: Synergy between PCI with Taxus and Cardiac Surgery; VaCards: Coronary Artery Revascularization in Diabetes in VA Hospitals.

(23% vs. 17,5, $p < 0,0001$) e escore SYNTAX elevado (22,7 vs. 16,3%, $p = 0,001$). Não houve diferença entre a ICP e a CRM em não-diabéticos (14,1% versus 12,3%, $p = 0,11$), pacientes com escore SYNTAX baixo (14,1% vs. 13,3%, $p = 0,4$) e pacientes com LTCED (14,7% vs. 14,1% $p = 0,5$). Pacientes idosos e o sexo feminino influenciaram de forma menos significativa os resultados. A disfunção ventricular esquerda não influenciou os resultados. A Figura 5 mostra que o valor meta-ajustado de p para diabetes foi de 0,03 (ajustado para idade ou sexo) e 0,09 (ajustado para o escore SYNTAX). A mesma figura mostra que o valor meta-ajustado de p para o escore SYNTAX foi de 0,03 (ajustado para diabetes).

Discussão

Que seja de nosso conhecimento, essa metanálise é a visão geral mais abrangente e atualizada de estudos randomizados que compararam os stents coronarianos (SF e SNF) vs. a CRM. É também a única grande metanálise da era stent que avaliou a mortalidade em diferentes momentos (em até 30 dias, um ano e após três ou mais anos de seguimento). Outra peculiaridade da presente metanálise foi a análise estatística de meta-regressão de subgrupos.

A superioridade da ICP considerando a mortalidade no período de 30 dias está de acordo com o registro do Estado de Nova York³³ (New York State Registry) e com a metanálise

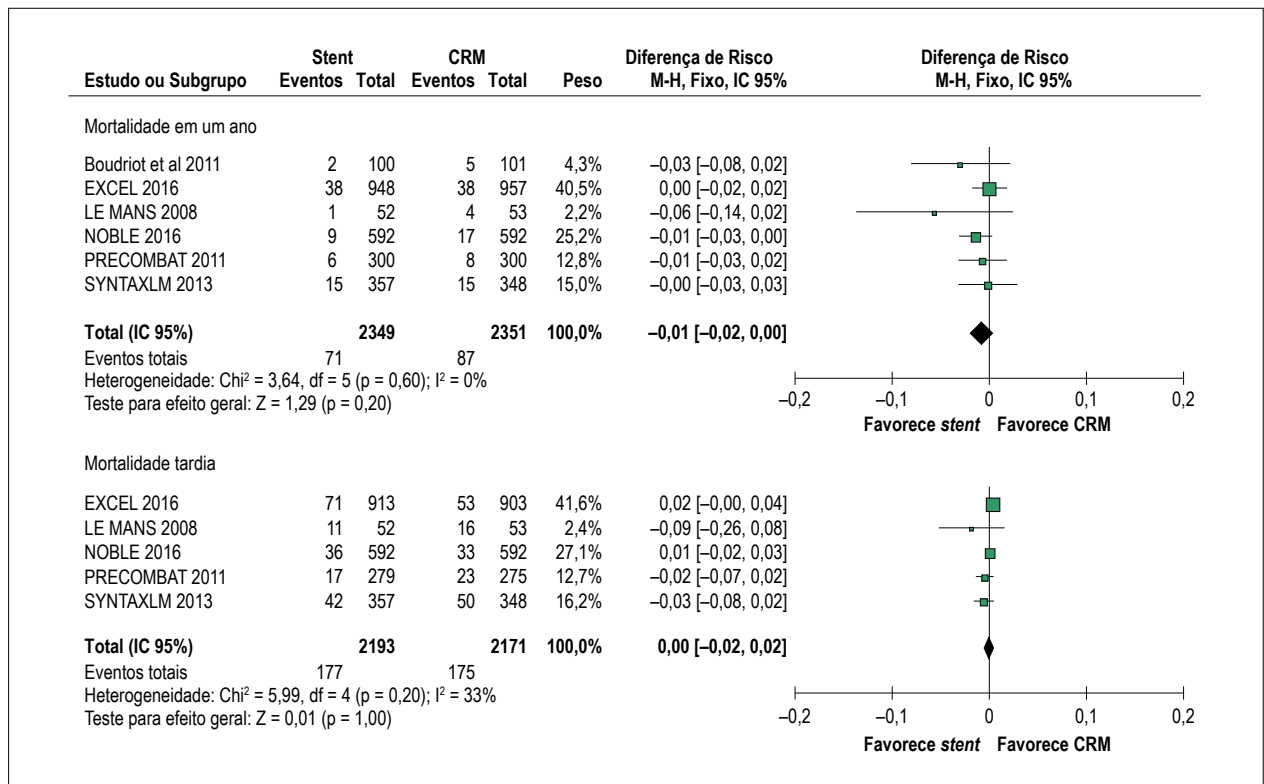


Figura 4— Stent vs. CRM na lesão do tronco de coronária esquerda: mortalidade em um ano (topo) e mortalidade em longo prazo (base). O tamanho das caixas é proporcional ao número de pacientes do estudo. As barras representam 95% de intervalo de confiança. O diamante representa a síntese dos resultados. LTCED: lesão do tronco de coronária esquerda desprotegida. CRM: cirurgia de revascularização do miocárdio. LE MANS: Left Main coronary artery stenting study; SYNTAX LEMANS: subgrupo de LTCED do estudo SYNTAX (Synergy between PCI with Taxus and Surgery); PRECOMBAT: Premier of Randomized Comparison of Bypass Surgery versus Angioplasty Using Sirolimus-Eluting Stent in Patients with Left Main Coronary Artery Disease; EXCEL: Coronary Artery Bypass Surgery for Effectiveness of Left Main Revascularization; NOBLE: Nordic-Baltic-British Left Main Revascularization Study. Boldriot et al: *J Am Coll Cardiol.* 2011; 57: 538-545.

de Palmerini et al.³² Essa superioridade deve ser vista com cautela, considerando a heterogeneidade dos estudos, e não deve ser estendida a pacientes com escore SYNTAX elevado, considerando a curva de mortalidade do estudo de Cavalcante et al.³⁰ A diferença significativa favorecendo a ICP, encontrada na incidência de AVC, é um achado relevante. Um estudo recente mostrou que, após a morte (peso relativo 0,23), o AVC é o evento mais temido pelos pacientes (peso relativo 0,18), sendo considerado mais importante que a longevidade (peso relativo 0,17), infarto do miocárdio (peso relativo 0,14) e risco de nova revascularização (peso relativo 0,11).³⁴ A falta de diferença na mortalidade intermediária foi um achado esperado, tendo sido relatado em quase todos os estudos.

A tendência de superioridade da cirurgia na mortalidade em longo prazo foi demonstrada em outras metanálises,^{26,29,31} e provavelmente está relacionada à maior porcentagem de diabéticos em estudos recentes. Nossos resultados de mortalidade em longo prazo (HR 1,13) foram semelhantes aos resultados de Smit et al.²⁶ (HR 1,11) e Lee et al.²⁹ (HR 1,18). Eles foram muito menos desfavoráveis à ICP do que aqueles relatados por Benedetto et al. (HR 1,5).³¹ A razão para isto é que Benedetto et al. excluíram a LTCED (que apresentou resultados semelhantes de mortalidade com os dois métodos de revascularização) e estudos de SNF

(que envolveram pacientes com DAC menos complexa), não incluíram o estudo AWESOME e incluíram dois anos de resultados do estudo VaCards. Outra razão para os resultados comparativos significativamente piores da ICP com stent na metanálise de Benedetto et al. foi que os diabéticos representaram 66% da população estudada. Recentemente, uma análise conjunta de um banco de dados individual de 11 estudos foi publicada por Head et al.,³⁵ e seus resultados gerais são semelhantes aos nossos. Pequenas diferenças podem ser explicadas pelo fato de que eles incluíram resultados tardios do estudo VaCards, e não incluíram os estudos AWESOME, CARDia, Boldriot e LEMANS.

A LTCED foi, por muito tempo, uma indicação de classe III para ICP, mas esse conceito começou a mudar depois que quatro estudos mostraram resultados semelhantes em relação à mortalidade.^{11,12,16,17} No entanto, as diretrizes da AHA/ACC (American College of Cardiology/American Heart Association) aceitaram a ICP somente como indicação de classe IIA ou IIB para LTCED e, ainda assim, apenas para pacientes com alto risco cirúrgico. No presente estudo, encontramos resultados semelhantes na mortalidade, enquanto a incidência de AVC foi menor, favorecendo a ICP. Nossos achados são semelhantes aos do estudo colaborativo de Head et al. e à metanálise de Palmerini et al.³² Esse estudo forneceu

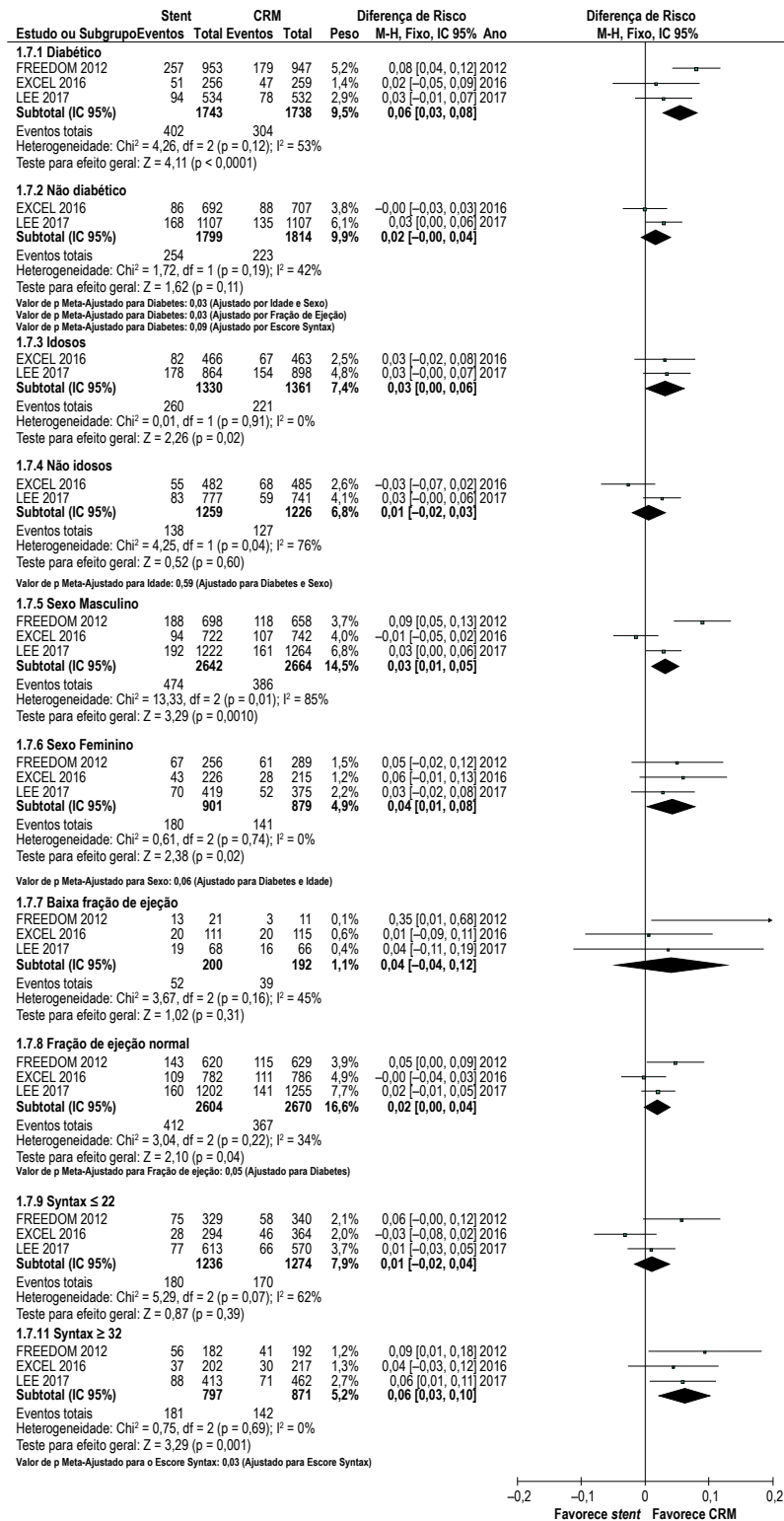


Figura 5 – Stent vs. CRM: diferença de risco de resultados de desfechos adversos combinados maiores (ECCAM) em longo prazo em subgrupos. O tamanho das caixas é proporcional ao número de pacientes do estudo. As barras representam 95% de intervalo de confiança. O diamante representa a síntese dos resultados. CRM: cirurgia de revascularização do miocárdio. LEE: Lee et al, J Am Coll Cardiol Intv 2016; 9:2481–9 (Meta-análise de dados individuais do paciente dos estudos SYNTAX, PRECOMBAT and BEST); EXCEL: Coronary Artery Bypass Surgery for Effectiveness of Left Main Revascularization; FREEDOM, Future Revascularization Evaluation in Patients with Diabetes Mellitus. A fração de ejeção baixa foi definida como <50% no estudo EXCEL e como < 40% nos estudos FREEDOM e LEE.

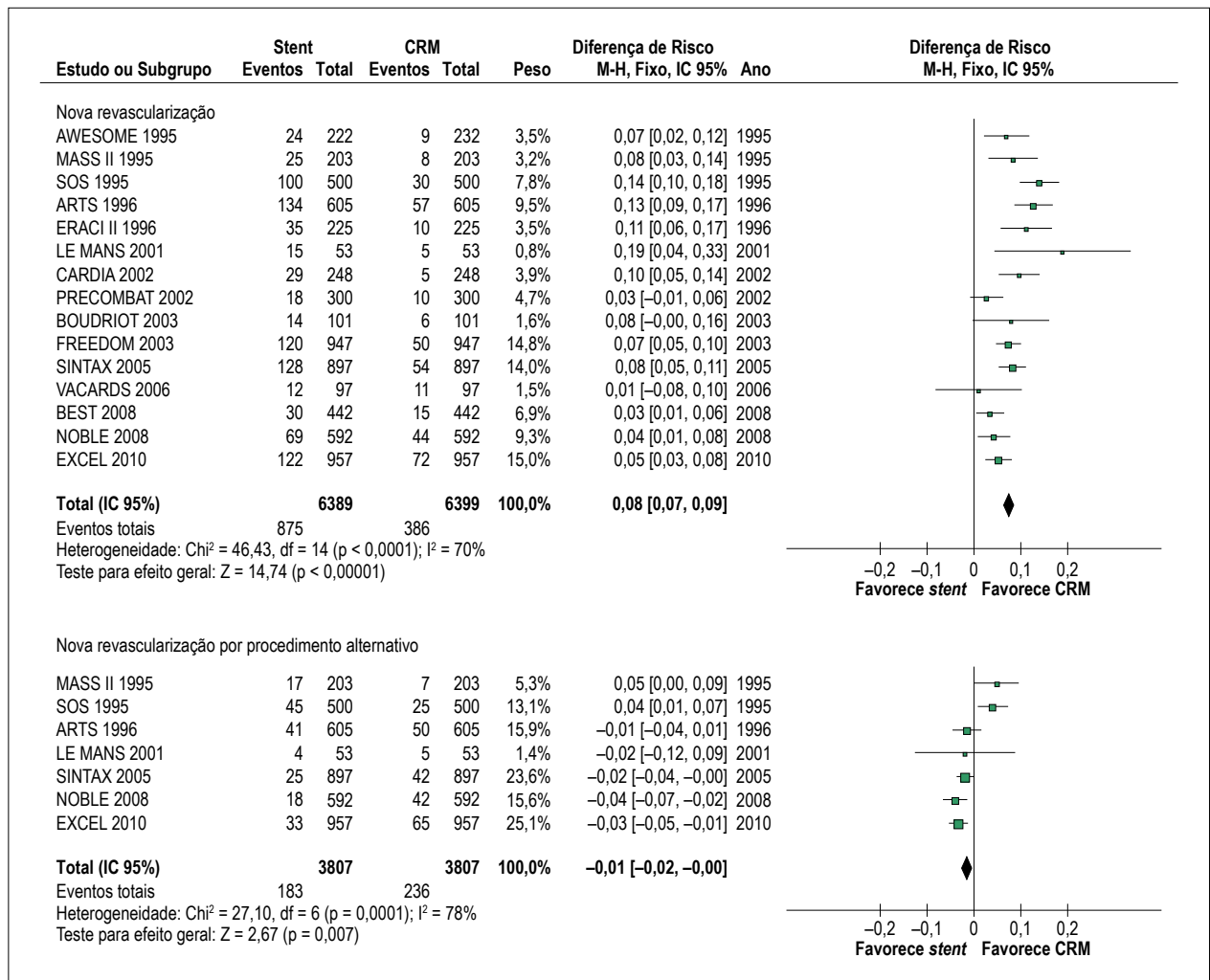


Figura 6 – Stent versus CRM: nova revascularização (topo) e nova revascularização por procedimento alternativo (base). O tamanho das caixas é proporcional ao número de pacientes do estudo. As barras representam 95% de intervalo de confiança. O diamante representa a síntese dos resultados. SF: estudos da era stent farmacológico. SNF: estudos da era stents não farmacológicos. CRM: cirurgia de revascularização do miocárdio. ARTS: Arterial Revascularization Therapies Study; AWESOME: Angina with extremely severe outcomes; ERACI II: Argentine randomized study: coronary angioplasty with stenting versus coronary bypass surgery in patients with multi-vessel disease; MASS II: Medicine, Angioplasty, or Surgery Study; SOS: Stent or Surgery trial; BEST: Bypass Surgery and Everolimus-Eluting Stent Implantation in the Treatment of Patients with Multi-vessel Coronary Artery; Boldriot, estudo de Boldriot et al: J Am Coll Cardiol. 2011; 57: 538-545. CARDia: Coronary artery revascularization in diabetic; LE MANS: Left main coronary artery stenting; EXCEL: Coronary Artery Bypass Surgery for Effectiveness of Left Main Revascularization; FREEDOM: Future Revascularization Evaluation in Patients with Diabetes Mellitus; NOBLE, Nordic-Baltic-British Left Main Revascularization Study; PRECOMBAT: Premier of Randomized Comparison of Bypass Surgery versus Angioplasty Using Sirolimus-Eluting Stent in Patients with Left Main Coronary Artery Disease; SYNTAX: Synergy between PCI with Taxus and Cardiac Surgery; Va-Cards: Coronary Artery Revascularization in Diabetes in VA Hospitals.

também resultados de mortalidade em subgrupos, mostrando que em pacientes com escores SYNTAX baixos, havia uma tendência a maior mortalidade em longo prazo com a CRM (HR 0,68, IC 0,43-1,08; $p = 0,09$); pacientes com escore SYNTAX intermediário apresentaram resultados semelhantes (HR 1,16; IC 0,51-264, $p = 0,49$). Portanto, acreditamos que as indicações de ICP para LTCED nas diretrizes da AHA/ACC podem ser modificadas no futuro próximo.

Pacientes diabéticos são um desafio atual para a ICP. Uma doença aterosclerótica mais difusa é uma possível explicação para os piores resultados comparativos da ICP nessa população. Nossos resultados sugerem que ainda há uma superioridade da cirurgia sobre a ICP em relação à mortalidade em longo

prazo, mesmo na era dos SF. Existe a hipótese de que a maior mortalidade da ICP em relação à CRM em pacientes diabéticos possa ser atribuída à presença de lesões mais complexas em pacientes diabéticos e, não ao distúrbio metabólico. O fato de que na análise do subgrupo dos resultados de ECCAM (Figura 5), o valor meta-ajustado foi de 0,09 (ajustado para o escore SYNTAX) apoia essa hipótese.

Esta revisão não teve como objetivo comparar os resultados dos SNF e SF por várias razões: nos estudos com SNF, os pacientes apresentaram lesões angiográficas menos complexas (média de 2,3 stents por paciente nos estudos ARTS e SOS versus 3,8 stents por paciente nos estudos SYNTAX, FREEDOM, BEST, PRECOMBAT e CARDia),

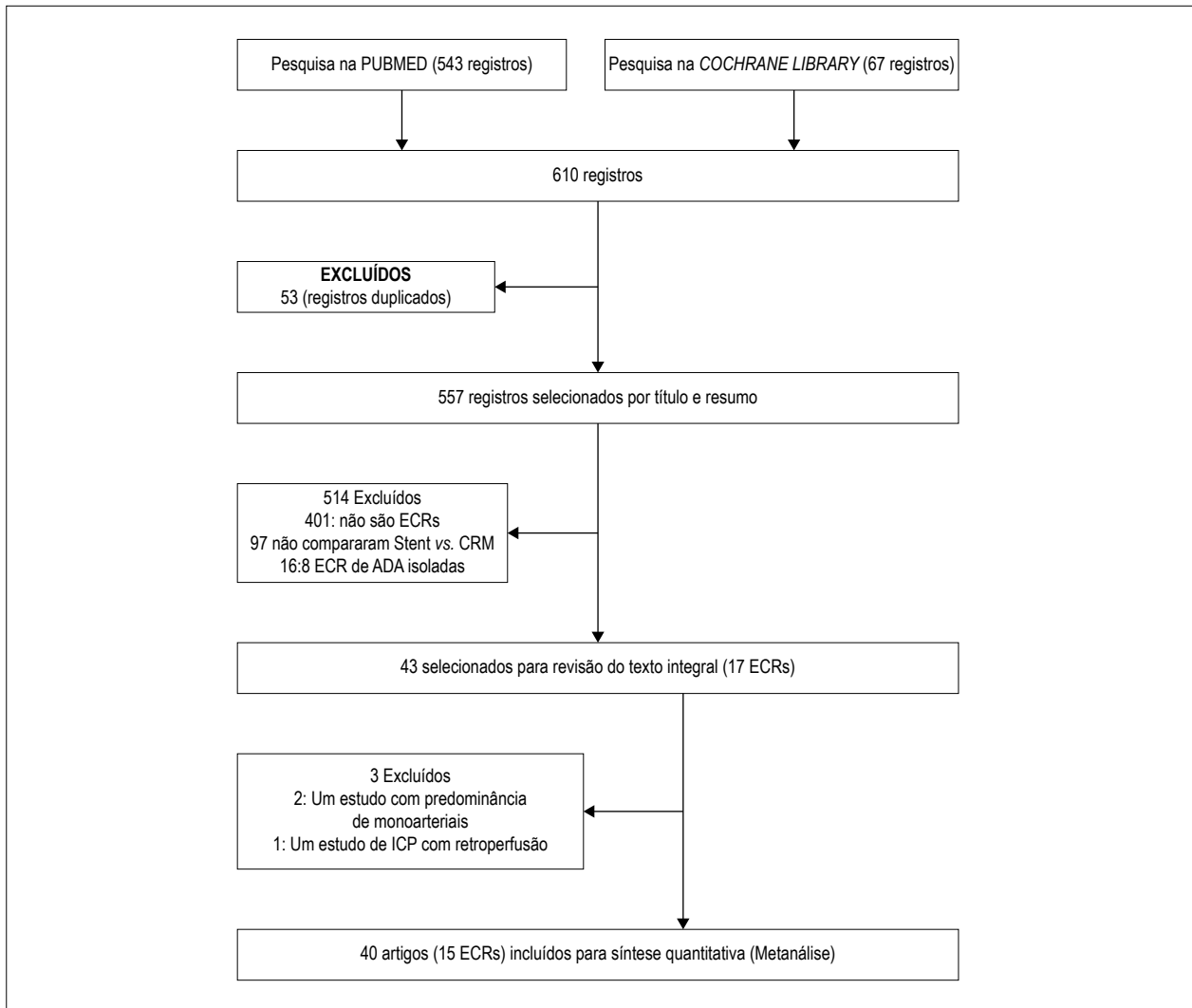


Figura 7 – Diagrama do Fluxo do Estudo. ECR: estudo controlado randomizado; CRM: cirurgia de revascularização do miocárdio; ADA: artéria descendente anterior esquerda; ICP: intervenção coronária percutânea.

com uma pequena porcentagem de pacientes diabéticos. Em contrapartida, os tratamentos médicos adjuvantes e os resultados da cirurgia para os pacientes com falha na ICP também evoluíram. Mas os bons resultados comparativos da ICP nos estudos da era SNF sugerem que, para pacientes com lesões menos complexas, ou pacientes com angina instável (estudo ERACI II) ou alto risco cirúrgico (estudo AWESOME), a ICP inicial é uma boa alternativa à CRM.

Em relação aos eventos adversos maiores compostos, a análise de subgrupos mostrou que o diabetes e um escore SYNTAX elevado foram os fatores mais importantes para influenciar negativamente os resultados da ICP. A presença de disfunção ventricular esquerda não influenciou os resultados, mas o número de pacientes com esse achado foi pequeno. Um escore SYNTAX alto foi um fator de risco independente para desfechos adversos, mesmo quando ajustado para a presença de diabetes, mas a diabetes não foi um fator de risco independente para desfechos adversos quando ajustado para o escore SYNTAX.

Na presente revisão, apesar da clara superioridade da CRM no desfecho de uma nova revascularização, é possível perceber a melhora progressiva dos resultados da ICP. Isso foi particularmente impressionante quando consideramos o desfecho “nova revascularização por procedimentos alternativos”, no qual houve uma tendência à superioridade da ICP na era dos SF.

As evidências apresentadas aqui devem ser utilizadas como informação aos pacientes, ajudando-os na escolha da forma mais adequada de revascularização em pacientes multiarteriais e aqueles com LTCED. Alguns pacientes podem preferir a ICP para evitar a maior morbidade e mortalidade em curto prazo da cirurgia. Outros pacientes podem colocar maior ênfase na superioridade da cirurgia na mortalidade em longo prazo. No entanto, a ICP utilizando SF de segunda geração ainda pode ser considerada uma alternativa à CRM, com resultados de mortalidade semelhantes, para pacientes com LTCED de baixa ou intermediária complexidade (escore SYNTAX < 33).

Este também pode ser o caso de pacientes multiaarteriais com lesões de baixa complexidade (escore SYNTAX <23). Para todos os outros pacientes, particularmente os diabéticos, a cirurgia continua sendo a melhor forma de revascularização. Existe a possibilidade de que os SF de segunda geração e uma estratégia mais funcional, utilizando a reserva de fluxo fracionada e evitando revascularizações desnecessárias, melhorem os resultados comparativos da ICP no futuro. Os resultados de um ano do estudo SYNTAX II³⁶ sugerem que isso de fato ocorrerá; no entanto, espera-se um seguimento em longo prazo, um estudo randomizado com revascularização miocárdica atual é necessário.

O presente estudo apresenta limitações importantes. É uma metanálise de dados publicados e não uma metanálise colaborativa com acesso a dados individuais de pacientes. A inclusão dos estudos da era SNF também pode ser criticada. Também deve-se observar que a mortalidade em 30 dias e a mortalidade tardia apresentaram heterogeneidade moderada, reduzindo a robustez de nossos resultados. Por outro lado, nossos achados aplicam-se apenas aos pacientes para os quais a revascularização pode ser realizada por qualquer método, sem alto risco cirúrgico, sem histórico de revascularização cirúrgica prévia, com fração de ejeção normal ou quase normal e com os procedimentos realizados em instituições de excelência.

Conclusão

A ICP com *stent* quando comparada à CRM foi associada à uma tendência de redução de mortalidade em 30 dias, mortalidade semelhante em um ano, menor incidência de AVC em até um ano e tendência a maior mortalidade em longo

prazo. Não houve diferença de mortalidade em longo prazo em não-diabéticos e em pacientes com LTCED. Em termos de desfechos adversos combinados, o escore SYNTAX e a diabetes foram os fatores mais importantes a serem considerados na escolha entre os dois métodos de revascularização.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Andrade PJN; obtenção de dados: Andrade PJN, Falcão JLAA, Falcão BAA; análise e interpretação dos dados e redação do manuscrito: Andrade PJN, Falcão JLAA, Falcão BAA, Rocha HAL; análise estatística: Rocha HAL.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

Referências

- Morrison DA, Sethi G, Sacks J, Henderson W, Grover F, Sedlis S, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass graft surgery for patients with medically refractory myocardial ischemia and risk factors for adverse outcomes with bypass: a multicenter, randomized trial. Investigators of the Department of Veterans Affairs Cooperative Study #385, the Angina With Extremely Serious Operative Mortality Evaluation (AWESOME). *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(1):143-9.
- Rodriguez A, Bernardi V, Navia J, Baldi J, Grinfield L, Martinez J, et al. Argentine Randomized Study: Coronary Angioplasty with Stenting versus Coronary Bypass Surgery in patients with Multiple-Vessel Disease (ERACI II): 30-day and one-year follow-up results. *ERACI II Investigators. J Am Coll Cardiol*. 2001;37(1): 51-8.
- Rodriguez AE, Baldi J, Fernández Pereira C, Navia J, Rodriguez Alemparte M, Delacasa A, et al. Five-year follow-up of the Argentine randomized trial of coronary angioplasty with stenting versus coronary bypass surgery in patients with multiple vessel disease (ERACI II). *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(4):582-8.
- Hueb W, Soares PR, Gersh BJ, Cesar LA, Luz PL, Puig LB, et al. The medicine, angioplasty, or surgery study (MASS-II): a randomized, controlled clinical trial of three therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease: one-year results. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(10):1743-51.
- Hueb W, Lopes NH, Gersh BJ, Soares P, Machado LA, Jatene FB, et al. Five-year follow-up of the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II): a randomized controlled clinical trial of 3 therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease. *Circulation*. 2007;115(9):1082-9.
- Hueb W, Lopes N, Gersh BJ, Soares PR, Ribeiro EE, Pereira AC, et al. Ten-year follow-up survival of the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II): a randomized controlled clinical trial of 3 therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease. *Circulation*. 2010;122(10):949-57.
- SOS investigators. Coronary artery bypass surgery versus percutaneous coronary intervention with stent implantation in patients with multivessel coronary artery disease (the Stent or Surgery trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002;360(9338):965-70.
- Booth J, Clayton T, Pepper J, Nugara F, Flather M, Sigwart U, et al. Randomized, controlled trial of coronary artery bypass surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with multivessel coronary artery disease: six-year follow-up from the Stent or Surgery Trial (SoS). *Circulation*. 2008;118(4):381-8.
- Serruys PW, Unger F, Sousa JE, Jatene A, Bounier HJ, Schomberger JP, et al. Comparison of coronary-artery bypass surgery and stenting for the treatment of multivessel disease. *N Engl J Med*. 2001;344(15):1117-24.
- Serruys PW, Ong AT, van Herwerden LA, Sousa JE, Jatene A, Bonnier JJ, et al. Five-year outcomes after coronary stenting versus bypass surgery for the treatment of multivessel disease: the final analysis of the Arterial Revascularization Therapies Study (ARTS) randomized trial. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(4):575-81.
- Buszman PE, Kiesz SR, Bochenek A, Peszek-Przyra E, Szkiobka I, Debwski M, et al. Acute and late outcomes of unprotected left main stenting in comparison with surgical revascularization. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(5):538-545.

12. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009;360(10):961-72.
13. Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, Feldman TE, Stähle E, Colombo A, et al. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet*. 2013;381(9867):629-38.
14. Morice MC, Serruys PW, Kappetein AP, Feldman TE, Stähle E, Colombo A, et al. Five-year outcomes in patients with left main disease treated with either percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass grafting in the synergy between percutaneous coronary intervention with taxus and cardiac surgery trial. *Circulation*. 2014;129(23):2388-94.
15. Kapur A, Hall RJ, Macic IS, Qureshi AC, Butts J, de Belder M, et al. Randomized comparison of percutaneous coronary intervention with coronary artery bypass grafting in diabetic patients. 1-year results of the CARDia (Coronary Artery Revascularization In Diabetics) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(5):432-40.
16. Boudriot E, Thiele H, Walther T, Liebetrau C, Boeckstegers P, Pohl T, et al. Randomized comparison of percutaneous coronary intervention with Sirolimus eluting stents versus coronary artery bypass grafting in unprotected in unprotected left main stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(5):538-45.
17. Park SJ, Kim YH, Park DW, Yun SC, Ahn JM, Song HG, et al. Randomized trial of stents versus bypass surgery for left main coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2011;364(18):1718-27.
18. Ahn JM, Roh JH, Kim YH, Park DW, Yun SC, Lee PH, et al. Randomized Trial of Stents Versus Bypass Surgery for Left Main Coronary Artery Disease: 5-Year Outcomes of the PRECOMBAT Study. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(20):2198-206.
19. Kamalesh M, Shap TG, Tang C, Shunk K, Ward HB, Walsh J, et al. Percutaneous coronary intervention versus Coronary artery bypass surgery in United States veterans with diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(8):807-16.
20. Farkouh ME, Dornanski M, Sleeper LA, Siami FS, Dangas G, Mack M, et al. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med*. 2012;367(25):2375-84.
21. Park SJ, Ahn KM, Kim YH, Park DW, Yun SC, Lee JY, et al. Trial of everolimus-eluting stents or bypass surgery for coronary disease. *N Engl J Med*. 2015;372(13):1204-12.
22. Makikallia T, Holm NR, Lindsay M, Spence MS, Erglis A, Menown IB, et al. Percutaneous coronary angioplasty versus coronary artery bypass grafting in treatment of unprotected left main stenosis (NOBLE): a prospective, randomized, open-label, non-inferiority trial. *Lancet*. 2016;388(10061):2743-52.
23. Stone GW, Sabik JF, Serruys PW, Simonton CA, Généreux P, Puskas J, et al. Everolimus-stenting or bypass surgery for left main coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2016;375(23):2223-35.
24. Bravata DM, Cienger AL, McDonad KM, Sundaram V, Perez MV, Varghese R, et al. Systematic review: the comparative effectiveness of percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass graft surgery. *Ann Intern Med*. 2007;147(10):703-16.
25. Hlatky MA, Boothroyd DB, Bravata DM, Boersma E, Booth J, Brooks MM, et al. Coronary artery bypass surgery compared with percutaneous coronary interventions for multivessel disease: a collaborative analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet*. 2009;373(9670):1190-7.
26. Smit Y, Valyen J, Koppenaal H, Eefting E, Kappetein AP, Mariani MA. Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting: a meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2015;149(3):831-8.
27. Andrade PJ, Medeiros MM, Andrade AT, Lima AA. Coronary angioplasty versus CABG: review of randomized trials. *Arq Bras Cardiol*. 2011;97(3):e60-9.
28. Andrade PJN, Rocha HAL, Falcão JLAA, Andrade AT, Falcão BAA. Drug-eluting stents Versus Coronary Artery Bypass Grafting in Multivessel Disease and Left Main Obstruction: Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *Int J Cardiovasc Sci*. 2018;31(2):152-62.
29. Lee CW, Ahn JM, Cavalcante R, Sotomi Y, Onuma Y, Suwannasom P, et al. Coronary artery bypass surgery versus drug-eluting stent implantation for left main or multi vessel coronary artery disease: a meta-analysis of individual patient data. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016;9(24):2481-9.
30. Cavalcante R, Sotomi Y, Lee CW, Ahn JM, Farook V, Tateish H, et al. Outcomes after Percutaneous Coronary intervention and Bypass surgery in patients with unprotected left main disease. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(10):999-1009.
31. Benedetto U, Gaudino M, Ng C, Biondi-Zoccai G, Dàscenzo F, Frati G, et al. Coronary surgery is superior to drug eluting stents in multivessel disease. Systematic review and meta-analysis of contemporary randomized controlled trials. *Int J Cardiol*. 2016 May 1;210:19-24.
32. Palmerini T, Serruys P, Kappetein AP, Genereux P, Riva DD, Reggiani LB, et al. Clinical outcomes with percutaneous coronary revascularization versus coronary artery bypass grafting surgery in patients with unprotected left main coronary artery disease: a meta-analysis of six randomized trials and 4,686 patients. *Am Heart J*. 2017 Aug;190:54-63.
33. Bangalore S, Guo Y, Samadashvili Z, Blecker S, Jinfeng X, Hannan EL. Everolimus-Eluting Stents or Bypass Surgery for Multivessel Coronary Disease. *N Engl J Med*. 2015;372(13):1213-22.
34. Tong BC, Huber JC, Ascheim DD, Puskas JD, Ferguson TB Jr, Blackstone EH, et al. Weighting composite events endpoints in clinical trials: essential evidence for the heart team. *Ann Thorac Surg*. 2012;94(6):1908-13.
35. Head SJ, Milojevic M, Daemen J, Ahn JM, Boersma E, Christiansen EH, et al. Mortality after coronary artery bypass grafting versus percutaneous coronary intervention with stenting for coronary artery disease: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet*. 2018;391(10124):939-48.
36. Escaned J, Collet C, Ryan N, De Maria GL, Walsh S, Sabate M, et al. Clinical outcomes of state-of-the-art percutaneous coronary revascularization in patients with de novo three vessel disease: 1-year results of the SYNTAX II study. *Eur Heart J*. 2017;38(42):3124-34.



Decisão Baseada em Evidências entre ICP e CRM

Evidence based decision making between PCI and CABG

Carlos Collet^{ID}

Cardiovascular Center OLV, Aalst – Bélgica

Minieditorial referente ao artigo: *Uso de Stent vs. Cirurgia de Revascularização Miocárdica em Multiarteriais e Doença de Tronco de Coronária Esquerda: Uma Metanálise de Estudos Randomizados com Avaliação de Subgrupos*

Nas últimas cinco décadas, a cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM) tem sido recomendada para pacientes com lesões de tronco de coronária esquerda não-protetido (TCE-NP) e doença arterial coronariana multivascular (DAC MV).¹ Nessas populações, a CRM reduz a mortalidade quando comparada ao tratamento clínico.² Em pacientes com DAC MV, vários ensaios clínicos randomizados estabeleceram a superioridade da CRM sobre as intervenções coronárias percutâneas (ICP) em termos de desfechos clínicos bem definidos.^{3,4} No subgrupo TCE-NP do estudo SYNTAX I, foram observados resultados comparáveis entre ICP e CRM após cinco anos.⁵ Esse achado desencadeou o desenho e a execução dos estudos EXCEL e NOBLE, que confirmaram um equilíbrio nos grandes eventos adversos cardiovasculares e cerebrais entre a ICP e a CRM em pacientes com doença arterial coronariana (DAC) no TCE-NP.^{6,7}

O acúmulo de evidências permitiu compreender melhor quais pacientes podem se beneficiar de uma estratégia de revascularização específica.⁸ Na edição atual da Revista, Negreiros de Andrade et al.,⁹ apresentam uma metanálise a nível de estudo comparando desfechos clínicos após a ICP e a CRM em pacientes com DAC no TCE-NP e DAC MV. Os autores devem ser elogiados pela análise estratificada com o objetivo de fornecer informações práticas para a comunidade cardiovascular. Com base no atual estado das evidências, podemos afirmar que 1) em pacientes com DAC no TCE-NP, a ICP pode ser considerada uma alternativa à revascularização miocárdica em pacientes com baixa complexidade anatômica, e 2) pacientes com DAC MV apresentam melhores desfechos clínicos quando tratados com CRM. Quando essas duas populações foram combinadas, a presente metanálise mostrou um benefício precoce (<30 dias) da ICP em termos de mortalidade e acidente vascular cerebral, e vantagem em longo prazo da CRM em relação à morte e infarto do miocárdio.

O processo de tomada de decisões clínicas no contexto da interação da Equipe Cardíaca é a base da seleção dos pacientes. Fatores clínicos importantes como idade, sexo, presença de diabetes mellitus, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e fração de ejeção do ventrículo esquerdo

devem ser contabilizados no processo de seleção entre a ICP e a CRM. Além disso, considerações anatômicas baseadas na presença de DAC isolada no TCE-NP e/ou DAC MV também deve influenciar a decisão sobre o tratamento.⁸ O escore SYNTAX II foi desenvolvido para auxiliar a equipe cardíaca no processo de tomada de decisão, considerando a interação entre as variáveis clínicas e a complexidade anatômica. O escore incorpora as variáveis clínicas com o escore SYNTAX anatômico, fornecendo uma recomendação de tratamento (isto é, ICP ou CRM) com base na mortalidade prevista aos 4 anos.¹⁰ A estimativa de mortalidade baseada em perfis individuais dos pacientes melhora as discussões na equipe cardíaca, as informações sobre o paciente e a tomada de decisão compartilhada. Além disso, o escore SYNTAX II foi validado em ensaios clínicos atuais; no estudo EXCEL, os pacientes randomizados para ICP nos quais o SYNTAX II havia recomendado CRM, apresentaram mortalidade por todas as causas mais alta em 3 anos de seguimento.¹¹ Além disso, no estudo SYNTAX II, pacientes com DAC MV selecionados com base em um risco de mortalidade equilibrado entre ICP e CRM apresentaram desfechos semelhantes quando comparados a uma população pareada submetida à CRM.^{12,13} Uma recomendação prática, apoiada pelos achados desta metanálise, é: mulheres, pacientes jovens, diabéticos, com fração de ejeção baixa e DAC MV com alta complexidade anatômica (por exemplo, escore SYNTAX anatômico alto) têm melhor prognóstico quando tratados com CRM, enquanto a ICP é uma alternativa aceitável para pacientes idosos, com DPOC ou DAC no TCE-NP com baixa complexidade anatômica. Dados de longo prazo (isto é, 10 anos) do estudo SYNTAX original e do estudo FREEDOM se tornaram disponíveis e mostraram uma vantagem persistente da CRM sobre a ICP em pacientes com DAC MV.³ São esperados seguimentos clínicos de longo prazo de pacientes incluídos nos estudos EXCEL e NOBLE, com DAC no TCE-NP, para uma definição adicional da melhor estratégia de tratamento.

O uso sistemático de fluxo fracionado de reserva demonstrou reduzir o número de lesões que parecem ser angiograficamente significativas, reclassificar uma proporção significativa de pacientes para diminuir os tercís do escore SYNTAX e melhorar os resultados clínicos em comparação com a ICP guiada por angiografia e o tratamento clínico ideal.¹⁴⁻¹⁶ O estudo Comparação da Intervenção Coronária Percutânea Guiada por Reserva de Fluxo Fracionário e a Cirurgia de Revascularização do Miocárdio em Pacientes com Doença Coronariana Multiarterial (FAME 3) fornecerá respostas sobre a melhor estratégia de revascularização, fazendo com que a tomada de decisão em relação ao tratamento seja realizada com base na fisiologia coronariana. Em um futuro próximo, uma ferramenta virtual que prevê a melhora funcional após a ICP ou CRM refinará ainda mais a seleção dos pacientes, potencialmente melhorando os resultados clínicos na DAC estável.

Palavras-chave

Revascularização Miocárdica/mortalidade; Intervenção Coronária Percutânea; Stents Farmacológicos; Stents; Vasos Coronários; Ensaios Clínicos Controlados Aleatórios; Tomada de Decisão Clínica.

Correspondência: Carlos Collet •

Cardiovascular Center Aalst, OLV Clinic, Moorselbaan 164, Aalst - Bélgica
E-mail: carloscollet@gmail.com

DOI: 10.5935/abc.20190076

Referências

1. Collet C, Capodanno D, Onuma Y, Banning A, Stone GW, Taggart DP, Sabik J and Serruys PW. Left main coronary artery disease: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Nat Rev Cardiol*. 2018;15(6):321-31.
2. Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, Fisher LD, Takaro T, Kennedy JW, et al. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet*. 1994;344(8922):563-70.
3. Farkouh ME, Domanski M, Dangas GD, Godoy LC, Mack MJ, Siami FS, et al. Long-Term Survival Following Multivessel Revascularization in Patients With Diabetes: The FREEDOM Follow-On Study. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(6):629-38.
4. Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, Feldman TE, Stahle E, Colombo A, et al. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet*. 2013;381(9867):629-38.
5. Morice MC, Serruys PW, Kappetein AP, Feldman TE, Stahle E, Colombo A, et al. Five-year outcomes in patients with left main disease treated with either percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass grafting in the synergy between percutaneous coronary intervention with taxus and cardiac surgery trial. *Circulation*. 2014;129(23):2388-94.
6. Stone GW, Sabik JF, Serruys PW, Simonton CA, Genereux P, Puskas J, et al. Everolimus-Eluting Stents or Bypass Surgery for Left main coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2016;375(23):2223-35.
7. Makikallio T, Holm NR, Lindsay M, Spence MS, Erglis A, Menown IB, et al. Percutaneous coronary angioplasty versus coronary artery bypass grafting in treatment of unprotected left main stenosis (NOBLE): a prospective, randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet*. 2016;388(10061):2743-52.
8. Head SJ, Milojevic M, Daemen J, Ahn JM, Boersma E, Christiansen EH, et al. Mortality after coronary artery bypass grafting versus percutaneous coronary intervention with stenting for coronary artery disease: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet*. 2018;391(10124):939-48.
9. Negreiros de Andrade PJ, Falcão JLA, Falcão BA, Rocha HAL. 10 Uso de stent vs cirurgia de revascularização miocárdica em multarteriais e doença de tronco de coronária esquerda: uma metanálise de estudos randomizados com avaliação de subgrupos. *Arq Bras Cardiol*. 2019; 112(5):511-523
10. Sotomi Y, Collet C, Cavalcante R, Morel MA, Suwannasom P, Farooq V, et al. Tools and Techniques - Clinical: SYNTAX score II calculator. *EuroIntervention*. 2016;12(1):120-3.
11. Serruys P, Collet C, Onuma Y, Morel M-A, Dressler O, Zhang Y, et al. TCT-221 Treatment Recommendations Based on SYNTAX Score II and Observed 3-year Mortality in the EXCEL Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(18 Suppl 8):893.
12. Escaned J, Collet C, Ryan N, De Maria GL, Walsh S, Sabate M, et al. Clinical outcomes of state-of-the-art percutaneous coronary revascularization in patients with de novo three vessel disease: 1-year results of the SYNTAX II study. *Eur Heart J*. 2017;38(42):3124-34.
13. Serruys PW, Kogame N, Katagiri Y, Modolo R, Buszman PE, Iniguez-Romo A, et al. Clinical outcomes of state-of-the-art percutaneous coronary revascularization in patients with three-vessel disease: 2-year follow-up of the SYNTAX II study. *EuroIntervention*. 2019 Jan 15, pii.EIJ-D-18-00980 [Epub ahead of print].
14. Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, Siebert U, Ikeno F, van' Veer M, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med*. 2009;360(3):213-24.
15. Xaplanteris P, Fournier S, Pijls NHJ, Fearon WF, Barbato E, Tonino PAL, et al. Five-Year Outcomes with PCI Guided by Fractional Flow Reserve. *N Engl J Med*. 2018;379(3):250-9.
16. Collet C, Miyazaki Y, Ryan N, Asano T, Tenekecioglu E, Sonck J, et al. Fractional flow reserve derived from computed tomographic angiography in patients with multivessel CAD. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(24):2756-69.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons

Análise do Uso dos Critérios de Indicação de Coronariografia em Dois Serviços de Cardiologia do Sul do Brasil

Analysis of the Appropriate Use Criteria for Coronary Angiography in Two Cardiology Services of Southern Brazil

Luis Sérgio Carvalho Luciano,¹^{ORCID} Roberto Léo da Silva,^{1,2}^{ORCID} Ozir Miguel Londero Filho,¹ Leandro Waldrich,¹ Luciano Panata,¹ Ana Paula Trombetta,¹^{ORCID} Julio Cesar Preve,¹ Tammuz Fattah,¹^{ORCID} Luiz Carlos Giuliano,¹^{ORCID} Luiz Eduardo Koenig São Thiago¹

Instituto de Cardiologia de Santa Catarina,¹ São José, SC – Brasil

Hospital Universitário Prof. Dr. Polydoro Ernani São Thiago - Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC),² Florianópolis, SC – Brasil

Resumo

Fundamento: Apesar de sua grande relevância, não existem trabalhos em nosso país que avaliem a aplicação das diretrizes de 2012 para uso apropriado do cateterismo cardíaco diagnóstico.

Objetivo: Analisar a apropriação das coronariografias realizadas em dois hospitais da região sul do Brasil.

Métodos: Estudo transversal multicêntrico, que analisou as indicações, resultados e propostas de tratamento de 737 coronariografias realizadas em um hospital terciário com múltiplas especialidades (Hospital A) e um hospital cardiológico terciário (Hospital B). Foram incluídas coronariografias eletivas ou de urgência, com exceção dos casos de infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST. O nível de significância estatística adotado foi de 5% ($p < 0,05$).

Resultados: Do total de 737 coronariografias, 63,9% foram realizadas em pacientes do sexo masculino. A média de idade foi 61,6 anos. A indicação foi síndrome coronariana aguda em 57,1% e investigação de doença arterial coronariana em 42,9% dos casos. Em relação à apropriação, 80,6% foram classificadas como apropriadas, 15,1% ocasionalmente apropriadas e 4,3% raramente apropriadas. O tratamento proposto foi clínico para 62,7%, intervenção coronária percutânea para 24,6% e cirurgia de revascularização miocárdica para 12,7% dos casos. Das coronariografias classificadas como raramente apropriadas, 56,2% foram relacionadas à não realização de provas funcionais prévias e 21,9% apresentaram lesões coronarianas graves. Porém, independentemente do resultado da coronariografia, todos os pacientes nesse grupo foram indicados para tratamento clínico.

Conclusão: Observamos baixo número de coronariografias raramente apropriadas em nossa amostra. A recomendação da diretriz nesses casos foi adequada, sendo que nenhum paciente necessitou de tratamento de revascularização. A maior parte desses casos se deve à não realização de provas funcionais. (Arq Bras Cardiol. 2019; 112(5):526-531)

Palavras-chave: Angiografia Coronária; Doença da Artéria Coronariana/diagnóstico por imagem; Síndrome Coronariana Aguda; Intervenção Coronária Percutânea; Estudo Multicêntrico; Epidemiologia.

Abstract

Background: Despite its great relevance, there are no studies in our country evaluating the application of the 2012 guidelines for the appropriate use of cardiac diagnostic catheterization.

Objective: To analyze the adequacy of coronary angiography performed in two hospitals in the southern region of Brazil.

Methods: This is a multicenter cross-sectional study, which analyzed indications, results and proposals for the treatment of 737 coronary angiograms performed in a tertiary hospital with multiple specialties (Hospital A) and a tertiary cardiology hospital (Hospital B). Elective or emergency coronary angiographies were included, except for cases of acute myocardial infarction with ST segment elevation. The level of statistical significance adopted was 5% ($p < 0.05$).

Results: Of the 737 coronary angiograms, 63.9% were performed in male patients. The mean age was 61.6 years. The indication was acute coronary syndrome in 57.1%, and investigation of coronary artery disease in 42.9% of the cases. Regarding appropriation, 80.6% were classified as appropriate, 15.1% occasionally appropriate, and 4.3% rarely appropriate. The proposed treatment was clinical for 62.7%, percutaneous coronary intervention for 24.6%, and myocardial revascularization surgery for 12.7% of the cases. Of the coronary angiographies classified as rarely appropriate, 56.2% were related to non-performance of previous functional tests, and 21.9% showed severe coronary lesions. However, regardless of the outcome of coronary angiography, all patients in this group were indicated for clinical treatment.

Conclusion: We observed a low number of rarely appropriate coronary angiograms in our sample. The guideline recommendation in these cases was adequate, and no patient required revascularization treatment. Most of these cases are due to non-performance of functional tests. (Arq Bras Cardiol. 2019; 112(5):526-531)

Keywords: Coronary Angiography; Coronary Artery Disease/diagnostic imaging; Acute Coronary Syndrome; Percutaneous Coronary Intervention; Multicenter Study; Epidemiology.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Luis Sérgio Carvalho Luciano •

Rua Adolfo Donato da Silva, s/n - Praia Comprida - Secretaria do Serviço de Hemodinâmica do ICSC. CEP 88103-901, São José, SC – Brasil

E-mail: luiscl@cardiol.br, luiscl@msn.com

Artigo recebido em 21/05/2018, revisado em 07/08/2018, aceito em 02/10/2018

DOI: 10.5935/abc.20190055

Introdução

O manejo da doença arterial coronariana (DAC), principal causa de mortalidade do mundo desenvolvido, é baseado no uso de procedimentos diagnósticos e terapêuticos. Seis décadas após a primeira coronariografia seletiva, realizada pelo Dr. Sonnes em circunstâncias improváveis,¹ a angiografia coronária continua sendo o padrão ouro para diagnóstico da DAC,² embora métodos não invasivos venham ganhando espaço progressivamente.³

Avanços na tecnologia médica foram acompanhados de aumento dos custos, motivando a pesquisa sobre questões de custo-efetividade. A identificação do uso exagerado de procedimentos médicos trouxe consigo questionamentos de quando serão realmente necessários.⁴ Em 2011 foi observada uma queda significativa na taxa de angioplastias inapropriadas no estado americano de Nova Iorque após o governo anunciar que o pagamento seria vinculado à apropriação. Ou seja, a questão financeira influenciou a seleção dos pacientes para angioplastia. Análises de uso apropriado devem acompanhar a evolução das formas de financiamento.⁵

No esforço de apresentar critérios de uso racional dos serviços cardiológicos, o American College of Cardiology Foundation e outras onze entidades médicas publicaram a diretriz de 2012 para uso apropriado do cateterismo cardíaco diagnóstico. Essa recomendação tem o potencial de impactar as decisões clínicas, a qualidade da assistência médica e as políticas de saúde por meio do uso eficiente dos recursos.⁶

No Brasil essa questão foi previamente estudada com a diretriz de 1999. Foi publicada em 2005 a análise de 145 coronariografias em pacientes com suspeita de doença isquêmica estável. Observou-se que 34,5% das indicações foram apropriadas e 65,5% incertas ou inapropriadas.⁷ Também com base na diretriz de 1999, um grupo italiano estudou as indicações de 460 coronariografias, com nenhuma angiografia inapropriada em sua amostra.⁸ Já sob as perspectivas da diretriz de 2012 foram avaliadas as indicações de coronariografias no estado de Nova Iorque⁹ e em uma grande coorte canadense de pacientes com suspeita de DAC estável.¹⁰ Os resultados na literatura são discordantes quanto à validação da diretriz, gerando preocupação a respeito de sua confiabilidade para guiar a tomada de decisões.¹⁰

O objetivo desse estudo é analisar a apropriação das coronariografias realizadas em dois hospitais da região sul do Brasil de acordo com a diretriz de 2012.

Métodos

Estudo observacional, transversal e multicêntrico. Os dois centros executam juntos mais de 1.700 procedimentos por ano, sendo eles um hospital terciário com múltiplas especialidades (Hospital A) e um hospital cardiológico terciário (Hospital B). Foram incluídas todas as coronariografias eletivas ou de urgência, no período de maio a outubro de 2016. Foram excluídos os cateterismos realizados nos casos de infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST. As informações foram inseridas em um banco de dados no momento da realização do procedimento. O trabalho foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa das instituições envolvidas.

Todas as indicações foram classificadas como apropriadas, ocasionalmente apropriadas ou raramente apropriadas, de acordo com a terminologia atual¹¹ e respeitando as diretrizes para uso apropriado do cateterismo cardíaco diagnóstico de 2012. Nessa diretriz as indicações se dividem em três grandes grupos: 1. Avaliação de DAC; 2. Avaliação por condições outras que não DAC (doenças valvares, pericárdicas ou cardiomiopatias); 3. Cateterismo cardíaco direito. A diretriz contempla ao todo 102 possíveis indicações, que foram classificadas por um escore que combina medicina baseada em evidências e experiência prática dos membros de um painel técnico. Cada indicação recebeu um escore médio de 1 a 9, sendo classificada como apropriada quando entre 7 e 9, ocasionalmente apropriada quando entre 4 e 6 e raramente apropriada quando entre 1 e 3.⁶

A análise também incluiu idade, sexo, quadro clínico, resultado da coronariografia quanto à presença de doença obstrutiva e a proposta de tratamento.

O quadro clínico foi simplificado e caracterizado como síndrome coronariana aguda (SCA) ou como um quadro estável, que englobou todos os pacientes que não se enquadraram no primeiro grupo. A SCA foi caracterizada por apresentação com dor torácica típica em repouso ou progressiva, associada ou não a alteração eletrocardiográfica sugestiva de isquemia (infradesnivelamento do segmento ST e/ou alteração na onda T), podendo ou não estar associada a alterações de marcadores de necrose miocárdica.¹²

De modo a verificar se a recomendação da diretriz prediz adequadamente o resultado angiográfico e perspectiva terapêutica, o resultado da coronariografia foi classificado de acordo com a extensão da DAC grave e foi documentada a proposta de tratamento para cada caso.

Foi considerada grave uma redução maior ou igual a 50% no diâmetro da luz do tronco da artéria coronária esquerda (TCE) e maior ou igual a 70% para os demais vasos, por avaliação angiográfica visual ou por angiografia quantitativa, escolhendo-se a projeção em que a lesão se mostrou mais grave.^{11,13}

Os pacientes portadores de lesão grave de TCE foram assim classificados independentemente da presença de outras lesões graves.

A proposta de tratamento foi definida pelo hemodinamicista responsável após a realização da coronariografia, podendo ser ela de tratamento clínico, angioplastia coronariana ou cirurgia de revascularização miocárdica, conforme dados clínicos disponíveis e resultado anatômico encontrado em exame.

A análise dos dados foi realizada de forma a também possibilitar a comparação entre dois serviços com diferentes perfis, sendo o Hospital A um hospital geral e o Hospital B um centro de referência para alta complexidade em cardiologia no estado, com um grande fluxo de pacientes coronariopatas em seu serviço de emergência. Os dois serviços atendem exclusivamente pelo Sistema Único de Saúde (SUS).

Análise estatística

Para análise dos dados, foi utilizado o programa IBM SPSS Statistics 23 (IBM Corp. Released 2015. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0. Armonk, NY: IBM Corp.).

Os resultados foram expressos em números e proporção (absoluta e relativa), para as variáveis categóricas, e em medidas de tendência central (média) e de dispersão (desvio-padrão), para variáveis contínuas. O teste do qui-quadrado foi utilizado para estudar possíveis associações entre variáveis categóricas. Para comparação entre variáveis contínuas, foi utilizado o teste t de Student não pareado. Foi aplicado o teste Kolmogorov-Smirnov para avaliar o pressuposto de normalidade amostral. O nível de significância estatística adotado foi de 5%, considerando um intervalo de confiança de 95%.

Resultados

Do total de 737 coronariografias analisadas, 76,8% foram realizadas no Hospital B, 63,9% em pacientes do sexo masculino. A média geral de idade foi 61,6 anos. A indicação da coronariografia foi SCA em 57,1% e investigação de DAC em 42,9% dos casos. Em relação à apropriação, 80,6% das coronariografias foram classificadas como apropriadas, 15,1% ocasionalmente apropriadas e 4,3% raramente apropriadas. Observamos que 41,2% das coronariografias não evidenciaram DAC grave, 27,4% DAC grave uniarterial, 17,2% biarterial, 11,3% triarterial e 2,8% lesão grave de TCE. O tratamento proposto foi clínico para 62,7% dos pacientes, intervenção coronária percutânea para 24,6% e cirurgia de revascularização miocárdica para 12,7%.

Não houve diferença estatisticamente significativa na prevalência de pacientes dos sexos masculino ou feminino entre as duas instituições (Tabela 1). A média de idade foi 59,1 anos no Hospital A e 62,3 anos no Hospital B ($p < 0,05$).

Todos os pacientes com SCA têm indicação apropriada para coronariografia. Nesse grupo de pacientes não houve diferença estatisticamente significativa em relação à distribuição por sexo, resultado da coronariografia e tratamento (Tabela 2).

Já entre os pacientes estáveis houve menor proporção de pacientes com indicações apropriadas no Hospital A em relação ao Hospital B e maior proporção de ocasionalmente apropriados. Entre os estáveis também não foi observada diferença em relação à distribuição por sexo, resultado e tratamento. Observou-se uma maior incidência de indicação de exames pré-operatórios de cirurgia cardíaca no Hospital B quando comparado ao Hospital A, e um predomínio de investigação de DAC no Hospital A (Tabela 3).

Dos 737 pacientes, 32 (4,3%) tiveram sua coronariografia classificada como raramente apropriada. Desses, 18 casos (56,2%) foram relacionados a não realização de provas funcionais prévias, seis (18,8%) se tratavam de pacientes submetidos a revascularização prévia assintomáticos ou com sintomas estáveis, seis (18,8%) pacientes estáveis em pré-operatório de cirurgia não cardíaca assintomáticos com capacidade funcional ≥ 4 METS, um (3,1%) com DAC conhecida em tratamento clínico e achados de baixo risco em testes não invasivos ou sintomas estáveis e um (3,1%) com estenose valvar aórtica leve ou moderada de valva nativa ou protética e assintomático no que diz respeito à doença valvar.

Dentre os classificados como raramente apropriados, sete casos (21,9%) apresentaram lesões coronarianas graves, porém, independentemente do resultado da coronariografia, todos os pacientes nesse grupo foram indicados para tratamento

Tabela 1 – Distribuição dos pacientes entre as duas instituições de acordo com sexo, apresentação clínica, classificação de uso apropriado, resultado da coronariografia e tratamento

		Origem					
		Hospital A		Hospital B			
		Contagem n = 171	%	Contagem n = 566	%		
Sexo	Feminino	70	40,9%	196	34,6%	p = 0,132	
	Masculino	101	59,1%	370	65,4%		
Clínica	SCA	46	26,9%	375	66,3%	p < 0,001	
	Estável	125	73,1%	191	33,7%		
	Raramente Apropriado	10	5,8%	22	3,9%		p = 0,084
Avaliação da Apropriação	Ocasionalmente Apropriado	61	35,7%	50	8,8%	p < 0,001	
	Apropriado	100	58,5%	494	87,3%		p < 0,001
	Normal	90	52,6%	214	37,8%		p = 0,008
	Uniarterial	38	22,2%	164	29,0%		p = 0,078
Resultado	Biarterial	27	15,8%	100	17,7%	p = 0,568	
	Triarterial	12	7,0%	71	12,5%		p = 0,045
	TCE	4	2,3%	17	3,0%		p = 0,647
	Clínico	122	71,3%	340	60,1%		p < 0,001
Tratamento	Angioplastia	31	18,1%	150	26,5%	p = 0,025	
	Cirúrgico	18	10,5%	76	13,4%		p = 0,318

SCA: síndrome coronariana aguda; TCE: tronco da artéria coronária esquerda. *Análises de significância estatística realizadas com aplicação do teste qui-quadrado.

Tabela 2 – Distribuição dos pacientes com SCA entre as duas instituições de acordo com sexo, resultado da coronariografia e tratamento

		Origem				
		Hospital A		Hospital B		
		Contagem n = 46	%	Contagem n = 375	%	
Sexo	Feminino	19	41,3%	124	33,1%	p = 0,266
	Masculino	27	58,7%	251	66,9%	
Resultado	Normal	10	21,7%	96	25,6%	p = 0,569
	Uniarterial	12	26,1%	126	33,6%	p = 0,305
	Biarterial	15	32,6%	81	21,6%	p = 0,093
	Triarterial	6	13,0%	57	15,2%	p = 0,698
Tratamento	TCE	3	6,5%	15	4,0%	p = 0,424
	Clínico	20	43,5%	188	50,1%	p = 0,394
	Angioplastia	19	41,3%	130	34,7%	p = 0,374
	Cirúrgico	7	15,2%	57	15,2%	p = 0,997

SCA: síndrome coronariana aguda; TCE: Tronco da Artéria Coronária Esquerda. * Análises de significância estatística realizadas com aplicação do teste qui-quadrado.

Tabela 3 – Distribuição dos pacientes em investigação de DAC entre as duas instituições de acordo com sexo, avaliação da apropriação, motivo de indicação, resultado da coronariografia e tratamento

		Origem				
		Hospital A		Hospital B		
		Contagem n = 125	%	Contagem n = 191	%	
Sexo	Feminino	51	40,8%	72	37,7%	p = 0,580
	Masculino	74	59,2%	119	62,3%	
Avaliação da Apropriação	Apropriado	54	43,2%	119	62,3%	p < 0,001
	Ocasionalmente Apropriado	61	48,8%	50	26,2%	
	Raramente Apropriado	10	8%	22	11,5%	
	Diagnóstico de DAC	97	77,6%	114	59,7%	
Motivo de Indicação	Reavaliação de DAC	14	11,2%	33	17,3%	p = 0,146
	Pré-Op. de Cirurgia Cardíaca	6	4,8%	40	20,9%	
	Pré-Op. de Cirurgia Não Cardíaca	8	6,4%	4	2,1%	
	Normal	80	64%	118	61,8%	
	Uniarterial	26	20,8%	38	19,9%	
Resultado	Biarterial	12	9,6%	19	9,9%	p = 0,919
	Triarterial	6	4,8%	14	7,3%	
	TCE	1	0,8%	2	1%	
	Clínico	102	81,6%	152	79,6%	
Tratamento	Angioplastia	12	9,6%	20	10,5%	p = 0,801
	Cirúrgico	11	8,8%	19	9,9%	

DAC: doença arterial coronariana; TCE: tronco da artéria coronária esquerda. * Análises de significância estatística realizadas com aplicação do teste qui-quadrado.

clínico. Dos sete pacientes, em quatro (57,1%) foram observadas lesões em vasos de fino calibre (< 2 mm), em dois (28,6%) lesões distais em vasos de fino calibre e um (14,3%) foi submetido à coronariografia por apresentar estenose valvar aórtica de grau moderado estando assintomático do ponto de vista cardiológico.

Em 13,5% dos classificados como ocasionalmente apropriados e 43,8% dos apropriados a opção foi por revascularização percutânea ou cirúrgica.

Discussão

O equilíbrio entre custo e efetividade é necessário uma vez que as fontes de financiamento estão pressionadas pelo aumento de demanda, tecnologia e, conseqüentemente, recursos. O uso racional desses recursos faz parte da responsabilidade social do médico.⁴ Ainda assim, muitos cardiologistas têm a crença de que a angioplastia é benéfica para pacientes com DAC estável e a abordagem continua sendo a busca por isquemia. Não é surpreendente que uma

minoría substancial de cardiologistas acredite que angioplastia e implante de *stent* coronário previnam infarto do miocárdio. Essas crenças são vistas na prática com a má aplicação dos recursos: estima-se que até metade das angioplastias eletivas podem ser inapropriadas.¹⁴ Essa realidade também se aplica aos métodos diagnósticos, como a coronariografia.^{7,9}

Historicamente há uma grande variabilidade internacional no uso apropriado do cateterismo cardíaco diagnóstico. Essa questão foi estudada em mais de dez países entre os anos de 1987 e 2006, com índices de uso apropriado entre 34,5%⁷ e 91%,¹⁵ com a maioria dos estudos mostrando taxas de apropriação superiores a 72%.¹⁶

Diferentemente de outros grandes estudos retrospectivos multicêntricos que analisaram a diretriz para uso apropriado do cateterismo cardíaco diagnóstico de 2012,^{9,10} o presente estudo valida a diretriz quando relacionamos a adequação da coronariografia e o tratamento. Outro aspecto relevante é a possibilidade de analisar as características de duas instituições com perfis diferentes (hospital terciário geral e hospital terciário cardiológico) dentro de uma mesma microrregião. Além disso, apesar da diretriz de 2012 ainda empregar a classificação em apropriado, incerto e inapropriado, optamos por utilizar a classificação mais atual entre apropriado, ocasionalmente apropriado e raramente apropriado, empregada nas diretrizes mais recentes.¹¹

Incluímos em nossa análise os casos de SCA, não incluídos em outros trabalhos, por se tratar do subgrupo de pacientes que respondem pela principal diferença entre os centros estudados e pela relevância de documentar estas características institucionais. Os casos de SCA não estratificam qualitativamente as indicações de coronariografia, uma vez que, nesses casos, todas são classificadas como apropriadas. Observamos a predominância esperada desses casos no hospital cardiológico (Hospital B), e a maior prevalência de pacientes estáveis no hospital geral (Hospital A) (Tabela 1). Para analisar a qualidade das indicações de coronariografia foi realizada a análise do subgrupo de pacientes em investigação de DAC.

Os resultados da análise de uma grande coorte retrospectiva com 48.336 pacientes com suspeita de DAC estável da região de Ontário, Canadá, foram publicados em 2015.¹⁰ No estudo canadense foi observada uma taxa de 58,2% de casos apropriados, 31% ocasionalmente apropriados e 10,8% raramente apropriados, proporções similares às que encontramos em nossa amostra de pacientes em investigação de DAC, com 54,7% classificados como apropriados, 35,1% ocasionalmente apropriados e 10,2% raramente apropriados.

Apesar do aparente equilíbrio na proporção das indicações, enquanto 18,9% dos pacientes classificados como raramente apropriados no estudo canadense foram submetidos a procedimentos de revascularização, 100% dos pacientes assim classificados em nosso estudo foram encaminhados para tratamento clínico a despeito da presença de lesões coronarianas graves. Isso pode ser explicado pela presença de lesões distais, em vasos finos ou de menor importância que tornam o tratamento clínico a melhor opção nesse contexto. Essa informação valida a aplicação da diretriz em nossa população, na medida em que pacientes com indicação raramente apropriada para coronariografia não teriam

indicação de tratamento de revascularização complementar ao medicamentoso ótimo.

Outro grande estudo retrospectivo realizado no estado de Nova Iorque analisou as indicações de 8.986 coronariografias e observou que 24,9% de seus casos foram classificados como raramente apropriados,⁹ número consideravelmente maior que os 10,8% e 10,2% no estudo canadense e em nossa amostra, respectivamente. Para explicar o motivo de aproximadamente um quarto dos casos ter sido classificado como raramente apropriado, argumentou-se que no momento da realização das coronariografias a diretriz para uso apropriado do cateterismo cardíaco diagnóstico de 2012 ainda não fora publicada. Porém, a situação é semelhante à da coorte canadense, que teve suas coronariografias realizadas entre 2008 e 2011, e apresentou proporções mais modestas de coronariografias raramente apropriadas. Uma parcela significativa das coronariografias raramente apropriadas é enquadrada nessa classificação devido a não realização de provas funcionais prévias,^{16,17} situação responsável por 56,2% desses casos em nossa amostra. A realização de provas funcionais promoveria a reclassificação destes casos, aprimorando o uso da coronariografia.^{6,17,18}

Quando observamos as diferenças entre as duas instituições envolvidas no presente estudo, no subgrupo de pacientes em investigação de DAC, fica evidente uma maior proporção de coronariografias com indicação apropriada no Hospital B e maior proporção de ocasionalmente apropriadas no Hospital A (Tabela 3). A maior proporção de exames realizados como pré-operatório de cirurgia cardíaca no Hospital B, indicação classificada como apropriada pela diretriz,⁶ explica parte desta diferença. A realização de cirurgias cardíacas no Hospital B, instituição dedicada à cardiologia, aparece como o fator principal para a diferença de apropriação entre as duas instituições.

Nosso estudo apresenta como limitações o tamanho reduzido de sua amostra, impossibilitando uma análise pormenorizada de cada indicação da diretriz; e a não realização de seguimento dos pacientes para avaliação prognóstica relacionada ao resultado e tratamento. Além disso, mais de 50% de nossa amostra são casos de SCA, situação em que a estratificação invasiva é apropriada de acordo com a diretriz, limitando a análise da qualidade da indicação nesse cenário. Os resultados representam a realidade dos pacientes atendidos em dois hospitais públicos localizados na região sul do Brasil. São necessários novos estudos para avaliar as indicações das coronariografias nos demais contextos e regiões do país.

Conclusão

Concluímos que nossa amostra apresenta índices de apropriação similares aos da literatura, com uma pequena taxa de procedimentos raramente apropriados. A recomendação da diretriz em casos raramente apropriados foi adequada em nosso estudo, com nenhum paciente desse grupo necessitando de tratamento de revascularização. A maior parte desses casos se deve à não realização de provas funcionais prévias.

A diferença entre os dois hospitais, geral e cardiológico, foi inerente à população atendida, com similares índices de uso apropriado ajustados.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Luciano LSC, da Silva RL; Obtenção de dados: Luciano LSC, da Silva RL, Waldrich L, Panata L, Preve JC, Fattah T, Giuliano LC, Thiago LEKS; Análise e interpretação dos dados: Luciano LSC, da Silva RL, Londero Filho OM; Análise estatística: Luciano LSC, da Silva RL, Trombetta AP; Redação do manuscrito: Luciano LSC, da Silva RL; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Luciano LSC, da Silva RL, Londero Filho OM, Trombetta AP, Preve JC, Giuliano LC, Thiago LEKS.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Referências

1. Sones FM Jr, Shirey EK. Cine coronary arteriography. *Mod Concepts Cardiovasc Dis.* 1962 Jul;31:7358.
2. Kini AS. Coronary angiography, lesion classification and severity assessment. *Cardiol Clin.* 2006;24(2):153-62, v.
3. Lewis AJM. The age of diagnostic coronary angiography is over. *Br J Cardiol.* 2017;24:105-7.
4. Doll JA, Patel MR. Self-regulation in the era of Big Data: appropriate use of appropriate use criteria. *Ann Intern Med.* 2015;162(8):592-3.
5. Masoudi FA, Curtis JP, Desai NR. PCI appropriateness in New York: if it makes it there, can it make it everywhere? *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(10):1243-6.
6. Diagnostic Catheterization Writing Group, Patel MR, Bailey SR, Bonow RO, Chambers CE, Chan PS, et al. ACCF/SCAI/AATS/AHA/ASE/ASNC/HFSA/HRS/SCCM/SCCT/SCMR/STS 2012 appropriate use criteria for diagnostic catheterization: a report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society of Critical Care Medicine, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and Society of Thoracic Surgeons. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;144(1):39-71.
7. Gontijo RV, Proietti FA, Amaral CF, de Rezende NA. Appropriateness use of coronary angiography in patients with suspected ischemic heart disease in Brazil. *Int J Cardiol.* 2005;104(3):348-9.
8. Rubboli A, La Vecchia L, Casella G, Sangiorgio P, Bracchetti D. Appropriateness of the use of coronary angiography in a population of patients with ischemic heart disease. *Ital Heart J.* 2001;2(9):696-701.
9. Hannan EL, Samadashvili Z, Cozzens K, Walford G, Holmes DR Jr, Jacobs AK, et al. Appropriateness of diagnostic catheterization for suspected coronary artery disease in New York State. *Circ Cardiovasc Interv.* 2014;7(1):19-27.
10. Mohareb MM, Qiu F, Cantor WJ, Kingsbury KJ, Ko DT, Wijeyesundera HC. Validation of the appropriate use criteria for coronary angiography: a cohort study. *Ann Intern Med.* 2015;162(8):549-56.
11. Patel MR, Calhoun JH, Dehmer GJ, Grantham JA, Maddox TM, Maron DJ, et al. ACC/AATS/AHA/ASE/ASNC/SCAI/SCCT/STS 2017 appropriate use criteria for coronary revascularization in patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Appropriate Use Criteria Task Force, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol.* 2017 ;69(17):2212-41.
12. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE Jr, Ganiats TG, Holmes DR Jr, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2014;130(25):e344-426.
13. Guimarães JA, Victor EG, de Brito Leite MR, Gomes JM, Victor Filho E, Reyes Liveras J. Reliability of the interpretation of coronary angiography by the simple visual method. *Arq Bras Cardiol.* 2000;74(4):300-8.
14. Rothberg MB. Coronary artery disease as clogged pipes: a misconceptual model. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2013;6(1):129-32.
15. McGlynn EA, Naylor CD, Anderson GM, Leape LL, Park RE, Hilborne LH, et al. Comparison of the appropriateness of coronary angiography and coronary artery bypass graft surgery between Canada and New York State. *JAMA.* 1994;272(12):934-40.
16. Sibai AM, Tohme RA, Saade GA, Ghanem G, Alam S; Lebanese Interventional Coronary Registry Working Group (LICOR). The appropriateness of use of coronary angiography in Lebanon: implications for health policy. *Health Policy Plan.* 2008;23(3):210-7.
17. Cesar LA, Ferreira JF, Armaganijan D, Gowdak LH, Mansur AP, Bodanese LC, et al. Guideline for stable coronary artery disease. *Arq Bras Cardiol.* 2014;103(2 Supl.2):1-59.
18. Sara L, Szarf G, Tachibana A, Shiozaki AA, Villa AV, Oliveira AC, et al. II Diretriz de ressonância magnética e tomografia computadorizada cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia e do Colégio Brasileiro de Radiologia. *Arq Bras Cardiol.* 2014;103(6 Supl.3):1-86.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação ética e consentimento informado

O trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética do Instituto de Cardiologia de Santa Catarina sob o número de protocolo CAAE 83732218.8.0000.0113. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. Por não se tratar de estudo experimental, o consentimento informado foi dispensado pelo Comitê de Ética.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons

Critérios de Uso Adequado na Angiografia Coronária em Dois Hospitais do Sul do Brasil: “Fazendo as Coisas Certas, da Maneira Certa”

Appropriate Use Criteria for Coronary Angiography at Two Hospitals in Southern Brazil: “Doing the Right Things And Doing Things Right”

Marco A. Magalhaes^{1,2} e Jamil R. Cade^{1,2}

Hospital Santa Marcelina - Cardiologia Intervencionista,¹ São Paulo, SP – Brasil

Faculdade Santa Marcelina - Escola de Medicina,² São Paulo, SP – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Análise do Uso dos Critérios de Indicação de Coronariografia em Dois Serviços de Cardiologia do Sul do Brasil

A doença cardiovascular, principalmente a doença arterial coronariana (DAC), continua sendo um problema de saúde mundial,¹ apesar dos grandes avanços nos tratamentos que têm contribuído para a redução da mortalidade por DAC nas últimas décadas.² De fato, tendências mais recentes apontam para um achatamento das taxas de mortalidade por DAC, mas para alguns subgrupos, essas taxas podem estar aumentando.³ Os motivos para essa tendência alarmante estão relacionados à prevalência de fatores de risco, falhas no sistema de saúde na abordagem de doenças crônicas, acesso desigual à tecnologia, níveis decrescente de investimentos em pesquisas, e heterogeneidade na qualidade do cuidado.⁴

Por outro lado, os gastos com os cuidados com as doenças cardiovasculares continuam a seguir uma tendência linear crescente⁵ e, conseqüentemente, a oferta de um cuidado de alto valor tem diminuído.⁶ Em longo prazo, pesquisas cardiovasculares e inovação deveriam estimular o desenvolvimento de novos medicamentos e novas terapias. Em curto prazo, para os sistemas de saúde que lutam contra gastos cada vez maiores, evitar exames inadequados e terapias ineficazes atenderia à estratégia de saúde baseada em valor.^{7,8} O conceito fundamental de se focar em valor em vez de volume pode amenizar expectativas conflitantes entre pagantes, provedores, pacientes e médicos, os quais deveriam compartilhar de um objetivo comum de se reduzir gastos desnecessários na saúde e melhorar os resultados.⁹

No entanto, está na hora de transformar essa discussão em ação. Na liderança dessa transformação, durante a última década, médicos representantes de sociedades médicas norte americanas se reúnem para apresentar recomendações baseadas em evidências e opiniões de especialistas sobre muitos procedimentos terapêuticos e diagnósticos. Essas recomendações, chamadas de Critérios de Uso Adequado (AUC, *Appropriate Use Criteria*), têm o objetivo de auxiliar médicos na promoção do cuidado cardiovascular de alto valor.

Palavras-chave

Doença da Artéria Coronariana/diagnóstico por imagem, Angiografia Coronária, Síndrome Coronariana Aguda, Intervenção Coronária Percutânea/métodos, Epidemiologia

Correspondência: Jamil R. Cade •

Hospital Santa Marcelina - Cardiologia Intervencionista

R. Santa Marcelina, 196. CEP 08270-070, Vila Carmosina, São Paulo, SP – Brasil

E-mail: jamicade@hotmail.com

DOI: 10.5935/abc.20190084

Nesta edição dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia, Luciano et al.,¹⁰ apresentam os resultados do uso dos AUC no cateterismo diagnóstico (CD) no Brasil.¹⁰ De maio a outubro de 2016, foram obtidos dados de CDs realizados em dois hospitais terciários (um hospital geral e um hospital de cardiologia). Os autores coletaram dados que os permitiram atribuir escores de adequação para cada CD. Os escores foram: “apropriado” (7-9), “ocasionalmente apropriado” (4-6), ou “raramente apropriado” (1-3). De acordo com os AUC originais, o mesmo sistema de pontuação foi utilizado, mas os termos descritivos eram “apropriado”, “incerto” e “inapropriado”.¹¹ Além disso, os autores compararam cada uma das categorias dos AUC entre os hospitais e a presença de DAC. A presença de DAC obstrutiva foi definida como obstrução angiográfica de mais de 50% na artéria coronária esquerda ou de 70% em outro local.

A amostra incluiu 737 CDs em pacientes com idade média de 62 anos. No total, 80,6% dos exames foram considerados apropriados de acordo com os AUC, 15,1% ocasionalmente apropriados (incerto), e 4,3% raramente apropriado (inapropriado). Em estudos similares conduzidos na América do Norte, as taxas de uso apropriado, incerto e inapropriado do CD foram 52,8%, 31% e 10,8%, respectivamente, em Ontário, e 35%, 40% e 25%, respectivamente, em Nova Iorque.^{12,13} No estudo brasileiro, a taxa de uso inapropriado em pacientes estáveis (10,1%) foi similar à encontrada na coorte de Ontário (10,8%) e quase duas vezes menor que a do estudo realizado em Nova Iorque. Um dado interessante é que tanto o Canadá como o Brasil possuem sistema de saúde público universal, diferentemente do sistema dos EUA, predominantemente financiado por fundos privados.⁹

O segundo achado que merece atenção especial é a ausência de DAC obstrutiva grave em 41,2% dos CDs. Apesar dessa frequência ser mais baixa que a da coorte canadense (54,5%), ela ainda representa uma importante fonte de gastos com doenças cardiovasculares, que poderia ser melhorada por meio de uma avaliação abrangente e especializada (probabilidade pré-teste). De fato, a frequência de CDs normais foi significativamente menor no hospital especializado em cardiologia, que no hospital geral (37,8% vs. 52,6%; $p = 0,008$), apesar de um volume três vezes maior no primeiro hospital. Ainda, nos pacientes em investigação para DAC, as taxas de CDs apropriadas foram significativamente maiores no hospital cardiológico em comparação ao hospital geral (87,3% vs. 58,5%; $p < 0,01$). Portanto, esses resultados constituem evidência indireta de melhor desempenho dos centros cardiovasculares com alto volume.

Há muitas ressalvas, porém, em relação ao estudo. Primeiramente, o tamanho da amostra foi relativamente pequeno. Segundo, a categorização dos AUCs foi feito pelo mesmo médico (não cego) que realizou o CD e participou da decisão de se fazer ou não a intervenção. Terceiro, não foram relatados no estudo os fatores de risco basais ou resultados de teste de esforço, particularmente para o hospital geral, o qual apresentou maior proporção de pacientes (estáveis) com DAC em comparação ao hospital cardiológico (73% vs. 34%). Quarto, não foi realizada avaliação funcional ou por imagem intravascular invasiva. Finalmente, a amostra incluiu somente pacientes usuários do sistema público de saúde, e não foram apresentados desfechos clínicos.

Um outro achado interessante do estudo de Luciano et al.,¹⁰ relaciona-se às razões por trás da categoria raramente apropriado (inapropriado) para o CD e o processo de tomadas de decisões. Quanto maior a frequência de CD inapropriado, maior a probabilidade de outras intervenções inapropriadas, um fenômeno chamado “cascata diagnóstica-terapêutica”.¹⁴ O perigo dessa cascata foi evitado nos dois hospitais brasileiros; contudo, onde todos os pacientes categorizados como “inapropriado”, 21,9% deles apresentaram DAC obstrutiva grave, continuaram em tratamento clínico, o qual foi realizado com base na melhor evidência disponível. Parabenizamos os autores e os médicos por fazerem as coisas certas, da maneira certa, beneficiando tanto os pacientes como o sistema de saúde.

Referências

1. Organization for Economic Cooperation and Development.(OECD). Health at a Glance. [Internet] [Cited in 2018 Dec 10]. Available from: www.oecd.org/healthy-system/health-at-a-glance-19991312htm
2. Ford ES, Ajani UA, Croft JB, Critchley JA, Labarthe DR, Kottke TE, et al. Explaining the Decrease in U.S. Deaths. *N Engl J Med.* 2007; 356(23):2388-98.
3. Alzuhairi KS, Søgaard P, Ravkilde J, Gislason G, Køber L, Torp-Pedersen C. Incidence and outcome of first myocardial infarction according to gender and age in Denmark over a 35-year period (1978-2012). *Eur Heart J - Qual Care Clin Outcomes.* 2015;1(2):72-8.
4. Desai NR, Ott LS, George EJ, Xu X, Kim N, Zhou S, et al. Variation in and Hospital Characteristics Associated With the Value of Care for Medicare Beneficiaries With Acute Myocardial Infarction, Heart Failure, and Pneumonia. *JAMA Netw Open.* 2018;1(6):e183519.
5. Leal J, Luengo-Fernández R, Gray A, Petersen S, Rayner M. Economic burden of cardiovascular diseases in the enlarged European Union. *Eur Heart J.* 2006; 27(13):1610-9.
6. McClellan M, Brown N, Califf RM, Warner JJ. Call to Action: Urgent Challenges in Cardiovascular Disease: A Presidential Advisory From the American Heart Association. *Circulation.* 2019;139(9):e44-e54.
7. Katz M, Franken M, Makdisse M. Value-Based Health Care in Latin America. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(7):904-6.
8. Porter ME, Lee TH. The strategy that will fix health care. *Harvard Business Review.* Oct 2013.
9. Moses H, Matheson DHM, Dorsey ER, George BP, Sadoff D, Yoshimura S. The anatomy of health care in the United States. *JAMA.* 2013;1'0(8):1947-63.
10. Luciano LSC, Silva RL da, Londero Filho OM, Waldrich L, Panata L, Trombetta AP, et al. Analysis of the Appropriate Use Criteria for Coronary Angiography in Two Cardiology Services of Southern Brazil. *Arq Bras Cardiol.* 2019; 112(5):526-531
11. Patel MR, Bailey SR, Bonow RO, Chambers CE, Chan PS, Dehmer GJ, et al. ACCF/SCAI/AATS/AHA/ASE/ASNC/HFSA/HRS/SCCM/SCCT/SCMR/STS 2012 appropriate use criteria for diagnostic catheterization. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012; 59(22):1995-2027.
12. Mohareb MM, Qiu F, Cantor WJ, Kingsbury KJ, Ko DT, Wijeyesundera HC. Validation of the appropriate use criteria for coronary angiography: A cohort study. *Ann Intern Med.* 2015;162(8):549-56.
13. Hannan EL, Samadashvili Z, Cozzens K, Walford G, Holmes DR, Jacobs AK, et al. Appropriateness of diagnostic catheterization for suspected coronary artery disease in New York State. *Circ Cardiovasc Interv.* 2014;7(1):19-27.
14. Bradley SM, Spertus JA, Kennedy KF, Nallamothu BK, Chan OS, Patel MT, et al. The association between patient selection for diagnostic coronary angiography and hospital-level PCI appropriateness: insights from the NCDR. *JAMA Intern Med.* 2014;174(10):630-9.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons

Termorregulação durante o Exercício em Ratos Hipertensos: Efeitos do Treinamento Físico

Thermoregulation in Hypertensive Rats during Exercise: Effects of Physical Training

Luis Henrique Lobo Silame Gomes,¹ Lucas Rios Drummond,² Helton Oliveira Campos,² Leonardo Mateus Teixeira de Rezende,¹ Miguel Araújo Carneiro-Júnior,¹ Alessandro Oliveira,³ Antônio José Natali,¹ Thales Nicolau Prímola-Gomes¹

Universidade Federal de Viçosa (UFV),¹ Viçosa, MG – Brasil

Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG),² Belo Horizonte, MG – Brasil

Universidade Federal de São João del-Rei,³ São João del-Rei, MG – Brasil

Resumo

Fundamento: Ratos espontaneamente hipertensos (SHR) apresentam déficits no balanço térmico durante o exercício físico.

Objetivo: Avaliar os efeitos do treinamento físico de baixa intensidade sobre o balanço térmico de ratos hipertensos submetidos a um protocolo de exercício físico agudo.

Métodos: Ratos machos Wistar e SHR, com 16 semanas de idade, foram divididos em quatro grupos experimentais: Wistar controle (WIS-C), Wistar treinado (WIS-T), SHR controle (SHR-C) e SHR treinado (SHR-T). O treinamento físico em esteira rolante foi realizado durante 12 semanas. A pressão arterial, a frequência cardíaca de repouso e o tempo de exercício foram medidos previamente e após o programa de treinamento físico. Após o programa de treinamento físico, um sensor de temperatura foi implantado na região intraperitoneal e os ratos foram submetidos a um protocolo de exercício físico agudo com registros contínuos da temperatura corporal interna, temperatura da pele da cauda e do consumo de oxigênio até a fadiga. A eficiência mecânica (EM), o trabalho, o limiar e a sensibilidade para dissipação de calor foram calculados. Para as análises estatísticas o nível de significância adotado foi de 5%.

Resultados: O treinamento físico e a hipertensão arterial não alteraram o balanço térmico durante o exercício físico. O grupo WIS-T quando comparado ao WIS-C, apresentou maior produção de calor, que foi contrabalanceado por uma maior dissipação de calor. Os animais hipertensos apresentaram menor EM em comparação aos animais normotensos, e o treinamento físico não foi capaz de reverter esta alteração.

Conclusão: O treinamento físico de baixa intensidade não provocou alterações no balanço térmico de ratos hipertensos submetidos a um protocolo de exercício físico agudo. (Arq Bras Cardiol. 2019; 112(5):534-542)

Palavras-chave: Ratos; Hipertensão; Exercício/fisiologia; Esforço Físico; Alterações na Temperatura Corporal; Fadiga.

Abstract

Background: Spontaneously hypertensive rats (SHR) show deficit in thermal balance during physical exercise.

Objective: To assess the effects of low-intensity physical exercise training on thermal balance of hypertensive rats undergoing an acute exercise protocol.

Methods: Sixteen-week-old male Wistar rats and SHR were allocated into four groups: control Wistar rats (C-WIS), trained Wistar (T-WIS), control SHR (C-SHR) and trained SHR (T-SHR). Treadmill exercise training was performed for 12 weeks. Blood pressure, resting heart rate and total exercise time was measured before and after the physical exercise program. After the exercise program, a temperature sensor was implanted in the abdominal cavity, and the animals subjected to an acute exercise protocol, during which core temperature, tail skin temperature and oxygen consumption until fatigue were continuously recorded. Mechanical efficiency (ME), work, heat dissipation threshold and sensitivity were calculated. Statistical significance was set at 5%.

Results: Physical training and hypertension had no effect on thermal balance during physical exercise. Compared with C-WIS, the T-WIS group showed higher heat production, which was counterbalanced by higher heat dissipation. Hypertensive rats showed lower ME than normotensive rats, which was not reversed by the physical training.

Conclusion: Low-intensity physical training did not affect thermal balance in SHR subjected to acute exercise. (Arq Bras Cardiol. 2019; 112(5):534-542)

Keywords: Rats; Hypertension; Exercise/physiology; Physical Exertion; Body Temperature Changes; Fatigue.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Thales Nicolau Prímola Gomes •

Universidade Federal de Viçosa - Departamento de Educação Física, Av. Ph. Rolfs, s/n. CEP 36570-000, Campus Universitário, Viçosa, MG – Brasil

E-mail: thales.gomes@ufv.br, thalesprimola@gmail.com

Artigo recebido em 23/04/2018, revisado em 15/08/2019, aceito em 15/08/2019

DOI: 10.5935/abc.20190050

Introdução

A elevação da temperatura corporal interna (T_{int}) durante o exercício físico é resultante do desequilíbrio entre a produção e a dissipação de calor, uma vez que a produção de calor aumenta exponencialmente antes da ativação dos mecanismos de dissipação de calor.^{1,2} Dessa forma, o controle da T_{int} é crítico para a manutenção do esforço físico, já que a hipertermia pode ser um sinal que desencadeará a fadiga, levando à interrupção do exercício.³

A hipertensão arterial é um problema de saúde pública mundial e considerada um dos principais fatores de risco para as doenças cardiovasculares.⁴ Dentre os modelos experimentais utilizados para a compreensão da fisiopatologia da hipertensão arterial, o SHR (ratos espontaneamente hipertensos, do inglês *spontaneously hypertensive rat*) tem sido o mais utilizado. Tais animais, à semelhança dos seres humanos, desenvolvem hipertrofia ventricular esquerda gradualmente, em resposta à elevação da pressão arterial e ao aumento da resistência vascular periférica.^{5,6}

Em estudos recentes de nosso grupo, observou-se que os animais SHR não treinados apresentaram desequilíbrios na regulação da temperatura corporal durante o exercício físico agudo. Foi demonstrado que durante o exercício os animais hipertensos apresentam menor dissipação de calor e maior produção de calor, resultando em um aumento exacerbado da T_{int} quando comparado aos animais normotensos.^{7,8} Associado a isso foi evidenciado uma menor eficiência mecânica (EM) nos animais hipertensos.⁷

Diversos benefícios do treinamento físico aeróbico têm sido demonstrados em hipertensos, dentre eles, a redução dos níveis pressóricos, melhora da função cardíaca e redução da resistência periférica total.^{9,10} No entanto, os efeitos do treinamento físico aeróbico de baixa intensidade sobre o balanço térmico em animais hipertensos ainda não foram estudados.

Assim, o presente estudo teve como objetivo avaliar os efeitos do treinamento físico de baixa intensidade sobre o balanço térmico de ratos hipertensos submetidos a um protocolo de exercício físico agudo. Foi testada a hipótese de que o treinamento de baixa intensidade poderia promover adaptações positivas, de forma a reverter os desequilíbrios previamente observados no balanço térmico de SHRs.

Métodos

Animais experimentais

Foram utilizados ratos Wistar normotensos e SHR, com 16 semanas de idade no início do período experimental. Os animais foram divididos randomicamente, por estratificação, em 4 grupos: Wistar controle (WIS-C, $n = 8$); Wistar treinado (WIS-T, $n = 8$); Hipertenso controle (SHR-C, $n = 8$) e Hipertenso treinado (SHR-T, $n = 8$). O tamanho da amostra foi determinado baseando-se em cálculo amostral.¹¹ Os animais foram alojados em caixas coletivas em uma sala com temperatura de $22 \pm 2^\circ\text{C}$, ciclo claro-escuro (12:12h) e com livre acesso à ração e água. A pressão arterial sistólica (PAS), a pressão arterial diastólica (PAD) e a pressão arterial média (PAM) foram obtidas por pletismografia de cauda (LE5001; Panlab,

Espanha). A frequência cardíaca de repouso (FCR) foi medida com o uso de um sensor de cauda acoplado a um sistema computadorizado (PowerLab 4/30; LabChart/ADInstruments, EUA) antes da primeira e 48 horas após a última sessão de treinamento físico. Todos os protocolos experimentais foram aprovados pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de Viçosa (Protocolo # 76/2014) e foram realizados de acordo com a Declaração de Helsinki.

Protocolo de treinamento físico

Previamente ao treinamento físico, os animais foram adaptados a uma esteira rolante motorizada (*InSight Instruments*, Brasil) durante 5 dias, 5 min/dia, na velocidade de 5 m/min. Todos os animais realizaram um teste incremental (velocidade inicial: 5 m/min, com incrementos de 3 m/min a cada 3 minutos até a fadiga) para determinar o tempo total de exercício (TTE) e a velocidade máxima de corrida (VMC) no início, no fim da 4ª e 8ª semana de treinamento. O programa de treinamento físico foi realizado 5 dias/semana, 60 min/dia, 50-60% VMC, durante 12 semanas, em uma sala com temperatura ambiente de aproximadamente 22°C . A intensidade e a duração foram gradualmente aumentadas como previamente descrito por Lavorato et al.,¹² Os animais dos grupos controle foram manipulados de maneira semelhante ao grupo treinado e colocados na esteira 2 dias/semana, 5 min/dia a 5 m/min.¹²

Protocolo experimental pós-treinamento físico

Familiarização ao protocolo experimental

Os animais foram familiarizados (5 min/dia, 5º de inclinação, durante 3 dias consecutivos, com velocidades de 11 m/min, 13 m/min e 15 m/min) ao exercício em esteira rolante individual (Panlab, Harvard Apparatus, Espanha). Um termopar foi fixado à cauda do animal e a estimulação elétrica mantida entre 0,4 - 0,6 mA.⁷ Este procedimento foi realizado a fim de evitar que o animal entrelaçasse no fio do termopar, além de reduzir a exposição dos mesmos ao estímulo elétrico durante a corrida.¹³

Implante de sensor de temperatura

Imediatamente antes da cirurgia, os animais foram tratados com uma dose profilática de antibiótico (enrofloxacin, 10 mg. kg^{-1} , via intramuscular) e de analgésico (tramadol, 4 mg. kg^{-1} , via subcutânea). A anestesia foi induzida por isoflurano 1,5% (BioChimico, Brasil) e oxigênio 100% (White-Martins, Brasil), em fluxo constante de 1L/min. Após a preparação do local da incisão, um sensor de temperatura G2 E-Mitter (Mini Mitter, EUA) foi implantado na região intraperitoneal.¹⁴ Após a cirurgia, os animais foram alojados em caixas individuais e mais duas doses do mesmo analgésico foram administradas em intervalos regulares de 8 horas.

Protocolo de exercício físico agudo

Após 48 horas de recuperação da cirurgia, cada animal foi submetido a duas sessões de exercício com velocidade constante (60%VMC), 5º de inclinação com estimulação elétrica (0,4-0,6mA), até a fadiga. A velocidade da esteira foi de $16,0 \pm 0,4$ m/min; $23,0 \pm 0,7$ m/min; $16,2 \pm 0,5$ m/min; $19,6 \pm 0,8$ m/min para

os grupos WIS-C, WIS-T, SHR-C e SHR-T, respectivamente. A fadiga foi determinada como o momento em que os animais não eram mais capazes de manter o ritmo de corrida, submetendo-se à estimulação elétrica por até dez segundos.¹⁵ As situações experimentais foram randomizadas e equilibradas. O exercício foi realizado sempre entre 7:00-12:00 h, com intervalo de 48 horas entre as sessões.

Durante o exercício foram realizados registros da $T_{int'}$ da T_{pele} e do VO_2 a cada minuto. A T_{int} foi registrada por telemetria (ER-4000 energizer/receptor, Mini-Mitter Respironics, EUA). A T_{pele} foi medida utilizando um termômetro (THR-140, Instrutherm Instruments, Brasil), acoplado a um termopar (S-09K, Instrutherm Instruments, Brasil), fixado por uma fita adesiva impermeável cerca de 20 mm a partir da base lateral da cauda.¹⁶ O VO_2 ($ml \cdot Kg^{-0,75} \cdot min^{-1}$) foi mensurado por um sistema de calorimetria indireta de fluxo aberto (Panlab, Harvard Apparatus, Espanha). Durante toda a coleta de dados a temperatura no interior da esteira foi mantida em 25°C.

Cálculos

Trabalho (W) = massa corporal (Kg)·força da gravidade ($9,8 \text{ m/s}^2$) ·TTE (min)·velocidade da esteira ($m \cdot min^{-1}$)·cos θ (inclinação da esteira).¹⁷ EM = (W/custo energético)·100.⁷

O limiar para dissipação de calor cutânea foi obtido como o valor médio de T_{int} registrado no momento em que a T_{pele} aumentava significativamente em comparação com o valor mais baixo atingido após o início do exercício.⁸

A sensibilidade termoefetora foi calculada pela inclinação da reta gerada pela regressão linear construída a partir dos valores de T_{int} e T_{pele} dos 4 primeiros minutos após o alcance do limiar.⁸ Acúmulo de calor (AC) = (ΔT_{int})·massa corporal (g)·c, onde ΔT_{int} representa a variação na T_{int} ($T_{final} - T_{inicial}$) e c corresponde ao calor específico dos tecidos do corpo ($0,826 \text{ cal} \cdot g^{-1} \cdot ^\circ C^{-1}$).¹⁸ O AC foi normalizado por 100 g de massa corporal. A razão AC/W ($cal \cdot j^{-1}$) foi considerada como um índice de eficiência térmica.

Análise estatística

Para avaliar a normalidade dos dados foi utilizado o teste de Shapiro-Wilk. Uma vez que as variáveis apresentaram distribuição normal, os dados foram expressos como a média \pm DP. A $T_{int'}$, a T_{pele} e o VO_2 foram comparadas utilizando ANOVA two-way com parcelas subdivididas, seguido do *post hoc* mais adequado, teste *t* (LSD) ou *Scott Knott*. O TTE, o W, a EM, a PAS, a PAD, a PAM e a FCR foram analisados por ANOVA two way, seguido do *post hoc* de Tukey. O teste *t* pareado foi aplicado para identificar os efeitos do treinamento de baixa intensidade na massa corporal, na PAS, na PAD, na PAM e na FCR. O nível de significância foi de 5%. Todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando-se o software Sisvar, versão 5.6 (Brasil).

Resultados

Os resultados dos efeitos do treinamento físico na massa corporal, PAS, PAD, PAM, FCR e TTE são apresentados na Tabela 1. A massa corporal aumentou em todos os grupos após 12 semanas. Os SHRs apresentaram uma menor massa corporal e maiores valores de PAS, PAD, PAM e FCR comparados aos ratos Wistar. A FCR dos ratos Wistar foi reduzida após o treinamento físico, no entanto, esta redução não foi observada nos SHRs. O treinamento físico de baixa intensidade reduziu significativamente a PAS (12%), a PAD (18%) e a PAM (12%) nos SHRs. Enquanto, no grupo SHR-C a PAS aumentou após o período de 12 semanas. O treinamento físico aumentou o desempenho tanto no grupo Wistar quanto no SHR. Além disso, o grupo SHR-T apresentou uma menor capacidade física quando comparado ao grupo WIS-T.

As respostas da $T_{int'}$ do VO_2 e da T_{pele} durante o protocolo de exercício físico agudo a 60% VMC são apresentadas na Figura 1. A hipertensão e o treinamento físico não modificaram a T_{int} durante o exercício moderado (Figura 1A). O grupo WIS-T apresentou maior VO_2 (minuto 6 ao 16 e no ponto de fadiga; Figura 1B) e T_{pele} (minuto 14 ao 18 e no ponto

Tabela 1 – Características gerais. Dados expressos como média \pm DP

Variável	WIS-C (n = 8)	WIS-T (n = 8)	SHR-C (n = 8)	SHR-T (n = 8)
MC inicial (g)	390,0 \pm 16,9	356,6 \pm 23,7 #	258,6 \pm 14,7 +	271,3 \pm 13,5 +
MC final (g)	462,6 \pm 15,8 *	421,0 \pm 35,9 **	326,5 \pm 20,9 **	309,1 \pm 24,6 **
PAS inicial (mmHg)	132,2 \pm 9,8	123,7 \pm 7,6	172,5 \pm 14,9 +	189,7 \pm 9,6 #*
PAS final (mmHg)	129,6 \pm 7,6	127,8 \pm 8,7	190,0 \pm 8,4 **	167,3 \pm 16,6 **
PAD inicial (mmHg)	84,0 \pm 13,2	90,0 \pm 13,2	135,5 \pm 18,1 +	143,3 \pm 17,8 +
PAD final (mmHg)	90,3 \pm 7,9	98,5 \pm 14,1	144,5 \pm 18,6 +	117,3 \pm 28,0 **
PAM inicial (mmHg)	100,3 \pm 10,7	100,8 \pm 10,7	147,6 \pm 16,1 +	157,7 \pm 14,9 #*
PAM final (mmHg)	104,0 \pm 7,3	107,2 \pm 13,2	158,6 \pm 12,1 +	133,1 \pm 22,6 **
FCR inicial (bpm)	338,7 \pm 19,5	340,2 \pm 12,1	374,2 \pm 11,0 +	370,1 \pm 12,4 +
FCR final (bpm)	337,5 \pm 10,7	311,7 \pm 12,1 **	374,2 \pm 16,4 +	365,7 \pm 18,6 +
TTE (min)	21,9 \pm 1,9	34,8 \pm 4,2 #	23,4 \pm 2,5	28,4 \pm 3,6 #*

WIS-C: Wistar controle; WIS-T: Wistar treinado; SHR-C: SHR controle; SHR-T: SHR treinado; MC: massa corporal; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; PAM: pressão arterial média; FCR: frequência cardíaca de repouso; TTE: tempo total de exercício no teste progressivo na 8ª semana. * $p < 0,05$: inicial vs. final. # $p < 0,05$: treinado vs. controle dentro da mesma linhagem. + $p < 0,05$: WIS vs. SHR no mesmo nível de treinamento.

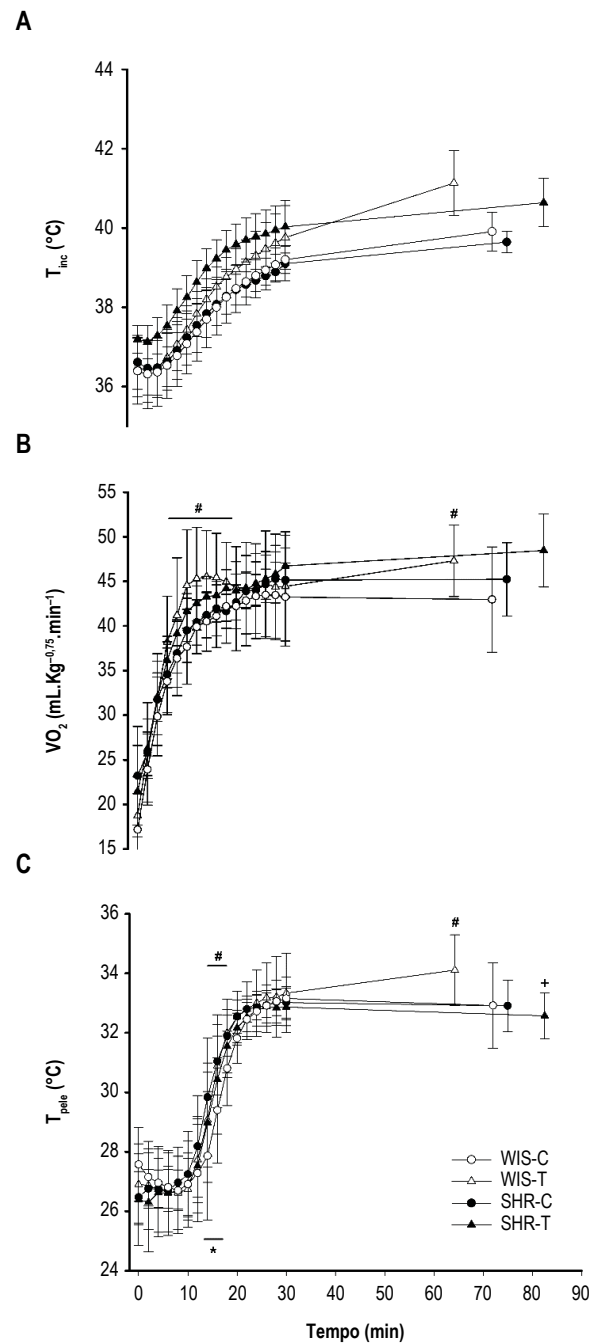


Figura 1 – Temperatura corporal interna (T_{inc} , A), consumo de oxigênio (VO_2 , B) e temperatura da pele da cauda (T_{pele} , C) durante protocolo de exercício físico agudo até a fadiga. Wistar controle (WIS-C), Wistar treinado (WIS-T), SHR controle (SHR-C), SHR treinado (SHR-T). Dados expressos como média \pm DP. * $p < 0,05$: SHR-C vs. WIS-C. # $p < 0,05$: WIS-T vs. WIS-C. + $p < 0,05$: SHR-T vs. WIS-T.

de fadiga; Figura 1C) quando comparado ao grupo WIS-C. A T_{pele} do grupo SHR-C foi maior em relação ao grupo WIS-C (minuto 13 ao 17; Figura 1C). O treinamento físico de baixa intensidade não alterou a T_{pele} e o VO_2 em SHRs durante o exercício moderado. Além disso, o grupo SHR-T apresentou uma menor T_{pele} no momento de fadiga, quando comparada ao WIS-T (Figura 1C).

A Figura 2 apresenta os valores do limiar (Figura 2A) e sensibilidade (Figura 2B) para a dissipação de calor durante o protocolo de exercício físico agudo. A hipertensão arterial e o treinamento físico de baixa intensidade não alteraram esses parâmetros.

Não houve efeito da hipertensão arterial e do treinamento físico sobre o W realizado durante o exercício físico agudo

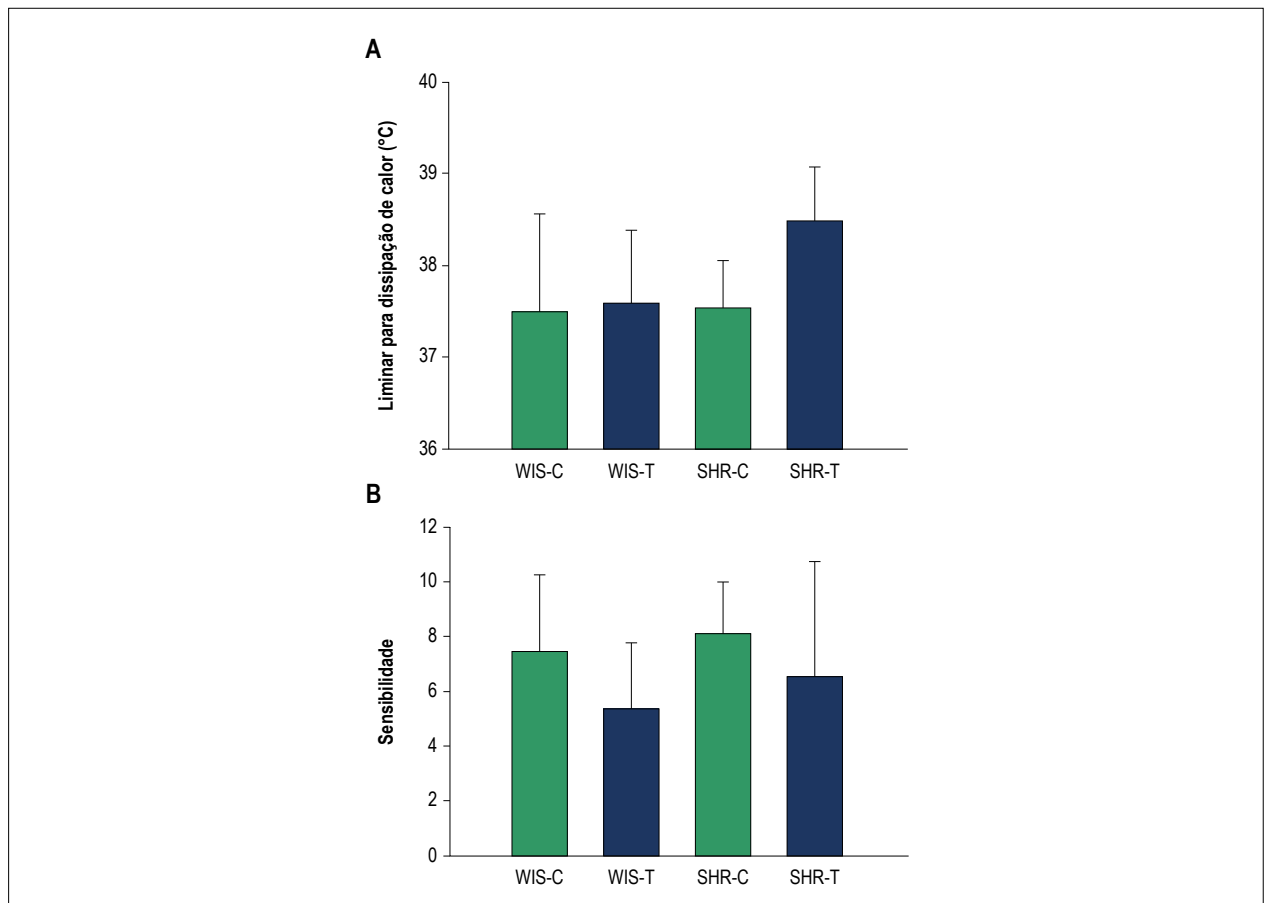


Figura 2 – Limiar para dissipação de calor (°C) (A) e sensibilidade (B) durante protocolo de exercício físico agudo. Dados expressos como média \pm DP. WIS-C: Wistar controle; WIS-T: Wistar treinado; SHR-C: SHR controle; SHR-T: SHR treinado.

(Figura 3A). Os animais hipertensos apresentaram menor EM em comparação aos animais normotensos, tanto no grupo controle quanto no treinado (Figura 3B). Além disso, não houve efeito do treinamento físico sobre a EM nas duas linhagens (Figura 3B).

Os valores referentes ao AC e a relação AC/W são mostrados na Figura 4. O grupo WIS-T apresentou um maior AC em relação ao grupo WIS-C (Figura 4A). Além disso, o grupo SHR-T apresentou menor AC em comparação ao grupo WIS-T (Figura 4A). Porém, quando o AC foi corrigido pelo W realizado não foram observados os efeitos da hipertensão arterial e do treinamento físico (Figura 4B).

Discussão

O presente estudo teve como objetivo avaliar os efeitos do treinamento físico de baixa intensidade sobre o balanço térmico de ratos hipertensos submetidos a um protocolo de exercício físico agudo. Foi testada a hipótese de que o treinamento de baixa intensidade poderia promover adaptações positivas, de forma a reverter os desequilíbrios previamente observados no balanço térmico de SHRs. Para tal, foram avaliadas as respostas da T_{int} da produção de calor e da dissipação de calor. Os principais resultados encontrados, quando analisados em conjunto, mostraram que o treinamento físico de baixa intensidade não foi capaz

de gerar adaptações significativas nas variáveis associadas ao balanço térmico. Assim, nossa hipótese de que o treinamento de baixa intensidade poderia promover adaptações positivas, de forma a reverter os desequilíbrios previamente observados no balanço térmico de SHRs não foi confirmada.

O balanço térmico ocorre por meio da relação entre a produção e a dissipação de calor,¹⁸ resultando na regulação da T_{int} em limites adequados. Durante o exercício físico agudo em ratos, a produção de calor tem uma cinética temporal de aumento adiantada em relação à dissipação, fazendo com que a T_{int} aumente mais rapidamente no início do exercício.¹⁹ Esta dinâmica foi observada no presente trabalho (Figura 1) em todos os grupos experimentais para as variáveis do balanço térmico, ou seja, para a produção de calor (VO_2), para a dissipação de calor (T_{pele}) e para a variável resultante (T_{int}). Com o passar do tempo de exercício o limiar de T_{int} para a dissipação de calor é atingido e a resposta termoefetora de dissipação se inicia, medida por meio da vasodilatação da pele da cauda. Tais ajustes atuam para que o equilíbrio térmico seja alcançado e haja a regulação da T_{int} em limites adequados,²⁰ o que também ocorreu no presente trabalho. Um ajuste importante, comumente observado na literatura, que confirma este padrão de resposta é a ausência de vasodilatação, ocorrendo até mesmo vasoconstrição, na cauda dos animais no início do exercício¹⁹ (Figura 1C).

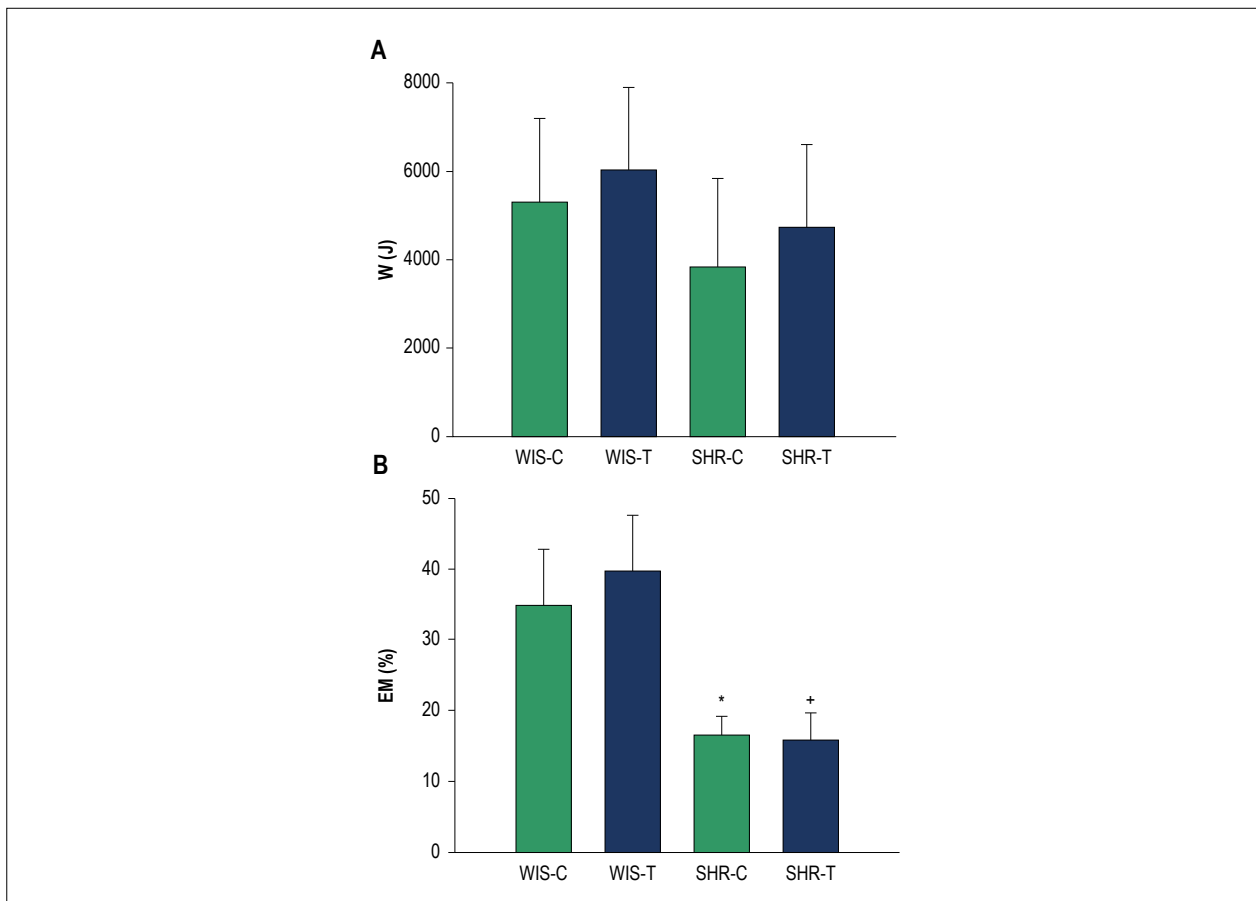


Figura 3 – Trabalho (W, A) e eficiência mecânica (EM, B) durante protocolo de exercício físico agudo. Dados expressos como média \pm DP. * $p < 0,05$; SHR-C vs. WIS-C. + $p < 0,05$; SHR-T vs. WIS-T. Wistar controle; WIS-T: Wistar treinado; SHR-C: SHR controle; SHR-T: SHR treinado.

Embora estudos recentes de nosso grupo tenham mostrado que animais SHR não treinados apresentaram desequilíbrios no balanço térmico para regular a temperatura corporal durante o exercício físico agudo, o presente trabalho não confirmou a hipótese de que estes desequilíbrios poderiam ser revertidos pelo treinamento físico aeróbico de baixa intensidade. Estes estudos anteriores demonstram que animais SHRs não treinados apresentaram maiores valores de T_{int} durante o exercício físico agudo de intensidade constante (60% VMC), associados à maior produção e à menor dissipação de calor.^{7,8} Vale ressaltar que a idade dos animais e a velocidade absoluta de corrida durante o protocolo de exercício agudo foram diferentes entre estes estudos, o que poderia explicar o presente resultado. Estudos futuros deverão testar também outras intensidades e durações de exercício, pois sabe-se que os efeitos do treinamento são dependentes destas variáveis.²¹

No presente estudo a intensidade do exercício físico agudo (60% VMC) foi determinada de acordo com as recomendações propostas pelo *American College of Sports Medicine* para hipertensos.²² É interessante ressaltar que durante o exercício físico agudo, os animais exercitaram-se em uma mesma intensidade relativa, no entanto, com velocidades absolutas maiores nos grupos treinados. Gant et al.,²³ analisaram a relação

entre a T_{int} e intensidade relativa de exercício. Durante 1h de exercício a 60% do VO_{2max} não encontraram diferenças na T_{int} entre grupos com diferentes VO_{2max} . Porém, diferenças na T_{int} foram encontradas quando as intensidades absolutas de exercício foram semelhantes entre os grupos. Estes dados sugerem que a magnitude da hipertermia pode estar associada à carga absoluta de exercício, independente do estado de treinamento. No presente trabalho, o grupo WIS-T, quando comparado ao WIS-C, apresentou maior produção de calor. Isso pode ter ocorrido devido à maior intensidade de exercício, que foi contrabalanceada por uma maior dissipação de calor e consequente manutenção da T_{int} em valores semelhantes aos do grupo WIS-C.

O treinamento físico de baixa intensidade aumentou a capacidade física dos SHRs e foi eficiente na redução da pressão arterial, porém não promoveu bradicardia de repouso. Os mecanismos responsáveis pela redução dos níveis pressóricos em hipertensos após o treinamento físico aeróbico incluem adaptações estruturais, vasculares e neuro-humorais, tais como: redução da atividade vasomotora simpática,^{24,25} menor reatividade vascular,²⁶ redução da resistência vascular periférica,^{27,28} redução do estresse oxidativo²⁹ e alteração do balanço entre fatores relaxantes e contráteis derivados do endotélio.³⁰

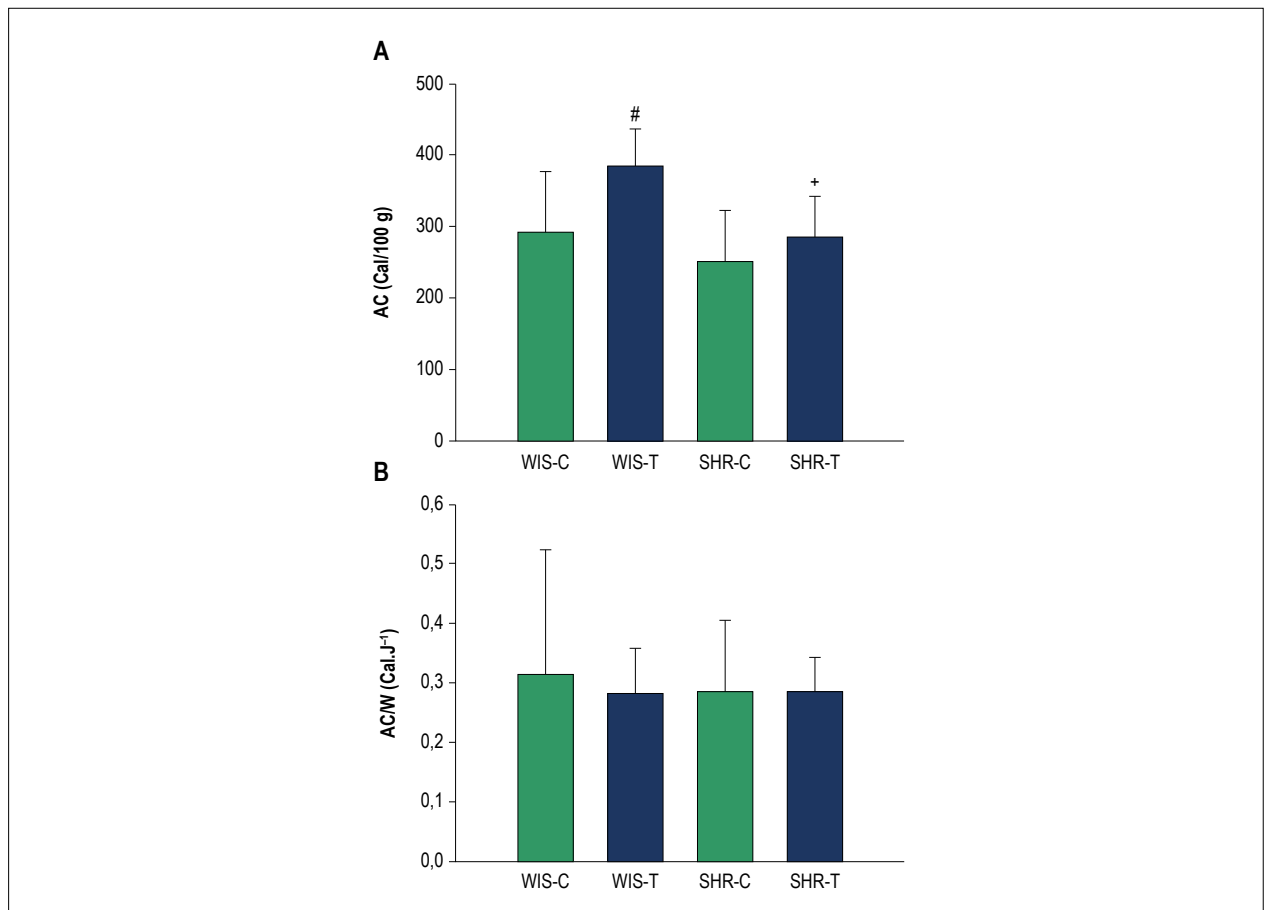


Figura 4 – Acúmulo de calor (AC, A) e razão acúmulo de calor/trabalho (AC/W, B). Dados expressos como média \pm DP. # $p < 0,05$: WIS-T vs. WIS-C. + $p < 0,05$: SHR-T vs. WIS-T. WIS-T: Wistar treinado; SHR-C: SHR controle; SHR-T: SHR treinado

Os animais hipertensos apresentaram menor EM em comparação aos animais normotensos, como previamente descrito.⁷ Esta menor EM exibida pelos SHRs pode ser explicada, pelo menos parcialmente, pela maior razão de fibras musculares do tipo IIA por fibras tipo I no músculo sóleo. Sabe-se que as fibras do tipo I são inerentemente mais eficientes.³¹ Os mecanismos fisiológicos que alteram o perfil de fibra muscular podem estar associados à rarefação da microcirculação, que levariam à apoptose dos microcapilares, diminuindo então as fibras musculares do tipo I e gerando um estado elevado de anaerobiose muscular.³¹ Entretanto, a menor EM não comprometeu o trabalho realizado pelos SHRs durante o exercício físico agudo. O treinamento físico de baixa intensidade não foi capaz de aumentar a EM, tanto em ratos normotensos quanto em hipertensos.

O presente estudo apresenta limitações. A diferença entre a massa corporal de animais hipertensos e normotensos apresentadas no presente trabalho pode ter interferido nas alterações na temperatura interna induzidas pelo exercício, já que o custo energético da corrida e a dissipação de calor cutânea são dependentes da massa corporal.³² Porém, essa é uma limitação esperada quando se trabalha com animais normotensos e SHRs e se faz a opção por parear os animais pela idade.^{7,8,10} No entanto, Drummond et al.,⁸ demonstraram

que as diferenças termorregulatórias encontradas entre animais normotensos e SHRs durante o exercício físico agudo não foram dependentes das diferenças na massa corporal. Estas diferenças poderiam interferir também na treinabilidade dos animais, uma vez que poderiam estar associadas a diferenças na composição corporal e, consequentemente, na capacidade física. Por fim, o presente trabalho não pode afirmar que os resultados encontrados seriam os mesmos caso o treinamento físico fosse iniciando antes dos SHRs apresentarem níveis pressóricos sistólicos acima de 150 mmHg, bem como em outras idades.

Conclusão

O treinamento físico de baixa intensidade não provocou alterações no balanço térmico de ratos hipertensos submetidos a um protocolo de exercício físico agudo.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Gomes LHLS, Natali AJ, Prímola-Gomes TN; Obtenção de dados: Gomes LHLS, Rezende LMT, Prímola-Gomes TN; Análise e interpretação dos dados e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Gomes LHLS, Drummond LR,

Campos HO, Rezende LMT, Carneiro-Júnior MA, Oliveira A, Natali AJ, Gomes TNP; Análise estatística: Gomes LHLS, Drummond LR, Campos HO, Rezende LMT, Oliveira A, Prímola-Gomes TN; Obtenção de financiamento: Prímola-Gomes TN; Redação do manuscrito: Gomes LHLS, Drummond LR, Campos HO, Carneiro-Júnior MA, Prímola-Gomes TN.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pela FAPEMIG, CNPq e CAPES.

Referências

1. Webb P. The physiology of heat regulation. *Am J Physiol.* 1995;268(4 Pt 2):R838-50.
2. Gleeson M. Temperature regulation during exercise. *Int J Sports Med.* 1998;19(Suppl 2):S96-9.
3. Fuller A, Carter RN, Mitchell D. Brain and abdominal temperatures at fatigue in rats exercising in the heat. *J Appl Physiol.* 1998;84(3):877-83.
4. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA.* 2003;289(19):2560-72.
5. Trippodo NC, Frohlich ED. Similarities of genetic (spontaneous) hypertension. Man and rat. *Circ Res.* 1981;48(3):309-19.
6. Cerbai E, Barbieri M, Li Q, Mugelli A. Ionic basis of action potential prolongation of hypertrophied cardiac myocytes isolated from hypertensive rats of different ages. *Cardiovasc Res.* 1994;28(8):1180-7.
7. Campos HO, Leite LH, Drummond LR, Cunha DN, Coimbra CC, Natali AJ, et al. Temperature control of hypertensive rats during moderate exercise in warm environment. *J Sports Sci Med.* 2014;13(3):695-701.
8. Drummond LR, Kunstetter AC, Vaz FF, Campos HO, Andrade AGP, Coimbra CC, et al. Brain temperature in Spontaneously Hypertensive Rats during physical exercise in temperate and warm environments. *Plos One.* 2016;11(5):e0155919.
9. Vêras-Silva AS, Mattos KC, Gava NS, Brum PC, Negrão CE, Krieger EM. Low intensity exercise training decreases cardiac output and hypertension in spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol.* 1997;273(6 Pt 2):H2627-31.
10. Carneiro-Júnior MA, Quintão-Júnior JF, Drummond LR, Lavorato VN, Drummond FR, Cunha DN, et al. The benefits of endurance training in cardiomyocyte function in hypertensive rats are reversed within four weeks of detraining. *J Mol Cell Cardiol.* 2013 Apr;57:119-28.
11. Armitage P, Berry G. *Statistical methods in medical research.* Oxford: Blackwell; 1987.
12. Lavorato VN, Del Carlo RJ, Cunha DN, Okano BS, Belfort FG, De Freitas JS, et al. Mesenchymal stem cell therapy associated with endurance exercise training: effects on the structural and functional remodeling of infarcted rat hearts. *J Mol Cell Cardiol.* 2016 Jan;90:111-9.
13. Prímola-Gomes TN, Pires W, Rodrigues LO, Coimbra CC, Marubayashi U, Lima NR. Activation of the central cholinergic pathway increases post-exercise tail heat loss in rats. *Neurosci Lett.* 2007;413(1):1-5.
14. Pires W, Wanner SP, La Guardia RB, Rodrigues LO, Silveira AS, Coimbra CC, et al. Intracerebroventricular physostigmine enhances blood pressure and heat loss in running rats. *J Physiol Pharmacol.* 2007;58(1):3-17.
15. Soares DD, Lima NR, Coimbra CC, Marubayashi U. Intracerebroventricular tryptophan increases heating and heat storage rate in exercising rats. *Pharmacol Biochem Behav.* 2004;78(2):255-61.
16. Young AA, Dawson NJ. Evidence for on-off control of heat dissipation from the tail of the rat. *Can J Physiol Pharmacol.* 1982;60(3):392-8.
17. Brooks GA, Donovan CM, White TP. Estimation of anaerobic energy production and efficiency in rats during exercise. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol.* 1984;56(2):520-5.
18. Gordon CJ. *Temperature regulation in laboratory rodents.* Cambridge: Cambridge University Press; 1993.
19. Wanner SP, Prímola-Gomes TN, Pires W, Guimaraes JB, Hudson AS, Kunstetter AC, et al. Thermoregulatory responses in exercising rats: methodological aspects and relevance to human physiology. *Temperature (Austin).* 2015;2(4):457-75.
20. Romanovsky AA. Thermoregulation: some concepts have changed. *Functional architecture of the thermoregulatory system.* *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2007;292(1):R37-46.
21. Teixeira-Coelho F, Fonseca CG, Barbosa NHS, Vaz FF, Cordeiro LMS, Coimbra CC, et al. Effects of manipulating the duration and intensity of aerobic training sessions on the physical performance of rats. *PLoS One.* 2017;12(8):e0183763.
22. Pescatello LS, Franklin BA, Fagard R, Farquhar WB, Kelley GA, Ray CA, et al. American College of Sports Medicine position stand. Exercise and hypertension. *Med Sci Sports Exerc.* 2004;36(3):533-53.
23. Gant N, Williams C, King J, Hodge BJ. Thermoregulatory responses to exercise: relative versus absolute intensity. *J Sports Sci.* 2004;22(11-12):1083-90.
24. Ceroni A, Chaar LJ, Bombein RL, Michelini LC. Chronic absence of baroreceptor inputs prevents training-induced cardiovascular adjustments in normotensive and spontaneously hypertensive rats. *Exp Physiol.* 2009;94(6):630-40.
25. Mueller PJ. Physical (in)activity-dependent alterations at the rostral ventrolateral medulla: influence on sympathetic nervous system regulation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2010;298(6):R1468-74.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de Mestrado de Luis Henrique Lobo Silame Gomes pela Universidade Federal de Viçosa.

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de Viçosa sob o número de protocolo 76/2014. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

26. Pasqualini L, Schillaci G, Innocente S, Pucci G, Coscia F, Siepi D, et al. Lifestyle intervention improves microvascular reactivity and increases serum adiponectin in overweight hypertensive patients. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2010;20(2):87-92.
27. Melo RM, Martinho E, Michelini LC. Training-induced, pressure-lowering effect in SHR: wide effects on circulatory profile of exercised and nonexercised muscles. *Hypertension.* 2003;42(4):851-7.
28. Amaral SL, Michelini LC. Effect of gender on training-induced vascular remodeling in SHR. *Braz J Med Biol Res.* 2011;44(9):814-26.
29. Chaar LJ, Alves TP, Batista Junior AM, Michelini LC. Early Training-Induced Reduction of Angiotensinogen in Autonomic Areas-The Main Effect of Exercise on Brain Renin-Angiotensin System in Hypertensive Rats. *PLoS One.* 2015;10(9): e0137395.
30. Laughlin MH, Schrage WG, Mcallister RM, Garverick HA, Jones AW. Interaction of gender and exercise training: vasomotor reactivity of porcine skeletal muscle arteries. *J Appl Physiol.* 2001;90(1):216-27.
31. Damatto RL, Martinez PF, Lima AR, Cezar MD, Campos DH, Oliveira Jr SA, et al. Heart failure-induced skeletal myopathy in spontaneously hypertensive rats. *Int J Cardiol.* 2013;167(3):698-703.
32. Cramer MN, Jay O. Selecting the correct exercise intensity for unbiased comparisons of thermoregulatory responses between groups of different mass and surface area. *J Appl Physiol.* 2014;116(9):1123-32.



Controle da Temperatura Corporal durante o Exercício Físico

Control of Body Temperature during Physical Exercise

Ricardo Luiz Damatto,^{1,2} Marcelo Diarcadia Mariano Cezar,^{1,2} Priscila Portugal dos Santos²

Sociedade Cultural e Educacional de Itapeva - Educação Física,¹ Itapeva, SP – Brasil

Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho Campus de Botucatu - Faculdade de Medicina,² Botucatu, SP – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Termorregulação durante o Exercício em Ratos Hipertensos: Efeitos do Treinamento Físico

Os exercícios físicos têm sido preconizados para a promoção da saúde e o tratamento não farmacológico de doenças cardiovasculares. A prática regular de exercícios resulta em melhora na composição corporal e capacidade física, além de diminuição da resistência à insulina e da hipertensão arterial, melhorando assim a qualidade de vida.¹

Durante o exercício físico, o calor é subproduto do próprio metabolismo, aumentando a temperatura corporal. Entretanto, o corpo humano precisa manter a temperatura estável, em torno de 37°C, utilizando-se de mecanismos neurais e cardiovasculares. O centro neural regulador da temperatura está localizado no hipotálamo anterior e recebe informação sobre a temperatura ambiente de termorreceptores da pele, e sobre a temperatura interna, dos termorreceptores no próprio hipotálamo anterior. A seguir, o hipotálamo organiza respostas apropriadas de geração ou dissipação de calor, as quais vão envolver a redistribuição arteriovenosa do sangue.² Sendo assim, indivíduos que apresentem comorbidades cardiovasculares como diabetes tipo II, hipercolesterolemia e hipertensão arterial podem apresentar os mecanismos de termorregulação prejudicados.³

Para estudo e avaliação de condições de hipertensão, ratos espontaneamente hipertensos (SHR) são comumente utilizados como modelo, pois mimetizam a condição encontrada no humano.^{4,5} Assim, o autor Gomes et al.,⁶ utilizou ratos SHR para avaliar os efeitos do treinamento físico de baixa intensidade sobre o balanço térmico.

Palavras-chave

Exercício; Ratos; Ratos Endogâmicos SHR/fisiologia; Regulação de Temperatura Corporal.

Correspondência: Ricardo Luiz Damatto •

Sociedade Cultural e Educacional de Itapeva - Educação Física - Rod. Francisco Alves Negrão, 258 - km 285. CEP 18412-000, Itapeva, SP – Brasil
E-mail: ridamatto@yahoo.com.br

DOI: 10.5935/abc.20190081

Após 12 semanas de protocolo de exercícios, Gomes et al.,⁶ mostraram redução na pressão arterial nos animais hipertensos treinados. Como esperado, os animais SHR treinados apresentaram menor temperatura da pele quando comparados aos animais Wistar treinados, mostrando piora da dissipação de calor. Entretanto, não houve influência do exercício físico na promoção de adaptações positivas sobre a termorregulação.⁶

Em humanos, as respostas de dissipação de calor envolvem o aumento da sudorese, principal mecanismo, e a vasodilatação cutânea.² As respostas termorregulatórias em ratos são um pouco diferentes dos seres humanos. A vasodilatação cauda-pele é o principal mecanismo de perda de calor nesta espécie, respondendo por 40% da dissipação de calor.⁷ Esse mecanismo pode ser ativado pela estimulação colinérgica central via modulação dos barorreceptores arteriais aumentando o fluxo sanguíneo da cauda do rato.^{8,9} Adicionalmente, a vasodilatação da pele dos pés, evaporação da saliva espalhada na superfície do corpo, evaporação da água do trato respiratório, e até a micção voluntária associada à atividade de espalhamento da urina também podem contribuir para a dissipação total do calor.¹⁰

Tendo em vista a relação entre o sistema cardiovascular e a regulação da temperatura corporal, a hipertensão arterial pode afetar os mecanismos de dissipação de calor. Em ratos SHR por exemplo, a diminuição da sensibilidade dos barorreceptores, bem como hiperatividade simpática, a qual leva ao aumento da resistência periférica, e a disfunção endotelial podem prejudicar a vasodilatação cutânea da cauda e, conseqüentemente, a dissipação de calor.^{7,9}

De fato, Gomes et al.,⁶ encontraram menor temperatura da pele nos animais SHR treinados do que nos animais Wistar treinados, mostrando uma piora na dissipação de calor nos animais hipertensos durante o exercício. Entretanto, o autor não observou alterações na temperatura interna, limiar de dissipação do calor, sensibilidade termofetora e acúmulo de calor normalizado pelo trabalho. Uma possível explicação é que os animais podem ter feito uso dos outros mecanismos de dissipação de calor que não a vasodilatação cutânea.

Referências

1. Pagan LU, Gomes MJ, Okoshi MP. Endothelial function and physical exercise. *Arq Bras Cardiol.* 2018;111(4):540-1.
2. Guyton AC, Hall EJ. *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology.* Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015. P911-9.
3. Schlader ZJ, Coleman GL, Sackett JR, Sarker S, Chapman CL, Hostler D, et al. Behavioral thermoregulation in older adults with cardiovascular comorbidities. *Temperature (Austin).* 2017;5(1):70-85.
4. Cezar MD, Damatto RL, Pagan LU, Lima AR, Martinez PF, Bonomo C, et al. Early spironolactone treatment attenuates heart failure development by improving myocardial function and reducing fibrosis in spontaneously hypertensive rats. *Cell Physiol Biochem.* 2015;36(4):1453-66.
5. Damatto RL, Lima ARR, Martinez PF, Cezar MDM, Okoshi K, Okoshi MP. Myocardial myostatin in spontaneously hypertensive rats with heart failure. *Int J Cardiol.* 2016 Jul 15;215:384-7.
6. Gomes LHLS, Drummond LR, Campos HO, Rezende LMT, Carneiro-Júnior MA, Oliveira A, et al. Thermoregulation in Hypertensive Rats during Exercise: Effects of Physical Training. *Arq Bras Cardiol.* 2019; 112(5):534-542.
7. Campos HO, Leite LH, Drummond LR, Cunha DN, Coimbra CC, Natali AJ, et al. Temperature control of hypertensive rats during moderate exercise in warm environment. *J Sports Sci Med.* 2014;201;13(3):695-701.
8. Pires W, Wanner SP, Lima MR, Oliveira BM, Guimarães JB, de Lima DC, et al. Sinoaortic denervation prevents enhanced heat loss induced by central cholinergic stimulation during physical exercise. *Brain Res.* 2010;1366(17):120-8.
9. da Fonseca SF, Mendonça VA, Silva SB, Domingues TE, Melo DS, Martins JB, et al. Central cholinergic activation induces greater thermoregulatory and cardiovascular responses in spontaneously hypertensive than in normotensive rats. *J Therm Biol.* 2018 Oct;77:86-95.
10. Wanner SP, Prímola-Gomes TN, Pires W, Guimarães JB, Hudson AS, Kunstetter AC, et al. Thermoregulatory responses in exercising rats: methodological aspects and relevance to human physiology. *Temperature (Austin).* 2015;2(4):457-75.



Exercício Resistido Modula Parâmetros de Estresse Oxidativo e Conteúdo de TNF- α no Coração de Camundongos com Obesidade Induzida por Dieta

Resistance Exercise Modulates Oxidative Stress Parameters and TNF- α Content in the Heart of Mice with Diet-Induced Obesity

Pauline Souza Eftting,¹ Stella M. S. Brescianini,¹ Helen R. Sorato,¹ Bruna Barros Fernandes,¹ Giulia dos S. Pedroso Fidelis,¹ Paulo Roberto L. da Silva,¹ Paulo César L. Silveira,^{1,4} Renata T. Nesi,¹ Rolando B. Ceddia,³ Ricardo A. Pinho^{1,2}

Laboratório de Fisiologia e Bioquímica do Exercício (LAFIBE) - Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde (PPGCS) - Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC),¹ Criciúma, SC – Brasil

Laboratório de Bioquímica do Exercício em Saúde (BioEx) - Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde (PPGCS) - Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR),² Curitiba, PR – Brasil

Muscle Health Research Center, School of Kinesiology and Health Center - York University,³ Toronto, ON – Canadá

Laboratório de Fisiopatologia Experimental - Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde (PPGCS) - Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC),⁴ Criciúma, SC – Brasil

Resumo

Fundamento: A obesidade pode ser caracterizada por uma inflamação crônica de baixo grau e está associada à produção excessiva de espécies reativas de oxigênio, fatores que contribuem para doenças coronarianas e outras cardiomiopatias.

Objetivo: Verificar os efeitos do treinamento resistido sobre os parâmetros de estresse oxidativo e parâmetro inflamatório em camundongos com obesidade induzida por dieta hiperlipídica (DIO).

Métodos: 24 camundongos Swiss foram divididos em 4 grupos: dieta padrão (DP), DP + exercício resistido (DP+ER), obesidade induzida por DIO, DIO + ER. Os animais foram alimentados por 26 semanas com DP ou hiperlipídica realizando treinamento resistido nas 8 semanas finais do estudo. Para avaliar parâmetros clínicos foi realizado o teste de tolerância à insulina (TTI) e monitoramento do peso corporal. No tecido cardíaco foram avaliados parâmetros de estresse oxidativo e inflamação. Dados expressos por média e desvio padrão ($p < 0,05$).

Resultados: O grupo DIO teve um aumento significativo nos níveis espécies reativas e peroxidação lipídica com redução após o exercício. A superóxido dismutase e o sistema glutathione não demonstraram alterações importantes nos animais DIO, com elevação perante DP+ER. Somente a atividade da catalase reduziu tanto com influência da dieta como do exercício. Ocorreu um aumento do fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α) no grupo DIO, caracterizando um possível quadro inflamatório, com redução quando expostos ao treino resistido (DIO+ER).

Conclusão: A DIO ocasionou um desequilíbrio redox no tecido cardíaco, porém o ER foi capaz de modular estes parâmetros, bem como controlar o aumento do TNF- α . (Arq Bras Cardiol. 2019; 112(5):545-552)

Palavras-chave: Exercício; Estresse Oxidativo; Obesidade; Dieta Hiperlipídica; Camundongos.

Abstract

Background: Obesity can be characterized by low-grade chronic inflammation and is associated with an excess production of reactive oxygen species, factors that contribute to coronary heart disease and other cardiomyopathies.

Objective: To verify the effects of resistance exercise training on oxidative stress and inflammatory parameters on mice with obesity induced by a high-fat diet (HFD).

Methods: 24 Swiss mice were divided into 4 groups: standard diet (SD), SD + resistance exercise (SD + RE), diet-induced obesity, DIO + RE. The animals were fed SD or DIO for 26 weeks and performed resistance exercises in the last 8 weeks of the study. The insulin tolerance test (ITT) and body weight monitoring were performed to assess the clinical parameters. Oxidative stress and inflammation parameters were evaluated in the cardiac tissue. Data were expressed by mean and standard deviation ($p < 0.05$).

Results: The DIO group had a significant increase in reactive oxygen species levels and lipid peroxidation with reduction after exercise. Superoxide dismutase and the glutathione system showed no significant changes in DIO animals, with an increase in SD + RE. Only catalase activity decreased with both diet and exercise influence. There was an increase in tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) in the DIO group, characterizing a possible inflammatory condition, with a decrease when exposed to resistance training (DIO+RE).

Conclusion: The DIO resulted in a redox imbalance in cardiac tissue, but the RE was able to modulate these parameters, as well as to control the increase in TNF- α levels. (Arq Bras Cardiol. 2019; 112(5):545-552)

Keywords: Exercise; Oxidative Stress; Obesity; Diet, High-Fat; Mice.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Pauline Souza Eftting •

Rua Alda Agliardi Colombo, 210. CEP 88816-735, Pedro Zanivan, Criciúma, SC – Brasil

E-mail: paulinese@gmail.com, paulinese@outlook.com

Artigo recebido em 29/05/2018, revisado em 20/08/2018, aceito em 02/10/2018

DOI: 10.5935/abc.20190072

Introdução

A Organização Mundial de Saúde¹ define a obesidade como um acúmulo anormal ou excessivo de gordura que apresenta riscos à saúde. A mesma traz dados do Observatório Mundial da Saúde demonstrando uma prevalência mundial de obesidade de 39% em homens e mulheres acima de 18 anos (dados atualizados 2016). Nesse cenário, a obesidade também se apresenta como um fator de risco para doenças relacionadas ao estilo de vida, como doenças cardiovasculares e diabetes *mellitus* tipo II.² Pode ser caracterizada por uma inflamação crônica de baixo grau e está associada a níveis aumentados de citocinas pró-inflamatórias bem como a produção excessiva de espécies reativas de oxigênio.^{3,4}

Estudos demonstram que a hiperglicemia e alterações da captação de glicose presentes no diabetes podem levar a um quadro de estresse oxidativo com consequente disfunção mitocondrial, bem como a um processo inflamatório com presença elevada de citocinas pró-inflamatórias, como o TNF- α . Ambos os casos podem ser fatores desencadeantes para doenças coronarianas e outras cardiomiopatias⁵ (ver revisão de Adegate e Singh).% Gamez-Mendez et al.,⁶ também demonstraram que 8 semanas de dieta hiperlipídica (DIO) levaram a um aumento do quadro de estresse oxidativo, o que gerou um desequilíbrio de substância vasoativas e consequente disfunção endotelial das artérias coronárias de ratos obesos.

Estudos apontam o exercício físico como importante aliado em diminuir os riscos relacionados à obesidade devido sua capacidade em reestabelecer o equilíbrio entre citocinas pró-anti-inflamatórias e regular o estado redox da célula.^{7,8} Segundo Boardman et al.,⁹ na obesidade, o exercício físico não é apenas uma importante abordagem terapêutica, mas é também crucial para melhorar a função cardíaca e prevenir a lesão isquêmica em animais obesos e/ou diabéticos.

Apesar da literatura apontar que a prática do exercício é importante para prevenir ou complementar o tratamento da obesidade,¹⁰ deve-se levar em conta às características do exercício praticado, como: intensidade, duração, frequência e tipo.

Com base no exposto, esse estudo teve por objetivo identificar se o exercício resistido (ER) altera parâmetros de estresse oxidativo e de inflamação ocasionado pela ingestão de uma DIO em um modelo experimental de obesidade.

Métodos

Animais

Foram utilizados camundongos Swiss machos (40 dias), pesando em média 35,45 g ($\pm 1,29$) fornecidos pelo Biotério da Universidade do Extremo Sul Catarinense – UNESC (Criciúma/SC – Brasil). Os animais foram mantidos em um ciclo claro/escuro 12/12h, a 22°C, em caixas coletivas (6 animais/caixa) e divididos randomicamente em quatro grupos (n = 6): dieta padrão (DP); obesidade induzida por DIO; DP + ER; DIO + ER. O procedimento de escolha aleatória se deu por alocar os animais nos respectivos grupos de forma arbitrária ou aleatória, sem haver avaliação de desempenho prévio ou utilizar qualquer outro indicador que permitisse a divisão dos grupos.

Dieta

Os animais foram alimentados *ad libitum* por 26 semanas com DP com baixo teor lipídico (DP: 27%, 23% e 50% das calorias provenientes de proteínas, gorduras e carboidratos, respectivamente – 3,3 kcal/g) ou com DIO (DIO: 15%, 59% e 26% das calorias provenientes de proteínas, gorduras e carboidratos, respectivamente – 5,3 kcal/g). A DP foi adquirida da Puro Trato Nutrição Animal (Puro Lab 22PB) Santo Augusto/RS – Brasil, e a DIO da PragSoluções Biociência, Jaú/SP – Brasil.

Exercício

O protocolo de adaptação ao exercício foi iniciado na 17ª semana de dieta e o protocolo de ER na 18ª. O treinamento resistido foi realizado em um aparato de escada de 1m com degraus de 2cm de distância e inclinação de 85º.¹¹ Os animais foram familiarizados com o exercício de subida nos degraus por 5 dias consecutivos, sem carga. O protocolo de treinamento, adaptado de Scheffer et al.,^{12,13} teve início 3 dias após o último treino de adaptação e foi realizado com intervalo de 48h entre as sessões, por 8 semanas, totalizando 28 treinos. O exercício foi realizado com progressão de intensidade acoplando um peso à cauda do animal (incremento de carga de 20% a 75% do peso corporal), e progressão de volume (5-10 séries por sessão) (Tabela 1), com intervalo de 2 min entre as séries na área de descanso (caixa fechada no topo dos degraus medindo 20x20x20 cm). Cada série foi realizada até que os animais completassem 5 repetições/escaladas (sem intervalo), ou não conseguissem mais subir as escadas mesmo após incentivo (estímulo manual na base da cauda).

Peso corporal e teste de tolerância à insulina (TTI)

O peso corporal individual foi mensurado no início do estudo e nas semanas 3, 6, 10, 14, 18, 22 e 26. Após 17 semanas de dieta foi realizado um TTI para confirmar um quadro de resistência à insulina. Após 6 horas de jejum,¹⁴ todos os animais receberam uma dose de 2 U/kg de insulina. A glicose sanguínea foi mensurada com um glicosímetro utilizando uma gota de sangue coletada de uma pequena incisão na ponta da cauda do animal. O mesmo protocolo foi realizado ao final do experimento, 48 horas após a última sessão de exercício.

Tabela 1 – protocolo de treinamento resistido

Semanas	Carga	Séries	Intervalo entre séries
1ª	20%	5	1 (2min)
2ª	20%	7	1 (2min)
3ª	50%	5	1 (2min)
4ª	50%	7	1 (2min)
5ª	50%	10	1 (2min)
6ª	50%	10	1 (2min)
7ª	75%	7	1 (2min)
8ª	75%	10	1 (2min)

Fonte: dados da pesquisa. Adaptado de Scheffer et al.¹²

Eutanásia

Após 24h do último teste de tolerância à insulina foi realizada a eutanásia por decapitação e o ventrículo esquerdo do coração foi cirurgicamente extraído, imediatamente congelado em nitrogênio líquido, e armazenado à -80°C para análises bioquímica.

Análises bioquímicas

Para os ensaios bioquímicos descritos a seguir e teste de ELISA, todas as amostras foram homogeneizadas em tampão PBS (fosfato-salino) 50 mM, com adição de 10 μM de aprotinina. O homogeneizado foi centrifugado por 10min a 4°C e o sobrenadante foi estocado à -80°C . Os níveis de proteína foram determinados em todas as amostras utilizando o método Bradford.¹⁵

Oxidação de diclorodihidrofluorescína (DCFH)

Os níveis de espécies reativas foram mensurados com base na oxidação da sonda 2',7'-diclorodihidrofluorescína diacetato (DCFH-DA) em um composto fluorescente 2',7'-diclorodihidrofluoresceína (DCF), como previamente descrito.¹⁶ Uma alíquota do lisado foi incubada com DCFH-DA 80 mM a 37°C durante 15 minutos. A produção de espécies reativas foi quantificada utilizando uma curva padrão de DCF e os dados foram expressos como nM DCF/mg de proteína.

Atividade de enzimas antioxidantes

A atividade da superóxido dismutase (SOD) foi estimada através da inibição da auto oxidação da adrenalina e lida espectrofotometricamente a 480 nm de acordo com o método descrito por McCord e Fridovich.¹⁷ A atividade da catalase (CAT) foi determinada com base na taxa de decomposição de Peróxido de Hidrogênio (H_2O_2) gerada pela enzima presente na amostra usando uma solução H_2O_2 em 10mM em tampão fosfato de potássio, pH 7,0. A taxa máxima de decomposição H_2O_2 foi medida em 240 nm.¹⁸ Os valores foram expressos como unidades de SOD ou CAT por mg de proteína.

Níveis de glutatona total (GSH)

Os níveis de GSH foram pelo método de Hissin.¹⁹ As amostras foram incubadas em 0,6% de ácido sulfosalicílico seguido por uma reação de GSH presente na amostra com ácido 2-nitrobenzóico (5,5'-Dithiobis) (DTNB) produzindo um aducto de glutatona-TNB oxidado (GS-TNB). A cor resultante a partir da reação entre o DTNB e tióis contra a curva padrão de GSH foi determinado cineticamente a 412 nm depois por 10 min. Valores expressos em nmol/min/mg de proteína.

Liperoxidação

As concentrações de malondialdeído (MDA) nas amostras foram determinadas por cromatografia líquida de alta performance (HPLC) (Agilent Technologies 1200 Series; Santa Clara, CA, EUA) de acordo com Grotto et al.,²⁰ utilizando uma derivação de ácido tiobarbitúrico (TBA). Uma curva padrão

foi preparada utilizando sal de tetrabutilamônio de MDA em concentrações que variam de 0,5 a 5 $\mu\text{mol/L}$. O MDA foi determinado à 532 nm e os resultados foram expressos em $\mu\text{mol/L}$ de MDA/miligrama de proteína.

Parâmetro inflamatório

A concentração do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) foi avaliado por ensaio de imuno absorção enzimática (ELISA) de acordo com as recomendações do fabricante (ThermoFisher Scientific, cat.KMC3011). Resultados expressos em pg/mg de proteína.

Análise estatística

Inicialmente, os dados foram confrontados pelo teste de Grubbs para verificação de possíveis *outliers* seguido pelo teste de normalidade Shapiro-Wilk, sendo que os mesmos atenderam às pressuposições para o uso de testes paramétricos. Foi então realizado o teste variância de duas vias (*two-way ANOVA*) seguido pelo teste *post-hoc* Bonferroni quando necessário. Para análise dos dados do TTI (Tabela 2) foi realizado o teste de variância de uma via (*one-way ANOVA*) de medida repetida seguido pelo *post-hoc* teste de Tukey quando necessário. O nível de significância adotado foi de $p < 0,05$. Foi utilizado o Graph Pad Prism versão 5 como pacote estatístico. Todos os dados foram expressos em média e desvio padrão, exceto pela figura 1A, expressa em média e erro padrão da média.

Resultados

Peso corporal e resistência à insulina

O ER teve um efeito benéfico impedindo que o grupo DIO+ER continuasse ganhando peso mesmo frente ao consumo da DIO, não caracterizando emagrecimento, mas sim uma manutenção do peso mesmo sem controle de ingesta (Figura 1A-C).

O TTI realizado pré-exercício demonstrou que os animais expostos à DIO apresentam um quadro de resistência à insulina ($p > 0,05$) (Tabela 2). Os resultados demonstraram que a DIO pode levar a um prejuízo da captação da glicose mesmo frente a um estímulo externo de insulina (2U/kg de peso). O ER ($p < 0,05$), mesmo frente ao consumo de DIO, foi capaz de retardar a progressão do quadro, mantendo melhor taxa de decaimento da glicose quando comparada ao grupo DIO sedentário ($p < 0,01$). Não houve diferença significativa entre pré e pós exercício em nenhum grupo (Figura 1D).

Oxidação do DCFH

Os níveis de oxidação de DCFH foram mensurados como indicadores da produção de espécies reativas, especialmente peróxido de hidrogênio, e os resultados demonstraram que em animais não treinados, a DIO causou aumento dos níveis de DCF ($p < 0,001$) em comparação aos animais com DP. Por sua vez, nos animais alimentados com DIO e submetidos ao treinamento resistido (DIO+ER), foi observado uma diminuição significativa dos níveis de DCF em comparação com o grupo DIO ($p < 0,01$) (Figura 2A).

Tabela 2 – Teste de tolerância à insulina (TTI) – Curva de glicemia

		Tempo de coleta (Glicose mg/dL e variação em relação ao tempo 0 min)						
		0 min	5 min	10 min	15 min	20 min	25 min	30 min
Pré-exercício	DP	154,3	139,2 (-15,0)	98,7 (-55,5)	77,5 (-76,8)	65,2 (-89,0)	56,7 (-97,5)	43,2 (-111,0)
	DP+ER	129,3	134,7 (+5,5)	57,7 (-71,5)	54,7 (-74,5)	46,7 (-82,5)	35,3 (-94,0)	25,5 (-103,8)
	DIO	191,0 [†]	186,0 (-5,0)	125,5 (-65,5)	118,0 (-73,0)	106,5 (-84,5) [†]	101,3 (-89,8) [†]	99,0 (-92,0) [†]
	DIO+ER	163,8 [†]	164,5 (+0,8)	128,0 (-35,8) [†]	115,2 (-48,5) [†]	107,3 (-56,5) [†]	100,8 (-63,0) [†]	99,5 (-64,3) [†]
Pós-exercício	DP	129,0	97,5 (-31,5)	71,0 (-58,0)	54,5 (-74,5)	59,0 (-70,0)	37,5 (-91,5)	27,0 (-102,0)
	DP+ER	122,3	102,0 (-20,3)	66,2 (-56,0)	53,5 (-68,8)	42,0 (-80,3) [*]	23,0 (-99,3)	15,8 (-106,5)
	DIO	150,8 [†]	120,7 (-30,0) [‡]	110,5 (-40,3) [†]	105,5 (-45,3) [†]	97,0 (-53,8) [†]	94,0 (-56,8) [†]	92,0 (-58,8) [†]
	DIO+ER	127,8 [†]	133,5 (+5,8)	93,7 (-34,0)	68,0 (-59,8) [‡]	64,3 (-63,5) ^{†*}	58,5 (-69,3) ^{†*}	46,5 (-81,3) ^{†*}

Fonte: dados da pesquisa. Pré-adaptação/exercício (semana 17) e pós-exercício (semana 26). Após 6 horas de jejum foi mensurada da glicose sanguínea (dados da tabela) nos tempos 0 min (basal), seguida da aplicação intraperitoneal de insulina (2 U/kg) e mensurações nos tempos 5-30 min. ^{*}p < 0,05 versus respectivo não treinado; [†]p < 0,05 versus respectiva dieta padrão; [‡]p < 0,05 versus respectivo pré-exercício. DP: dieta padrão; ER: exercício resistido; DIO: dieta hiperlipídica.

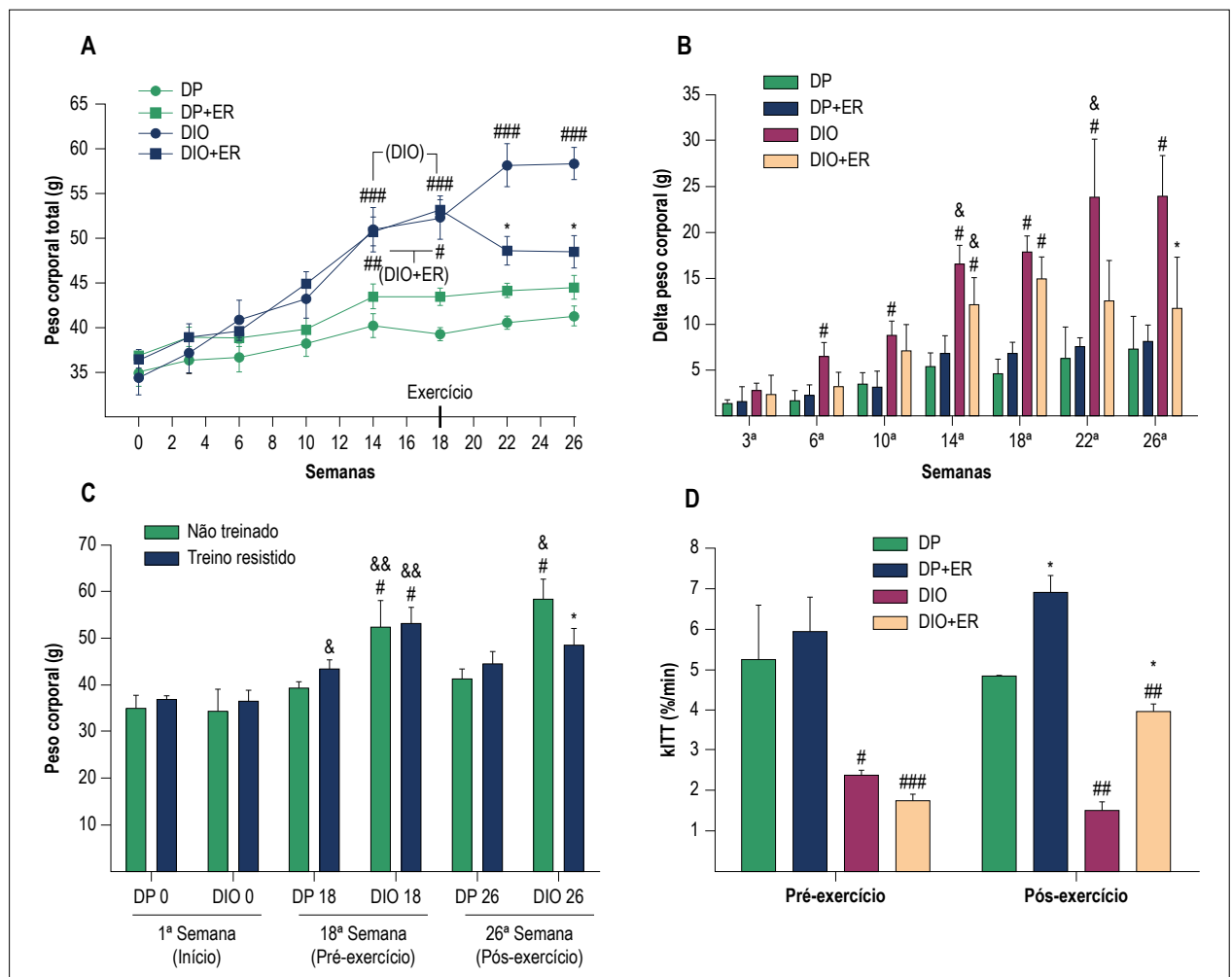


Figura 1 – A - Peso corporal total ao longo do estudo; B – delta (variação do peso corporal em relação ao início do estudo); C – comparação dos pesos entre 1ª semana (início), 18ª semana (pré-exercício) e 26ª semana (pós-exercício); D - Taxa de decaimento da glicose no teste de tolerância à insulina (kITT). Figura A, B e D - ^{*}p < 0,05 vs. respectivo não treinado do mesmo período, [#]p < 0,05, ^{##}p < 0,01 e ^{###}p < 0,001 vs. respectivo DP do mesmo período; ^{*}p < 0,05 vs. mesmo grupo da semana anterior. Figura C - ^{*}p < 0,001 vs. respectivo não treinado do mesmo período; [#]p < 0,01 e ^{##}p < 0,001 vs. respectivo DP do mesmo período; ^{*}p < 0,05, ^{##}p < 0,001 vs. mesmo grupo da semana anterior.

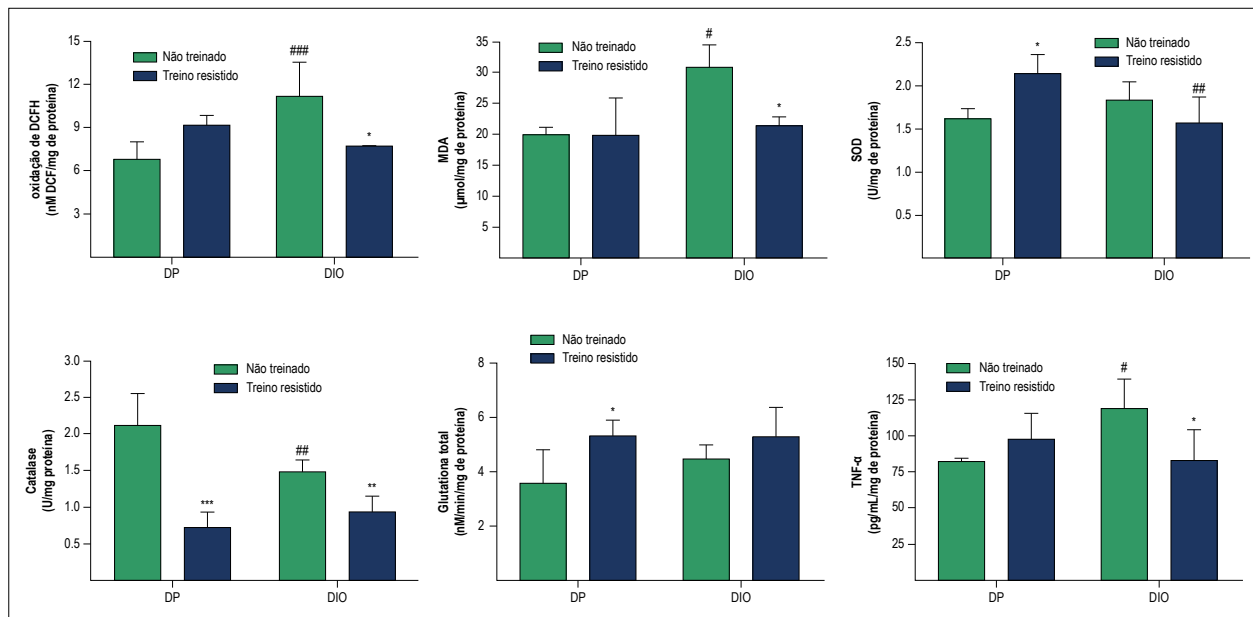


Figura 2 – Balanço redox e parâmetro inflamatório em tecido cardíaco de animais alimentados com dieta padrão ou hiperlipídica e posteriormente submetidos ao treinamento resistido. A - Oxidação de DCFH; B - Conteúdo de MDA; C - Atividade da enzima SOD; D - Atividade da enzima CAT; E - Conteúdo de glutathiona total (reduzida e oxidada); F - níveis de TNF- α . * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ e *** $p < 0,001$ vs. respectivo não treinado; # $p < 0,05$, ## $p < 0,01$ e ### $p < 0,001$ vs. respectivo DP.

Lipoperoxidação

Como observado na figura 2B, os níveis de MDA sugerem uma elevação da lipoperoxidação nos animais DIO ($p < 0,05$), com reversão do quadro ($p < 0,05$) perante o treinamento resistido (DIO+ER).

Atividade da SOD

Os resultados observados na figura 2C mostram que a DIO não alterou a atividade da SOD, porém o treino resistido foi capaz de aumentar sua atividade no grupo DP+ER ($p < 0,05$), aumento esse, não observado, quando o exercício foi realizado no grupo obeso.

Atividade da CAT

Os resultados observados na figura 2D demonstram uma redução na atividade da CAT nos animais treinados (DP+ER, $p < 0,001$ e DP; DIO+ER, $p < 0,01$ vs. respectivo não treinado). Já os animais DIO, também apresentava uma diminuição da CAT ($p < 0,05$), porém somente quando comparado ao respectivo DP.

GSH

Os níveis totais de glutathiona não foram significativamente alterados em ambas as intervenções utilizadas no presente estudo (dietética e exercício) (Figura 2E).

Parâmetro inflamatório

Os níveis de TNF- α foram utilizados como indicador inflamatório no tecido cardíaco e os resultados observados na figura 2F revelam um aumento no conteúdo de TNF- α nos animais DIO ($p < 0,05$), sendo reduzida significativamente

($p < 0,05$) após a intervenção com exercício físico resistido (DIO+ER).

Discussão

Estudos têm demonstrado que o consumo de uma dieta rica em gordura, concomitante a um estilo de vida sedentário, pode desencadear diversos problemas de saúde^{21,22} com impacto significativo sobre o sistema cardiovascular. Nesse sentido, estudos experimentais têm sido utilizados para estudar os efeitos celulares provados por dieta rica em gordura.^{6,23,24} Os resultados de peso corporal e do TTI demonstraram que o modelo experimental adotado foi eficaz no aumento do peso e na instalação de um quadro de resistência à insulina sistêmica. O aumento do peso corpóreo tem sido relacionado com alterações inflamatórias e estresse oxidativo e ambas as alterações com a resistência à insulina em músculo esquelético,^{25,26} mas recentes estudos também têm demonstrado que as células cardíacas são também susceptíveis ao aumento de peso elevando mediadores inflamatórios e de estresse oxidativo.^{6,23,24,27,28} Nesse contexto, estudos prévios têm sugerido um importante papel do exercício físico, em particular, aeróbio ou de endurance, sobre as mudanças bioquímicas e moleculares que ocorrem no miocárdio decorrente de uma dieta rica em gordura.^{3,7} Contudo, esses efeitos são de maneira-dependente às características do exercício como duração, frequência, intensidade e tipo.

Resultados iniciais do nosso estudo demonstram que animais DIO apresentam níveis elevados de DCF, um indicador indireto da produção de peróxido de hidrogênio.²⁹ Esses dados são também observados por recente estudo publicado em 2017 por Zeng et al.,²³ Os autores revelaram uma elevada susceptibilidade do miocárdio ao estresse oxidativo com significativo aumento na oxidação de DCFH,

tanto *in vitro* quanto *in vivo*, mediado por dieta rica em gordura. Esses valores aumentados de DCF, observado nos animais DIO, foram significativamente reduzidos após o treinamento resistido, o que sugere um papel importante desse tipo de treinamento na regulação dos níveis de oxidantes celulares. Tal efeito pode estar associado ao fato do treinamento resistido exercer papel modulatório sobre enzimas antioxidantes endógenas. Essa observação é pautada em estudos prévios de nosso grupo em outros modelos experimentais inflamatórios que mostram importante papel do treinamento resistido sobre o sistema antioxidante enzimáticos em diferentes tecidos.^{30,31}

A SOD e a CAT são duas enzimas que atuam sinergicamente na formação (via dismutação do radical superóxido) e catálise do peróxido de hidrogênio, respectivamente. Os animais DIO não apresentaram mudanças na atividade da SOD, o que sugere que a produção aumentada de DCF pode estar associada a outros estímulos independente da SOD. Um dos fatores para isso é que apesar da oxidação de DCFH para DCF ser amplamente usado com indicador de produção de peróxido de hidrogênio, estudos têm observado que DCFH também pode ser oxidado por outras espécies reativas, em menor escala, como hidroxila, peroxila, óxido nítrico e peróxido nítrico.²⁹ Também cabe observar que a formação de peróxido de hidrogênio não é totalmente dependente da atividade da SOD. Em menor escala, eventos de auto oxidação de biomoléculas também contribuem para a formação de peróxido de hidrogênio.³² Essas condições limitariam a atividade da SOD, o que pode justificar os resultados encontrados.

Catalases são um grupo de enzimas que catalisam a decomposição do peróxido de hidrogênio para água e oxigênio. Nossos resultados mostram uma redução na atividade dessa enzima após o treinamento resistido no grupo exposto a DP. Como observado, a atividade da SOD foi aumentada nesse mesmo grupo, gerando, portanto, maiores níveis de peróxido de hidrogênio. Contudo, a redução na atividade da enzima sugere uma menor catálise do peróxido de hidrogênio, mas vale a ressalva que o peróxido de hidrogênio pode ser catalisado, sob essas condições, por outros sistemas de detoxificação celular como sistema glutatona e peroxinas,³³ o que poderia justificar nossos resultados já que o sistema glutatona apresentou aumento no grupo em questão (DP+ER). Ainda, observamos níveis reduzidos de CAT após o treinamento resistido no grupo DIO+ER e, portanto, considerando que a dieta aumenta significativamente a produção de oxidantes celulares como o peróxido de hidrogênio, uma atividade reduzida da CAT, poderia impactar nos possíveis danos oxidativos no miocárdio se o peróxido de hidrogênio não fosse catalisado por outros sistemas já mencionados (não investigado no presente estudo, mas que merece atenção em estudos futuros).

No sentido de observar os efeitos do ER sobre os danos oxidativos no miocárdio induzidos pelo modelo de DIO, nós avaliamos os níveis de MDA, um subproduto da lipoperoxidação, e observamos que animais DIO apresentam maiores danos em lipídeos em relação ao grupo com DP e que o ER foi capaz de reverter esses efeitos. Esses efeitos do modelo de DIO sobre os níveis de lipoperoxidação também foram observados em um estudo com camundongos BL6/C57 conduzido por Muthulakshmi and Saravanan (2013).³⁴

Os resultados positivos do ER estão, possivelmente, associados com a capacidade do exercício em promover uma modulação dos sistemas antioxidantes para além da atividade de enzimas antioxidantes primárias como SOD e CAT. Um dos mecanismos que pode ser mediado pelo ER é a translocação do *Fator Nuclear Eritroide 2 – tipo 2* (NRF2) para o núcleo e promover a expressão de diversas enzimas antioxidantes como NADH:quinone oxidoreductase 1 (NQO1 e Heme Oxigenase 1 (HO1)), que ajudam a detoxificar o sistema biológico e contribuir para a redução do estresse oxidativo.³⁵ Merry and Ristow (2016)³⁶ sugerem que o exercício pode estimular a translocação do NRF2 para regular funcionalmente a biogênese mitocondrial do músculo esquelético e a expressão de genes de defesa antioxidantes. Embora esses resultados sejam a partir de treinamento aeróbio e em músculo esquelético, acredita-se que tais efeitos possam também ocorrer via treinamento resistido, uma vez que o treinamento resistido ativa Proteína Quinase Ativada por Adenosina Monofosfato (AMPK)³⁷ que aumenta a fosforilação do NRF2 na célula e eleva o nível de NRF2 fosforilado no núcleo.³⁸

O aumento na produção de oxidantes no miocárdio pode ser mediado por uma possível resposta inflamatória induzida pela obesidade/DIO com secreção de diferentes mediadores. Nesse contexto, o TNF- α é um mediador sensível ao modelo DIO que apresenta uma vasta gama de ações pró-inflamatórias. Nossos resultados demonstraram um aumento significativo nos níveis de TNF- α em animais DIO com conseqüente redução após o treinamento resistido. Níveis aumentados de TNF- α no miocárdio induzidos pela DIO também foram observados em estudos prévios.^{3,28} Os efeitos do exercício podem estar relacionados ao fato do exercício aeróbio e resistido promoverem aumento na secreção de citocinas anti-inflamatórias e regular os níveis de TNF- α .^{30,31} Durante o exercício, os músculos liberam miocinas que estão envolvidas no crescimento, reparo e respostas anti-inflamatórias dos tecidos.³⁹ A IL-6 é a miocina primária liberada em resposta ao exercício e aumenta os níveis de IL-10 e diminui os níveis do TNF- α .⁴⁰ A IL-10 reduz a disfunção cardíaca pela diminuição da fibrose cardíaca.³⁹ Nesse cenário, a obesidade induzida por DIO diminui os níveis de proteína de IL-10, mas o treinamento físico aumenta significativamente os níveis de IL-10 nos tecidos cardíacos.³

Conforme dados de estudos prévios, considera-se o controle da secreção de TNF- α no miocárdio pelo ER um fator importante nos mecanismos de cardioproteção relacionados ao estresse oxidativo.

Conclusão

Nossos resultados demonstraram um importante efeito do ER sobre o controle/estabilização do peso corporal mesmo sem controle de ingestão. Também ficou demonstrado que existe uma alteração redox do tecido cardíaco frente a um modelo de obesidade, porém parece não ser mediado majoritariamente pela produção e controle antioxidante clássica de peróxido de hidrogênio, e sim por outras espécies reativas. Porém o ER foi capaz de reverter o dano em lipídeos e a produção de espécies reativas, mesmo com o consumo de DIO, bem como modular positivamente uma das principais citocinas responsáveis pela ativação do processo inflamatório.

Desta forma, o ER pode ser um grande aliado no processo de saúde referente à abordagem terapêutica da obesidade. Algumas limitações encontradas nestes estudos foram referentes a dados relacionados à quantificação da insulina sérica para melhor confirmar o quadro de resistência à insulina, e a avaliação de outras moléculas que podem alterar o balanço redox da célula. Estes testes não foram realizados por razões técnicas.

Finalmente, outros estudos devem ser conduzidos a fim de melhor esclarecer como o ER promove esses efeitos, em particular na regulação de espécies reativas como hidroxila, peroxila, óxido nítrico e peróxido nítrico, bem como outros parâmetros inflamatórios e anti-inflamatórios no tecido cardíaco.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Ceddia RB, Pinho RA; Obtenção de dados: Brescianini SMS, Fernandes BB, Fidelis GSP, da Silva PRL, Nesi RT; Análise e interpretação dos dados: Eftting PS, Brescianini SMS, Silveira PCL, Nesi RT, Pinho RA; Análise estatística: Eftting PS, Silveira PCL, Pinho RA; Obtenção

de financiamento: Pinho RA; Redação do manuscrito: Eftting PS, Pinho RA; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Ceddia RB, Pinho RA.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pelo CNPq e Capes.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Pauline Souza Eftting pela Universidade do Extremo Sul Catarinense.

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética em Experimentação Animal da Universidade do Extremo Sul Catarinense sob o número de protocolo 067/2014-2.

Referências

1. WHO - World Health Organization. Global Health Observatory (GHO) data. Overweight and obesity [Internet]. Copenhagen: WHO; 2018 [citado 30 jul. 2018]. Disponível em: http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/overweight_obesity/obesity_adults/en/.
2. Fernández-Sánchez A, Madrigal-Santillán E, Bautista M, Esquivel-Soto J, Morales-González Á, Esquivel-Chirino C, et al. Inflammation, oxidative stress, and obesity. *Int J Mol Sci.* 2011;12(5):3117-32.
3. Kesharwani V, Chavali V, Hackfort BT, Tyagi SC, Mishra PK. Exercise ameliorates high fat diet induced cardiac dysfunction by increasing interleukin 10. *Front Physiol.* 2015 Apr 22;6:124.
4. Sakurai T, Izawa T, Kizaki T, Ogasawara J, Shirato K, Imaizumi K, et al. Exercise training decreases expression of inflammation-related adipokines through reduction of oxidative stress in rat white adipose tissue. *Biochem Biophys Res Commun.* 2009;379(2):605-9.
5. Adeghate E, Singh J. Structural changes in the myocardium during diabetes-induced cardiomyopathy. *Heart Fail Rev.* 2014;19(1):15-23.
6. Gamez-Mendez AM, Vargas-Robles H, Ríos A, Escalante B. Oxidative stress-dependent coronary endothelial dysfunction in obese mice. *PLoS One.* 2015;10(9):e0138609.
7. Touati S, Montezano AC, Meziri F, Riva C, Touyz RM, Laurant P. Exercise training protects against atherosclerotic risk factors through vascular NADPH oxidase, extracellular signal-regulated kinase 1/2 and stress-activated protein kinase/c-Jun N-terminal kinase downregulation in obese rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2015;42(2):179-85.
8. Sharma NM, Rabeler B, Zheng H, Raichlin E, Patel KP. Exercise training attenuates upregulation of p47(phox) and p67(phox) in hearts of diabetic rats. *Oxid Med Cell Longev.* 2016;2016:5868913.
9. Boardman NT, Hafstad AD, Lund J, Rossvoll L, Aasum E. Exercise of obese mice induces cardioprotection and oxygen sparing in hearts exposed to high-fat load. *Am J Physiol Circ Physiol.* 2017;313(5):H1054-62.
10. Di Meo S, Iossa S, Venditti P. Improvement of obesity-linked skeletal muscle insulin resistance by strength and endurance training. *J Endocrinol.* 2017;234(3):R159-81.
11. Hornberger TA Jr, Farrar RP. Physiological hypertrophy of the FHL muscle following 8 weeks of progressive resistance exercise in the rat. *Can J Appl Physiol.* 2004;29(1):16-31.
12. Scheffer DL, Silva LA, Tromm CB, da Rosa GL, Silveira PC, de Souza CT, et al. Impact of different resistance training protocols on muscular oxidative stress parameters. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2012;37(6):1239-46.
13. Vilela TC, Eftting PS, Dos Santos PG, Farias H, Paganini L, Rebelo SH, et al. Aerobic and strength training induce changes in oxidative stress parameters and elicit modifications of various cellular components in skeletal muscle of aged rats. *Exp Gerontol.* 2018 Jun;106:21-7.
14. Ayala JE, Samuel VT, Morton GJ, Obici S, Croniger CM, Shulman GI, et al. Standard operating procedures for describing and performing metabolic tests of glucose homeostasis in mice. *Dis Model Mech.* 2010;3(9-10):525-34.
15. Bradford MM. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Anal Biochem.* 1976 May 7;72:248-54.
16. Dong J, Sulik KK, Chen SY. The role of NOX enzymes in ethanol-induced oxidative stress and apoptosis in mouse embryos. *Toxicol Lett.* 2010;193(1):94-100.
17. McCord JM, Fridovich I. Superoxide dismutase. An enzymic function for erythrocyte hemocuprein (hemocuprein). *J Biol Chem.* 1969;244(22):6049-55.
18. Aebi H. Catalase in vitro. *Methods Enzymol.* 1984;105:121-6.
19. Hissin PJ, Hilf R. A fluorometric method for determination of oxidized and reduced glutathione in tissues. *Anal Biochem.* 1976;74(1):214-26.
20. Grotto D, Santa Maria LD, Boeira S, Valentini J, Charão MF, Moro AM, et al. Rapid quantification of malondialdehyde in plasma by high performance liquid chromatography-visible detection. *J Pharm Biomed Anal.* 2007;43(2):619-24.
21. Barba I, Miró-Casas E, Torrecilla JL, Pladevall E, Tejedor S, Sebastián-Pérez R, et al. High-fat diet induces metabolic changes and reduces oxidative stress in female mouse hearts. *J Nutr Biochem.* 2017 Feb;40:187-93.

22. Carbone S, Mauro AC, Mezzaroma E, Kraskauskas D, Marchetti C, Buzzetti R, et al. A high-sugar and high-fat diet impairs cardiac systolic and diastolic function in mice. *Int J Cardiol.* 2015 Nov 1;198:66-9.
23. Zeng C, Zhong P, Zhao Y, Kanchana K, Zhang Y, Khan ZA, et al. Curcumin protects hearts from FFA-induced injury by activating Nrf2 and inactivating NF- κ B both in vitro and in vivo. *J Mol Cell Cardiol.* 2015 Feb;79:1-12.
24. Chen F, Chen D, Zhao X, Yang S, Li Z, Sanchis D, et al. Interleukin-6 deficiency facilitates myocardial dysfunction during high fat diet-induced obesity by promoting lipotoxicity and inflammation. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2017;1863(12):3128-41.
25. Farias JM, Bom KF, Tromm CB, Luciano TF, Marques SO, Tuon T, et al. Effect of physical training on the adipose tissue of diet-induced obesity mice: interaction between reactive oxygen species and lipolysis. *Horm Metab Res.* 2013;45(3):190-6.
26. Pinho RA, Sepa-Kishi DM, Bikopoulos G, Wu M V., Uthayakumar A, Mohasses A, et al. High-fat diet induces skeletal muscle oxidative stress in a fiber type-dependent manner in rats. *Free Radic Biol Med.* 2017 Sep;110:381-9.
27. Pieri BL, Souza DR, Luciano TF, Marques SO, Pauli JR, Silva AS, et al. Effects of physical exercise on the P38MAPK/REDD1/14-3-3 pathways in the myocardium of diet-induced obesity rats. *Horm Metab Res.* 2014;46(9):621-7.
28. Farhangi MA, Nameni G, Hajiluan G, Mesgari-Abbasi M. Cardiac tissue oxidative stress and inflammation after vitamin D administrations in high fat-diet induced obese rats. *BMC Cardiovasc Disord.* 2017;17(1):161.
29. Chen X, Zhong Z, Xu Z, Chen L, Wang Y. 2',7'-Dichlorodihydrofluorescein as a fluorescent probe for reactive oxygen species measurement: forty years of application and controversy. *Free Radic Res.* 2010;44(6):587-604.
30. Tuon T, Souza PS, Santos MF, Pereira FT, Pedroso GS, Luciano TF, et al. Physical training regulates mitochondrial parameters and neuroinflammatory mechanisms in an experimental model of Parkinson's disease. *Oxid Med Cell Longev.* 2015;2015:261809.
31. Souza PS, Gonçalves ED, Pedroso GS, Farias HR, Junqueira SC, Marcon R, et al. Physical exercise attenuates experimental autoimmune encephalomyelitis by inhibiting peripheral immune response and blood-brain barrier disruption. *Mol Neurobiol.* 2017;54(6):4723-37.
32. Yi Y, Wang L, Li G, Guo H. A review on research progress in the direct synthesis of hydrogen peroxide from hydrogen and oxygen: noble-metal catalytic method, fuel-cell method and plasma method. *Catal Sci Technol.* 2016;6(6):1593-1610.
33. Lennicke C, Rahn J, Lichtenfels R, Wessjohann LA, Seliger B. Hydrogen peroxide - production, fate and role in redox signaling of tumor cells. *Cell Commun Signal.* 2015 Sep 14;13:39.
34. Muthalakshmi S, Saravanan R. Protective effects of azelaic acid against high-fat diet-induced oxidative stress in liver, kidney and heart of C57BL/6J mice. *Mol Cell Biochem.* 2013;377(1-2):23-33.
35. Done AJ, Traustadóttir T. Nrf2 mediates redox adaptations to exercise. *Redox Biol.* 2016 Dec;10:191-9.
36. Merry TL, Ristow M. Nuclear factor erythroid-derived 2-like 2 (NFE2L2, Nrf2) mediates exercise-induced mitochondrial biogenesis and the anti-oxidant response in mice. *J Physiol.* 2016;594(18):5195-207.
37. Williamson D, Gallagher P, Harber M, Hollon C, Trappe S. Mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathway activation: effects of age and acute exercise on human skeletal muscle. *J Physiol.* 2003;547(Pt 3):977-87.
38. Joo MS, Kim WD, Lee KY, Kim JH, Koo JH, Kim SG. AMPK facilitates nuclear accumulation of Nrf2 by phosphorylating at serine 550. *Mol Cell Biol.* 2016;36(14):1931-42.
39. Petersen AMW, Pedersen BK. The anti-inflammatory effect of exercise. *J Appl Physiol.* 2005;98(4):1154-62.
40. Benatti FB, Pedersen BK. Exercise as an anti-inflammatory therapy for rheumatic diseases-myokine regulation. *Nat Rev Rheumatol.* 2015;11(2):86-97.



Efeito Cardioprotetor do Exercício Resistido na Obesidade

Cardioprotective Effects of Resistance Training on Obesity

Marcelo Diarcadia Mariano Cezar,¹ Luana Urbano Pagan,² Ricardo Luiz Damatto,¹ Aline Lima,² Mariana Janini Gomes²

Faculdade de Ciências Sociais e Agrárias de Itapeva (FAIT),¹ Itapeva, SP – Brasil

Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista (UNESP),² Botucatu, SP – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Exercício Resistido Modula Parâmetros de Estresse Oxidativo e Conteúdo de TNF- α no Coração de Camundongos com Obesidade Induzida por Dieta

Obesidade é uma doença caracterizada por complexo distúrbio metabólico e associada a diversas complicações, como doenças cardiovasculares, diabetes, disfunção renal, disfunção hepática e câncer, resultando em prejuízo da qualidade de vida.¹

A patogênese da obesidade tem origem multifatorial, entre os fatores destaca-se o estresse oxidativo (EO). Estudos em cultura celular e com animais relatam como o EO pode contribuir para o desenvolvimento da obesidade, causando aumento da proliferação de pré-adipócitos, diferenciação de adipócitos e tamanho dos adipócitos maduros, que resulta em maior produção de citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral α (TNF- α).^{2,3}

O modelo de obesidade induzida por dieta hiperlipídica em animais tem como objetivo mimetizar as características observadas no humano, tais como o desenvolvimento de anormalidades cardiovasculares.^{4,5} O estudo de Effting et al.,⁶

utilizou animais com obesidade induzida por dieta hiperlipídica e verificou os efeitos do treinamento resistido sobre parâmetros de EO e inflamatório.

Atualmente, dentre as recomendações para o tratamento da obesidade, destaca-se o exercício físico regular, resultando em diversos benefícios, como: melhora da composição corporal, capacidade física, resistência à insulina, função endotelial, hipertensão arterial, defesa antioxidante e qualidade de vida.^{7,8}

Os resultados apresentados pelos autores do artigo “Exercício Resistido Modula Parâmetros de Estresse Oxidativo e Conteúdo de TNF- α no Coração de Camundongos com Obesidade Induzida por Dieta”, demonstraram importante efeito cardioprotetor do treinamento resistido, que resultou em diminuição dos níveis de peroxidação lipídica e espécies reativas de oxigênio, modulação da atividade de enzimas antioxidantes e diminuição da concentração do TNF- α no miocárdio de camundongos obesos.⁶ Da mesma forma, Alves et al.,⁹ observaram que oito semanas de exercício resistido melhora o perfil inflamatório no coração de ratos com infarto do miocárdio.

Os efeitos do exercício resistido sobre o EO têm sido investigados principalmente no músculo esquelético.¹⁰⁻¹² Estudos que avaliaram efeitos do exercício resistido sobre o status redox do músculo cardíaco são escassos na literatura. Portanto, Effting et al.,⁶ apresentaram dados relevantes sobre o exercício resistido como abordagem terapêutica da obesidade, sendo aliado no combate às alterações metabólicas e manutenção da qualidade de vida.

Palavras-chave

Obesidade/complicações; Doenças Cardiovasculares/mortalidade; Diabetes Mellitus; Hipertensão; Camundongos; Dieta Hiperlipídica; Exercício; Qualidade de Vida.

Correspondência: Marcelo Diarcadia Mariano Cezar •
Faculdade de Ciências Sociais e Agrárias de Itapeva (FAIT) - Rodovia Francisco Alves Negrão, km 285 Itapeva, SP – Brasil
E-mail: marcelozezar@fait.edu.br

DOI: 10.5935/abc.20190085

Referências

1. Manna P, Jain SK. Obesity, oxidative stress, adipose tissue dysfunction, and the associated health risks: causes and therapeutic strategies. *Metab Syndr Relat Disord*. 2015;13(10):423-44.
2. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, Iwaki M, Yamada Y, Nakajima Y, et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest*. 2004;114(12):1752-61.
3. Higuchi M, Disting GJ, Peshavariya H, Jiang F, Hsiao ST, Chan EC, et al. Differentiation of human adipose-derived stem cells into fat involves reactive oxygen species and Forkhead box O1 mediated upregulation of antioxidant enzymes. *Stem Cells Dev*. 2013;22(6):878-888.
4. Nascimento TB, Baptista RF, Pereira PC, Campos DH, Leopoldo AS, Leopoldo AP, et al. Vascular alterations in high-fat diet-obese rats: role of endothelial L-arginine/NO pathway. *Arq Bras Cardiol*. 2011;97(1):40-5.
5. Martins F, Campos DHS, Pagan LU, Martinez PF, Okoshi K, Okoshi MP, et al. High-fat diet promotes cardiac remodeling in an experimental model of obesity. *Arq Bras Cardiol*. 2015;105(5):479-486.
6. Effting PS, Brescianini SMS, Sorato HR, Fernandes BB, Fidelis GSP, Silva PRL, et al. Resistance exercise modulates oxidative stress parameters and TNF- α content in the heart of mice with obesity induced by a high-fat diet. *Arq Bras Cardiol*. 2019; 112(5):545-552.

7. Gomes MJ, Martinez PF, Pagan LU, Damatto RL, Cezar MDM, Lima ARR, et al. Skeletal muscle aging: influence of oxidative stress and physical exercise. *Oncotarget*. 2017;8(12):20428-40.
8. Pagan LU, Gomes MJ, Okoshi MP. Endothelial function and physical exercise. *Arq Bras Cardiol*. 2018;111(4):540-1.
9. Alves JP, Nunes RB, Stefani GP, Dal Lago P. Resistance training improves hemodynamic function, collagen deposition and inflammatory profiles: experimental model of heart failure. *PLoS One*. 2014;9(10):e110317.
10. Scheffer DL, Silva LA, Tromm CB, da Rosa GL, Silveira PC, de Souza CT, et al. Impact of different resistance training protocols on muscular oxidative stress parameters. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2012;37(6):1239-46.
11. Cai M, Wang Q, Liu Z, Jia D, Feng R, Tian Z. Effects of different types of exercise on skeletal muscle atrophy, antioxidant capacity and growth factors expression following myocardial infarction. *Life Sci*. 2018;213:40-9.
12. Vilela TC, Eftting PS, Dos Santos PG, Farias H, Paganini L, Rebelo SH, et al. Aerobic and strength training induce changes in oxidative stress parameters and elicit modifications of various cellular components in skeletal muscle of aged rats. *Exp Gerontol*. 2018;106:21-7.



Alterações na Modulação Autonômica Cardíaca em Mulheres com Câncer de Mama em Uso de Inibidores de Aromatase e sua Relação com Variáveis Bioquímicas

Changes in Cardiac Autonomic Modulation in Women with Breast Cancer Using Aromatase Inhibitors and the Relation with Biochemical Variables

Luana Almeida Gonzaga,¹ Thais Reis Silva de Paulo,² Juliana Viezel,³ Laís Manata Vanzella,¹ Ismael Forte Freitas Jr.,³ Luiz Carlos Marques Vanderlei¹

Departamento de Fisioterapia - Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade Estadual Paulista (UNESP),¹ Presidente Prudente, SP – Brasil

Departamento de Educação Física - Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN),² Natal, RN – Brasil

Departamento de Educação Física - Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade Estadual Paulista (UNESP),³ Presidente Prudente, SP – Brasil

Resumo

Fundamentos: A modulação autonômica como um preditor de risco cardiovascular em mulheres com câncer de mama é importante.

Objetivos: Avaliar a modulação autonômica em mulheres pós-menopausa em uso de inibidores de aromatase como tratamento de câncer de mama, e sua relação com algumas variáveis bioquímicas.

Métodos: Foram avaliadas mulheres pós-menopausa sem câncer de mama ($n = 33$) e mulheres pós-menopausa com câncer de mama ($n = 15$). Para avaliação da modulação autonômica, a frequência cardíaca (FC) foi registrada batimento a batimento por 30 minutos, e as séries de intervalos RR obtidas foram usadas para o cálculo dos seguintes índices de variabilidade da frequência cardíaca: média de RR ms, SDNN (desvio padrão de todos os intervalos RR normais) ms, FC, RMSSD (raiz quadrada da média das diferenças ao quadrado entre os intervalos RR normais adjacentes) ms, contagem NN50 (número de pares de NNs sucessivos que se diferem em mais de 50 ms), pNN50% (proporção de NN50 dividida pelo número total de NNs), RRtri (RR triangular), TINN (interpolação triangular do intervalo NN) ms, DP1 ms, DP2 ms, LF (baixa frequência) ms², HF (alta frequência) ms², LH/HF ms². Os valores das variáveis bioquímicas (glicemia de jejum, triglicerídeos, HDL-colesterol, e proteína C reativa) foram analisadas das amostras de sangue. O nível de significância adotado nas análises estatísticas foi de 5%.

Resultados: As mulheres pós-menopausa com câncer de mama apresentaram menores índices de variabilidade da frequência cardíaca em comparação àquelas sem câncer de mama: média de RR ($p = 0,03$); SDNN ($p = 0,03$); RMSSD ($p = 0,03$); contagem NN50 ($p = 0,03$); pNN50% ($p = 0,03$); RRtri ($p = 0,02$), DP1 ($p = 0,01$), DP2 ($p = 0,02$); LF ms² ($p = 0,01$); HF ms² ($p = -0,03$). Observou-se uma correlação inversamente proporcional dos índices SDNN, DP2 e HF ms² com triglicerídeos (SDNN $p = 0,04$, DP2 $p = 0,04$; HF ms² $p = 0,04$). Não houve correlação significativa entre os índices de variabilidade da frequência cardíaca e as demais variáveis.

Conclusão: Mulheres com câncer de mama apresentam modulação autonômica diminuída e índices de variabilidade da FC inversamente correlacionados com valores de triglicerídeos. (Arq Bras Cardiol. 2019; 112(5):555-563)

Palavras-chave: Inibidores de Aromatases; Neoplasias da Mama; Colesterol; Glicemia; Doenças Cardiovasculares/prevenção e controle; Terapia de Reposição de Estrogênios/efeitos adversos.

Abstract

Background: The use of autonomic modulation as a predictor of cardiovascular risk in women with breast cancer is important.

Objective: To evaluate the cardiac autonomic modulation of postmenopausal women using aromatase inhibitors for breast cancer treatment, as well as its relation with the following biochemical variables.

Methods: Postmenopausal women who did not have breast cancer ($n = 33$) and postmenopausal women with breast cancer ($n = 15$). For evaluation of the autonomic modulation the heart rate was recorded beat-to-beat for 30 minutes and the series of RR intervals obtained were used to calculate the following heart rate variability indices: Mean RR ms, SDNN (standard deviation of all normal RR intervals, expressed in milliseconds) ms, Mean HR, RMSSD (square root of the mean of the squared differences between adjacent normal RR interval) ms, NN50 (number of pairs of successive NNs that differ by more than 50 ms) count, pNN50% (proportion of NN50 divided by total number of NNs), RRtri (RR triangular), TINN (triangular interpolation of NN interval) ms, SD1 ms, SD2 ms, LF ms², HF ms², LH/HF ms². The values of biochemical variables (fasting glycemia, triglycerides, HDL-cholesterol, and C-reactive protein) were analyzed by blood sample.

Results: Lower values of heart rate variability indices were observed in postmenopausal women with breast cancer in relation to postmenopausal women who did not have breast cancer: Mean RR ($p = 0.03$); SDNN ($p = 0.03$); RMSSD ($p = 0.03$); NN50 count ($p = 0.03$); pNN50% ($p = 0.03$); RRtri ($p = 0.02$); SD1 ($p = 0.01$); SD2 ($p = 0.02$); LF ms² ($p = 0.01$); HF ms² ($p = 0.03$). There was an inversely proportional correlation between the indices SDNN, SD2, and HFms² with triglycerides (SDNN $p = 0.04$; SD2 $p = 0.04$; HF ms² $p = 0.04$). No statistically significant correlations were found between heart rate variability indices and others variables. Statistical significance was set at 5% for all analyses.

Conclusion: Women with breast cancer present reduced autonomic modulation and in these women of heart rate variability indices are inversely correlated with triglyceride values. (Arq Bras Cardiol. 2019; 112(5):555-563)

Keywords: Aromatase Inhibitors; Breast Neoplasms; Cholesterol; Blood Glucose; Cardiovascular Diseases/prevention and control; Estrogen Replacement Therapy/adverse effects.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Thais Reis Silva de Paulo •

Campus Universitário UFRN - Centro de Ciência da Saúde - Departamento de Educação Física. CEP 59078-970, Lagoa Nova, Natal, RN – Brasil

Email: thais.reis.silva@hotmail.com

Artigo recebido em 27/03/2018, revisado em 06/08/2018, aceito em 15/08/2018

Introdução

O câncer de mama é o segundo tipo mais comum de câncer no mundo, e o mais comum entre as mulheres. Anualmente, surgem aproximadamente 22% de novos casos tanto em países desenvolvidos como em países em desenvolvimento¹ e, segundo a Organização Mundial de Saúde,² em 2011 o câncer de mama foi a causa de mais de 508 mil mortes no mundo.

A quimioterapia, a radioterapia e a terapia hormonal podem ser usadas no tratamento de câncer de mama. Esses tratamentos são indispensáveis, com impactos positivos na cura da doença, e diminuindo taxas de recorrência e de metástase. No entanto, seus efeitos colaterais podem causar muitos desconfortos, comprometendo outros aspectos relacionados à saúde da mulher.³

Entre os efeitos colaterais consequentes dos tratamentos do câncer de mama, aqueles relacionados à terapia hormonal, mais especificamente ao uso de inibidores de aromatase (IA), merecem atenção. Esses compostos bloqueiam a ação da enzima aromatase, responsável pela conversão de androgênios para estrogênios em mulheres pós-menopausa.³⁻⁵

O estrogênio está associado com um melhor perfil lipídico e um aumento na síntese de enzimas vasodilatadoras.^{6,7} Assim, a redução dos níveis desse hormônio em mulheres com câncer de mama, promovida pelo uso de IA, somada à diminuição da sua produção no período pós-menopausa, pode estar relacionada à piora do perfil lipídico e, conseqüentemente, a um maior risco de doenças cardiovasculares (DCVs).^{6,7}

Assim, a avaliação de mulheres pós-menopausa com câncer de mama é fundamental para a prevenção de DCVs. Nesse contexto, pode-se utilizar a análise da modulação autonômica, uma vez que o sistema nervoso autônomo (SNA) é um dos componentes envolvidos na etiologia e nas conseqüências das DCVs causadas pelo tratamento do câncer de mama.^{8,9}

O uso da modulação autonômica como um preditor de risco cardiovascular em mulheres com câncer de mama foi destacado por Lakoski et al.,⁹ que identificaram disfunções autonômicas nessas mulheres, caracterizadas por modulação simpática aumentada e modulação parassimpática diminuída, sugerindo um risco maior de DCV nessa população.

Assim, o risco de DCV em mulheres pós-menopausa com câncer de mama pode estar relacionado a uma diminuição na modulação autonômica e piora do perfil lipídico, que pode ser precipitado tanto pela menopausa como pelo uso de IA.^{10,11}

Essas mulheres também estão mais propensas a ganharem peso após quimioterapia e, conseqüentemente, sofrerem alterações na adiposidade visceral, levando a mudanças no perfil lipídico e à resistência insulínica.³ Além disso, níveis elevados de inflamação são observados em pacientes com câncer,¹² condição responsável por baixa sobrevida dessas pacientes.^{12,13}

Contudo, a correlação entre modulação autonômica e esses fatores ainda não foi explorada. Portanto, a investigação da modulação autonômica em mulheres com câncer de mama na menopausa, em uso de IA, e sua relação com variáveis bioquímicas cardiovasculares poderia contribuir para a

identificação de alvos de futuros tratamentos e melhoria da qualidade de vida de mulheres com câncer de mama.

Assim, este estudo teve como objetivo avaliar a modulação autonômica em mulheres pós-menopausa em uso de IA para o tratamento de câncer de mama, e sua relação com as seguintes variáveis bioquímicas cardiovasculares – glicemia de jejum, triglicérides, HDL colesterol, e proteína C reativa (PCR).

Métodos

Este foi um estudo transversal conduzido entre março de 2015 e julho de 2016, em uma cidade localizada na região sudeste do Brasil. Foram avaliadas 348 mulheres que receberam tratamento para câncer de mama, com registros na Farmácia Oncológica do Hospital Regional da cidade. Os prontuários médicos desses pacientes foram analisados, e somente as mulheres em uso de IA foram convidadas a participar do estudo, totalizando 189 mulheres.

Os critérios de inclusão do estudo foram – idade entre 50 e 80 anos, estar na menopausa, definida como ausência de ciclo menstrual nos últimos 12 meses relatada pelo próprio paciente, assinatura do termo de consentimento, e não ter participado de exercício físico supervisionado há pelo menos seis meses antes do estudo. Especificamente para as mulheres com câncer de mama, além dos critérios mencionados acima, as pacientes deveriam estar em estágio I a IIIa do câncer de mama,¹⁴ confirmado por registro nos prontuários médicos.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da (Protocolo número 6727715.1.0000.5402/2015) e registrado na plataforma ClinicalTrials.gov, sob número identificador NCT02804308.

Desenho experimental

O delineamento experimental incluiu dois grupos de mulheres com características diferentes: um grupo de mulheres com câncer de mama, e um grupo de mulheres sem câncer de mama. De acordo com os critérios de inclusão do estudo, a amostra por conveniência consistiu de 48 mulheres pós-menopausa, distribuídas em: 33 mulheres sem câncer de mama e 14 que sobreviveram ao câncer de mama, em tratamento com IA. A seleção dos participantes do estudo pode ser visualizada na Figura 1.

No primeiro dia, todas as mulheres participantes do estudo responderam a questionários sobre informações sociodemográficas (idade, nível educacional, estado civil, profissão, filhos), doenças prévias – doenças cardíacas, respiratórias, metabólicas e musculoesqueléticas – e uso contínuo de medicamentos. Além disso, as voluntárias com câncer de mama também responderam a um questionário sobre tratamento (tipo de cirurgia realizada, tipo de tratamento recebido – quimioterapia, radioterapia, tempo de uso de IA, estágio do câncer, suplementação de cálcio). Após responderem aos questionários, os voluntários foram submetidos à avaliação de composição corporal pelo exame de Absorciometria Radiológica de Dupla Energia (DXA) (Lunar DPX-NT). Em seguida, as voluntárias receberam um guia de referência para coleta de sangue no laboratório de análises clínicas. Ainda, foram agendadas avaliações da variabilidade da frequência cardíaca (VFC).

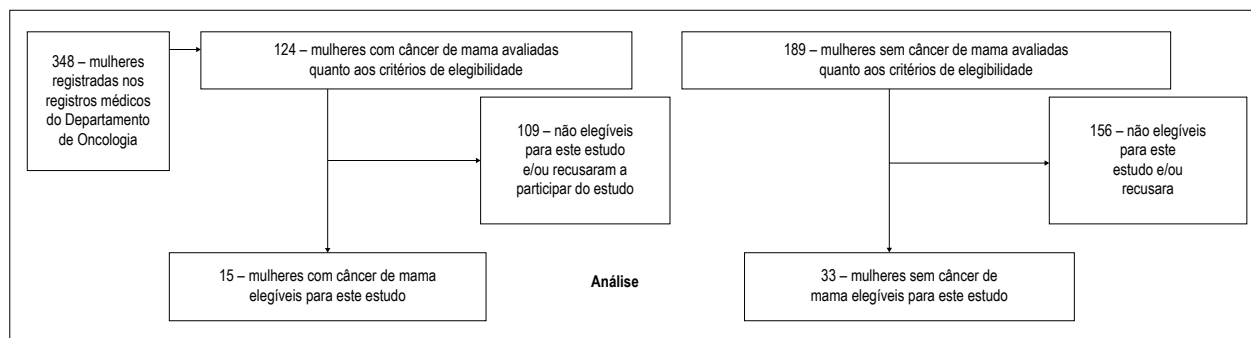


Figura 1 – Delineamento do estudo: recrutamento dos pacientes e análises.

Para análise da VFC, a frequência cardíaca (FC) foi registrada batimento a batimento pela manhã (8 horas e 11 horas), em ambiente tranquilo, temperatura entre 21°C e 24°C, e umidade relativa do ar entre 40 e 60%. As séries dos intervalos RR obtidas foram usadas para o cálculo dos índices de VFC.

Composição corporal

A composição corporal foi medida por DXA e analisada pelo programa (Little Chalfont, Buckinghamshire, Reino Unido), versão 4.7. As seguintes variáveis foram coletadas: porcentagem de gordura corporal (%), massa magra (Kg), massa gorda (Kg), e densidade mineral óssea total (g/cm²).

Análise da VFC

Para a análise da VFC, as voluntárias inicialmente foram orientadas a não consumirem bebidas alcoólicas e/ou estimulantes do SNA tais como café, chá, refrigerantes e chocolate, e a não realizarem nenhum tipo de exercício físico intenso durante as 24 horas antecedentes à avaliação.

Para registro da FC, foi utilizado o monitor Polar S810i (Polar, Finlândia), previamente validado para cálculo dos índices da VFC.¹⁵ A cinta de monitoramento foi posicionada sobre o terço mais distal do esterno, e o receptor da FC sobre o pulso das voluntárias. Durante a avaliação, as voluntárias foram orientadas a permanecerem em silêncio, acordadas, em repouso, e respirando espontaneamente por 30 minutos em posição supina.

Para a análise dos índices da VFC, foram obtidos mil intervalos RR da seção mais estável do traçado, submetidos à filtragem digital no software proprietário do cardiofrequencímetro Polar Pro Trainer 5 versão 5.41.002, complementada pela filtragem manual para eliminar batimentos ectópicos prematuros e artefatos. Somente séries de intervalos RR que apresentaram mais de 95% de ritmo sinusal foram incluídas no estudo. Os índices da VFC foram calculados usando o programa de análise Kubios, versão 2.0 (Universidade de Kuopio, Finlândia).¹⁶

Os seguintes índices foram analisados do domínio *tempo*: RR médio, o qual representou a média de intervalos RR; FC média; SDNN (desvio padrão de todos os intervalos RR normais), que representou o desvio padrão de todos os intervalos RR normais; RMSSD (raiz quadrada da média

das diferenças ao quadrado entre os intervalos RR normais adjacentes), correspondendo à raiz quadrada da soma do quadrado das diferenças entre os intervalos RR, dividida pelo número de intervalos RR em um dado tempo menos um intervalo RR. Finalmente, foram analisados o NN50 (número de pares de NNs sucessivos que se diferem em mais de 50ms) e o pNN50 (proporção de NN50 dividida pelo número total de NNs), em que o NN50 foi a contagem do número de vezes que intervalos NN sucessivos apresentaram duração maior que 50 ms, e o pNN50 foi a razão NN50/n.^{17,18}

No domínio *frequência*, foram analisados os componentes espectrais de baixa frequência (LF: 0,04 – 0,15 Hz) e de alta frequência (HF: 0,15 – 0,40 Hz) (ms²), bem como a razão entre os componentes (LF/HF). A análise espectral foi calculada usando o algoritmo transformada rápida de Fourier.¹⁸

Além disso, também calculamos o RRtri (RR triangular), o TINN (interpolação triangular do intervalo NN) e o gráfico de Poincaré, o qual foi analisado quantitativamente e qualitativamente. O RRtri e o TINN foram calculados construindo-se um histograma de densidade de intervalos RR normais, composto pelo comprimento dos intervalos RR no eixo x e as frequência em que ocorreram no eixo y.¹⁸ A união dos pontos das colunas do histograma forma uma figura similar a um triângulo, da qual esses índices foram extraídos.¹⁸

O gráfico de Poincaré é uma representação gráfica bidimensional da correlação entre intervalos RR consecutivos, em que cada intervalo é plotado contra o intervalo seguinte. Para a análise quantitativa do gráfico, foram calculados o DP1 (desvio padrão da variabilidade instantânea, batimento a batimento) e o DP2 (desvio padrão dos intervalos RR contínuos em longo prazo).¹⁸

A análise qualitativa do gráfico foi realizada pela análise das figuras formadas por seu atrator, o qual mostra o grau de complexidade dos intervalos RR. Foram considerados os seguintes parâmetros: I) Figura demonstrando um aumento na dispersão dos intervalos RR, característico de um gráfico normal; II) Figura mostrando baixa dispersão global, sem aumento na dispersão dos intervalos RR em longo prazo, característico de um gráfico com baixa variabilidade.¹⁹

Amostras de sangue

A coleta de sangue foi realizada após jejum de 12 horas, e as análises bioquímicas realizadas em um laboratório privado.

As coletas foram feitas em um tubo a vácuo com gel separador, sem coagulante. Após a coleta, as amostras foram centrifugadas a 3000 rpm por 10 minutos para separar o soro dos demais componentes do sangue, o qual foi usado para as análises.

Para a determinação da glicemia, triglicerídeos e HDL colesterol, um kit enzimático colorimétrico foi usado em um aparelho Autohumalyzer A517¹⁷. A PCR foi medida utilizando um kit ELISA (Immulate 2000, Siemens Healthcare Diagnostics).²⁰

Análise estatística

Os dados descritivos para caracterização da amostra foram expressos em porcentagem, média, e desvio padrão. Para comparar as variáveis antropométricas, idade, e os índices de VFC entre os grupos, inicialmente a normalidade dos dados foi testada usando o teste Shapiro-Wilk. Se atestada a normalidade da distribuição, o teste *t* de Student para dados não pareados foi aplicado, enquanto que dados com distribuição não normal foram avaliados pelo teste Mann-Whitney. As variáveis contínuas que não apresentaram distribuição normal foram descritas como mediana e intervalo interquartil, e aqueles com distribuição normal foram descritas em média e desvio padrão.

A correlação entre índices da VFC e as variáveis independentes PCR, glicemia de jejum, triglicerídeos, e colesterol HDL foi avaliada por regressão linear em modelos não ajustados e ajustados, considerando a idade dos voluntários.

Para ambas as análises, foi considerado um valor de *p* menor que 0,05 para indicar diferenças estatisticamente significativas. O programa usado para as análises estatísticas foi o *Statistical Package for Social Sciences* versão 15.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, EUA).

Resultados

A Tabela 1 apresenta as características sociodemográficas e clínicas das mulheres pós-menopausa sem câncer de mama, e das mulheres que sobreviveram após o câncer de mama participantes do estudo. Não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos ($p > 0,05$). As perdas na composição da amostra podem ser visualizadas na Figura 1.

Aproximadamente 71% das mulheres que sobreviveram ao câncer de mama, e 25% do grupo sem câncer completaram o ensino médio. Em relação ao estado civil, 70,8% das mulheres que sobreviveram ao câncer e 60,1% sem a doença eram casadas. Das mulheres analisadas, 41,7% das mulheres que sobreviveram à doença e 55,6% daqueles sem a doença trabalhavam de casa; 62,4% e 71,8% dessas, respectivamente, relataram ter até duas doenças. Em relação às variáveis de composição corporal (massa corporal total, IMC, massa magra e massa gorda, massa de gordura do tronco, densidade mineral óssea e conteúdo mineral ósseo), não houve diferença significativa entre os grupos.

Nas mulheres com câncer de mama, observou-se que 52% haviam se submetido à mastectomia, e 67% receberam tratamento quimioterápico. A maioria das mulheres foi diagnosticada no estágio I da doença, e o tempo médio de utilização de IA foi de 19,3 meses.

Houve redução estatisticamente significativa nos valores médios de RR, SDNN, RMSSD, NN50, pNN50, RRtri, DP1, e DP2 (Tabela 2) ($p \leq 0,05$) no grupo com câncer de mama, em comparação ao grupo sem a doença. O índice médio da FC (1/me), que representa a FC, foi mais baixo no grupo sem a doença. Para o índice de TINN, não foi observada diferença significativa entre os grupos ($p = 0,216$).

Na análise qualitativa do gráfico de Poincaré, houve uma menor dispersão dos intervalos RR no grupo com câncer em comparação ao grupo sem a doença (Figura 2).

Os índices no domínio frequência da VFC estão apresentados na Tabela 3. Houve diferenças estatisticamente significativas nos índices de frequência muito baixa (VLF, ms^2), frequência baixa (LF, ms^2), alta frequência (HF, ms^2) entre os grupos com câncer de mama e sem a doença, ao passo que a razão LF/HF não foi estatisticamente diferente entre os grupos ($p = 0,747$).

A Tabela 4 mostra a correlação dos índices da VFC com o marcador inflamatório PCR. A Tabela 5 apresenta os níveis plasmáticos de glicose, triglicerídeos e HDL com e sem ajuste por idade em mulheres com câncer de mama.

Não foram observadas correlações significativas entre os índices e o marcador inflamatório, mesmo após ajuste por idade ($p > 0,05$), ou entre RR médio, FC média, RMSSD, NN50, pNN50, RR tri, TINN, VLF ms^2 , LF ms^2 , LF/HF, e DP1 para as variáveis glicose, triglicerídeos e HDL ($p > 0,05$).

Quando ajustados por idade, os índices RRtri, HF ms^2 , e DP2 apresentaram correlações inversamente proporcionais com triglicerídeos [HF - IC95% $\beta = -0,53$; $p = 0,045$; DP2 - IC95% $\beta = -0,13$; $p = 0,044$]; RRtri - IC95% $\beta = -0,02$; $p = 0,046$].

Discussão

O principal achado deste estudo é o fato de que mulheres que sobreviveram ao câncer de mama, em uso de IA, apresentam reduções na VFC em comparação a mulheres sem câncer, e que os índices da VFC se correlacionaram com o perfil lipídico.

No presente estudo, houve reduções estatisticamente significativas nos índices SDNN, RRtri, RMSSD, DP1, NN50, e HF nas mulheres com câncer de mama em uso de IA em comparação ao grupo sem a doença. Tal fato sugere uma redução na modulação global e vagal. Além disso, a análise visual do gráfico de Poincaré mostra uma menor dispersão dos intervalos RR no grupo com câncer, indicando que essas mulheres apresentam redução na VFC.

Redução na variabilidade global e na modulação parassimpática também foi observada por Caro-Morán et al.⁸ em mulheres com câncer de mama submetidas à quimioterapia, radioterapia, e terapia hormonal após um ano de tratamento. Os autores observaram valores reduzidos de SDNN, RMSSD, e HF ms^2 no grupo com câncer em comparação ao grupo sem câncer.

Importante ressaltar que um aumento na modulação parassimpática foi relatada como um fator importante relacionado a um melhor prognóstico para esses pacientes, conforme observado por Giese-Davis et al.,²¹ que relataram que valores basais elevados de HF estiveram associados com maior sobrevida e um risco cardiovascular mais baixo.²²

Tabela 1 – Características clínicas e sociodemográficas de mulheres pós-menopausa sem câncer de mama e mulheres que sobreviveram ao câncer de mama participantes do estudo

Variáveis	Grupo com câncer de mama (n = 14)	Grupo sem câncer de mama (n = 27)	Valor de p
Idade ^a	62,17 ± 5,79	60,03 ± 7,57	0,23
Escolaridade			
Analfabetismo ^b	8,3%	12,4%	0,63
Ensino fundamental completo ^b	16,7%	37,6%	
Ensino médio completo ^b	70,8%	25%	
Ensino superior ^b	4,2%	25%	
Estado civil			
Solteiras ^b	4,2%	11,1%	0,49
Casadas ^b	70,8%	61,1%	
Divorciadas ^b	16,7%	5,6%	
Viúvas ^b	8,3%	22,2%	
Emprego			
Domésticas ^b	41,7%	55,6%	0,25
Empregadas ^b	41,7%	5,6%	
Aposentadas ^b	16,6%	38,8%	
Doenças relacionadas			
Menos de 2 doenças ^b	62,4%	72,8%	0,49
Mais de 2 doenças ^b	16,6%	27,8%	
Massa corporal total (kg) ^a	70,62 ± 12,29	69,67 ± 12,99	0,61
IMC ^a	30,71 ± 6,03	30,19 ± 4,57	0,59
Massa magra total (kg) ^a	34,94 ± 4,39	35,53 ± 4,76	0,19
Massa gorda total (kg) ^a	33,38 ± 9,53	31,83 ± 9,54	0,36
Massa gorda do tronco (kg) ^a	18,17 ± 4,84	16,70 ± 4,75	0,24
Densidade mineral óssea ^a	1,11 ± 0,11	1,17 ± 0,12	0,09
Conteúdo mineral ósseo ^a	2,12 ± 0,32	2,31 ± 0,32	0,11

Teste t de Student^a: Média ± desvio padrão; teste do qui quadrado^b: variáveis categóricas, porcentagem. IMC: índice de massa corporal.

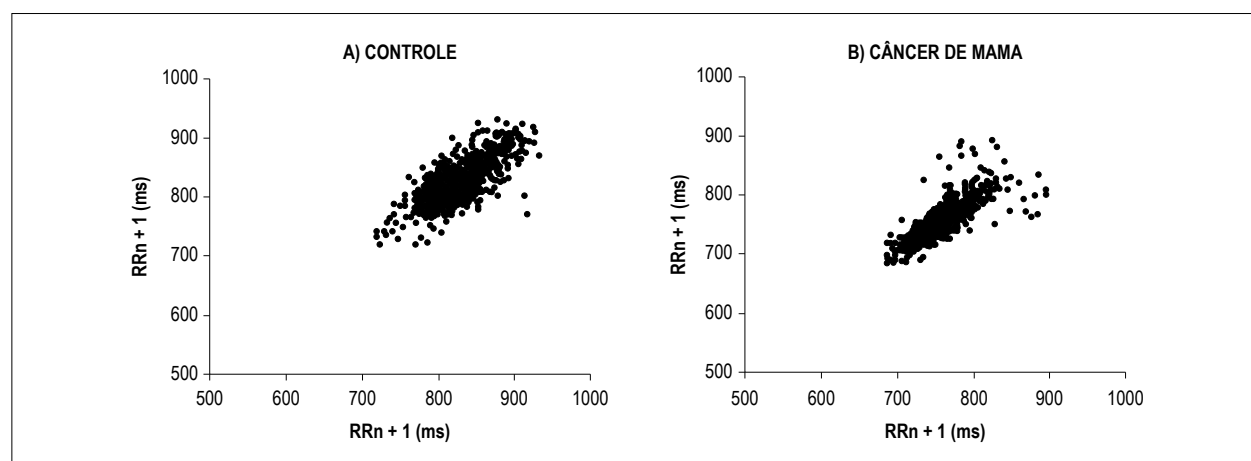


Figura 2 – Análise qualitativa do gráfico de Poincaré; DP1 (desvio padrão da variabilidade instantânea, batimento a batimento); DP2 (desvio padrão dos intervalos RR contínuos em longo prazo). Controle: DP1 = 18 ms, DP2 = 45 ms; câncer de mama: DP1 = 10,9 ms, DP2 = 10,9 ms, DP2 = 32,6 ms.

Tabela 2 – Índices lineares no domínio tempo da variabilidade da frequência cardíaca em cada grupo

	Grupo com câncer de mama (n = 14)	Grupo sem câncer de mama (n = 27)	Valor de p
RR médio ms ^a	707,76 ± 89,86	867,80 ± 128,87	0,047
SDNN ms ^a	17,92 ± 5,05	35,20 ± 14,94	0,042
FC média 1/min ^a	85,89 ± 10,49	70,77 ± 10,75	0,050
RMSSD ms ^b	11,30 ± 8,40	18,40 ± 16,00	0,010
Contagem NN50 ^b	0,00 ± 4,00	15,00 ± 90,50	0,022
pNN50 % ^b	0,00 ± 0,40	1,50 ± 9,05	0,022
RRtri ^a	5,76 ± 1,58	9,93 ± 4,01	0,015
TINN ms ^a	86,00 ± 22,19	138,40 ± 79,38	0,243
DP1 ms ^b	8,00 ± 5,75	13,00 ± 11,35	0,009
DP2 ms ^a	23,90 ± 6,51	46,91 ± 19,95	0,022

Teste t de Studenta: Média ± desvio padrão; teste de Mann Whitney^b: Mediana ± intervalo interquartil; SDNN: desvio padrão de todos os intervalos RR normais; FC: frequência cardíaca; RMSSD: raiz quadrada da média das diferenças ao quadrado entre os intervalos RR normais adjacentes; NN50: número de pares de NNs sucessivos que se diferem em mais de 50ms; pNN50: proporção de NN50 dividida pelo número total de NNs; RRtri: RR triangular; TINN: interpolação triangular do intervalo NN; DP1 (desvio padrão da variabilidade instantânea, batimento a batimento); DP2 (desvio padrão dos intervalos RR contínuos em longo prazo); ms: milissegundos

Tabela 3 – Índices lineares no domínio frequência da variabilidade da frequência cardíaca em cada grupo

	Grupo com câncer de mama (n = 14)	Grupo sem câncer de mama (n = 27)	Valor de p
LF ms ^{2b}	67,00 ± 46,50	203,00 ± 257,50	0,009
HF ms ^{2b}	70,00 ± 61,50	136,00 ± 264,00	0,008
LF/HF ms ^{2b}	0,47 ± 0,99	0,71 ± 0,66	0,564

Teste de Mann Whitney^b: Mediana ± intervalo interquartil; ms: milissegundos; LF: baixa frequência; HF: alta frequência; VLF: frequência muito baixa.

Tabela 4 – Correlações dos índices da variabilidade da frequência cardíaca com o marcador inflamatório proteína C reativa (PCR) com e sem ajustes para idade em mulheres com câncer de mama

	PCR			
	Sem ajuste		Ajustado (idade)	
	IC95%β	p	IC95%β	p
RR médio ms	-8,53 (-20,65; 3,58)	0,149	-6,36 (-20,21; 7,48)	0,330
SDNN ms	-0,92 (-1,98; 0,13)	0,082	-0,92 (-2,17; 0,32)	0,129
FC média 1/min	0,81 (-0,34; 1,96)	0,150	0,62 (-0,70; 1,94)	0,322
RMSSD ms	-0,50 (-1,03; 0,02)	0,059	-0,52 (-1,15; 0,09)	0,089
Contagem NN50	-0,68 (-2,25; 0,88)	0,360	-0,86 (-2,69; 0,95)	0,315
pNN50 %	-0,06 (-0,22; 0,08)	0,360	-0,08 (-0,26; 0,09)	0,315
VLF ms ²	0,00 (-0,00; 0,00)	0,588	0,00 (-0,00; 0,00)	0,685
LF ms ²	-12,40 (-34,90; 10,10)	0,251	-14,94 (-41,16; 11,27)	0,233
HF ms ²	-4,59 (-10,64; 1,45)	0,123	-6,00 (-12,76; 0,76)	0,076
LF/HF ms ²	0,00 (-0,07; 0,07)	0,972	0,01 (-0,09; 0,06)	0,699
RRtri	-0,22 (-0,45; -0,00)	0,053	-0,23 (-0,50; 0,04)	0,087
TINN ms	-3,07 (-8,00; 1,85)	0,198	-4,28 (-9,76; 1,19)	0,112
DP1 ms	-0,36 (-0,74; 0,01)	0,056	-0,37 (-0,81; 0,07)	0,092
DP2 ms	-1,26 (-2,74; 0,21)	0,086	-1,27 (-3,15; 0,47)	0,136

PCR: proteína C reativa; SDNN: desvio padrão de todos os intervalos RR normais, expressos em milissegundos; FC: frequência cardíaca; RMSSD: raiz quadrada da média das diferenças dos intervalos RR normais adjacentes ao quadrado; NN50: número de pares de NNs sucessivos que se diferem em mais de 50 ms; pNN50: proporção de NN50 dividida pelo número total de NNs; TINN: interpolação triangular do intervalo NN; VLF: frequência muito baixa; LF: baixa frequência; HF: alta frequência; RRtri: RR triangular; DP1 (desvio padrão da variabilidade instantânea, batimento a batimento); DP2 (desvio padrão dos intervalos RR contínuos em longo prazo); ms: milissegundos.

Tabela 5 – Correlações dos índices da variabilidade da frequência cardíaca com as variáveis metabólicas: glicose, triglicédeos, e lipoproteína de alta densidade plasmáticos com e sem ajustes por idade em mulheres com câncer de mama

	Glicemia			Triglicédeos			HDL					
	Sem ajuste		Ajustado (Age)	Sem ajuste		Ajustado (Idade)	Sem ajuste		Ajustado (Idade)			
	IC95% β	P	IC95% β	P	IC95% β	P	IC95% β	P	IC95% β	P		
RR médio ms	-0,08 (-2,96; 2,79)	0,950	-0,23 (-3,08; 2,61)	0,86	-0,76 (-1,81; 0,29)	0,141	-0,75 (-1,78; 0,27)	0,135	-2,68 (-10,25; 4,88)	0,454	-0,52 (-9,52; 8,47)	0,900
SDNN ms	-0,06 (-0,34; 0,21)	0,609	-0,07 (-0,36; 0,22)	0,60	-0,09 (-0,19; -0,00)	0,045	-0,09 (-0,19; 0,00)	0,055	0,03 (-0,733; 0,79)	0,930	0,13 (-0,81; 1,07)	0,766
FC média ms	-0,00 (-0,28; 0,26)	0,943	-0,00 (-2,26; 0,27)	0,97	0,06 (-0,03; 0,16)	0,194	-0,81 (-2,18; 0,54)	0,189	0,26 (-0,44; 0,98)	0,431	0,07 (-0,78; 0,92)	0,856
RMSSD ms	-0,03 (-0,18; 0,10)	0,584	-0,03 (-0,19; 0,11)	0,58	-0,04 (-0,09; 0,01)	0,107	-0,04 (-0,09; 0,01)	0,123	0,01 (-0,38; 0,40)	0,958	0,04 (-0,43; 0,53)	0,828
Contagem NN50 Contagem	-0,05 (-0,40; 0,29)	0,738	-0,05 (-0,42; 0,32)	0,76	-0,05 (-0,18; 0,08)	0,448	-0,18 (-0,19; 0,09)	0,466	0,08 (-0,86; 1,04)	0,844	-0,06 (-1,12; 1,24)	0,913
pNN50 %	-0,00 (-0,04; 0,03)	0,738	-0,00 (-0,04; 0,03)	0,76	-0,00 (-0,01; 0,00)	0,448	-0,18 (-0,20; 0,01)	0,466	0,00 (-0,08; 0,10)	0,844	0,00 (-0,11; 0,12)	0,913
RR tri	-0,01 (-0,08; 0,04)	0,563	-0,01 (-0,08; 0,05)	0,563	-0,02 (-0,04; -0,00)	0,037	-0,02 (-0,04; -0,00)	0,046	0,02 (-0,12; 0,20)	0,769	0,04 (-0,17; 0,27)	0,634
TINN ms	-0,29 (-1,48; 0,89)	0,599	-0,26 (-1,51; 0,97)	0,646	-0,18 (-0,65; 0,28)	0,397	-0,19 (-0,67; 0,29)	0,405	1,62 (-1,45; 4,70)	0,273	1,57 (-2,25; 5,39)	0,955
VLF ms ²	-1,7E-005 (0,00; 0,00)	0,882	-2,0E-00 (-0,00; 0,00)	0,868	-5,5E-005 (0,00; 0,00)	0,218	-5,5E-005 (0,00; 0,00)	0,239	0,00 da média (-0,00; 0,00)	0,577	0,00 (-0,00; 0,00)	0,642
LF ms ²	-1,21 (-6,41; 3,97)	0,619	-1,20 (-6,70; 4,29)	0,639	-1,48 (-3,37; 0,41)	0,114	-1,48 (-3,48; 0,51)	0,131	0,95 (-13,16; 15,07)	0,885	-0,81 (-16,72; 18,35)	0,920
HF ms ²	-0,62 (-2,11; 0,86)	0,381	-0,59 (-2,16; 0,96)	0,419	-0,53 (-1,05; -0,01)	0,045	-0,53 (-1,07; 0,00)	0,051	0,36 (-3,76; 4,49)	0,850	-0,14 (-5,23; 4,95)	0,951
LF/HF ms ²	-0,00 (-0,02; 0,00)	0,291	-0,00 (-0,02; 0,00)	0,334	-0,00 (-0,00; 0,01)	0,390	0,00 (-0,01; 0,01)	0,482	0,00 (-0,03; 0,05)	0,674	-0,00 (-0,05; 0,04)	0,945
DP1 ms	-0,28 (-0,13; 0,07)	0,568	0,10 (-0,48; 0,70)	0,561	-0,03 (-0,06; 0,00)	0,095	-0,03 (-0,07; 0,00)	0,110	0,00 (-0,28; 0,28)	0,991	0,03 (-0,31; 0,38)	0,830
DP2 ms	-0,09 (-0,48; 0,29)	0,604	-0,10 (-0,51; 0,30)	0,596	-0,13 (-0,27; -0,00)	0,044	-0,13 (-0,27; 0,00)	0,053	0,05 (-1,01; 1,11)	0,918	0,19 (-1,11; 1,50)	0,749

PCR: proteína C reativa; SDNN: desvio padrão de todos os intervalos RR (milissegundos); FC: frequência cardíaca; RMSSD: raiz quadrada da média das diferenças ao quadrado entre os intervalos RR normais adjacentes; NN50: número de pares NNS sucessivos que se diferem em mais de 50 ms; pNN50: proporção de NN50 dividida pelo número total de NNS; TINN: interpolação triangular do intervalo NN; VLF: frequência muito baixa; LF: baixa frequência; HF: alta frequência; RR tri: RR triangular; DP1: desvio padrão da variabilidade instantânea, batimento a batimento; DP2: desvio padrão dos intervalos RR contínuos em longo prazo; ms: milissegundos.

Assim, a menor modulação parassimpática encontrada em nosso estudo, observada pelos valores mais baixos de RMSSD, pNN50, SD1, e HF ms² no grupo de mulheres com câncer, pode indicar um pior prognóstico dessa população.

Uma alta VFC associou-se com modulação parassimpática aumentada e maior sobrevida em pacientes com infarto do miocárdio e em pacientes em tratamento paliativo.²¹ Com relação ao câncer, mudanças na modulação autonômica influenciam o desenvolvimento e o prognóstico da doença.

Em um estudo realizado com um modelo animal, mostrou-se que o estímulo do sistema nervoso com liberação de catecolaminas pode ativar receptores beta-adrenérgicos em células tumorais, levando a um crescimento e disseminação das células tumorais mais agressivos, enquanto que em humanos, o uso de beta-adrenérgicos parece contribuir à redução do risco de recorrência em pacientes com câncer de mama.²³ Em relação à modulação parassimpática, Erin et al.²⁴ mostraram que o bloqueio vagal promove um aumento de metástase em camundongos.

O estrogênio é indicado como o principal fator cardioprotetor nas mulheres, e sua redução na menopausa está relacionada ao aumento da atividade simpática. Tal circunstância pode ser ainda agravada nas mulheres com câncer de mama devido ao tratamento da doença com IA.¹⁹ Nesse contexto, o presente estudo apresenta resultados importantes do perfil clínico dessas pacientes.

Em relação à correlação entre os índices da VFC e as variáveis bioquímicas cardiovasculares, não observamos correlação com PCR, glicemia de jejum ou HDL colesterol. A PCR, em particular, merece atenção, uma vez que níveis elevados dessa proteína estão associados com risco aumentado de doença arterial periférica, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e morte súbita.²⁵ Ainda, níveis elevados da PCR são preditivos de um pior prognóstico de pacientes com câncer, independentemente do estilo de vida, fase anterior ou posterior à menopausa, e presença de DCV.¹²

Apesar de não termos observado correlações negativas estatisticamente significativas entre VFC e níveis de PCR, índices que refletiam a variabilidade global e a modulação parassimpática apresentaram valores estatístico marginais em relação à correlação com níveis de PCR no grupo com câncer (SDNN – IC95%β = 0,92; p = 0,082; DP2 – IC95%β = 1,26, p = 0,136; RMSSD – IC95%β = -0,50 = 0,089; DP1 – IC 95% β = 0,36; p=0,092).

Em relação à correlação entre a VFC e os níveis de triglicerídeos, observamos uma correlação inversamente proporcional entre esses níveis e o índice de HFms² (IC95% β = -0,53; p = 0,045) e, apesar de não significativo, o DP1 apresentou comportamento similar (IC95% β = -0,03; p = 0,095). Ainda, os índices que refletem a variabilidade global, o SDNN e o DP2, também apresentaram correlação inversamente proporcional com os triglicerídeos (SDNN – IC95%β = -0,09; p = 0,045; DP2 – IC95%β = - 0,13; p = 0,044), sugerindo que mudanças na modulação autonômica em mulheres com câncer de mama, caracterizadas por redução na VFC, podem estar associadas com um pior perfil lipídico. Estudos demonstraram que um desequilíbrio no SNA está associado com alterações hormonais e metabólicas,

uma vez que esse sistema exerce um papel fundamental no controle metabólico.²⁶

O estudo apresenta algumas questões metodológicas a serem comentadas. Nas análises, não levamos em consideração doenças cardíacas associadas, ou o uso de medicamentos que poderiam afetar a atividade cardíaca. Além disso, o tamanho da amostra considerada para as análises de correlação pode não ter sido suficiente para detectar correlações estatisticamente significativas entre PCR, glicemia, HDL e VFC.

Apesar disso, o estudo apresenta uma importante implicação clínica em relação a alterações na modulação autonômica em mulheres com câncer de mama em uso de IA, além de demonstrar uma relação inversamente proporcional entre a VFC e os valores de triglicerídeos nessa população, sugerindo um risco aumentado de DCVs e um pior prognóstico para essas mulheres. Essa informação reforça a necessidade de se usar estratégias preventivas seguras e efetivas na abordagem clínica dessas pacientes.

Conclusão

Com base nesses resultados, mulheres com câncer de mama em uso de IA apresentam reduções na VFC em comparação a mulheres sem câncer, e índices da VFC inversamente correlacionados com valores de triglicerídeos.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Paulo TRS, Viesel J, Freitas Jr. IF; obtenção de dados: Paulo TRS, Viesel J; análise e interpretação dos dados: Gonzaga, LA, Vanzella LM; análise estatística: Gonzaga, LA, Vanzella LM, Vanderlei LCM; redação do manuscrito: Gonzaga, LA, Paulo TRS, Vanzella LM; revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Freitas Jr. IF, Vanderlei LCM.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Thais Reis Silva de Paulo pelo Programa de Pós graduação em Ciências da Motricidade - UNESP.

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Ciências e Tecnologia - UNESP sob o número de protocolo 672.7715.1.00005402/2015. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

Referências

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2011;61(2):69-90.
2. World Health Organization. Breast cancer: prevention and control [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2018 [citado nov. 2018]. Disponível em: <http://www.who.int/cancer/detection/breastcancer/en/>
3. Vance V, Mourtzakis M, McCargar L, Hanning R. Weight gain in breast cancer survivors : prevalence , pattern and health consequences. *Obes Rev*. 2011;12(4):282-94.
4. Gao Q, Patani N, Dunbier AK, Ghazoui Z, Zvelebil M, Martin LA, et al. Effect of aromatase inhibition on functional gene modules in estrogen receptor-positive breast cancer and their relationship with antiproliferative response. *Clin Cancer Res*. 2014;20(9):2485-94.
5. Mao H, Bao T, Shen X, Li Q, Seluzicki C, Im EO, et al. Prevalence and risk factors for fatigue among breast cancer survivors on aromatase inhibitors. *Eur J Cancer*. 2018 Sep;101:47-54.
6. Mendelsohn ME. Protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *Am J Cardiol*. 2002;89(12A):12E-17.
7. Abderrahman B, Jordan VC. Successful Targeted Therapies for Breast Cancer: the Worcester Foundation and Future Opportunities in Women's Health. *Endocrinology*. 2018;159(8):2980-90.
8. Caro-Morán E, Fernández-Lao C, Galiano-Castillo N, Cantarero-Villanueva I, Arroyo-Morales M, Diaz-Rodríguez L. Heart Rate Variability in Breast Cancer Survivors After the First Year of Treatments : A Case-Controlled Study. *Biol Res Nurs*. 2016;18(1):43-9.
9. Lakoski SG, Jones LW, Krone RJ, Stein PK, Scott JM. Autonomic dysfunction in early breast cancer: incidence, clinical importance, and underlying mechanisms. *Am Heart J*. 2015;170(2):231-41.
10. Nathan L, Shi W, Dinh H, Mukherjee TK, Wang X, Lusic AJ, et al. Testosterone inhibits early atherogenesis by conversion to estradiol: Critical role of aromatase. *PNAS*. 2001;98(6):3589-93.
11. Mouridsen H, Keshaviah A, Coates AS, Rabaglio M, Castiglione-Gertsch M, Sun Z, et al. Cardiovascular Adverse Events During Adjuvant Endocrine Therapy for Early Breast Cancer Using Letrozole or Tamoxifen : safety analysis of BIG 1-98 trial. *J Clin Oncol*. 2007;25(36):5715-22.
12. Allin KH, Nordestgaard BC, Flyger H, Bojesen SE. Elevated pre-treatment levels of plasma C-reactive protein are associated with poor prognosis after breast cancer : a cohort study. *Breast Cancer Res*. 2011;13(3):R55.
13. Pierce BL, Ballard-Barbash R, Bernstein L, Baumgartner RN, Neuhaus ML, Wener MH, et al. Elevated biomarkers of inflammation are associated with reduced survival among breast cancer patients. *J Clin Oncol*. 2009;27(21):3437-44.
14. American Cancer Society. Understanding a Breast Cancer Diagnosis Types of Breast Cancer [Internet]. Atlanta: American Cancer Society; 2018 [citado nov. 2018]. <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8580.00.pdf>.
15. Barbosa MP, Silva NT, Azevedo FM, Pastre CM, Vanderlei LC. Comparison of Polar® RS800G3™ heart rate monitor with Polar® S810i™ and electrocardiogram to obtain the series of RR intervals and analysis of heart rate variability at rest. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2016;36(2):112-7.
16. Tarvainen MP, Niskanen JP, Lipponen JA, Ranta-Aho PO, Karjalainen PA. Kubios HRV -- heart rate variability analysis software. *Comput Methods Programs Biomed*. 2014;113(1):210-20.
17. Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Eur Heart J*. 1996;17(3):354-81.
18. Vanderlei LC, Pastre CM, Hoshi RA, Carvalho TD, Godoy MF. Basic notions of heart rate variability and its clinical applicability. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2009;24(2):205-17.
19. Neves VFC, Perpetuo NM, Sakabe DI, Catai AM, Gallo Jr L, Silva de Sá MF, et al. Analysis of spectral indexes for heart rate variability in middle-aged men and postmenopausal women. *Rev Bras Fisioter*. 2006;10(4):401-6.
20. Friedenreich CM, Neilson HK, Woolcott CG, Wang Q, Stanczyk FZ, Mctiernan A, et al. Inflammatory marker changes in a yearlong randomized exercise intervention trial among postmenopausal women. *Cancer Prev Res*. 2012;5(1):98-108.
21. Giese-Davis J, Wilhelm FH, Tamagawa R, Palesh O, Neri E, Taylor CB, et al. Higher vagal activity as related to survival in patients with advanced breast cancer: an analysis of autonomic dysregulation. *Psychosom Med*. 2017;77(4):346-55.
22. Thayer JF, Lane RD. The role of vagal function in the risk for cardiovascular disease and mortality. *Biol Psychol*. 2007;74(2):224-42.
23. Saarto T, Sievanen H, P Kellokumpu-Lehtinen P, Nikander R, Vehmanen L, Huovinen R, et al. Effect of supervised and home exercise training on bone mineral density among breast cancer patients. A 12-month randomised controlled trial. 2012;23(5)1601-12.
24. Erin N, Akdas BC, Harms JF, Clawson GA. Vagotomy enhances experimental metastases of 4THMpc breast cancer cells and alters substance P level. *Regul Pept*. 2008;151(1-3):35-42.
25. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, Benjamin EJ, Budoff MJ, Fayad ZA, et al. 2010 ACCF / AHA Guideline for Assessment of Cardiovascular Risk in Asymptomatic Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2018;56(25):e50-103.
26. Rinaldi W, Ribeiro TAS, Marques AS, Fabricio GS, Tofolo LP, Gomes RM, et al. Effect of small litter size on the autonomic and metabolic responses of Wistar rats. *Rev. Nutr*. 2012;25(3):321-30.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons

Disparidades no Uso de Stents Farmacológicos para Pacientes Diabéticos com Infarto Agudo do Miocárdio com Supradesnivelamento do Segmento ST Assistidos na Rede Pública versus Privada - Registro VICTIM

Disparities In The Use Of Drug-eluting Stents For Diabetic Patients With ST-elevation Acute Myocardial Infarction Assisted In the Public versus Private Network - VICTIM Register

Jussieli Cunha Oliveira,^{1,2} Laís Costa Souza Oliveira,^{1,3} Jeferson Cunha Oliveira,^{1,3} Ikaro Daniel de Carvalho Barreto,⁴ Marcos Antonio Almeida-Santos,⁵ Ticiane Clair Remacre Munareto Lima,¹ Larissa Andreline Maia Arcelino,^{1,6} Isadora Soares Bispo Santos Silva,⁷ Antônio Carlos Sobral Sousa,^{1,7,8,9} José Augusto Soares Barreto-Filho^{1,7,8,9}

Núcleo de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Sergipe,¹ Aracaju, SE – Brasil

Universidade Tiradentes,² Aracaju, SE – Brasil

Hospital Primavera,³ Aracaju, SE – Brasil

Núcleo de Pós-graduação em biometria e estatística aplicada da Universidade Federal Rural de Pernambuco,⁴ Recife, PE – Brasil

Programa de Pós-graduação em Saúde e Ambiente da Universidade Tiradentes,⁵ Aracaju, SE – Brasil

Faculdade Estácio de Sá,⁶ Aracaju, SE – Brasil

Departamento de Medicina da Universidade Federal de Sergipe,⁷ Aracaju, SE – Brasil

Centro de Ensino e Pesquisa da Fundação São Lucas,⁸ Aracaju, SE – Brasil

Divisão de Cardiologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe,⁹ Aracaju, SE – Brasil

Resumo

Fundamento: A angioplastia primária (AP) com colocação de *stent*, seja ele convencional ou farmacológico, representa a principal estratégia no tratamento do infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (IAMCSST). Os pacientes diabéticos, entretanto, representam população especial no IAMCSST, com altas taxas de reestenose e desfechos clínicos desfavoráveis, devendo-se indicar o uso de stents farmacológicos (SF), nível de evidência A e classe de indicação II, para redução destes danos.

Objetivo: Avaliar a taxa de uso de SF em pacientes com IAMCSST e no subgrupo dos diabéticos assistidos na rede pública versus privada de saúde em Sergipe.

Métodos: Trata-se de um estudo populacional, transversal, com abordagem quantitativa, que utilizou os dados do Registro VICTIM. Estes foram coletados nos quatro únicos hospitais com capacidade para realizar AP em Sergipe, no período de dezembro de 2014 a março de 2017. Em todas as hipóteses testadas, o nível de significância adotado foi de 5% ($p < 0,05$).

Resultados: Foram avaliados 707 pacientes diagnosticados com IAMCSST, dos quais 589 foram atendidos pelo SUS e 118 pela rede privada. O uso de SF na AP foi menor no SUS em comparação com a rede privada, tanto no total da amostra (10,5% vs 82,4%; $p < 0,001$) quanto no subgrupo dos pacientes diabéticos (8,7% vs 90,6%; $p < 0,001$), respectivamente.

Conclusões: O estudo revela disparidade no uso de SF durante a realização de AP entre a rede pública e privada, tanto na amostra total quanto no subgrupo dos diabéticos, com menores taxas para usuários do SUS, demonstrando os desafios que necessitam ser vencidos para se atingir melhorias na qualidade dos serviços prestados. (Arq Bras Cardiol. 2019; 112(5):564-570)

Palavras-chave: Infarto do Miocárdio com Supradesnível do Segmento ST; Stents Farmacológicos; Diabetes Mellitus; Estudos de Casos e Controle; Angioplastia; Hospitais Privados; Hospitais Públicos.

Abstract

Background: Primary angioplasty (PA) with placement of either bare metal or drug-eluting stents (DES) represents the main strategy in the treatment of ST-elevation myocardial infarction (STEMI). Diabetic patients, however, represent a special population in STEMI, with high rates of restenosis and unfavorable clinical outcomes, and with the use of DES, level of evidence A and indication class II, being indicated to reduce these damages.

Objectives: To evaluate the DES rate of use in patients with STEMI and in the subgroup of diabetics assisted in the public versus private health network in Sergipe.

Methods: This is a population-based, cross-sectional study with a quantitative approach using the data from the VICTIM Register. These were collected in the only four hospitals with capacity to perform PA in Sergipe, from December 2014 to March 2017.

Results: A total of 707 patients diagnosed with STEMI were evaluated, of which 589 were attended at SUS and 118 at the private network. The use of DES in PA was lower in SUS compared to the private network in both the total sample (10.5% vs 82.4%, $p < 0.001$) and in subgroup diabetic patients (8.7% vs 90.6%, $p < 0.001$), respectively. In all hypotheses tested, the level of significance was 5% ($p < 0.05$).

Conclusions: The study reveals a disparity in the use of DES during the performance of PA between the public and private network, both in the total sample and the subgroup for diabetics, with lower rates for SUS users, demonstrating the challenges that need to be overcome in order to achieve quality improvements of the services provided. (Arq Bras Cardiol. 2019; 112(5):564-570)

Keywords: ST Elevation Myocardial Infarction; Drug-Eluting; Diabetes Mellitus; Case-Control Studies; Angioplasty; Hospitals, Private; Hospitals, Public.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: José Augusto Soares Barreto-Filho •

Av. Gonçalo Prado Rollemberg, 211, sala 202 - Centro de Saúde Prof. José Augusto Barreto. CEP 49010-410, São José, Aracaju, SE – Brasil

E-mail: jasbf@cardiol.br, joseaugusto.se@gmail.com

Artigo recebido em 11/03/2018, revisado em 07/08/2018, aceito em 02/10/2018

Introdução

A utilização precoce das terapias de reperfusão coronariana constitui um dos principais fatores associados à maior sobrevida dos pacientes com infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (IAMCSST). Nesse contexto, a angioplastia primária (AP) é a opção preferencial para este fim, se iniciada até 90 minutos após a confirmação do diagnóstico de infarto.^{1,2} O implante de stent coronário é considerado o dispositivo de escolha para finalização da angioplastia, pois sua utilização reduz as taxas de oclusão aguda do vaso e a necessidade de revascularização cirúrgica tardia, quando comparado ao procedimento realizado apenas com balão.³

Os pacientes diabéticos diagnosticados com IAMCSST, entretanto, representam população especial pela maior dificuldade de tratamento percutâneo.⁴ Esse grupo apresenta altas taxas de reestenose e está associado a desfechos clínicos desfavoráveis, mesmo com o uso de *stents* convencionais (SC).^{1,5} Assim, a Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista (SBHCI) recomenda a utilização preferencial do *stent* farmacológico (SF) em diabéticos, com nível de evidência A e classe de indicação II, uma vez que esses dispositivos liberam substâncias que inibem a hiperplasia intimal do vaso tratado, reduzindo ainda mais as chances de reestenose.^{1,3}

Um importante obstáculo enfrentado em relação ao uso dos SF é o alto custo do dispositivo quando comparado ao SC, além dos gastos com terapia antiplaquetária dupla prolongada, o que aumenta ainda mais seu custo de tratamento.^{1,6} Entretanto, a relação custo-efetividade torna-se atraente para a incorporação dessa tecnologia quando se trata de pacientes diabéticos, pois refletem menor impacto no orçamento ao evitar complicações tardias e necessidade de reintervenções futuras. Desta maneira, esse dispositivo foi liberado para uso no SUS nessa parcela de doentes desde o ano de 2014, segundo a portaria nº 29 do Ministério da Saúde.⁷

Diante disso, este estudo objetiva avaliar a taxa de uso de SF em pacientes com IAMCSST e no subgrupo dos diabéticos assistidos na rede pública versus privada de saúde em Sergipe.

Métodos

A presente análise utilizou os dados do Registro VICTIM (Via Crucis para o Tratamento do Infarto do Miocárdio), estudo que visa a analisar e comparar o acesso de pacientes com IAMCSST aos hospitais com capacidade para realizar angioplastia nas redes pública e privada do estado de Sergipe.

Trata-se de um estudo transversal, com abordagem quantitativa, desenvolvido no período de dezembro de 2014 a março de 2017. A coleta de dados foi realizada nos quatro únicos hospitais do estado de Sergipe com capacidade para realizar AP, todos situados na capital Aracaju. Dentre esses, apenas um oferece serviço pelo SUS e não possui o atendimento de "porta-aberta", o que exige que o paciente seja referenciado de outra instituição de saúde para ser admitido nesse hospital. Os demais três hospitais oferecem serviço privado, seja por meio de planos de saúde ou de desembolso particular.

Para a coleta dos dados foi utilizado um instrumento próprio do estudo, o CRF (*Case Report Form*) composto por

variáveis que compreendem informações sobre condições sócio demográficas, início dos sintomas e forma de apresentação clínica, dados da hospitalização, procedimento angiográfico, evolução dos pacientes durante a internação hospitalar e até 30 dias após o IAM. Para o preenchimento, foi utilizada como fonte a entrevista com o paciente (ou com o familiar, quando da ausência de condições clínicas daquele) além de análise do prontuário.

Foram incluídos no estudo pacientes maiores de 18 anos, com história clínica compatível com IAM, confirmação eletrocardiográfica do IAMCSST de acordo com os critérios definidores da V Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre tratamento do IAMCSST,¹ e que assinaram o TCLE (Termo de Consentimento Livre e Esclarecido). Aqueles impossibilitados de assinar tiveram sua participação autorizada por um responsável; já os pacientes analfabetos deram autorização mediante impressão digital.

Foram excluídos os pacientes que: evoluíram a óbito antes de realizar a entrevista; não caracterizaram a Via Crucis - ou seja, aqueles que se encontravam internados por outras causas quando apresentaram quadro de IAMCSST -; os que se recusaram a participar da pesquisa; aqueles cujo evento agudo de IAMCSST foi caracterizado como reinfarto (ocorre dentro de 28 dias do infarto incidente); os que apresentaram mudança de diagnóstico - ou seja, deram entrada nos hospitais terciários com diagnóstico inicial de IAMCSST, mas após a realização de exames, ficou constatado outro acometimento; e os atendidos por convênio em hospital filantrópico.

Esta pesquisa foi submetida ao comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Sergipe (UFS) e aprovado sob o número da CAAE: 23392313.4.0000.5546.

Análise estatística

Foram incluídos na amostra todos os pacientes com IAMCSST, representando a totalidade de casos tratados no Estado, uma vez que todos os centros de atendimento com serviço de hemodinâmica foram inseridos no estudo. Para avaliar a associação para variáveis categóricas apresentadas em número absoluto e porcentagem, foi utilizado o teste de qui-quadrado de Pearson. Variáveis contínuas foram apresentadas mediante média e desvio-padrão e, para avaliar diferenças de médias, foi utilizado o teste *t* de Student não pareado, cuja aderência à distribuição normal foi testada por meio do teste de Kolmogorov-Smirnov ($p > 0,05$). Em todas as hipóteses testadas, o nível de significância adotado foi de 5% ($p < 0,05$). O programa SPSS for Windows Versão 17 foi utilizado para a análise estatística.

Resultados

Perfil sociodemográfico

Foram analisados 707 pacientes, dos quais 83% foram atendidos pelo serviço público e 17% pela rede privada. Em ambos os serviços a maioria dos pacientes era do sexo masculino (67,1% vs 71,2%; $p = 0,382$), com média de idade de $61,2 \pm 12,2$ anos vs $62,3 \pm 12,2$ anos ($p = 0,332$), respectivamente. A etnia foi uma variável coletada com base

na autodeclaração dos pacientes envolvidos. Neste contexto observa-se um dado com expressiva diferença quando comparados os dois serviços no sentido de que 68,7% dos pacientes do SUS declararam-se não brancos, ao passo que 60% dos pacientes da rede privada declararam-se brancos ($p < 0,01$) (Tabela 1).

Outros dados expressivos no que concerne a diferenças entre os pacientes atendidos pelo SUS e pela rede privada estão relacionados à classe social e ao nível de escolaridade. No primeiro, observa-se que no serviço público 61,2% dos pacientes possuíam renda familiar compatível com a classe E (renda bruta familiar de até dois salários mínimos), enquanto na rede privada 33% dos pacientes possuíam classe C (renda bruta familiar de 4 a 10 salários mínimos) ($p < 0,001$). No que tange à escolaridade, 57% dos pacientes do serviço público estudaram até o ensino fundamental, enquanto 30,5% dos pacientes atendidos pela rede privada estudaram até o ensino superior ($p < 0,001$). Vale destacar que cerca de 27% dos pacientes do serviço público nunca estudaram (Tabela 1).

Fatores de risco cardiovasculares

Foram avaliados como risco cardiovascular para os pacientes do SUS e da rede privada admitidos no estudo: hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, dislipidemia e tabagismo. Em ambos os serviços, a hipertensão arterial mostrou-se como fator mais prevalente (39,2% vs 71,2%; $p = 0,033$), seguida pela dislipidemia (33,6% vs 55,9%; $p < 0,001$). O diabetes mellitus configura em terceiro lugar em prevalência no serviço privado (35,6%; $p < 0,001$), enquanto que no serviço público aparece em quarto lugar (33,8%; $p < 0,001$). O tabagismo foi um fator de grande disparidade entre as duas redes de atendimento (34% vs 9,3%; $p < 0,001$). A maioria dos pacientes apresentou a associação de 2 fatores de risco em ambos os serviços (35,1% vs 40,7%, $p = 0,534$) (Tabela 2).

Quando avaliadas as características relacionadas à história patológica de ambos os grupos, observa-se uma prevalência de fatores relacionados aos pacientes atendidos pelo serviço

Tabela 1 – Perfil sociodemográfico dos pacientes com IAMCSST atendidos nos Hospitais do Estado de Sergipe com capacidade para realizar angioplastia primária (SUS x Privado)

Demografia	SUS (n = 589)	Privado (n = 118)	Valor de p
Idade, anos (média ± DP)	61,2±12,2	62,3±12,2	0,332
Sexo, n (%)			
Masculino	395 (67,1)	84 (71,2)	0,382
Feminino	194 (32,9)	34 (28,8)	
Etnia, n (%)			
Branco	179 (31,3)	69 (60,0)	< 0,001
Não branco	393 (68,7)	46 (40,0)	
Classe social, n (%)			
A*	2 (0,4)	11 (9,8)	< 0,001
B†	8 (1,5)	30 (26,8)	
C ‡	39 (7,1)	37 (33,0)	
D §	163 (29,8)	24 (21,4)	
E	334 (61,2)	10 (9,0)	
Escolaridade			
Nunca estudou	161 (27,3)	6 (5,1)	< 0,001
Fundamental	335 (57,0)	29 (24,5)	
Médio	78 (13,2)	31 (26,3)	
Superior	12 (2,0)	36 (30,5)	
Pós-graduação	3 (0,5)	16 (13,6)	
Estado civil, n (%)			
Solteiro	91 (15,5)	4 (3,4)	< 0,001
Casado	298 (50,6)	84 (71,2)	
Mora com Companheiro	92 (15,6)	4 (3,4)	
Divorciado	39 (6,6)	9 (7,6)	
Víuvo	69 (11,7)	17 (14,4)	

A: Acima de 20 salários mínimos (*); B: 10 a 20 salários mínimos(†); C: 4 a 10 salários mínimos(‡); D: 2 a 4 salários mínimos(§); E: Até 2 salários mínimos(||).
SUS: Sistema Único de Saúde.

Tabela 2 – Antecedentes patológicos dos pacientes com IAMCSST atendidos nos Hospitais do Estado de Sergipe com capacidade de realizar angioplastia primária (SUS X Privado)

Antecedentes patológicos	SUS (n = 589)	Privado (n = 118)	Valor de p
Fatores de risco cardiovascular, n (%)			
Hipertensão	358 (39,2)	84 (71,2)	0,033
Diabetes	199 (33,8)	42 (35,6)	0,705
Dislipidemia	214 (36,3)	66 (55,9)	< 0,001
Tabagismo	200 (34,0)	11 (9,3)	< 0,001
Número de fatores de risco, n (%)			
0	75 (12,7)	14 (11,9)	0,534
1	191 (32,5)	31 (26,2)	
2	207 (35,1)	48 (40,7)	
≥ 3	116 (19,7)	25 (21,2)	
Doença coronariana prévia, n (%)			
IAM	42 (7,1)	19 (16,1)	0,002
Angina de peito	94 (84,0)	22 (18,6)	0,472
Angioplastia prévia	29 (4,9)	12 (10,2)	0,026
Revascularização			
Prévia	5 (0,8)	6 (5,1)	0,001
História familiar de DAC precoce, n (%)	173 (29,4)	52 (44,1)	0,002
AVC prévio, n (%)	41 (7,0)	7 (5,9)	0,685
Doença vascular periférica, n (%)	31 (5,3)	18 (15,3)	< 0,001

SUS: Sistema Único de Saúde; IAM: infarto agudo do miocárdio; DAC: doença arterial coronariana; AVC: acidente vascular cerebral.

privado, sendo eles história prévia de IAM (7,1% vs 16,1%; $p = 0,002$) e consequentemente de angioplastia prévia (4,9% vs 10,2%; $p = 0,026$) e cirurgia de revascularização do miocárdio prévia (0,8% vs 5,1%; $p < 0,001$). Observa-se ainda para os pacientes do serviço privado uma prevalência de história familiar de doença arterial coronariana prévia (29,4% vs 44,1%; $p = 0,002$) e doença vascular periférica (5,3% vs 15,3%; $p < 0,001$) (Tabela 2).

Reperusão coronariana

Na vigência do quadro de IAMCSST, observou-se importante disparidade entre os resultados obtidos por todos os pacientes atendidos pelo SUS e todos os que buscaram o atendimento privado no que tange ao uso da AP. Para os primeiros, a taxa de reperusão foi de 45,3% enquanto que para os últimos, a taxa foi de 79,7% ($p < 0,001$). Em ambos os serviços foi analisado o uso dos *stents* convencionais e farmacológicos e também neste aspecto foi constatada importante discrepância, uma vez que houve predomínio da utilização de *stent* convencional no SUS (89,5%, $p < 0,001$) e SF na rede privada (82,4%, $p < 0,001$) (Tabela 3).

Reperusão coronariana nos pacientes diabéticos

Tendo em vista a recomendação das diretrizes^{1,3} para utilização do SF em diabéticos, com nível de evidência A e classe de indicação II, esses pacientes formaram um subgrupo

especial a fim de avaliar se durante a angioplastia coronariana as recomendações para a colocação de *stents* estão sendo seguidas. Foram atendidos 199 pacientes diabéticos no serviço público; destes, 47,7% tiveram acesso à AP e na grande maioria das intervenções (91,3%) utilizou-se SC, ao passo que apenas 8,7% utilizaram SF ($p < 0,001$). No serviço privado, foram atendidos 42 diabéticos; destes, 78,6% tiveram acesso à ICP primária, com colocação de SF em 90,6% deste subgrupo de pacientes ($p < 0,001$) (Tabela 4). A média e desvio-padrão do tempo porta-balão de diabéticos atendidos no SUS versus sistema privado foi 114 (± 91) e 133 (± 67), respectivamente ($p = 0,26$).

Discussão

Observa-se uma disparidade entre os serviços público e privado quanto à realização de AP e utilização de *stents* farmacológicos (SF) para os pacientes com IAMCSST, e em especial para os diabéticos. Vale salientar ainda um notável uso excessivo dos *stents* convencionais com taxas de uso maiores para o serviço público em desacordo com as recomendações das diretrizes.^{1,3}

O valor encontrado para a realização da AP no SUS permaneceu abaixo da média esperada em relação aos procedimentos realizados no Norte-Nordeste (52,5%), segundo estudo realizado por Nicolau e colaboradores em 2012.⁸ A ICP primária com utilização de *stent* ainda é

Tabela 3 – Angioplastia coronariana percutânea e utilização de stents em pacientes com IAMCSST atendidos em Hospitais terciários no Estado de Sergipe (SUS x Privado)

Angioplastia coronariana	SUS (n = 589)	Privado (n = 118)	Valor de p
Tempo porta-balão, min	121,2 ± 107,1	129,8 ± 90,2	0,48
Angioplastia Primária, n (%)	267 (45,3)	94 (79,7)	< 0,001
Tipo de stent utilizado, n (%)			
Convencional	229 (89,5)	16 (17,6)	< 0,001
Farmacológico	27 (10,5)	75 (82,4)	
Angioplastia Não Primária, n (%)	193 (32,8)	21 (17,8)	0,001
Tipo de stent utilizado, n (%)			
Convencional	166 (90,7)	3 (14,3)	< 0,001
Farmacológico	17 (9,3)	18 (85,7)	

Tabela 4 – Angioplastia coronariana percutânea e utilização de stents em pacientes diabéticos com IAMCSST atendidos em Hospitais terciários no Estado de Sergipe (SUS x Privado)

Angioplastia coronariana Em pacientes diabéticos	SUS (n = 199)	Privado (n = 42)	Valor de p
Angioplastia Primária, n (%)	95 (47,7)	33 (78,6)	< 0,001
Tipo de stent utilizado, n (%)			
Convencional	84 (91,3)	3 (9,4)	< 0,001
Farmacológico	8 (8,7)	29 (90,6)	
Angioplastia Não Primária, n (%)	63 (31,7)	10 (23,8)	0,314
Tipo de stent utilizado, n (%)			
Convencional	52 (88,1)	0 (0)	< 0,001
Farmacológico	7 (11,9)	10 (100)	

considerada o padrão ouro no tratamento do IAMCSST,^{1,2} e tais achados refletem o subuso dessa terapia no SUS, que pode contribuir diretamente para o prognóstico desses pacientes.

Embora a parcela de doentes submetidos à AP seja maior na rede privada (79,7%; $p < 0,001$), esse resultado ainda pode estar aquém do idealmente desejável, uma vez que Sergipe apresenta pequena dimensão, o que deveria facilitar o acesso à AP. Nota-se, portanto, a necessidade de melhoria da qualidade do serviço prestado, com capacitação de equipes multiprofissionais para o diagnóstico rápido e adequado do IAM tanto no ambiente intra como no pré-hospitalar, para que cada vez mais o acesso às terapias de reperfusão miocárdica seja agilizado.

Observa-se ainda que 82,4% dos pacientes atendidos pela rede privada receberam SF na AP, ao passo que rede pública foram apenas 10,5% ($p < 0,001$). Esse resultado em Sergipe no SUS encontra-se abaixo da taxa de uso de stents farmacológicos na rede pública em todo o Brasil (14%) entre os anos de 2004 a 2005, quando esses dispositivos ainda nem eram liberados para uso no SUS, segundo dados do Registro CENIC.⁹ A indicação para uso de SF segue critérios específicos determinados pela SBHCI, como estenose em vaso derradeiro, reestenose intrastent e diabéticos com estenoses passíveis para a AP.³ A baixa utilização do SF de maneira ampla na rede pública, entretanto, justifica-se em possíveis

gastos adicionais inerentes ao procedimento. Esses dispositivos apresentam custo muito mais elevado que os convencionais, além de necessitarem de dupla antiagregação plaquetária prolongada, o que aumenta ainda mais o seu custo efetivo.¹⁰

Em contrapartida, a grande utilização desses stents na rede privada (em aproximadamente 80% do total analisado) pode sugerir ausência de um protocolo adequado de orientação na sua utilização, extrapolando as indicações clássicas e baseadas em evidências. O elevado gasto financeiro que essa conduta acarreta é expressivo, e assim, a custo-efetividade dos SF é potencialmente questionável em tais situações.^{11,12}

Um estudo americano realizado em 2007 por Beohar et al.¹² demonstrou que a utilização de SF em pacientes sem indicações formais e não testadas por ensaios clínicos foi relacionada a desfechos mais severos, quando comparados àqueles pacientes que tinham indicação padrão. Outro estudo americano mais recente, realizado em 2017,¹³ defende que a superioridade do SF não deve automaticamente traduzir-se no fim do uso dos SC, pois estes últimos ainda apresentam vantagem potencial em situações específicas pela curta necessidade de antiagregação plaquetária. Pacientes que serão submetidos a outro procedimento cirúrgico, seja cardíaco ou não, ou aqueles que apresentam elevado risco de sangramento beneficiam-se fortemente do uso das próteses metálicas. Assim, os SF não devem ser utilizados de maneira indiscriminada e aleatória.¹³

Quanto à utilização de SF para os pacientes diabéticos, os resultados revelaram também disparidade ao comparar as redes pública e privada. Durante a AP, a taxa de utilização de SF nos diabéticos foi de 8,7% vs 90,6%, $p < 0,001$. Vale ressaltar que o diabetes mellitus é uma das afecções mais comuns na prática clínica e com incidência crescente. Eles representam grupo especial de pacientes frente à angioplastia coronariana, com grandes estudos randomizados internacionais demonstrando altas taxas de reintervenção tardia e reestenose durante a utilização das próteses convencionais.¹⁴⁻¹⁶ Como nesses casos a relação custo-efetividade torna economicamente viável a utilização para a incorporação dessa tecnologia, com menor impacto no orçamento, sabe-se que o SF é liberado para uso no SUS nessas situações.⁹ Entretanto, os dados encontrados no presente estudo revelam ainda uso muito inferior ao esperado dessa tecnologia no serviço público.

Tais achados apontam para o fato de que mesmo após a criação de uma legislação nacional, as recomendações para utilização de SF não têm sido seguidas em Sergipe. Nesse cenário, diabéticos que recebem SC não teriam o benefício de redução de morbimortalidade quando comparados com o uso de SF, conforme demonstrado em estudos internacionais, tais como DIABETES, SCORPIUS e ISARDESIRE.¹⁷⁻¹⁹

Assim, o não seguimento das recomendações atuais aciona um sinal de alerta para a necessidade de vigilância da implementação adequada das políticas de saúde pública em Sergipe, além de também recomendar a adoção de um sistema de governança no uso de *stents* de acordo com critérios adotados pelas diretrizes vigentes.

O presente estudo apresenta algumas limitações. Primeiramente, trata-se de estudo observacional, sob a forma de registro. Portanto, existe a possibilidade de que outros aspectos, que não os encontrados na análise, possam ter influenciado a escolha do *stent*, incluindo fenômenos logísticos, como eventual falta de determinado material. Em segundo lugar, o baixo nível de escolaridade, especialmente no grupo SUS, comprometeu a autoinformação em relação ao histórico médico pessoal, com tendência a subestimar fatores de risco e comorbidades. Em terceiro lugar, não se realizou acompanhamento tardio dos pacientes. Em consequência, não foi possível avaliar se a disparidade na indicação resultou em impacto significativo na taxa de reestenose.

Conclusão

O estudo revela disparidade no uso de SF durante a realização da angioplastia coronariana entre pacientes atendidos pelo SUS e pela rede privada, seja no total da amostra, seja no subgrupo

dos pacientes diabéticos, uma vez que menores taxas no uso do SF foram observadas no SUS em ambas as populações. Tal fato demonstra um não seguimento de protocolo adequado em sua utilização e das indicações clássicas, o que eleva a custo-efetividade do tratamento. Além disso, os diabéticos da rede pública seguem em sua maioria recebendo SC, mesmo após a criação de uma legislação que regulamenta a utilização de SF nesse subgrupo especial de doentes. Há necessidade, portanto, de vigilância da implementação adequada das políticas de saúde, além de reavaliação das estratégias terapêuticas e de sua real custo-efetividade.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Oliveira JC, Oliveira JC, Barreto-Filho JAS; Obtenção de dados: Oliveira JC, Oliveira LCS, Oliveira JC, Lima TCRM, Arcelino LAM, Silva ISBS, Barreto-Filho JAS; Análise e interpretação dos dados: Oliveira JC, Oliveira LCS, Barreto IDC, Almeida-Santos MA, Sousa ACS, Barreto-Filho JAS; Análise estatística: Oliveira JC, Barreto IDC, Barreto-Filho JAS; Obtenção de financiamento: Oliveira JC, Oliveira JC, Barreto-Filho JAS; Redação do manuscrito: Oliveira JC, Lima TCRM, Arcelino LAM, Silva ISBS, Sousa ACS, Barreto-Filho JAS; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Oliveira JC, Oliveira LCS, Oliveira JC, Almeida-Santos MA, Lima TCRM, Barreto-Filho JAS.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pelo CNPq.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Jussielly Cunha Oliveira pela Universidade Federal de Sergipe.

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de Sergipe sob o número de protocolo 483.749. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

Referências

1. Piegas LS, Timerman A, Feitosa CS, Nicolau JC, Mattos LAP, Andrade MD, et al. V Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Tratamento do Infarto Agudo do Miocárdio com Supradesnível do Segmento ST. *Arq Bras Cardiol.* 2015;105(2):1-105.
2. Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blömsstrom-Lundqvist C, Borger MA, et al. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2012;33(20):2569-619.
3. Lima VC, Mattos LA, Caramori PR, Perin MA, Mangione JA, Machado BM, et al. Consenso de especialistas (SBC/SBHCI) sobre o uso de stents farmacológicos: recomendações da sociedade brasileira de cardiologia/sociedade brasileira de hemodinâmica e cardiologia intervencionista ao sistema único de saúde. *Arq Bras Cardiol.* 2006;87(4):e162-7.
4. Yang TH, Park SW, Hong MK, Park DW, Park KM, Kim YH, et al. Impact of diabetes mellitus on angiographic and clinical outcomes in the drug-eluting stents era. *Am J Cardiol.* 2005;96(10):1389-92.
5. Moreira AC, Sousa AG, Costa JJ, Costa AR, Maldonado GA, Cano MN, et al. Evolução tardia após intervenção coronária percutânea com stents farmacológicos em pacientes diabéticos do Registro DESIRE (Drug-Eluting Stents In the REal world). *Revista Brasileira de Cardiologia Invasiva.* 2008;16(2):185-92.
6. Rassi Jr A. Análise econômica dos Stents coronarianos farmacológicos no Brasil: para todos ou para poucos pacientes?. *Arq Bras Cardiol.* 2007;88(4):376-7.
7. Brasil. Ministério da Saúde. Tecnologia e Insumos Estratégicos. Portaria nº 29 de 27 de agosto de 2014. Disponível em: <<http://www.saude.gov.br/conitec>> Acesso em: junho de 2017.
8. Nicolau JC, Franken M, Lotufo PA, Carvalho CA, Marin Neto JA, Lima FG, et al. Utilização de terapêuticas comprovadamente úteis no tratamento da coronariopatia aguda: comparação entre diferentes regiões brasileiras. análise do registro brasileiro de síndromes coronarianas agudas (BRACE – Brazilian Registry on Acute Coronary Syndromes). *Arq Bras Cardiol.* 2012;98(4):282-9.
9. Cardoso CO, Quadros AS, Mattos LA, Gottschall CA, Sarmento-Leite RE, Marin-Neto JA. Perfil de uso dos stents farmacológicos no Brasil: dados da Central Nacional de Intervenções Cardiovasculares (CENIC). *Arq Bras Cardiol.* São Paulo. 2007;89(6): 356-61.
10. Amin AP, Spertus JA, Cohen DJ, Chhatiwalla A, Kennedy KF, Vilain K, et al. Use of drug-eluting stents as a function of predicted benefit: clinical and economic implications of current practice. *Arch Intern Med.* 2012;172(4):1145-52.
11. Steinberg DH, Mishra S, Javaid A, Stottow TL, Buch AN, Roy P, et al. Comparison of effectiveness of bare metal stents versus drug-eluting stents in large (> or = 3.5 mm) coronary arteries. *Am J Cardiol.* 2007;99(5):599-602.
12. Beohar N, Davidson CJ, Kip KE, Goodreau L, Vlachos HA, Meyers SN, et al. Outcomes and complications associated with off-label and untested use of drug-eluting stents. *JAMA.* 2007; 297(18):1992-2000.
13. Colombo A, Giannini F, Briguori C. Should we still have bare-metal stents available in our catheterization laboratory? *J Am Coll Cardiol.* 2017; 70(5): 607-19.
14. de Waha A, Dibra A, Byrne RA, Ndrepepa G, Mehilli J, Fusaro M, et al. Everolimus-eluting versus sirolimus-eluting stents: a meta-analysis of randomized trials. *Circ Cardiovasc Interv.* 2011;4(4):371-7.
15. Kastrati A, Mehilli J, Pache J, Kaiser C, Valgimigli M, Kelbaek H, et al. Analysis of 14 trials comparing sirolimus-eluting stents with baremetal stents. *N Engl J Med.* 2007;356(3):1030-9.
16. Greenhalgh J, Hockenhull J, Rao N, Dundar Y, Dickson RC, Bagust A. Drug-eluting stents versus bare metal stents for angina or acute coronary syndromes. *Cochrane Database of Syst Rev.* 2010;(5):CD004587
17. Jimenez-Quevedo P, Sabate M, Angiolillo DJ, Alfonso F, Hernández-Antolín R, SanMartín M, et al. Long-term clinical benefits of sirolimus-eluting stent implantation in diabetic patients with de novo coronary stenoses: longterm results of the DIABETES trial. *Eur Heart J.* 2007; 28(16):1946-52.
18. Baumgart D, Klaus V, Baer F, Hartmann F, Drexler H, Motz W. One-year results of the SCORPIUS study: a German multicenter investigation on the effectiveness of sirolimus-eluting stents in diabetic patients. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(17):1627-34.
19. Kastrati A, Mehilli J, von Beckerath N, Dibra A, Hausleiter J, Pache J, et al. Sirolimus-eluting stent or paclitaxel-eluting stent versus balloon angioplasty for prevention of recurrences in patients with coronary in-stent restenosis: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2005;293(2):165-71.



Brasil: Duas Realidades para o Tratamento da Mesma Doença

Brazil: Two Realities for the Treatment of One Disease

Leonardo Guimarães¹ e Adriano Caixeta^{2,3}

Quebec Heart and Lung Institute - Laval University,¹ Quebec – Canadá

Escola Paulista de Medicina - Universidade Federal de São Paulo,² São Paulo, SP – Brasil

Hospital Israelita Albert Einstein,³ São Paulo, SP – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: *Disparidades no Uso de Stents Farmacológicos para Pacientes Diabéticos com Infarto Agudo do Miocárdio com Supradesnívelamento do Segmento ST Assistidos na Rede Pública versus Privada - Registro VICTIM*

Os stents farmacológicos (SF) atuais são mais seguros e eficazes (menores taxas de reestenose) que os stents convencionais (SC),^{1,2} sendo capazes de reduzir desfechos cardiovasculares em curto e longo prazos.^{3,4} Em pacientes com infarto agudo do miocárdio com supradesnívelamento do segmento ST (IAMCSST), o estudo randomizado EXAMINATION⁵ avaliou 1.498 pacientes com IAMCSST que foram alocados para o tratamento de intervenção coronária percutânea (ICP) com SF de nova geração eluídos com everolimus ou SC. Após o seguimento de 5 anos, houve redução relativa de desfechos combinados e de mortalidade de 20% e 30%, respectivamente, em favor dos SF. Por fim, apesar do maior custo inicial no procedimento índice, os SF apresentam melhor custo-efetividade em relação ao SC a longo prazo.⁶ Neste contexto, em 2018, a Diretriz mais atual de revascularização do miocárdio da Sociedade Europeia de Cardiologia considera recomendação Classe I o uso de SF em todo e qualquer cenário clínico, incluindo IAMCSST.⁷

A doença cardiovascular é a principal causa de morte em todo o mundo, e o diabetes melito é um dos mais importantes fatores de risco para a doença aterosclerótica coronariana (DAC).⁸ Pacientes diabéticos apresentam mortalidade de 2 a 3 vezes maior após síndrome coronariana aguda quando comparado aos não-diabéticos.⁹ Adicionalmente, estes pacientes, por apresentarem expressiva disfunção endotelial, alta resposta inflamatória à injúria vascular, DAC difusa e artérias coronárias de mais fino calibre, desenvolvem maiores taxas de reestenose intra-stent.^{10,11} Desta forma, em pacientes diabéticos, o uso de SF torna-se ainda mais imperioso e apresenta 87% menos risco de reestenose intra-stent e 77% menos risco de necessidade de revascularização da lesão alvo em comparação aos SC.¹²

No presente estudo VICTIM de Oliveira et al.,¹³ analisando a penetração do uso dos SF na rede pública e privada no Estado de Sergipe (entre 2014 e 2017; após a aprovação do seu uso

no sistema único de saúde [SUS] ao valor de ressarcimento de R\$ 2.034,50), mostraram que apenas 8,7% dos pacientes diabéticos com IAMCSST foram tratados com SF no sistema público, enquanto 90,6% receberam SF no sistema privado de saúde. Esses números deixam evidente a preocupante realidade do sistema público de saúde brasileiro no tratamento de IAMCSST, principalmente em uma população vulnerável como a dos diabéticos. Além disso, observa-se que, a despeito da aprovação oficial (portaria número 29 do Ministério da Saúde) de uma avançada tecnologia, no SUS o seu uso em não diabéticos e diabéticos é importante e significativamente inferior ao da saúde suplementar. Neste estudo, não houve diferença estatística para o número de fatores de risco por paciente entre os grupos, com a maioria apresentando ≥ 2 fatores de risco cardiovascular. Nota-se que os principais determinantes para receber esta terapia mundialmente recomendada e comprovadamente superior foram: a renda familiar e escolaridade e, por consequência, a possibilidade de acesso a saúde privada. Nos Estados Unidos, no ano de 2003 (1 ano após o início do uso de SF no país), 32,7% dos pacientes diabéticos submetidos à ICP receberam SF e, em 2011, este número ultrapassou 75%.¹⁴

Segundo a Agência Nacional de Saúde (ANS), em 2019, apenas 24,3% dos brasileiros possuem assistência médica por saúde suplementar e com isso, menos de um quarto da população possuem acesso ao tratamento recomendado pelas diretrizes internacionais e brasileira.¹⁵ Por outro lado, a imensa maioria da população de diabéticos tendo disponível, majoritariamente, apenas o SC. Na comunidade científica internacional, diferentemente da realidade brasileira, tornou-se extemporâneo o debate sobre o uso de SC versus SF. Outrossim, discute-se avanços sobre uma nova geração de SF como os de malhas ultrafinas, com polímeros bioabsorvíveis e não poliméricos.

Deste modo, como demonstrado no registro VICTIM, o Brasil, um país em desenvolvimento, poderia ser dividido em duas grandes nações no que diz respeito ao tratamento do IAMCSST por ICP: uma, o SUS, com grande parte da população exposta a tratamento não contemporâneo e com resultados clínicos inequivocadamente inferiores; outra, o sistema de saúde suplementar, com uma população com melhores condições socioeconômicas e acesso as melhores tecnologias, análogas aos de países desenvolvidos. Espera-se que o presente estudo, expondo as deficiências do SUS no tratamento de uma parcela importante da população, estimule reflexões e mudanças na promoção de saúde e disponibilização de novos tratamentos à população mais carente.

Palavras-chave

Doença da Artéria Coronariana; Doenças Cardiovasculares/mortalidade; Infarto do Miocárdio com Supradesnívelamento do Segmento ST; Diabetes Mellitus; Revascularização Miocárdica; Intervenção Coronária Percutânea; Stents Farmacológicos.

Correspondência: Adriano Caixeta •

Rua Salim Izar, 333. CEP 05617-040 Morumbi, SP – Brasil
E-mail: acaixeta@me.com

DOI: 10.5935/abc.20190093

Referências

1. Spaulding C, Henry P, Teiger E, Beatt K, Bramucci E, Caré D, et al. et al. Sirolimus-eluting versus uncoated stents in acute myocardial infarction. *Ne Engl J Med.* 2006;2006;355(11):1093–104.
2. Kastrati A, Dibra A, Spaulding C, Laarman CJ, Menichelli M, Valgimigli M, et al. et al. Meta-analysis of randomized trials on drug-eluting stents vs. bare-metal stents in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2007;28(22):2706–13.
3. Baber U, Mehran R, Sharma SK, Brar S, Yu Jm Suh JW, et al. Impact of the everolimus-eluting stent on stent thrombosis: a meta-analysis of 13 randomized trials. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58J. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(15):1569–77.
4. Valgimigli M, Sabaté M, Kaiser C, Brugalet al. Effects of cobalt-chromium everolimus eluting stents or bare metal stent on fatal and non-fatal cardiovascular events: patient level meta-analysis. *BMJ.* 2014;349:g6427.
5. Sabaté M, Brugaletta S, Cequier A, Mainar V, et al. Clinical outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with everolimus-eluting stents versus bare-metal stents (EXAMINATION): 5-year results of a randomised trial. *Lancet* 2016;387(10016):357–66.
6. Schur N, Brugaletta S, Cequier A, Inigues AF Cost-effectiveness of everolimus-eluting versus bare-metal stents in ST-segment elevation myocardial infarction: An analysis from the EXAMINATION randomized controlled trial. *PLoS ONE* 2018;13(8):e0201985.
7. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. 2018 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. Scientific Document Group. *Eur Heart J.* 2019;40(2):87-165.
8. Tillin T, Hughes AD, Mayet J, Whincup P, Sattar N, Foroughi NG, et al. The Relationship Between Metabolic Risk Factors and Incident Cardiovascular Disease in Europeans, South Asians, and African Caribbeans: SABRE (Southall and Brent Revisited)—A Prospective Population-Based Study. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(17):1777–86.
9. O'Donoghue ML, Vaidya A, Afsal R, Alfredsson J, Boden WE, Braunwald E, et al. An Invasive or Conservative Strategy in Patients With Diabetes Mellitus and Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes: A Collaborative Meta-Analysis of Randomized Trials. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(2):106–11.
10. Patti G, Pasceri V, Melfi R, Goffredo G, Chello M, D'Ambrosio A, et al. et al. Impaired flow-mediated dilation and risk of restenosis in patients undergoing coronary stent implantation. *Circulation.* 2005;111(1):70–5.
11. Di Sciascio G, Patti G, Nasso G, Manzoli A, D'Ambrosio A, Abbate A. Early and long-term results of stenting of diffuse coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2000;86(11):1166–70.
12. Patti G, Nusca A, Di Sciascio G. Meta-analysis comparison (nine trials) of outcomes with drug-eluting stents versus bare metal stents in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 2008;102(10):1328–34.
13. Oliveira JC, Oliveira LCS, Oliveira JC, Barretto IDC, Almeida -Santos MA, Lima TCR, et al. Disparities In The Use Of Drug-eluting Stents For Diabetic Patients With ST-elevation Acute Myocardial Infarction Assisted In the Public versus Private Network - VICTIM Register. *Arq Bras Cardiol.* 2019; 112(5):564-570
14. Bangalore S, Gupta N, Guo Y, Feit F. Trend in the use of drug eluting stents in the United States: insight from over 8.1 million coronary interventions. *Int J Cardiol.* 2014;175(1):108–19.
15. Feres F, Costa RA, Siqueira D, Costa JR Jr, Chamié D, Staico R, et al. Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia e da Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista sobre Intervenção Coronária Percutânea. *Arq Bras Cardiol.* 2017;109(1 Suppl 1):1-81.



Inotrópicos Intravenosos Contínuos em Unidades de Enfermaria: Expandindo o Tratamento Além da Unidade de Terapia Intensiva Utilizando um Protocolo Orientado em Segurança

Continuous Intravenous Inotropes in Ward Units: Expanding Therapy Outside Intensive Care using a Safety-Oriented Protocol

Laura Caroline Tavares Hastenteufel,^{1B} Nadine Clausell,^{1B} Jeruza Lavanholi Neyeloff,^{1B} Fernanda Bandeira Domingues,^{1B} Larissa Gussatschenko Caballero,^{1B} Eneida Rejane Rabelo da Silva,^{1B} Livia Adams Goldraich^{1B}

Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS – Brasil

Resumo

Pacientes selecionados com insuficiência cardíaca (IC), clinicamente estáveis que necessitam de terapia inotrópica intravenosa prolongada podem se beneficiar de sua continuidade fora da unidade de terapia intensiva (UTI). Nosso objetivo foi relatar a experiência inicial e a segurança de um protocolo estruturado para terapia inotrópica em unidades de terapia não-intensiva em 28 pacientes consecutivos hospitalizados com IC que receberam alta da UTI. A utilização de doses inotrópicas baixas a moderadas, orientadas por um processo de cuidado focado na segurança, pode reconfigurar seu papel como terapia de transição enquanto aguarda terapias avançadas definitivas e permite a alta precoce da UTI.

Introdução

Na insuficiência cardíaca (IC) avançada, pacientes com síndrome de baixo débito cardíaco podem se beneficiar de inotrópicos intravenosos para proporcionar alívio sintomático e suporte hemodinâmico com diferentes propósitos - estabilização do quadro agudo, ponte para terapias cirúrgicas mais definitivas para doença avançada e palição. Entre os pacientes admitidos com IC descompensada, cerca de 12 a 14% recebem inotrópicos.¹ Entretanto, a segurança do uso de agentes inotrópicos continua sendo uma questão preocupante.²

No cenário agudo, as infusões inotrópicas contínuas geralmente são iniciadas em UTIs, onde as doses podem ser tituladas com monitoramento cuidadoso dos efeitos pró-arritmogênicos e vasodilatadores até que o paciente esteja estabilizado. Alguns pacientes podem necessitar de períodos mais longos de suporte inotrópico e, dependendo de seu estado clínico, podem se beneficiar

da continuidade da terapia inotrópica em um ambiente de cuidado menos intensivo.

Nosso objetivo é relatar a experiência inicial de um protocolo estruturado para terapia inotrópica intravenosa em unidades de terapia não-intensiva, com foco em processos de segurança e *endpoints*.

Métodos

Revisamos retrospectivamente todos os pacientes consecutivos hospitalizados com IC que receberam alta da UTI com infusão inotrópica intravenosa em nosso hospital terciário universitário, de julho de 2015 a dezembro de 2017. A estratégia para promover a alta da terapia inotrópica na enfermaria foi apoiada por um protocolo institucional, que está resumido na Tabela 1. Resumidamente, pacientes com IC estáveis que receberam uma dose baixa a moderada de inotrópico intravenoso contínuo (dobutamina ou milrinona) para diferentes indicações na UTI foram considerados para a transição de cuidados para uma unidade de enfermaria equipada com telemetria cardíaca, exceto se inotrópico fosse destinado à palição, pois nesse caso a telemetria não era utilizada. Eventos adversos – definidos como readmissão na UTI devido ao agravamento da IC, arritmia atrial, arritmia ventricular com necessidade de redução da dose do inotrópico e infecção relacionada ao acesso intravenoso central – que ocorreram enquanto o paciente recebia infusão inotrópica na enfermaria foram registrados. Desfechos intrahospitalares (óbito, transplante cardíaco, implante dispositivo de assistência ventricular esquerda (LVAD), implante ou desmame dos inotrópicos), readmissões hospitalares em 30 dias, readmissão para transplante e mortalidade por todas as causas até uma data de censura em 31 de dezembro de 2017 foram registrados.

Análise estatística

As variáveis categóricas são apresentadas como números absolutos e porcentagens, e as variáveis quantitativas como média \pm desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil, conforme apropriado. Uma curva de Kaplan-Meier foi construída para sobrevida livre de transplante cardíaco ou implante de LVAD durante o seguimento, e as curvas de incidência cumulativa foram calculadas para mortalidade por todas as causas e transplante cardíaco ou LVAD, utilizando análise de risco concorrente com o Software R, versão 3.4.4 (R Project para Computação Estatística, Viena, Áustria).³

Palavras-chave

Cardiotônicos; Dobutamina; Insuficiência Cardíaca/fisiopatologia; Inotrópicos; Milrinone.

Correspondência: Livia Adams Goldraich •

Hospital de Clínicas de Porto Alegre - Serviço de Cardiologia - Rua Ramiro Barcelos, 2350. CEP 90035-903, Porto Alegre, RS – Brasil
E-mail: lgoldraich@gmail.com

Artigo recebido em 07/09/2018, revisado em 18/11/2019, aceito em 16/01/2019

DOI: 10.5935/abc.20190078

Tabela 1 – Procedimentos operacionais padrão para administração de infusão inotrópica contínua em unidades de enfermaria

Elegibilidade
Pacientes clinicamente estáveis por mais de 24 horas com uma dose estável de um inotrópico intravenoso contínuo em condições de receber alta da UTI.
Cateter venoso central (preferencialmente CCIP).
Procedimentos de segurança
Alta para uma enfermaria de telemetria cardíaca contínua (exceto se destinado a palição).
Prescrição médica, incluindo dose de inotrópico (mcg/kg/min) e taxa de infusão (mL/min).
Doses máximas recomendadas para inotrópicos na enfermaria: dobutamina = 5 mcg/kg/min; milrinona = 0,5 mcg/kg/min.
Dose de inotrópico fixa ou em redução gradual, conforme clinicamente apropriado.
Nenhum incremento de dose na enfermaria (paciente preferencialmente transferido de volta para a UTI para aumento de dose).
Alvos eletrolíticos rigorosos (potássio 4,0-4,5 mmol/L; magnésio \geq 2,0 mmol/L) e monitoramento de bicarbonato.
Avaliação sistemática pela enfermagem do paciente e do medicamento administrado de acordo com as rotinas da enfermaria.
Avaliação diária do paciente pela equipe médica.
Considerações
Linha exclusiva de acesso intravenoso para infusão inotrópica.
<i>UTI: unidade de terapia intensiva; CCIP: cateter central de inserção periférica.</i>

Resultados

Revisamos 28 pacientes com IC que receberam alta da UTI para a enfermaria com inotrópicos intravenosos após a criação do protocolo. A Tabela 2 descreve os dados dos pacientes e de cuidados clínicos durante o período de suporte inotrópico. A Figura 1A mostra os desfechos intrahospitalares dos pacientes de acordo com a intenção para suporte inotrópico.

A coorte foi acompanhada por uma mediana de 154 dias. Entre os pacientes em quem os inotrópicos foram descontinuados e que tiveram alta hospitalar livre de transplante cardíaco ou implante de LVAD (n = 8), dois foram readmitidos por IC em 30 dias. Desfechos competitivos para mortalidade durante o período de seguimento são mostrados na Figura 1B.

Durante o período de suporte inotrópico na enfermaria, nove pacientes retornaram à UTI devido à piora da IC - dois deles por agravamento da fibrilação atrial pré-existente ou flutter atrial. Não foram observados episódios de nova fibrilação atrial ou flutter atrial. Seis pacientes desenvolveram arritmia ventricular não-sustentada recorrente e a dose inotrópica foi reduzida; destes, quatro estavam hipocalêmicos (\leq 3,5 mmol/L) quando as arritmias foram observadas. Um paciente teve uma infecção no local de saída do cateter venoso central, e um teve uma infecção de corrente sanguínea relacionada ao cateter central de inserção periférica. Sete eventos de violação de protocolo foram identificados: uso de acesso venoso periférico para infusão do medicamento (n = 2); e incrementos na dose inotrópica na enfermaria (n = 5). Nenhum deles incorreu em eventos clínicos adversos.

Discussão

No presente relato, descrevemos nossa experiência inicial com um protocolo focado na segurança para o uso de inotrópicos intravenosos contínuos em pacientes hospitalizados

Tabela 2 – Características dos pacientes do estudo e dados referentes ao suporte inotrópico

Característica	n = 28
Características basais	
Idade, anos	54 \pm 16
Sexo masculino	20 (71,5)
Etiologia isquêmica da IC	16 (57)
Fração de ejeção do ventrículo esquerdo, %	23 \pm 7,5
Histórico de fibrilação atrial	13 (46)
Cardiodesfibrilador implantável	13 (46)
Doença renal crônica (TFG $<$ 30 mL/min/1,73 m ²)	7 (25)
Infusão de agente inotrópico	
Agente inotrópico intravenoso	
Milrinona	24 (86)
Dobutamina	4 (14)
Dose de agente inotrópico	
Milrinona, mcg/Kg/min	0,25 (0,2 - 0,34)
Dobutamina, mcg/Kg/min	5,7 (4,37 - 6,55)
Duração total da terapia inotrópica, dias	23,5 (13,75 - 45,5)
Duração de terapia inotrópica na enfermaria, dias	10,5 (6,75 - 25)
Acesso venoso para infusão de fármacos	
Cateter Venoso Central	4 (14)
Cateter central de inserção periférica	22 (79)
Acesso venoso periférico	2 (7)
Pressão Arterial Sistólica, mmHg*	93 \pm 14
Pressão Arterial Diastólica, mmHg*	59 \pm 10

*Dados expressos em número (porcentagem), média \pm desvio padrão ou mediana (intervalo interquartil). *Valores de pressão arterial no início de terapia inotrópica. Dados de um paciente não disponível. IC: insuficiência cardíaca; TFG: taxa de filtração glomerular.*

Figura 1A

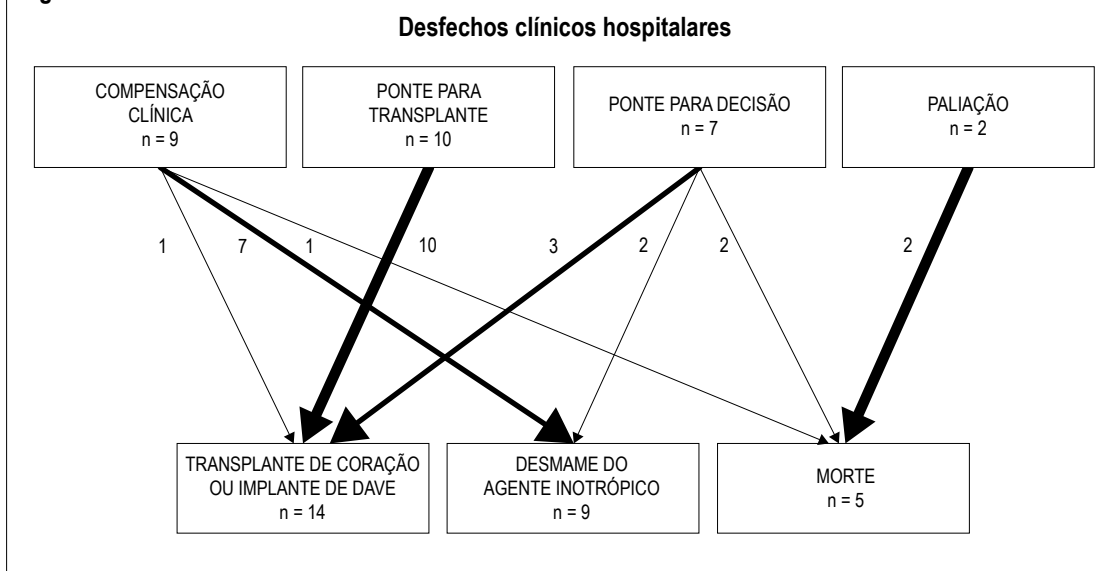
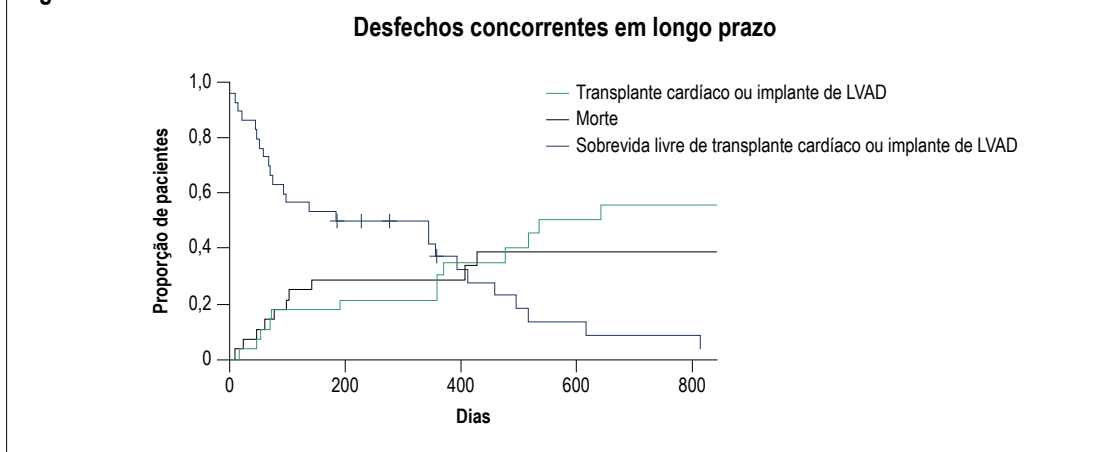


Figura 1B



LVAD: dispositivo de assistência ventricular esquerda.

com IC avançada fora da UTI. Demonstramos que um subgrupo de pacientes clinicamente estáveis em uso de inotrópicos pode se beneficiar da transição para um ambiente de tratamento menos intensivo, seguindo procedimentos operacionais-padrão cuidadosos, sem uma carga significativa de eventos adversos. Essas medidas de segurança estão alinhadas com nosso programa institucional de melhoria da qualidade.

As diretrizes atuais indicam que os inotrópicos podem ser utilizados em situações clínicas específicas, especialmente choque cardiogênico ou terapia de ponte em pacientes com IC refratária à espera de transplante cardíaco ou LVAD. Além disso, aqueles que não são candidatos a terapias definitivas podem ser considerados para a utilização do agente inotrópico em longo prazo como tratamento paliativo.⁴ O uso de agentes inotrópicos intravenosos

permanece controverso, pois muitos relatos associaram sua utilização a desfechos desfavoráveis. Entretanto, um efeito deletério de seu uso na mortalidade em longo prazo em pacientes que receberam alta hospitalar vivos não foi sugerido em um recente registro europeu.¹

Neste estudo, descrevemos uma população selecionada de pacientes com IC avançada que não foi bem documentada na maioria dos estudos avaliando inotrópicos – em sua maioria, pacientes hospitalizados clinicamente estáveis destinados a desmame inotrópico ou ponte para terapias definidas. Com relação aos resultados de segurança, a maioria dos eventos arritmogênicos ocorreu no contexto de distúrbios eletrolíticos, que podem ser potencialmente evitados com um monitoramento cuidadoso. Considerando a crescente gravidade da IC e o potencial inotrópico como terapia

de ponte em pacientes hospitalizados, uma abordagem contemporânea para sua utilização tem sido focar no perfil de segurança de seu uso, e ao mesmo tempo mantendo os objetivos tradicionais da terapia (a terapia 'até'), como descrito por Stevenson.⁵ Evitar o uso de altas doses tradicionais de inotrópicos, a administração sob condições cuidadosas de monitoramento e estratégias rigorosas de correção de eletrólitos podem permitir um uso mais amplo desses agentes.

Conclusões

Uma abordagem contemporânea e com foco na segurança para o uso de doses baixas a moderadas de agentes inotrópicos intravenosos em ambientes com recursos menos intensivos pode ser viável, potencialmente reconfigurando o uso desses agentes em diferentes cenários, variando de terapia de ponte a cuidados paliativos no fim de vida.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Hastenteufel LCT, Clausell N, Domingues FB, Caballero LG, da Silva ERR, Goldraich LA; Obtenção de dados: Hastenteufel LCT,

Domingues FB, Caballero LG, da Silva ERR; Análise e interpretação dos dados e Análise estatística: Hastenteufel LCT, Neyeloff JL, Goldraich LA; Redação do manuscrito: Hastenteufel LCT, Clausell N, Goldraich LA; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Clausell N, Goldraich LA.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

Referências

1. Mebazaa A, Motiejunaite J, Gayat E, Crespo-Leiro MG, Lund LH, Maggioni AP, et al. Long-term safety of intravenous cardiovascular agents in acute heart failure: results from the European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(2):332-41.
2. Guglin M, Kaufman M. Inotropes do not increase mortality in advanced heart failure. *Int J Gen Med.* 2014;7:237-51.
3. R: A language and environment for statistical computing: Reference Index [Internet]. [Cited in 2017 Jan 12]. Available from: softlibre.unizar.es/manuales/aplicaciones/fullrefman.pdf
4. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation.* 2013;128(16):1810-52.
5. Pinney SP, Stevenson LW. Chronic inotropic therapy in the current era: old wines with new airings. *Circ Heart Fail.* 2015;8:843-6.



Doença Renal do Diabetes: *Cross-Linking* entre Hiperglicemia, Desequilíbrio Redox e Inflamação

Kidney Disease in Diabetes Mellitus: Cross-Linking between Hyperglycemia, Redox Imbalance and Inflammation

Rayne Gomes Amorim,^B Glaucivane da Silva Guedes, Sandra Mary de Lima Vasconcelos, Juliana Célia de Farias Santos
Universidade Federal de Alagoas - Faculdade de Nutrição, Maceió, AL – Brasil

Resumo

A hiperglicemia crônica é o ponto-chave das complicações macro e microvasculares associadas ao diabetes mellitus. O excesso de glicose é responsável por induzir desequilíbrio redox e inflamação sistêmica e intra-renal, desempenhando um papel crítico na patogênese da doença renal do diabetes, configurada atualmente como a principal causa de doença renal dialítica em todo o mundo. A patogênese da doença é complexa, multifatorial e, não totalmente elucidada, estando vários fatores e mecanismos associados ao seu desenvolvimento, progressão e desfechos clínicos. Apesar dos mecanismos díspares envolvidos nos danos renais durante o diabetes, os caminhos metabólicos pela via oxidativa/inflamatória são amplamente aceitos e discutidos. As evidências acentuam que o estado hiperglicêmico crônico desencadeia o estresse oxidativo e a inflamação mediada por diversas vias metabólicas alteradas em um ciclo-vicioso de auto-perpetuação, promovendo aumento da injúria celular e progressão para a doença renal dialítica. O presente artigo traz, portanto, uma atualização sobre os caminhos metabólicos que envolvem o desequilíbrio redox e a inflamação induzidos pela exposição crônica à hiperglicemia na patogênese da doença renal do diabetes.

Introdução

A doença renal do diabetes (DRD) é um desfecho devastador do diabetes mellitus (DM) sendo responsável por altas taxas de morbidade e mortalidade global. Clinicamente, caracteriza-se por anormalidades renais persistentes por período igual ou superior a três meses, evidenciadas por excreção urinária de albumina (EUA) > 30 mg/24h ou relação albumina-creatinina (RAC) ≥ 30 mg/g de creatinina ou taxa de filtração glomerular (TGF) < 60 mL/min/1,73 m, após um período de hiperfiltração ou ainda anormalidades estruturais (glomerulosclerose diabética) presentes em indivíduos com diagnóstico prévio de DM.^{1,2}

Palavras-chave

Diabetes Mellitus/complicações; Nefropatias; Hiperglicemia; Oxirredução; Inflamação; Estresse Oxidativo; Diálise Renal.

Correspondência: Juliana Célia de Farias Santos •

Universidade Federal de Alagoas Ringgold standard institution - Faculdade de Nutrição - Avenida Lourival de Melo Mota, Km14, CEP 57072-970, Tabuleiro do Martins, Maceió, AL – Brasil
E-mail: jcfnsnut@hotmail.com

Artigo recebido em 29/08/2019, revisado em 19/12/2018, aceito em 13/02/2019

DOI: 10.5935/abc.20190077

Estima-se que aproximadamente 425 milhões de pessoas em todo o mundo apresentem DM, sendo projetado para 2045 um aumento de 48%. No Brasil o número de diagnósticos chega a 12,5 milhões, ocupando a quarta posição no *ranking* mundial no ano de 2017.³ Cerca de 90% dos portadores de DM desenvolvem complicações micro e macrovasculares, sendo a DRD considerada um dos mais graves desfechos clínicos, acometendo 20 a 40% dos seus portadores, a maioria dos portadores de DRD são diabéticos do tipo 2 (DMT2).¹ A DRD constitui, atualmente, a principal causa de doença renal dialítica em países desenvolvidos, segunda maior no Brasil.⁴⁻⁶

De caráter progressivo e irreversível, a patogênese da DRD está associada às alterações funcionais e estruturais dos diferentes tipos de células renais como resposta ao estresse metabólico induzido pelo influxo excessivo de glicose celular, através da ativação de vias metabólicas específicas interligadas ao desequilíbrio redox e inflamação.⁷

Embora vários caminhos clássicos que conduzam ao desenvolvimento e progressão da DRD tenham sido descritos, novos mecanismos moleculares e epigenéticos estão sendo discutidos e explicam o aceleração da perda precoce das funções renais e complicações/desfechos associadas à DRD.⁸

Nesta revisão, discute-se numa perspectiva de atualização, os caminhos metabólicos que envolvem o desequilíbrio redox e a inflamação induzidos pela exposição crônica à hiperglicemia na patogênese da DRD, com o objetivo de suscitar novos paradigmas.

Fisiopatologia da DRD induzida pela hiperglicemia: novos paradigmas

A DRD é uma doença metabólica crônica na qual a hiperglicemia provoca disfunção e lesões em vários tipos de células renais e vasculares. A fisiopatologia que conduz seu desenvolvimento, bem como da doença renal dialítica resultante é decorrente do meio hiperglicêmico crônico que induz a ativação e alteração de vias metabólicas e disfunção hemodinâmica, algumas de forma combinada e integrada ativando diversas outras. A hiperglicemia diabética é um fator necessário, mas não crucial para o desenvolvimento das lesões glomerulares observadas na DRD. Entretanto, descreveremos as alterações metabólicas induzidas pela exposição intermitente e crônica ao excesso de glicose. Para esta discussão abordaremos aqui a auto-oxidação da glicose, as vias do poliol e das hexosaminas, a formação de produtos de glicação avançada (PGAs), a produção de nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato (NADPH) oxidase (NOX), a ativação da proteína quinase C (PKC) e a ação anormal da angiotensina II (Ang II).^{9,10}

Influxo de glicose nas células renais diabéticas

A hiperglicemia é a principal manifestação clínica do DM, é a força motriz para o desenvolvimento das complicações crônicas associadas à doença, dentre elas a DRD. Tal condição ocorre por dois mecanismos principais: o primeiro envolve a disfunção e apoptose das células β pancreáticas por processo autoimune (DM tipo I (DMT1)) e o segundo ocorre por hiperestimulação da síntese e secreção de insulina na condição de resistência à ação deste hormônio (resistência à insulina (RI)), decorrente sobretudo do excesso de peso/obesidade, configurando o DMT2.¹¹

No contexto da obesidade, comum em pacientes com risco de desenvolver DMT2, a RI acontece por excesso de ácidos graxos livres (AGLs), citocinas pró-inflamatórias e diacilglicerol (DAG), como subproduto dos AGLs extra-hepáticos, que em via comum, inibem a fosforilação do substrato 1 do receptor de insulina (IRS-1), em domínios de fosforilação (serina/treonina), impedindo a propagação do sinal para a translocação do transportador de glicose tipo 4 (GLUT 4) para a membrana celular, o que compromete a interação insulina/receptor e resultando em diminuição da captação celular de glicose por células dependentes de insulina, com consequente hiperglicemia e hiperinsulinemia.^{12,13}

Ainda no obeso, mecanismos adicionais estão envolvidos na perturbação do metabolismo da glicose. O acúmulo excessivo de tecido adiposo leva ao estresse das células adiposas por hiperplasia e hipertrofia causando hipóxia e consequente inflamação subclínica, aumento da infiltração de macrófagos e liberação de citocinas pró-inflamatórias [(fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucina 6 (IL-6) e interleucina (IL-1)], responsáveis por exacerbar a RI.^{12,14} Dentre estas, o TNF- α ganha destaque por estimular de forma cíclica a secreção de outras citocinas e quimiocinas, além de diretamente ativar o fator de transcrição kappa B (NF- κ B), o que compromete ainda mais a captação de glicose, promove a RI e mantém a hiperglicemia crônica.¹⁵

Na tentativa de retomar a homeostase, ocorre o influxo de glicose para as células não dependentes do GLUT 4 e, portanto, não dependentes de insulina, a exemplo das células renais, que possuem como transportador de glicose os tipos 1 (GLUT 1) e 2 (GLUT 2), incapazes de regular a entrada de glicose nas células, que induz a glicotoxicidade intracelular. Nesta situação, a expressão desses transportadores serão aumentadas, exacerbando a entrada de glicose nas células renais, a exemplo do GLUT 2 que apresenta expressão estimulada pela hiperglicemia (*feedback*) e possui alta afinidade com a glicose, e dos transportadores *sodium glucose co-transporter* (SGLT) 1 (SGLT1) e 2 (SGLT2), que são responsáveis pela reabsorção tubular de glicose.^{16,17} Portanto, em pacientes com DM a capacidade de reabsorção de glicose no túbulo proximal é aumentada, contribuindo para a hiperglicemia e consequente hiperfiltração.¹⁸

Sistemas de geração de ERONs via hiperglicemia

A glicotoxicidade ocorre pela incapacidade das células de administrar o aumento excessivo do fluxo de glicose em situação de RI/hiperglicemia como observados, por exemplo, no DM. A hiperestimulação das vias de oxidação de glicose em

células não insulino dependentes contribuirá adicionalmente para a ativação de vias alternativas, contribuindo para o aumento da geração de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio (ERONs) e indução ao estresse oxidativo (EO) no estado hiperglicêmico.¹⁹

Auto-oxidação da glicose

Quando a homeostase glicêmica é mantida, a produção de energia pelas células, na ausência de oxigênio, ocorre prioritariamente pela glicólise. Os intermediários produzidos por estas reações são coenzimas responsáveis por captar elétrons de alta energia, liberados nas reações de oxirredução, que participam de vias energéticas adicionais.²⁰ A produção de substratos pela glicólise irá ativar duas vias energéticas adicionais à glicólise: o ciclo do ácido tricarbóxico ou ciclo de Krebs e a cadeia de transporte de elétrons (CTE) ou fosforilação oxidativa, nas mitocôndrias, através de complexos proteicos.²⁰⁻²²

Durante o DM o meio hiperglicêmico promoverá a superativação das três principais vias celulares de produção de energia, anteriormente descritas. A hiperestimulação da glicólise e do ciclo de Krebs, resultará na produção exacerbada de dinucleotídeo flavina adenina reduzida (FADH₂) e nicotinamida adenina dinucleotídeo reduzida (NADH), superalimentando a CTE.²³

Esta cadeia é uma fonte de geração de espécies reativas de oxigênio (ROS), sobretudo nas células renais, haja vista o seu grande número de mitocôndrias.²⁴ Nas células renais diabéticas a estimulação de mitocôndrias hiperpolarizadas com alto potencial redox, produzem mais adenosina trifosfato (ATP) e liberam níveis superiores de ânion radical superóxido (O₂^{•-}) através dos complexos I e III. O O₂^{•-} dará origem aos demais tipos de ERONs, radiculares e não-radicalares, incluindo o peróxido de hidrogênio (H₂O₂), radical hidroxila (OH[•]) e o peroxinitrito (ONOO⁻), que podem mediar às lesões renais (Figura 1).^{25,26}

Tanto no rim diabético quanto no diabético/obeso a energética mitocondrial alterada pela hiperglicemia e hiperlipidemia causa disfunção mitocondrial e produção excessiva de EROS, prejudicial ao DNA mitocondrial (mtDNA), por inibição dos caminhos rapamicina complexo 1 (mTORC1) e proteína quinase ativada por AMP (AMPK). Devido a estas alterações a ativação do co-ativador-1 α do receptor ativado por proliferador do peroxissoma (PGC1 α) será prejudicada, comprometendo a biogênese mitocondrial, promovendo aumento da fissão mitocondrial e contribuindo para a produção de mitocôndrias defeituosas, o que potencialmente leva à deficiência das funções da CTE com síntese reduzida de ATP e assim à lesão celular e apoptose das células renais.²⁷

Ademais, o aumento da glicólise hiperativa as vias metabólicas do polioliol, das hexosaminas, da produção de PGAs e da ativação da PKC, que também resultam em diminuição dos níveis de ATP e contribuem para a disfunção e fragmentação mitocondrial.²⁸

Via do polioliol

Diante do fluxo aumentado de glicose intracelular há um incremento na sua conversão a sorbitol pela enzima

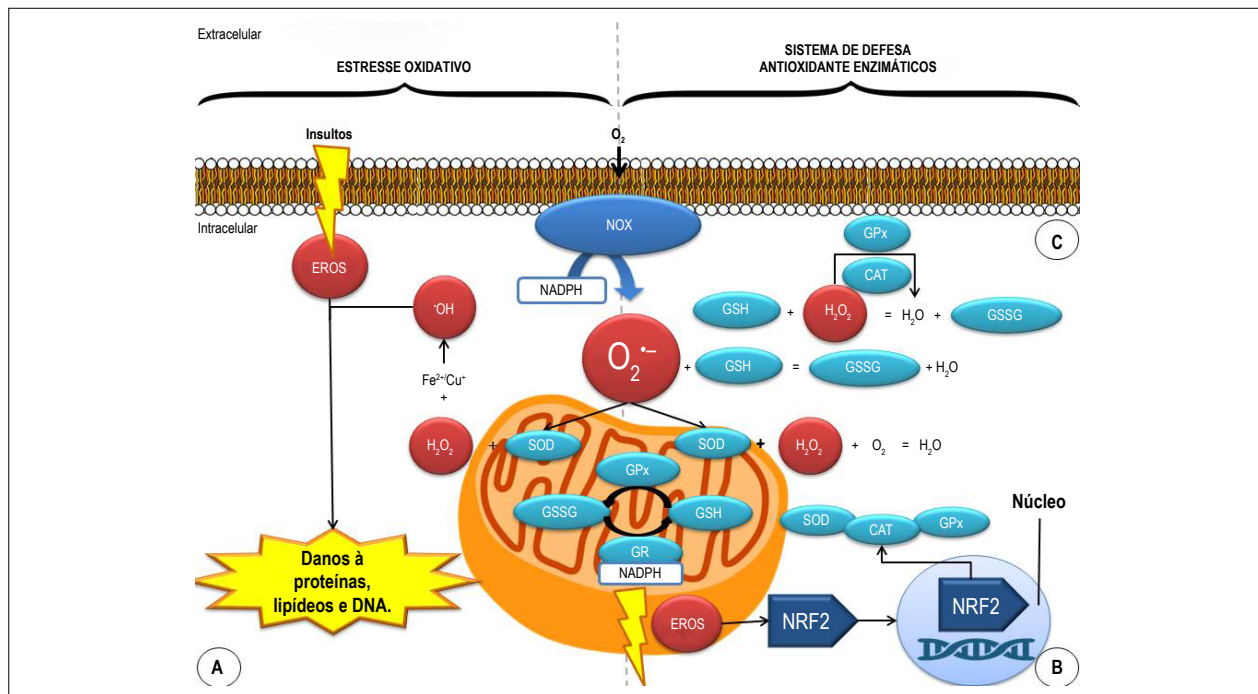


Figura 1 – Estresse oxidativo e sistema de defesa antioxidante enzimático em células renais diabéticas. CAT: catalase; EROS: espécies reativas de oxigênio; GPx: glutaciona peroxidase; GSH: glutaciona; GSSG: glutaciona oxidada; GR: glutaciona reduzida; H₂O₂: peróxido de hidrogênio; NRF2: fator nuclear fator 2 relacionado ao enteróide 2; O₂: oxigênio molecular; NOX: NADPH oxidase; O₂^{•-}: ânion radical superóxido; •OH: radical hidroxila; SOD: superóxido dismutase. Fonte: Autora. Adaptada de Bhargava.²⁸

aldose redutase, dependente de NADPH, reduzindo a disponibilidade desta. O processo segue com o sorbitol convertido à frutose, utilizando o dinucleotídeo de nicotinamida e adenina (NAD).^{29,30} O NADPH é um cofator importante para a regeneração do antioxidante glutaciona peroxidase (GSH). Assim, na vigência de aumento da atividade de aldose redutase, a baixa disponibilidade de NADPH irá comprometer a defesa antioxidante, induzindo o desequilíbrio redox.³¹

O aumento do O₂^{•-} inibe a atividade da enzima da via glicolítica gliceraldeído-3-fosfato-desidrogenase (GAPDH) que inibe a glicólise e estimula as vias alternativas. O aumento da relação NADH:NAD induz a produção de DAG que, por sua vez, ativa a PKC. Como produto final da via, a frutose foi recentemente relacionada aos marcadores de lesão renal.²⁰

Proteína quinase C (PKC)

Hiperglicemia e hiperestimulação dos intermediários glicolíticos induzem o aumento da produção de gliceraldeído-3-fosfato e sua conversão em di-hidroxacetona promovendo a síntese de DAG, fator ativador da PKC (Figura 2).³¹

Nas células renais, o aumento de PKC estimula diversas vias de lesão. A indução e ativação da enzima óxido nítrico sintase endotelial (eNOS) pela PKC, num primeiro momento, irá aumentar a disponibilidade de óxido nítrico (NO) no rim diabético nos estágios iniciais da DRD.³² O aumento de NO contribui para níveis aumentados de prostaglandinas E₂, aumento da ação da Ang II e ativação do fator vascular de crescimento (VEGF), aumentando a permeabilidade, disfunção endotelial, hiperfiltração glomerular e albuminúria.^{33,34}

No diabetes prolongado, a hiperglicemia constante reduz os níveis de tetrahydrobiopterina (BH₄), cofator da eNOS, favorecendo a redução da sua atividade com diminuição proporcional da síntese de NO pelo endotélio vascular, promovendo vasoconstrição e aumento da pressão arterial sistêmica e glomerular.³⁴

As lesões hiperglicêmicas endoteliais são induzidas pelo desequilíbrio redox-nitroso, pelo aumento das EROs através da interação do O₂^{•-} com o NO formando o ONOO- e reduzindo ainda mais a biodisponibilidade de NO vascular, levando a disfunção endotelial e facilitando a progressão da DRD.³⁵

A expressão aumentada da PKC induz a ativação do *transforming growth factor-beta* (TGF-β) e do inibidor fibrinolítico ativador de plasminogênio-1 (PAI-1), contribuindo para o aumento da deposição de fibronectina, colágeno tipo I e IV, com acúmulo de matriz extracelular (MEC) e consequente hipertrofia renal, glomeruloesclerose e fibrose renal.³⁰

Hexosaminas

A hiperfunção desta via, estimulada pela hiperglicemia, promove a conversão da frutose-6-fosfato em glucosamina-6-fosfato e, como produto final, a uridina difosfato-N-acetil glucosamina (UDP-GlcNAc), que sofre O-glicosilação para o N-acetil-glucosamina (O-GlcNAc) através da enzima O-GlcNAc transferase.^{29,30}

O excesso da O-GlcNAc é responsável pelo estímulo e modificação de proteínas celulares e a alteração na expressão gênica na DRD aumenta a transcrição de TNF-α e TGF-β, induzindo assim danos renais via EO e superprodução de proteínas de MEC.^{20,29,36}

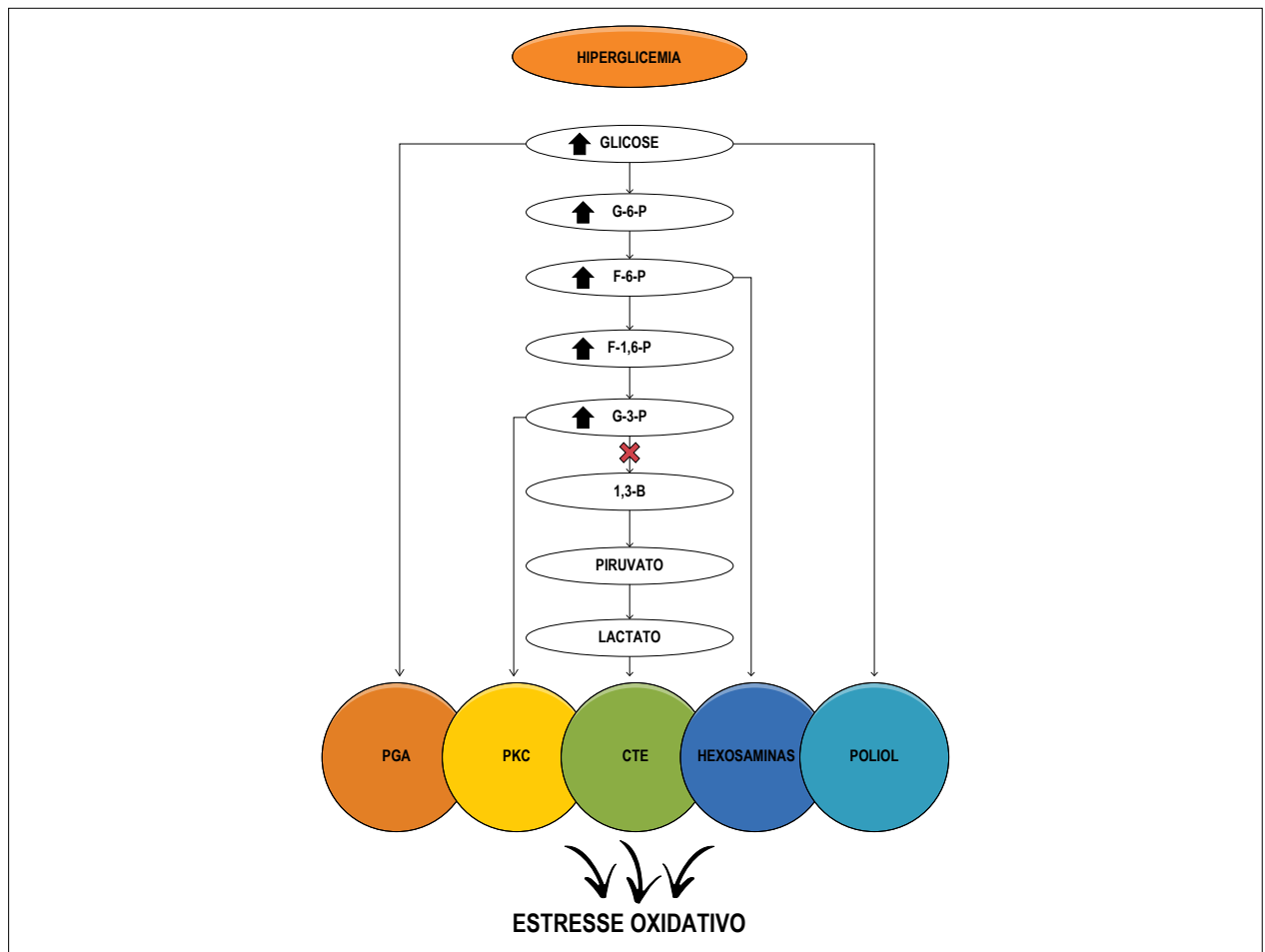


Figura 2 – Representação esquemática das vias intermediárias à glicólise e indução ao estresse oxidativo. CTE: cadeia de transporte de elétrons; 1,3-B: 1,3-bifosfoglicerato; G-6-P: glicose-6-fosfato; G-3-P: gliceraldeído-3-fosfato; GAPDH: gliceraldeído-3-fosfato-desidrogenase; F-6-P: frutose-6-fosfato; F-1,6-P: frutose-1,6-fosfato; PKC: proteína quinase C; PGA: produtos finais de glicação avançada. Fonte: Autora.

Produtos finais de glicação avançada (PGAs)

Os PGAs são considerados uma classe de toxina urêmica e seu envolvimento com o dano renal pode ser parcialmente explicado por aumento da síntese endógena via hiperglicemia, ingestão dietética e através do *clearance* insuficiente destes produtos, por redução da TGF.³⁷

Os PGAs são formados através de reações aminocarbonílicas não-enzimáticas ou reações de *Maillard*, que ocorrem entre o grupo carbonilo da glicose, frutose, galactose e ribose ou por intermediários da via glicolítica, como a glicose-6-fosfato, frutose-6-fosfato, ribose-5-fosfato, desoxirribose-5-fosfato e gliceraldeído ou ainda através do grupamento amina de proteínas e outras moléculas para formar uma base reversível de *Schiff* e posteriormente os produtos *Amadori* que são os produtos iniciais da reação de *Maillard*.¹³

A produção de produtos *Amadori* ocorre aceleradamente sob condições hiperglicêmicas e são altamente reativos com os grupos amino e íons metálicos por reações de glicoxidação de moléculas biológicas, formando compostos como o glyoxal (GO), metilglyoxal (MGO) e malonaldeído (MDA).^{38,39}

Após o metabolismo e a remoção dos PGAs dos tecidos, os peptídeos solúveis de baixo peso molecular ou PGAs de segunda geração, exigem excreção urinária. Estes últimos podem ser intermediários altamente reativos, mas seus efeitos são limitados pela excreção renal. No entanto, na insuficiência renal ocorre remoção defeituosa de PGAs, contribuindo para concentrações elevadas em soro e tecidos.³⁸

A elevação do *pool* endógeno dos PAGs induzem danos celulares diretos por interação as proteínas extracelulares e aos componentes celulares (proteínas, carboidratos, lipídios e nucleotídeos), modificando suas estruturas e funcionalidades. Os PGAs extracelulares, formados a partir de proteínas de MEC, possuem hidrólise enzimática diminuída por alteração nas estruturas proteicas, responsável por acúmulo no espaço extracelular, aumento de MEC, glomeroesclerose e, consequentemente, fibrose renal.³⁴

Além dos danos extra/intracelulares diretos, os PAGs interagem com o seu receptor transmembranar (RPAGs), os quais são expressos em vários tipos de células renais e inflamatórias.⁴⁰ Após a interação substrato/receptor é iniciada

uma cascata de reações intracelulares que regulam a transcrição de proteínas, moléculas de adesão e citocinas pró-inflamatórias, como IL-1, IL-6 e TNF- α , mediada pela ativação de macrófagos via NF- κ B, propagando e amplificando a inflamação subclínica e tecidual associada ao DM na DRD.^{41,42}

A interação PAGs/RPAGs está associada ao aumento da produção de ERONs e sua contribuição para o EO implica na ativação direta da enzima NOX através do estímulo mitocondrial pelo RPAGs em células renais e células imunológicas infiltradas. Ainda, os PGAs reduzem a expressão da enzima eNOS e aumentam a óxido nítrico sintase induzível (iNOS), desencadeando EO por aumento da produção de ONOO⁻ e contribuindo para a redução da biodisponibilidade de NO, promovendo disfunção endotelial direta e através da síntese de moléculas de adesão vascular (VCAM-1), moléculas de adesão intercelular (ICAM-1), proteína quimiotática de monócitos (MCP-1) e TGF- β .^{38,39}

NADPH-oxidases

A família de NADPH oxidases (enzimas NOXs) é uma importante fonte de ROS no DM. As NOXs possuem sete isoformas: NOX1, NOX2, NOX3, NOX4, (esta última anteriormente denominada renox por ser altamente expressa no tecido renal), NOX5 e dupla oxidases (DUOX) do tipo 1 e 2.⁹ São proteínas transmembranares que transferem elétrons do NADPH citosólico para o O₂, reduzindo-o O₂^{-•}, contribuindo para a perpetuação do EO nas células renais.^{9,25}

As EROS derivada das NOXs são responsáveis por regular alguns processos fisiológicos nos rins; entretanto, ocorre regulação positiva nas células renais hiperglicêmicas. Sua ativação anormal é induzida por AGEs, PKC, TGF β e Ang II, resultando em superprodução e acúmulo de O₂^{-•}, mediador importante do desequilíbrio redox de danos aos diversos tipos de componentes das células renais.^{9,43}

Angiotensina II

A hiperglicemia crônica do DM induz a síntese aumentada de Ang II e seus receptores por células glomerulares, mesangiais e podocitárias e aumenta a expressão de renina e angiotensinogênio nas células mesangiais, elevando a Ang II intra-renal, mecanismo exacerbado pelo acúmulo de EROS e de tecido adiposo, órgão sintetizador de Ang II.^{34,44}

A elevação de Ang II contribui para a ativação anormal do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), acentuando os danos mecânicos induzidos pelo aumento da pressão arterial sistêmica e intraglomerular, exacerbando as lesões renais mecânicas. Efeitos adicionais da Ang II ocorrem na mediação direta da produção de ERONs, hiperplasia precoce e hipertrofia tardia das células renais, que ocorrem através do estímulo de TGF- β , IL-6 e proteína MCP-1, ativação e *upregulation* do NF- κ B.⁴⁵

Alterações hemodinâmicas na lesão renal diabética

A DRD precoce é evidenciada por alterações na hemodinâmica renal secundária a hiperglicemia.⁴⁶ Os eventos hemodinâmicos iniciais são caracterizados por hiperperfusão, hipertensão e hiperfiltração glomerular, responsáveis pelas

alterações funcionais e estruturais dos glomérulos que resultam em EUA, aumento da TGF com subsequente redução, hipertrofia glomerular, expansão mesangial, lesão podocitária, glomerulosclerose e fibrose renal, história natural da DRD.^{47,48}

Comumente a hipertensão existe antes da DRD, sobretudo no DMT2, entretanto os distúrbios metabólicos persistentes resultam em elevação sustentada da pressão, descontrole dos níveis pressóricos, induzindo e/ou agravando as lesões renais diabéticas.⁴⁵ O mecanismo da hipertensão na DRD é complexo, multifatorial e envolve alterações no controle do sódio como a reabsorção tubular renal de sódio, ativação anormal do SRAA e do sistema nervoso simpático (SNS), disfunção das células endoteliais e aumento do EO, mediando a vasoconstrição e aumento do volume extracelular com consequente elevação da pressão arterial.^{49,50}

Dentre os fatores hemodinâmicos que contribuem para a hipertensão e hiperfiltração renal, o SRAA tem sido o mais amplamente aceito como um importante contribuinte para o desenvolvimento da DRD e o seu bloqueio têm demonstrado efeitos positivos em aumentar o tempo de progressão da doença.⁵¹ A tensão mecânica via hipertensão, o excesso de glicose, a inflamação e as EROS aumentam substancialmente a produção de Ang II em células renais e contribuem para a hiperativação do SRAA.^{45,51} A ativação anormal do SRAA contribui para vasoconstrição vascular sistêmica e renal, e reabsorção renal de sódio através da interação com o receptor de angiotensina tipo 1 (AT1), via liberação de aldosterona, com consequente aumento da pressão arterial, pressão intraglomerular e lesão renal.⁵²

As ações da Ang II sobre o desequilíbrio redox (efeitos adicionais da Ang II sobre a inflamação e desequilíbrio redox, fatores importantes na fisiopatogenia da DRD, foram detalhados no tópico acima), via indução da produção do O₂^{-•} pela ativação das enzimas NOXs local, induzem a disfunção endotelial (decorrente do desbalanço entre fatores vasoconstritores e vasodilatadores).⁵³ Redução da síntese do NO, potente vasodilatador, ocorre pelo aumento das EROS, que interage com o substrato BH₄ que diminui a atividade da enzima eNOS. Além disso, ocorre ação direta do O₂^{-•} reduzindo o NO em ONOO⁻, e diminuindo a disponibilidade do NO, o que resulta em vasoconstrição.⁵⁰ Ainda, a síntese da endotelina 1 e o aumento da atividade do SNS, através da neuropatia periférica, complicação microvascular relacionada à hiperglicemia, contribui para a vasoconstrição sustentada.⁵⁰

As ações da Ang II, disfunção endotelial, vasoconstrição e resistência vascular, induzidas pelo EO, resultam em um aumento da pressão nas arteríolas aferentes que, por sua vez, causam aumento da pressão arterial sistêmica, hiperperfusão e hiperfiltração glomerular com consequente proteinúria, levando a DRD progressiva.⁵⁰

Efeitos adicionais sobre a hemodinâmica renal e sistêmica durante a DRD são exercidos pelos trocadores iônicos *sodium-hydrogen exchangers* (NHE). Esses são expressos em diversos tipos de células renais e agem na regulação da translocação de sódio (Na⁺) e hidrogênio (H⁺), fundamentais para diversas funções celulares. Entre as quais, a manutenção do pH intracelular, volume de líquido e sobrevivência celular.⁵⁴ Nos rins, especificamente nas

células tubulares e nas células da mácula densa, as isoformas 1 (NHE1), 2 (NHE2) e 3 (NHE3) desempenham um papel importante na patogênese da DRD por induzir hipertensão intraglomerular, indução a proliferação mesangial e induzir a promoção ou inibição da morte celular programada (fatores apoptóticos), contribuindo para a fibrose renal.⁵⁵

Nas células da mácula densa os receptores NHE2 estão envolvidos no controle da renina e do sensor de sal, o mecanismo sugerido é que o encolhimento celular (desencadeado pela hipertonicidade) é o provável sinal que ativa a sinalização de liberação de renina (juntamente com a ação da Ang II), induzindo a superativação SRAA e aumento da pressão intraglomerular, ativando a sinalização para o aumento da expressão dos receptores NHE nas células renais (ciclo vicioso).⁵⁶ Ademais, o excesso de sal, induzido pelos NHE na mácula densa, resulta em aumento do pH intracelular e despolarização celular e, conseqüentemente, ativação da produção de EROS pelas enzimas Nox.⁵⁷

Os NHEs são alvos de diversas terapias medicamentosas, dentre elas os inibidores do SRAA e do SGLT que estão envolvidos no bloqueio da atividade dos NHEs nos rins, contribuindo para a redução da pressão intraglomerular e atenuando os processos proliferativos e fibróticos.⁵⁶

O bloqueio terapêutico do SRAA e da Ang II, obtidos através dos medicamentos inibidores da enzima conversora da angiotensina e dos bloqueadores dos receptores da Ang II, isolados ou em diversas combinações, se mostraram eficazes na redução da proteinúria e retardo da progressão da DRD pelas ações hemodinâmicas/anti-hipertensivas, bem como por sua ação anti-inflamatória/antifibrótica, terapêutica preditiva para melhora do prognóstico dos pacientes com DRD.⁵⁸

Instalação do desequilíbrio redox na DRD

O EO é a parte inicial da DRD e ativa diversas vias patológicas em praticamente todos os tipos de células renais, como: células endoteliais, mesangiais, epiteliais, células tubulares e podocitárias.¹⁹ O EO é originado pelo desbalanço entre o aumento de EROs em detrimento da menor eficiência do sistema de defesa antioxidante, enzimático e não enzimático, levando ao desequilíbrio redox entre os pró/antioxidantes.^{59,60}

A geração de EROs ocorre em diversos tipos celulares dos rins e células infiltrantes, como as células do sistema imunológico, neutrófilos e macrófagos. Ao passo em que ocorre um aumento substancial da auto-oxidação da glicose pela glicólise, associado a uma maior ativação da CTE e estresse mitocondrial, a síntese de EROs é exacerbada, contribuindo com aproximadamente 80% da produção total de espécies reativas.^{25,61} Adicionalmente a essas vias, outros sistemas enzimáticos, como eNOS desacoplada e as NOx, e não enzimáticos, como a Ang II, estão implicados na geração de EROS no rim diabético e diabético-obeso.⁶²

A superprodução de EROs induzida por hiperglicemia reduz a expressão das enzimas antioxidantes, dentre elas, a superóxido dismutase (SOD), especificamente o subtipo SOD manganês que tem ação mitocondrial, tireodoxina redutase, catalase (CAT) e menor regeneração da glutathiona reduzida (GSH) pela indução da via do poliol. Ademais, a redução espontânea dos antioxidantes não enzimáticos é secundária

ao aumento das EROs por aumento expressivo da demanda.⁶³ A SOD é considerada a principal defesa fisiológica contra as EROs, pois inicia o processo de defesa antioxidante enzimático reagindo com o $O_2^{\cdot-}$ para formar o H_2O_2 , que posteriormente será degradado por ação da CAT e GPx (Figura 1).^{21,59}

Em baixos níveis, as EROs modulam os fatores de transcrição de enzimas antioxidantes, fundamentais para a atenuação do EO. Dentre eles, o fator nuclear 2 relacionado ao eritroide (NRF2), que transloca-se ao núcleo para ativar a transcrição de genes que codificam enzimas antioxidantes como SOD, CAT e GPx, suprimindo a atividade de NF- κ B. Entretanto, em condição de superprodução de EROs, como durante o DM, essas defesas não são suficientes para bloquear e impedir a instalação do desequilíbrio redox.⁶⁴

A atuação das EROs no rim diabético promove a diminuição da expressão de sirtuínas (SIRT), enzimas responsáveis por modular a regeneração de antioxidantes via acetilação da CTE, fundamental para estimular a SOD mitocondrial, além de induzir fatores de transcrição, tais como o PGC1- α , atenuando o estresse mitocondrial e ativação do NRF2.⁶² Ainda, o O-GlcNAc, produto das hexosaminas, atenua a atividade de SIRT contribuindo para exarcebamento deste processo durante o DM.⁶³ Em rins de ratos diabéticos, a expressão reduzida do PGC-1 α , regulador do metabolismo oxidativo e biogênese mitocondrial, foram associados a maior produção de EROs por intensificar a disfunção e fragmentação mitocondrial.⁶⁵

Um decréscimo gradual das defesas antioxidantes na DRD foi encontrado, *in vivo*, surgindo um novo campo de possível tratamento.⁶⁶ Estudos recentes demonstram a eficácia da terapia nutricional rica em antioxidante como um adjuvante ao tratamento da DRD, esta terapia auxilia os sistemas antioxidantes enzimáticos e não enzimáticos na defesa de espécies nocivas ao organismo.⁶⁷

Em uma recente metanálise Bolognani, et al.,⁶⁸ avaliou em 14 estudos (4.345 participantes) a efetividade da suplementação de antioxidantes (incluindo vitamina C, vitamina E e zinco, isolados ou associados) utilizando como desfecho a progressão da DRD e as alterações nos marcadores de função renal, concluiu que o tratamento com antioxidantes diminuiu significativamente a albuminúria, mas aparentemente não teve efeitos tangíveis na função renal, a evidência mais forte foi para a vitamina E em doses variando de 480 mg a 1200 mg/dia.

Em estudos experimentais a suplementação de vitaminas e minerais antioxidantes isolados, como a vitamina D, vitamina E e o zinco, apresentaram resultados favoráveis na redução dos marcadores de lesão renal, inflamação e EO.⁶⁷⁻⁷⁰ Além disso, a ação antioxidante dos compostos fenólicos, flavonoides, demonstraram possuir efeitos benéficos como agentes terapêuticos para o tratamento da DRD em estudos com células e animais.⁷¹

Desordens imunológicas na DRD: o papel da inflamação

A DRD está associada à inflamação renal sistêmica e intra-renal. Os estímulos metabólicos e hemodinâmicos persistentes dos rins diabéticos resultam em lesões celulares que liberam moléculas conhecidas como padrão molecular

associado ao perigo (DAMPs [do inglês: danger-associated molecular pattern]), dentre eles os PGAs, EROs, AGLs. Esses produtos interagem com receptores celulares de reconhecimento renal, dentre os quais: receptores *Toll-likes* (TLRs), especificamente dos tipos 2 e 4 e o receptor de produtos de glicação avançada (RPGA), regulados positivamente pela hiperglicemia. Quando há interação DAMPs/receptores ocorre ativação da resposta imune inata intra-renal.⁵

A linhagem mieloide das células imunes inatas induz a inflamação renal em condições diabéticas, na qual diversas células imunológicas estão envolvidas tanto na patogênese quanto na gravidade dos danos renais. Contudo, os fatores pró-inflamatórios sintetizados no tecido renal diabético não se limitam às células inflamatórias infiltradas, sendo a secreção de citocinas e quimiocinas encontradas em diversas células não imunes como os diversos tipos de células do parênquima renal (podócitos, células endoteliais, células epiteliais, células mesangiais e tubulares), exacerbando o processo inflamatório que induz aos danos progressivos da DRD (Quadro 1).¹⁹

Ademais, as ligações dos DAMPs com seus receptores estão associadas à ativação de fatores moleculares e de transcrição que promovem a ativação do NF- κ B, que facilita a expressão de uma gama de genes pró-inflamatórios (citocinas, quimiocinas, moléculas de adesão, receptores imunes e fatores de crescimento). Consequentemente, o NF- κ B tem sido referido como um regulador mestre de processos imunes e inflamatórios durante a DRD.^{26,72}

As principais citocinas pró-inflamatórias são IL-1, IL-6, IL18 e TNF- α . Todas possuem efeitos autócrinos, parácrinos e justácrinos de ações pleiotrópicas que promovem aumento e perpetuação da inflamação e do EO no rim diabético, por regulação da expressão de citocinas, interleucinas, TNF- α , interferons, fatores de crescimento, moléculas de adesão e fatores de transcrição nuclear, desencadeando várias respostas lesivas (Quadro 1).^{73,74}

As alterações metabólicas observadas dentro das células, por exemplo, PGAs e EROS, aumentam a secreção de MCP-1 que promove a ativação de monócitos e macrófagos que, por sua vez, estão ligados ao aumento da expressão de moléculas de adesão e da síntese de citocinas pró-inflamatórias, levando a hiperfiltração e lesões glomerulares, típicas da DRD.^{75,76}

Devido à íntima ligação com a obesidade, os danos renais dos pacientes com DMT2, estão associados à ativação precoce do sistema imunológico, ligada à inflamação sistêmica crônica e de baixo grau induzida pelo tecido adiposo.^{44,50}

Desequilíbrio redox e inflamação na DRD: um ciclo vicioso

Diversos caminhos hemodinâmicos e metabólicos estão envolvidos na patogênese da DRD. Em via comum, a inter-relação entre o desequilíbrio redox e a inflamação a partir da hiperglicemia processa-se através de mecanismos-chave que unem processos celulares-moleculares em uma cascata de alterações na bioenergética das células renais, causando alterações na morfologia extracelular, celular e mitocondrial, modulando a expressão genética, induzindo lesões, hipertrofia tecidual, fibrose e necrose renal (Figura 3).⁷⁴

A mediação da inflamação ocorre por estímulo da expressão do NF- κ B “*up-regulation*” pelo EO, AGEs e TNF- α , que controla

a resposta imunológica através do estímulo à expressão genética de citocinas pró-inflamatórias, moléculas de adesão, NOS, proliferação celular e progressão do ciclo de inflamação e EO.^{77,78} Enquanto as EROs e a interação PGA-RPGA, estimuladas pela hiperglicemia do DM, agem como mediadores da ativação do complexo multiproteico inflamassoma, o Nlrp, que regula a clivagem de citocinas pró-inflamatórias para suas formas maduras e ativas em células imunes inatas, células endoteliais renais, células glomerulares e podócitos.⁷⁹

A “*up-regulation*” de citocinas pró-inflamatórias (IL-1, IL-6, IL-18, IFN- γ), mediada por PGA/RPAC, TNF- α e NF- κ B, promove o aumento de EROs e fatores transcricionais (Quadro 1) que induzem a microinflamação local e sistêmica, lesões glomerulares e tubulares, cursando com albuminúria.⁸⁰ Dentre as citocinas, o TNF- α ganha destaque por causar citotoxicidade direta, induzindo apoptose de células renais.¹⁷ Uma recente metanálise mostrou um aumento estatisticamente significativo das concentrações séricas de TNF- α em pacientes DMT2, sendo substancialmente maiores em DMT2 com DRD, sugerindo que um aumento da carga inflamatória na DRD contribui para a maior progressão da doença.⁸¹

Interligado à inflamação e o desequilíbrio redox, via hiperglicemia, a expressão de fatores de transcrição pró-fibróticos, como o TGF- β e o fator de crescimento de tecido conjuntivo, induzem o recrutamento de células produtoras de MEC, impulsionando a esclerose e fibrose renal.⁹ O TGF- β exerce efeitos pleotrópicos induzindo a hiperplasia e hipertrofia das células renais. Na MEC, o TGF- β existe em uma forma latente ligado às proteínas, necessita ser clivado para a sua forma livre e ativa. A ativação do TGF- β ocorre por vários mediadores gerados sob alta glicose, tais como PGAs, EROs, DAG, PKC, Ang II, entre outros; uma vez ativado, o TGF- β liga-se ao seu receptor celular que, regula a transcrição de genes-alvos, tais como colágeno tipo I, III e IV, fibronectina, plasminogênio e PAI-1, com efeito líquido de síntese de proteínas e expansão de MEC, glomerulosclerose e estímulo à fibrose renal; ainda, ativa o NF- κ B contribuindo com a produção de citocinas pró-inflamatórias exacerbando o processo inflamatório local (KANWAR, 2011; DURAN-SALGADO, 2014; RATLIFF, 2016).^{34,74,82}

Conclusão

Nos últimos anos tornou-se evidente o papel do desequilíbrio redox e inflamação pós-exposição intermitente e crônica à hiperglicemia do DM como importante para a iniciação e perpetuação das complicações diabéticas, incluindo a DRD. Hoje apontados como os principais contribuintes para o desenvolvimento da DRD e progressão para doença renal dialítica. Novas vias patológicas estão sendo estabelecidas, associadas à disfunção renal durante o diabetes, especialmente as que exacerbam essas vias metabólicas, como por exemplo, a associação da doença com a obesidade. Assim, os pontos de interferência metabólica, inflamatória e oxidativa relacionados ao DM e demais fatores de risco que desencadeiam e sustentam os eventos patológicos na DRD precisam ser constantemente estudados e atualizados tanto para melhorar a compreensão dos mecanismos quanto para o estabelecimento de alvos terapêuticos.

Quadro 1 – Citocinas inflamatórias e implicações renais relacionadas ao diabetes mellitus

Citocinas	Estímulos para síntese	Células produtoras especializadas	Estímulos para a produção	Efeitos na DRD	Células-alvo renais	Ref.
IL-1 α , IL-1 β	Inflamassoma, IL-18 e NF- κ B	Macrófagos, Granulócitos* Epiteliais tubulares, Endoteliais, Mesangiais [†] Fibroblastos [‡]	↑ ICAM-1, ↑ VCAM-1, ↑ Prostaglandina E2.	↑ Anormalidade hemodinâmica intraglomerular, ↑ Síntese de hialurônios, ↑ Proliferação de células mesangiais e fibroblastos, ↑ Acúmulo de MEC	Epiteliais, mesangiais, Tubulares	[77,83]
IL-6	Hiperglicemia, PGAs, TNF- α , LPS, IL-1, IL-4	Linfócitos T, Macrófagos, Neutrófilos* Endoteliais, Podócitos, Mesangiais, Epiteliais tubulares [†] Fibroblastos [‡]	↑ MCP-1, ↑ Expressão do receptor de Ang II, ↑ EROs	↑ Recrutamento de monócitos, ↑ Diferenciação de macrófagos, ↑ Síntese de fibronectina, ↑ Síntese e acúmulo de MEC, ↑ Proliferação de células mesangiais, ↑ Disfunção endotelial, ↑ Fibrose tubulointersticial	Mesangiais, Podócitos, Endoteliais, Epiteliais tubulares	[84, 85]
IL-18	NF- κ B, Inflamassoma, Caspase-1	Linfócitos T e Macrófagos* Epiteliais, Tubulares [†]	↑ IFN- γ , ↑ Síntese de IL-1, IL-6, TNF- α , iNOS, ICAM-1, TGF- β , MCP-1	↑ Apoptose de células endoteliais, ↑ infiltração de macrófagos e neutrófilos	Endoteliais, Epiteliais tubulares	[30, 86,87]
TNF- α	NF- κ B	Dendríticas, Monócitos, Macrófagos, Linfócitos T* Mesangiais, Endoteliais, Tubulares renais [†]	↑ Resposta imunológica ↑ NF- κ B	↑ Infiltração de células, inflamatórias, ↑ Citotoxicidade direta, apoptose, ↑ Permeabilidade endotelial, ↓ Função de barreira da parede capilar, glomerular, ↑ PKC, ↑ NOX, ↑ EROs; ↑ MEC	Mesangiais, Podócitos, Endoteliais, Glomerulares; Epiteliais tubulares	[19, 78, 83]

*Células imunológicas (infiltrantes); [†]Células renais; [‡]Outros tipos celulares. Ang II: angiotensina 2; EROs: espécies reativas de oxigênio; TNF- α : fator de necrose tumoral alfa; NF- κ B: fator de transcrição kappa B; IFN- γ : interferon gama; IL-1: interleucina 1; IL-1 α : interleucina 1 alfa; IL-1 β : interleucina 1 beta; IL-6: interleucina 6; IL-18: interleucina 18; IL-4: interleucina 4; LPS: lipopolissacarídeos; ICAM-1: moléculas de adesão intercelular; VCAM-1: moléculas de adesão vascular; MEC: matriz extracelular; NOX: NADPH oxidase; PGAs: produtos de glicação avançada; MCP-1: proteína quimiotática de monócitos; PKC: proteína quinase C; iNOS: óxido nítrico sintase; TGF- β : transforming growth factor-beta.

Agradecimentos

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Santos JCF, Amorim RG, Vasconcelos S; Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Santos JCF, Amorim RG, Guedes GS, Vasconcelos S

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de Mestrado de Rayne Gomes Amorim pelo Programa de Pós-graduação em Nutrição da Universidade Federal de Alagoas.

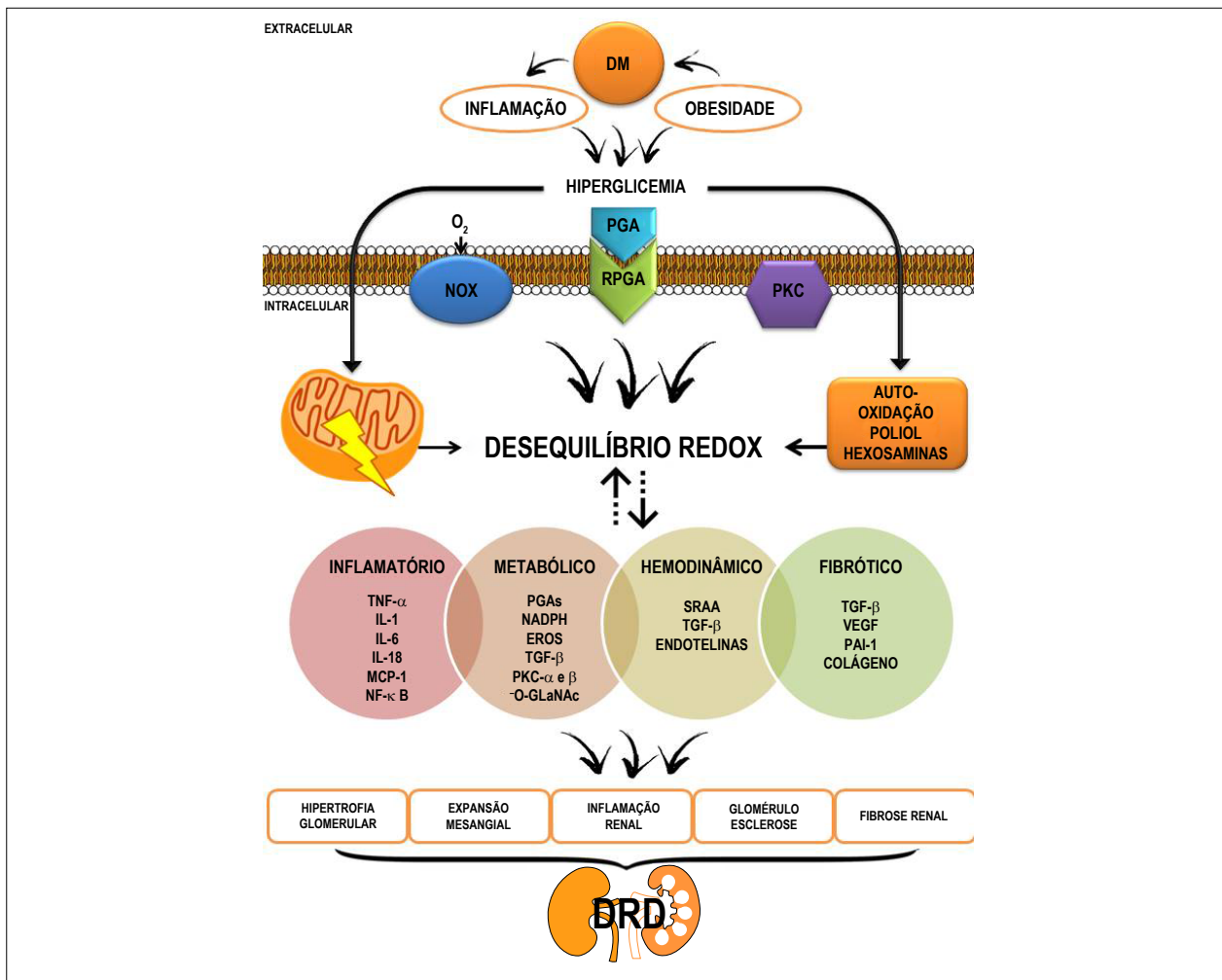


Figura 3 – Mediadores de lesão renal induzidos por hiperglicemia crônica via desequilíbrio redox e inflamação na patogênese da DRD. ERK: extracellular signal-related kinases; TNF- α : fator de necrose tumoral alfa; NF- κ B: fator de transcrição kappa B; VEGF: fator vascular de crescimento; IL-1: interleucina 1; IL-6: interleucina 6; IL-18: interleucina 18; MEC: matriz extracelular; NOX: NADPH oxidase; O-GLaNAc: O-glicosilação com N-acetil-glucosamina; PAI-1: plasminogen activator inhibitor-1; PGA: produtos de glicação avançada; PKC: proteína quinase C; MCP-1: proteína quimiotática de monócitos; RPGA: receptor de produtos de glicação avançada; SRAA: sistema renina angiotensina aldosterona; TGF- β : transforming growth factor-beta.

Referências

- Sociedade Brasileira de Diabetes. Sociedade Brasileira de Nefrologia. Posicionamento Oficial Tripartite n. 01/2016. Prevenção, Diagnóstico e Conduta terapêutica na doença renal do diabetes [Internet] (Acesso em 2018 jan 100. Disponível em : <https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/pdf/posicionamento.sbd-sbem-sbn.pdf>)
- Levin A, Stevens PE, Bilous RW, Coresh J, De Francisco ALM, De Jong, PE, et al. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) CKD work group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2013;3(1):1-150.
- International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 8th. ed. Brussels: International Diabetes Federation; 2017.
- Chatterjee S, Khunti K, Davies MJ. Type 2 diabetes. *Lancet.* 2017; 389(10085):2239-51.
- Tesch GH. Diabetic nephropathy – is this an immune disorder?. *Clin Sci.* 2017;131(16):2183-99.
- American Diabetes Association (ADA). 1. Improving care and promoting health in populations: standards of medical care in diabetes-2018. *Diabetes Care.* 2018;41(Suppl 1):S7-12.
- Turkmen K. Inflammation, oxidative stress, apoptosis, and autophagy in diabetes mellitus and diabetic kidney disease: the Four Horsemen of the Apocalypse. *Int Urol Nephrol.* 2017;49(5):837-44.
- Reidy K, Kang HM, Hostetter T, Susztak K. Molecular mechanisms of diabetic kidney disease. *J Clin Invest.* 2014;124(6):2333-40.
- Jha JC, Banal C, Chow BSM, Cooper ME, Jandeleit-Dahm K. Diabetes and kidney disease: role of oxidative stress. *Antioxid Redox Signal.* 2016;25(12):657-84.

10. Silva TA, Vasconcelos SML. O controle da glicemia como um fator atenuante do estresse oxidativo da hipertensão arterial. *Rev Bras Hipertens.* 2011;18(3):113-5.
11. Kwon H, Pessin JE. Adipokines mediate inflammation and insulin resistance. *Front Endocrinol.* 2013 Jun 12;4:71.
12. De Luca C, Olefsky JM. Inflammation and insulin resistance. *FEBS Lett.* 2008;582(1):97-105.
13. Santos JC de F, Valentim IB, de Araújo ORP, Ataíde TR, Goulart MOF. Development of nonalcoholic hepatopathy: Contributions of oxidative stress and advanced glycation end products. *Int J Mol Sci.* 2013;14(10):19846-66.
14. Queiroz JC, Alonso-Vale MI, Curi R, Lima FB. Control of adipogenesis by fatty acids. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2009;53(5):582-94.
15. Freitas MC, Ceschini FL, Ramallo BT. Insulin resistance associated with obesity: anti-inflammatory effects of physical exercise. *R Bras Ci Mov.* 2014;22(3):139-47.
16. Lagranha CJ, Fiorino P, Casarini DE, Schaan BD, Irigoyen MC. Molecular bases of diabetic nephropathy. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2007;51(6):901-12.
17. Machado UF, Schaan BD, Seraphim PM. Glucose transporters in the metabolic syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2006;50(2):177-89.
18. Vallon V. The proximal tubule in the pathophysiology of the diabetic kidney. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2011;300(5):R1009-22.
19. Donate-Correa J, Martín-Núñez E, Muros-de-Fuentes M, Mora-Fernández C, Navarro-González JF. Inflammatory cytokines in diabetic nephropathy. *J Diabetes Res.* 2015;2015:948417.
20. Toth-Manikowski S, Atta MC. Diabetic kidney disease: pathophysiology and therapeutic targets. *J Diabetes Res.* 2015;2015:697010.
21. Barbosa KBF, Costa NMB, Gonçalves RC, De Paula SO, Minim VPR, Bressan J. Oxidative stress: concept, implications and modulating factors. *Rev Nutr.* 2010;23(4):629-43.
22. Barreiros ALBS, David JM, David JP. Estresse oxidativo: Relação entre geração de espécies reativas e defesa do organismo. *Quim Nova.* 2006;29(1):113-23.
23. Higgins GC, Coughlan MT. Mitochondrial dysfunction and mitophagy: the beginning and end to diabetic nephropathy? *Br J Pharmacol.* 2014;171(8):1917-42.
24. Che R, Yuan Y, Huang S, Zhang A. Mitochondrial dysfunction in the pathophysiology of renal diseases. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2014;306(4):F367-78.
25. Sharma K. Obesity and diabetic kidney disease: role of oxidant stress and redox balance. *Antioxid Redox Signal.* 2016;25(4):208-16.
26. Levin A, Djurdjev O. On being better kidney doctors: understanding trajectories, probabilities, predictability, and people. *Am J Kidney Dis.* 2012;59(4):475-7.
27. Han Q, Zhu H, Chen X, Liu Z. Non-genetic mechanisms of diabetic nephropathy. *Front Med.* 2017;11(3):319-32.
28. Bhargava P, Schnellmann RC. Mitochondrial energetics in the kidney. *Nat Rev Nephrol.* 2017;13(10):629-46.
29. Reis JS, Veloso CA, Mattos RT, Purish S, Nogueira-Machado JA. Oxidative stress: a review on metabolic signaling in type 1 diabetes. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2008;52(7):1096-105.
30. Aghadavod E, Khodadadi S, Baradaran A, Nasri P, Bahmani M, Rafieian-Kopaei M. Role of oxidative stress and inflammatory factors in diabetic kidney disease. *Iran J Kidney Dis.* 2016;10(6):337-43.
31. Blacker TS, Duchon MR. Investigating mitochondrial redox state using NADH and NADPH autofluorescence. *Free Radic Biol Med.* 2016 Nov;100:53-65.
32. Geraldes P, King LG. Activation of protein kinase C isoforms and its impact on diabetic complications. *Circ Res.* 2010;106(8):1319-31.
33. Noh H, King GL. The role of protein kinase C activation in diabetic nephropathy. *Kidney Int Suppl.* 2007 Aug;(106):S49-53.
34. Kanwar YS, Sun L, Xie P, Liu F, Chen S. A Glimpse of various pathogenic mechanism of diabetic nephropathy. *Annu Rev Pathol.* 2011;6:395-423.
35. Takahashi T, Harris RC. Role of endothelial nitric oxide synthase in diabetic nephropathy: lessons from diabetic eNOS knockout mice. *J Diabetes Res.* 2014;2014:590541.
36. Lima V L. Papel da O-glicosilação com N-acetil-glucosamina (O-GlcNAc) nas alterações vasculares associadas a altos níveis de endotelina-1 [dissertação]. Ribeirão Preto: Universidade de São Paulo; 2012.
37. Arsov S, Graaff R, Van Oeveren W, Stegmayr B, Sikole A, Rakhorst G, et al. Advanced glycation end-products and skin autofluorescence in end-stage renal disease: a review. *Clin Chem Lab Med.* 2014;52(1):11-20.
38. Negre-Salvayre A, Salvayre R, Augé N, Pamplona R, Portero-Otín M. Hyperglycemia and glycation in diabetic complications. *Antioxid Redox Signal.* 2009;11(12):3071-109.
39. Castro E. The role of advanced glycosylation end products in diabetic nephropathy. *Arq Med.* 2011;25(1):27-37.
40. Tan ALY, Forbes JM, Cooper ME. AGE, RAGE, and ROS in diabetic nephropathy. *Semin Nephrol.* 2007;27(2):130-43.
41. Stinghen AE, Massy ZA, Vlassara H, Striker GE, Boullier A. Uremic toxicity of advanced glycation end products in CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27(2):354-70.
42. Matsui T, Higashimoto Y, Nishino Y, Nakamura N, Fukami K, Yamagishi SI. RAGE-aptamer blocks the development and progression of experimental diabetic nephropathy. *Diabetes.* 2017;66(6):1683-95.
43. Coughlan MT, Sharma K. Challenging the dogma of mitochondrial reactive oxygen species overproduction in diabetic kidney disease? *Kidney Int.* 2016;90(2):272-9.
44. Zhu Q, Scherer PE. Immunologic and endocrine functions of adipose tissue: implications for kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2018;14(2):105-20.
45. Chawla T, Sharma D, Singh A. Role of the renin angiotensin system in diabetic nephropathy. *World J Diabetes.* 2010;1(5):141-5.
46. Carmines PK. The renal vascular response to diabetes. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2010;19(1):85-90.
47. Lim AKH. Diabetic nephropathy - complications and treatment. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2014 Oct 15;7:361-81.
48. Bakris GL. Recognition, pathogenesis, and treatment of different stages of nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Mayo Clin Proc.* 2011;86(5):444-56.
49. Van Buren PN, Toto R. Hypertension in diabetic nephropathy: epidemiology, mechanisms, and management. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2011;18(1):28-41.
50. Maric-Bilkan C. Obesity and diabetic kidney disease. *Med Clin North Am.* 2013;97(1):59-74.
51. Márquez E, Riera M, Pascual J, Soler MJ. Renin-angiotensin system within the diabetic podocyte. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2015;308(1):F1-10.
52. Padda RS, Shi Y, Lo CS., Zhang SL, Chan JS. Angiotensin-(1-7): a novel peptide to treat hypertension and nephropathy in diabetes?. *J Diabetes Metab.* 2015;6(10).
53. Nguyen Dinh Cat A, Montezano AC, Burger D, Touyz RM. Angiotensin II, NADPH oxidase, and redox signaling in the vasculature. *Antioxid Redox Signal.* 2013;19(10):1110-20.
54. Parker MD, Myers EJ, Schelling JR. Na⁺-H⁺ exchanger-1 (NHE1) regulation in kidney proximal tubule. *Cell Mol Life Sci.* 2015;72(11):2061-74.
55. Vallés PC, Bocanegra V, Gil LA, Costantino VV. Physiological functions and regulation of the Na⁺/H⁺ exchanger [NHE1] in renal tubule epithelial cells. *Kidney Blood Press Res.* 2015;40(5):452-66.

56. Peti-Peterdi J, Harris RC. Macula densa sensig and signaling mechanisms of renin release. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21(7):1093-6.
57. Sedeek M, Nasrallah R, Touyz RM, Hébert RL. NADPH oxidases, reactive oxygen species, and the kidney: friend and foe. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24(10):1512-8.
58. Lozano-Maneiro L, Puente-García A. Renin-angiotensin-aldosterone system blockade in diabetic nephropathy. Present evidences. *J Clin Med.* 2015;4(11):1908-37.
59. Miranda-Díaz AG, Pazarín-Villaseñor L, Yanowsky-Escatell FG, Andrade-Sierra J. Oxidative stress in diabetic nephropathy with early chronic kidney disease. *J Diabetes Res.* 2016;2016:7047238.
60. Lindblom R, Higgins C, Coughlan M, De Haan JB. Targeting mitochondria and reactive oxygen species-driven pathogenesis in diabetic nephropathy. *Rev Diabet Stud.* 2015;12(1-2):134-56.
61. Sharaf El Din UAA, Salem MM, Abdulazim DO. Diabetic nephropathy: time to withhold development and progression - a review. *J Adv Res.* 2017;8(4):363-73.
62. Manda G, Checherita AI, Comanescu MV, Hinescu ME. Redox signaling in diabetic nephropathy: hypertrophy versus death choices in mesangial cells and podocytes. *Mediators Inflamm.* 2015;2015:604208.
63. Johar DR, Bernstein LH. Biomarkers of stress-mediated metabolic deregulation in diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017 Apr;126:222-9.
64. Ruiz S, Pergola PE, Zager RA, Vaziri ND. Targeting the transcription factor Nrf2 to ameliorate oxidative stress and inflammation in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2013;83(6):1029-41.
65. Guo K, Lu J, Huang Y, Wu M, Zhang L, Yu H, et al. Protective role of PGC-1 α in diabetic nephropathy is associated with the inhibition of ROS through mitochondrial dynamic remodeling. *PLoS One.* 2015;10(4):e0125176.
66. Tavafi M. Diabetic nephropathy and antioxidants. *J Nephrothol.* 2013;2(1):20-7.
67. Mahmoodnia, L, Aghadavod E, Beigrezaei S, Rafieian-Kopaei M. An update on diabetic kidney disease, oxidative stress and antioxidant agents. *J Renal Inj Prev.* 2017;6(2):153-7.
68. Bolignano D, Cernaro V, Gembillo G, Baggetta R, Buemi M, D'Arrigo G. Antioxidant agents for delaying diabetic kidney disease progression: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2017;12(6):e0178699.
69. Barman, S, Pradeep, RP, Srinivasan K. Zinc supplementation alleviates the progression of diabetic nephropathy by inhibiting the overexpression of oxidative-stress-mediated molecular markers in streptozotocin-induced experimental rats. *J Nutr Biochem.* 2018;54:113-29.
70. Khatami PG, Soleimani A, Sharifi N, Aghadavod E, Asemi Z. The effects of high-dose vitamin E supplementation on biomarkers of kidney injury, inflammation, and oxidative stress in patients with diabetic nephropathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Lipidol.* 2016;10(4):922-9.
71. Testa R, Bonfigli AR, Genovese S, Nigris VD, Ceriello, A. The possible role of flavonoids in the prevention of diabetic complications. *Nutrients.* 2016;8(5):E310.
72. Wada J, Makino H. Inflammation and the pathogenesis of diabetic nephropathy. *Clin Sci.* 2013;124(3):139-52.
73. Pichler R, Afkarian M, Dieter BP, Tuttle KR. Immunity and inflammation in diabetic kidney disease: translating mechanisms to biomarkers and treatment targets. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2017;312(4):F716-31.
74. Duran-Salgado MB, Rubio-Guerra AF. Diabetic nephropathy and inflammation. *World J Diabetes.* 2014;5(3):393-8.
75. Sharma D, Bhattacharya P, Kalia K, Tiwari V. Diabetic nephropathy: new insights into established therapeutic paradigms and novel molecular targets. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017 Jun;128:91-108.
76. Yap HL. MCP-1: a potential target for diabetic microvascular complications? *Urol Nephrol Open Access J.* 2017;5(3):3-5.
77. Anders H-J. Of inflammasomes and alarmins: IL-1 β and IL-1 α in kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27(9):2564-75.
78. García-García PM, Getino-Melián MA, Domínguez-Pimentel V, Navarro-González JF. Inflammation in diabetic kidney disease. *World J Diabetes.* 2014;5(4):431-43.
79. Sakai N, Wada T. Revisiting inflammation in diabetic nephropathy: the role of the Nlrp3 inflammasome in glomerular resident cells. *Kidney Int.* 2015;87(1):12-4.
80. Sun L, Kanwar YS. Relevance of TNF- α in the context of other inflammatory cytokines in the progression of diabetic nephropathy. *Kidney Int.* 2015;88(4):662-5.
81. Chen Y, Qiao Y, Xu Y, Ling W, Pan Y, Huang Y, et al. Serum TNF- α concentrations in type 2 diabetes mellitus patients and diabetic nephropathy patients: a systematic review and meta-analysis. *Immunol Lett.* 2017 Jun;186:52-8.
82. Ratliff BB, Abdulmahdi W, Pawar R, Wolin MS. Oxidant mechanisms in renal injury and disease. *Antioxid Redox Signal.* 2016;25(3):119-46.
83. Sindhughosa DA, Pranamartha AGMK. The involvement of proinflammatory cytokines in diabetic nephropathy: focus on interleukin 1 (IL-1), interleukin 6 (IL-6), and tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) signaling mechanism. *Bali Med J.* 2017;6(1):44-51.
84. Feigerlová E, Battaglia-Hsu SF. IL-6 signaling in diabetic nephropathy: From pathophysiology to therapeutic perspectives. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2017 Oct;37:57-65.
85. Su H, Lei CT, Zhang C. Interleukin-6 signaling pathway and its role in kidney disease: an update. *Front Immunol.* 2017 Apr 21;8:405.
86. Elsherbiny NM, Al-Gayyar MMH. The role of IL-18 in type 1 diabetic nephropathy: the problem and future treatment. *Cytokine.* 2016 May;81:15-22.
87. Fujita T, Ogihara N, Kamura Y, Satomura A, Fuke Y, Shimizu C, et al. Interleukin-18 contributes more closely to the progression of diabetic nephropathy than other diabetic complications. *Acta Diabetol.* 2012;49(2):111-7.



Macrófagos Residentes Orquestrando o Ritmo Cardíaco

Resident Macrophages Orchestrating Heart Rate

Diego Santos Souza,¹ Tatiane de Oliveira Barreto,² Michael Nadson Santos Santana,¹ José Evaldo Rodrigues Menezes-Filho,¹ Jader Santos Cruz,² Carla Maria Lins de Vasconcelos¹

Universidade Federal de Sergipe – Fisiologia,¹ São Cristóvão, SE – Brasil

Universidade Federal de Minas Gerais - Bioquímica e Imunologia,² Belo Horizonte, MG – Brasil

Introdução

O sistema de condução elétrica do coração é essencial para manter o ritmo e a função cardíaca normal. Isso ocorre devido à presença de células especializadas que geram impulsos elétricos que se propagam por todo o tecido cardíaco, de forma rápida e eficiente. Tal impulso inicia-se no nó sinoatrial (NSA) e se propaga sequencialmente à ativação dos átrios até o nó atrioventricular (NAV), posteriormente, sendo transmitido para os ventrículos passando por vias de condução especializadas. Os sinais elétricos são conduzidos de célula a célula através de um sistema próprio de controle da permeabilidade entre cardiomiócitos formado por proteínas denominadas conexinas, sendo que a conexina 43 é o tipo encontrado no coração e que está associada à formação das chamadas junções *gap*. Ao fornecer a única conexão elétrica entre os átrios e os ventrículos, o NAV desempenha um papel essencial na dinâmica de contração cardíaca. Clinicamente, ao se observar o intervalo PR nas medidas eletrocardiográficas, podemos correlacionar o tempo de condução do impulso elétrico desde a sua geração no NSA até o retardo na região do NAV o que é denominada de "condução decremental".¹ Quando ocorre o prolongamento do intervalo PR ou um bloqueio AV, que atrasa excessivamente ou mesmo elimina a condução do impulso elétrico dos átrios para os ventrículos, pode resultar na deterioração hemodinâmica, síncope e morte, caso o paciente não seja submetido ao implante de marca-passo.²

Ao longo dos anos, diversos estudos descreveram os macrófagos como células de funções fagocíticas que atuam exclusivamente no sistema imune protegendo o organismo contra patógenos. Contudo, recentemente esse paradigma foi questionado principalmente quanto a origem dos macrófagos. Vários estudos têm fornecido evidências de que uma subpopulação de macrófagos, que se originaram a partir do desenvolvimento embrionário e que não são provenientes da circulação sanguínea, residem e proliferam em praticamente todos os tecidos corporais e, aparentemente, atuam de forma específica em cada órgão. Por exemplo, os

macrófagos residentes do tecido adiposo contribuem para a regulação da termogênese,³ a reciclagem do ferro no baço e no fígado,⁴ além de participar no processo de maturação sináptica no cérebro sadio.⁵ Tais atividades não-canônicas destacam a diversidade funcional dos macrófagos e enfatizam sua capacidade de executar tarefas específicas nos diversos tecidos, além da defesa do hospedeiro.⁶ No tecido cardíaco, os macrófagos são componentes intrínsecos do miocárdio em funcionamento normal, onde aparecem como células fusiformes intercaladas entre os cardiomiócitos, fibroblastos e as células endoteliais.⁷

Macrófagos e o batimento cardíaco

A função cardíaca depende do momento adequado de contração em várias regiões distintas, bem como da frequência cardíaca adequada.⁸ Hulsmans et al.⁹ observaram que camundongos que tinham sua fauna de macrófagos debilitada, possuíam bradicardia e batimentos irregulares. É sabido que a conexina-43 é predominante nos ventrículos em humanos e que a redução desta, promove bradicardia e bloqueio AV,⁸ sendo assim, ao observar as células especializadas em condução elétrica não muscular, descobriram que os macrófagos estão eletricamente acoplados aos cardiomiócitos e que esses macrófagos residentes no tecido cardíaco facilitam a condução elétrica através do NAV.

Tais células condutoras se intercalam com macrófagos que expressam a conexina-43 formando junções *gap* adicionais entre os cardiomiócitos (Figura 1). Os pesquisadores observaram que os animais que tiveram redução dos macrófagos residentes, além de apresentarem bradicardia, tiveram bloqueios AV de 2º e 3º grau (Figura 2),⁹ cuja causa em humanos é desconhecida.¹⁰ Outro ponto intrigante é que os macrófagos cardíacos possuem um potencial de membrana em repouso, em média de -35 mV e despolarizam em sincronia com os cardiomiócitos. Tal aspecto torna o potencial de membrana em repouso dos cardiomiócitos mais positivo e de acordo com a simulação computacional, aceleram tanto a despolarização quanto a repolarização.⁹ O papel cardioprotetor dos macrófagos residentes cardíacos pode ir além da modulação das propriedades eletrofisiológicas dos cardiomiócitos acoplados. A localização perivascular dos macrófagos cardíacos torna-os, singularmente, posicionados para interpretar sinais sistêmicos na corrente sanguínea.¹⁰

Palavras-chave

Macrófagos; Sistema de Condução Cardíaco; Frequência Cardíaca; Miócitos Cardíacos; Fibroblastos; Conexinas; Arritmias Cardíacas.

Correspondência: Jader Santos Cruz •

Universidade Federal de Minas Gerais - Departamento de Bioquímica e Imunologia, Instituto de Ciências Biológicas, 4º andar, Avenida Antônio Carlos, 6627, CEP 31270-901, Belo Horizonte, MG – Brasil
E-mail: jcruz@icb.ufmg.br

Artigo recebido em 26/06/2018, revisado em 15/10/2018, aceito em 14/11/2018

Macrófagos e doenças cardiovasculares

Monnerat et al.,¹¹ demonstraram que a inflamação causada pelo diabetes tipo I faz com que os macrófagos residentes secretem interleucina 1 β (IL-1 β), atuando de forma parácrina,

Ponto de Vista

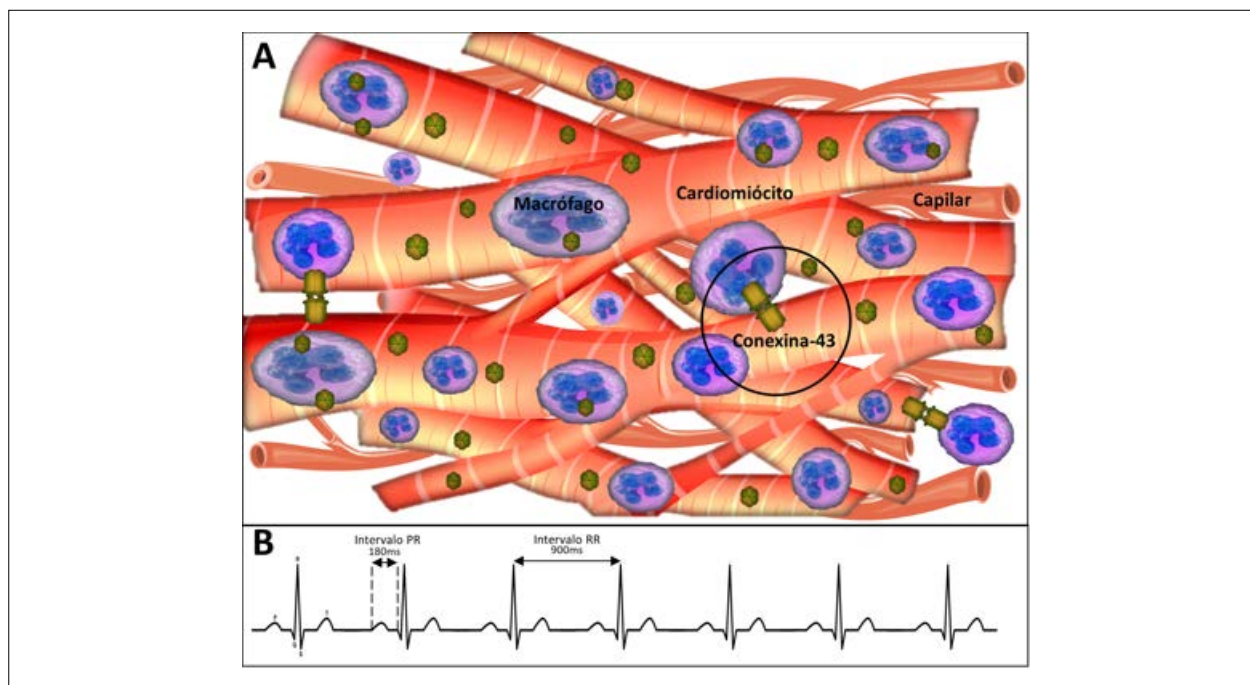


Figura 1 – Condição normal dos acoplamentos macrófagos-cardiomiócitos. Comunicações entre os cardiomiócitos e os macrófagos através da conexina 43(A) promovendo o ritmo cardíaco normal (B).

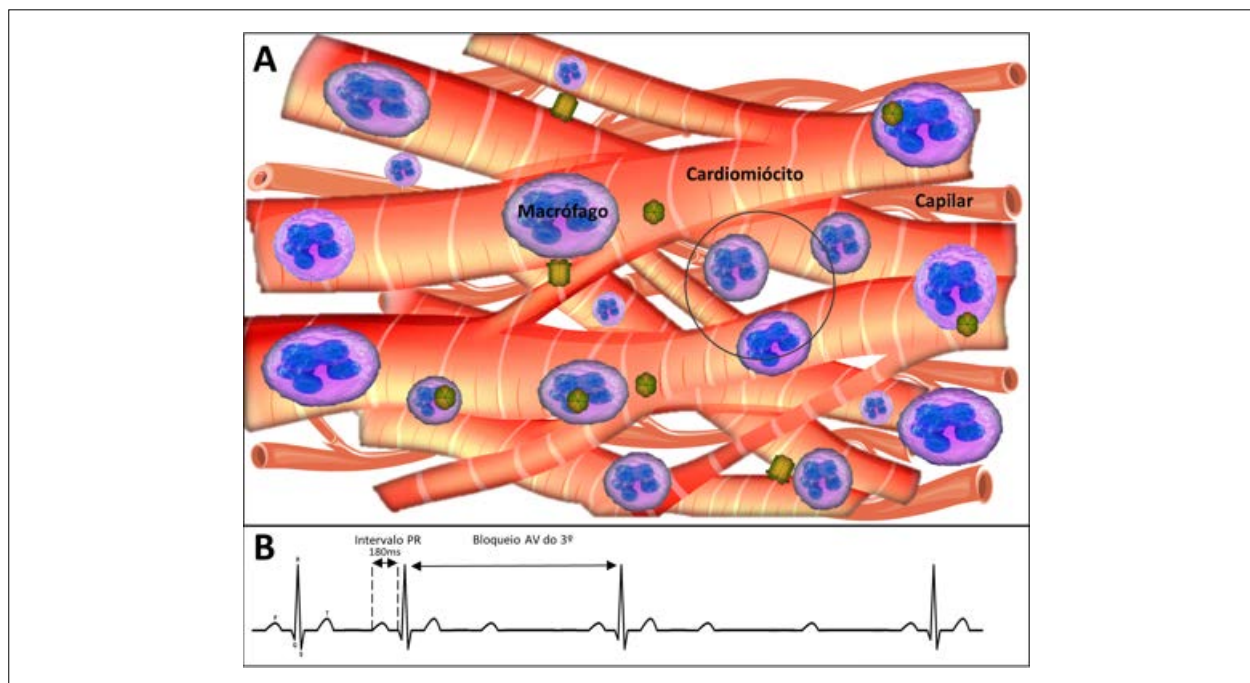


Figura 2 – Redução na expressão das conexinas. O acoplamento entre os macrófagos e os cardiomiócitos está diminuído devido a redução da expressão da conexina 43 (A) promovendo patologias de condução elétrica (bloqueio atrioventricular do 3º - B).

umentando o estresse oxidativo nas células da redondeza e desestabilizando a atividade elétrica dos cardiomiócitos de maneira a produzir arritmias ventriculares letais. Além disso, lesões ateroscleróticas são atualmente entendidas como indutoras de processos inflamatórios importantes, que abrangem componentes dos sistemas imunes inato e adquirido. Dados clínicos demonstraram que o aumento na contagem de leucócitos, interleucina 6 (IL-6), fator de necrose tumoral α (TNF- α) e da IL-1 β apresentavam risco de eventos cardiovasculares mais graves.

De fato, a IL-6 é altamente regulada localmente durante o processo de oclusão coronariana em pacientes com infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST.¹²⁻¹⁴

Então, um possível viés é aquele em que os macrófagos contribuem para as complicações arrítmicas de doenças infecciosas, aterosclerótica e na septicemia, em que suas respostas inflamatórias podem interferir no seu papel na modulação da condução elétrica do cardiomiócito.^{11,12,15} Pesquisas demonstraram que a sepsé está associada ao aumento do risco de doença coronariana aguda e fatal, porém a sua causa ainda é incerta, sendo que a prevenção aguda da doença coronariana pode ser uma consideração importante nos cuidados pós-sepsé.^{16,17}

Apesar dos avanços significativos na prevenção e tratamento, as doenças cardiovasculares (DCVs) continuam sendo a causa mais comum de morte em todo o mundo. De fato, a insuficiência cardíaca grave é mais prevalente do que o câncer.¹⁸ Vários estudos tem demonstrado que a hipertrofia cardíaca patológica e a fibrose na insuficiência cardíaca são acompanhadas por uma resposta inflamatória sistêmica, infiltração e ativação de células do sistema imune.¹⁹ Diante disso, as imunoterapias para DCVs estão em plena ascensão.

A primeira imunoterapia cardiovascular desenvolvida foi para o tratamento da hipercolesterolemia e seus resultados positivos abriram caminho para a avaliação clínica de uma imunoterapia anti-inflamatória direcionada à IL-1 β . CANTOS (Canakinumab Anti-Inflammatory Thrombosis Outcomes Study) demonstrou que injeções subcutâneas

de canakinumab (ACZ885), um anticorpo monoclonal humano que neutraliza seletivamente IL-1 β , diminuíram significativamente os níveis de biomarcadores inflamatórios sistêmicos em pacientes após infarto agudo do miocárdio, reduzindo o risco cardiovascular em pacientes com ataque cardíaco prévio e aterosclerose inflamatória.²⁰ Um outro estudo utilizando CANTOS reforça essa idéia e fornece fortes evidências de que a modulação da via de sinalização da IL-6, que tem sua produção induzida pela IL-1 β , se associa a taxas reduzidas de alterações cardiovasculares e das taxas de mortalidade.¹³

Certamente, mais estudos devem ser realizados para sanarmos as dúvidas quanto a real participação dos macrófagos residentes nas doenças cardíacas. Se alterações na função dos macrófagos estiverem ligadas a essas condições clínicas, a imunoterapia com reprogramação de macrófagos *in situ* poderia ser uma forma viável de estratégia terapêutica que poderia ser aplicada para garantir o batimento cardíaco normal em pacientes com arritmia.^{20,21} Contudo, o que sabemos até o momento é que os macrófagos residentes atuam como “maestros”, orquestrando o ritmo cardíaco.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Souza DS, Barreto TO, Cruz JS; Redação do manuscrito: Souza DS, Barreto TO, Santana MNS, Menezes-Filho JER, Cruz JS, Vasconcelos CML

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pela CNPq e CAPES.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Referências

1. Pastore CA, Pinho JA, Pinho C, Samesima N, Pereira Filho HG, Kruse JCL, et al. III Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre análise e emissão de laudos eletrocardiográficos. *Arq Bras Cardiol.* 2016;106(4):1–23.
2. Olshansky B. Does First Degree AV Block Have Importance in Patients Considered for Cardiac Resynchronization Therapy?: Giving It the Third Degree*. *JACC Clin Electrophysiol.* 2017;3(8):827–9.
3. Nguyen KD, Qiu Y, Cui X, Goh YPS, Mwangi J, David T, et al. Alternatively activated macrophages produce catecholamines to sustain adaptive thermogenesis. *Nature.*;480(7375):104–8.
4. Theurl I, Hilgendorf I, Nairz M, Tymoszyk P, Haschka D, Asshoff M, et al. On-demand erythrocyte disposal and iron recycling requires transient macrophages in the liver. *Nat Med.* 2016;22(8):945–51.
5. Paolicelli RC, Bolasco G, Pagani F, Maggi L, Scianni M, Panzanelli P, et al. Synaptic Pruning by Microglia Is Necessary for Normal Brain Development. *Science.* 2011;333(6048):1456–8.
6. Davis MJ, Tsang TM, Qiu Y, Dayrit JK, Freij JB, Huffnagle GB, et al. Macrophage M1/M2 Polarization Dynamically Adapts to Changes in Cytokine Microenvironments in *Cryptococcus neoformans* Infection. *mBio* [Internet]. [citado 20 de junho de 2018]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3684832/>
7. Pinto AR, Paolicelli R, Salimova E, Gosopic J, Slonimsky E, Bilbao-Cortes D, et al. An Abundant Tissue Macrophage Population in the Adult Murine Heart with a Distinct Alternatively-Activated Macrophage Profile. *PLOS ONE.* 2012;7(5):e36814.

8. Vozzi C, Dupont E, Coppens SR, Yeh HI, Severs NJ. Chamber-related differences in connexin expression in the human heart. *J Mol Cell Cardiol*. maio de 1999;31(5):991–1003.
9. Hulsmans M, Clauss S, Xiao L, Aguirre AD, King KR, Hanley A, et al. Macrophages Facilitate Electrical Conduction in the Heart. *Cell*. 2017;169(3):510–22.e20.
10. Rosenthal N. A guardian of the heartbeat. *N Engl J Med*. 2017; 377(1):84–6.
11. Monnerat G, Alarcón ML, Vasconcellos LR, Hochman-Mendez C, Brasil G, Bassani RA, et al. Macrophage-dependent IL-1 β production induces cardiac arrhythmias in diabetic mice. *Nat Commun*. 2016;7:13344.
12. Held C, White HD, Stewart RAH, Budaj A, Cannon CP, Hochman JS, et al. Inflammatory Biomarkers Interleukin-6 and C-Reactive Protein and Outcomes in Stable Coronary Heart Disease: Experiences From the STABILITY (Stabilization of Atherosclerotic Plaque by Initiation of Darapladib Therapy) Trial. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(10):pii-e005077.
13. Ridker PM, Libby P, MacFadyen JG, Thuren T, Ballantyne C, Fonseca F, et al. Modulation of the interleukin-6 signalling pathway and incidence rates of atherosclerotic events and all-cause mortality: analyses from the Canakinumab Anti-Inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS). *Eur Heart J*. 2018;39(38):3499–507.
14. Ridker PM, Lüscher TF. Anti-inflammatory therapies for cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2014;35(27):1782–91.
15. Cruz JS, Machado FS, Ropert C, Roman-Campos D. Molecular mechanisms of cardiac electromechanical remodeling during Chagas disease: Role of TNF and TGF- β . *Trends Cardiovasc Med*. 2017;27(2):81–91.
16. Merx MW, Weber C. Sepsis and the heart. *Circulation*. 2007;116(7):793–802.
17. Wang HE, Moore JX, Donnelly JP, Levitan EB, Safford MM. Risk of Acute Coronary Heart Disease After Sepsis Hospitalization in the REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) Cohort. *Clin Infect Dis*. 2017;65(1):29–36.
18. Zannad F. Rising incidence of heart failure demands action. *Lancet*. 2018;391(10120):518–9.
19. Patel B, Bansal SS, Ismahil MA, Hamid T, Rokosh G, Mack M, et al. CCR2+ Monocyte-Derived Infiltrating Macrophages Are Required for Adverse Cardiac Remodeling During Pressure Overload. *JACC Basic Transl Sci*. 2018;3(2):230–44.
20. Zupančič E, Fayad ZA, Mulder WJM. Cardiovascular Immunotherapy and the Role of Imaging. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2017;37(11):e167–71.
21. Martini E, Stirparo CG, Kallikourdis M. Immunotherapy for cardiovascular disease. *J Leukoc Biol*. 2018;103(3):493–500.



Caso 3/2019 – Atresia Tricúspide IIB, em Evolução Natural, com 21 Anos de Idade

Case 3/2019 – Type IIB Tricuspid Atresia, in Natural Evolution, at 21 Years of Age

Edmar Atik,¹ Alessandra Costa Barreto, Maria Angélica Binotto

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP – Brasil

Dados clínicos

Paciente evoluiu sem sintomas desde o nascimento até 16 anos de idade, ocasião do início de cansaço aos esforços, progressivo e em uso de medicação anticongestiva como furosemida, enalapril, espirolactona, carvedilol, além de warfarina. O diagnóstico da cardiopatia exteriorizada por sopro cardíaco foi realizado no primeiro mês de vida.

Exame físico: bom estado geral, eupneico, acianótico, pulsos normais nos 4 membros. Peso: 63 Kg, Alt.: 171 cm, PAMSD: 130/90 mmHg, FC: 63 bpm, Sat O₂: 89%.

Precórdio: *ictus cordis* palpado no 6º espaço intercostal esquerdo na linha axilar anterior e difuso, com impulsões sistólicas na borda esternal esquerda. Bulhas cardíacas hiperfonéticas, com segunda bulha desdobrada inconstante. Sopro sistólico de ejeção de moderada intensidade na borda esternal esquerda alta com frêmito e sopro holossistólico ++/4 na borda esternal baixa e na ponta com ruflar diastólico ++/4. Fígado palpado a 4 cm do rebordo costal e pulmões limpos.

Exames complementares

Eletrocardiograma: Ritmo sinusal e sinais de sobrecarga das cavidades esquerdas, com QRS estreito de 0,87 ms (AQRS = +110°), onda T positiva em V1 (AT = +10°), e onda P alargada em II, III e em F (AP = +60°) (Figura 1).

Radiografia de tórax: Aumento acentuado da área cardíaca a custa do arco direito com duplo contorno e do arco ventricular esquerdo (ICT = 0,69). Trama vascular pulmonar aumentada e arco médio abaulado (Figura 1).

Ecocardiograma: Ausência de conexão atrioventricular à direita com discordância ventrículo-arterial com amplas comunicações, interatrial (34 mm) e interventricular (22 mm) e desvio posterior do septo infundibular com estenose subvalvar pulmonar. Havia dilatação do tronco pulmonar e a valva mitral mostrava dupla disfunção. O ventrículo esquerdo (VE) é dilatado com fração de ejeção de 54%. Gradiente de pressão máximo VE-TP = 58 a 77 mmHg. (Figura 2).

Ressonância nuclear magnética (RNM): Mesmos achados encontrados no ecocardiograma.

Palavras-chave

Cardiopatias Congênitas; Atresia Tricúspide; Estenose da Valva Pulmonar; Evolução Clínica.

Correspondência: Edmar Atik •

Consultório privado. Rua Dona Adma Jafet, 74, conj.73, Bela Vista. CEP 01308-050, São Paulo, SP – Brasil
E-mail: conatik@incor.usp.br

DOI: 10.5935/abc.20190083

Cateterismo cardíaco: VD = VE: 110 mmHg; TP: 48 mmHg; RVP: 1,3 UW e RVS: 35,9 UW e Qp/Qs: 5,3/l.

Laboratório: Hg: 19,3, Hct: 59%, ácido úrico: 9,5.

Diagnóstico clínico: Atresia tricúspide tipo II B com amplas comunicações intercavitárias e estenose pulmonar infundíbulo-valvar moderada e insuficiência mitral, mantendo hiperfluxo pulmonar e saturação arterial elevada, em evolução natural até a idade adulta.

Raciocínio clínico: Havia elementos clínicos de orientação diagnóstica da cardiopatia congênita cianogênica com acentuada repercussão clínica, com hiperfluxo pulmonar. Atresia tricúspide ou dupla via de entrada de VE com estenose pulmonar discreta a moderada em face de limitação ao fluxo pulmonar, em presença da ausculta característica da estenose pulmonar associada. O eletrocardiograma salientava sobrecarga de VE compatível com os diagnósticos acima. O ecocardiograma e a RNM salientaram os elementos diagnósticos do defeito.

Diagnóstico diferencial: Outras cardiopatias cianogênicas com hiperfluxo pulmonar devem ser lembradas com o mesmo quadro fisiopatológico. Dentre elas a atresia da valva atrioventricular esquerda em presença de VE bem desenvolvido e qualquer outra cardiopatia acompanhada de hipoplasia do ventrículo direito.

Conduta: Em face do balanceamento dos fluxos pulmonar e sistêmico ao longo do tempo, sem sinais de hipoxemia e/ou de insuficiência cardíaca e na presença de boa tolerância física, foi considerada a conduta expectante clínica.

Comentários: É sabido que a atresia tricúspide nos vários tipos que a caracterizam, seja com limitação do fluxo pulmonar ou não, evolui desfavoravelmente com sinais de hipóxia ou de insuficiência cardíaca já nos primeiros dias de vida e de maneira progressiva ao longo dos primeiros meses, até o final do primeiro ano de vida. Daí a necessária intervenção cirúrgica neste período. Pode-se afirmar que raramente são identificados casos com atresia tricúspide com discreta repercussão, que evoluem assintomáticos até a idade adulta.¹ Nessa condição, podem não requerer intervenção operatória precoce. Por isso, torna-se importante salientar que esses pacientes necessitam de uma avaliação rigorosa e minuciosa, afim de se poder determinar a conduta mais correta no lactente, se expectante ou de intervenção cirúrgica. Essa decisão se torna ainda mais difícil na idade adulta, desde que a insuficiência cardíaca que se nota tardiamente, com dilatação e hipertrofia miocárdicas, e mesmo com preservação da função cardíaca, constitui-se parâmetro para conduta incerta dado os riscos cirúrgicos maiores nesta faixa etária. Não encontramos na literatura relatos semelhantes ao do caso descrito.

Correlação Clínico-radiográfica

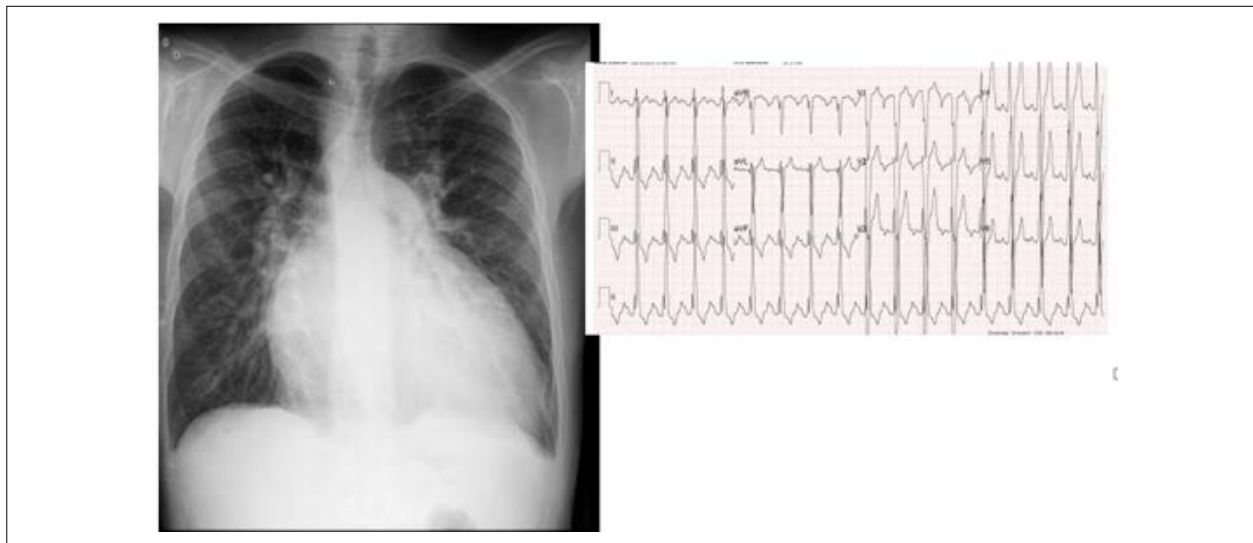


Figura 1 – Radiografia de tórax saliente o acentuado aumento da área cardíaca (ICT = 0,69) com trama vascular pulmonar aumentada nos hilos. Eletrocardiograma mostra-se com sobrecarga das câmaras esquerdas.

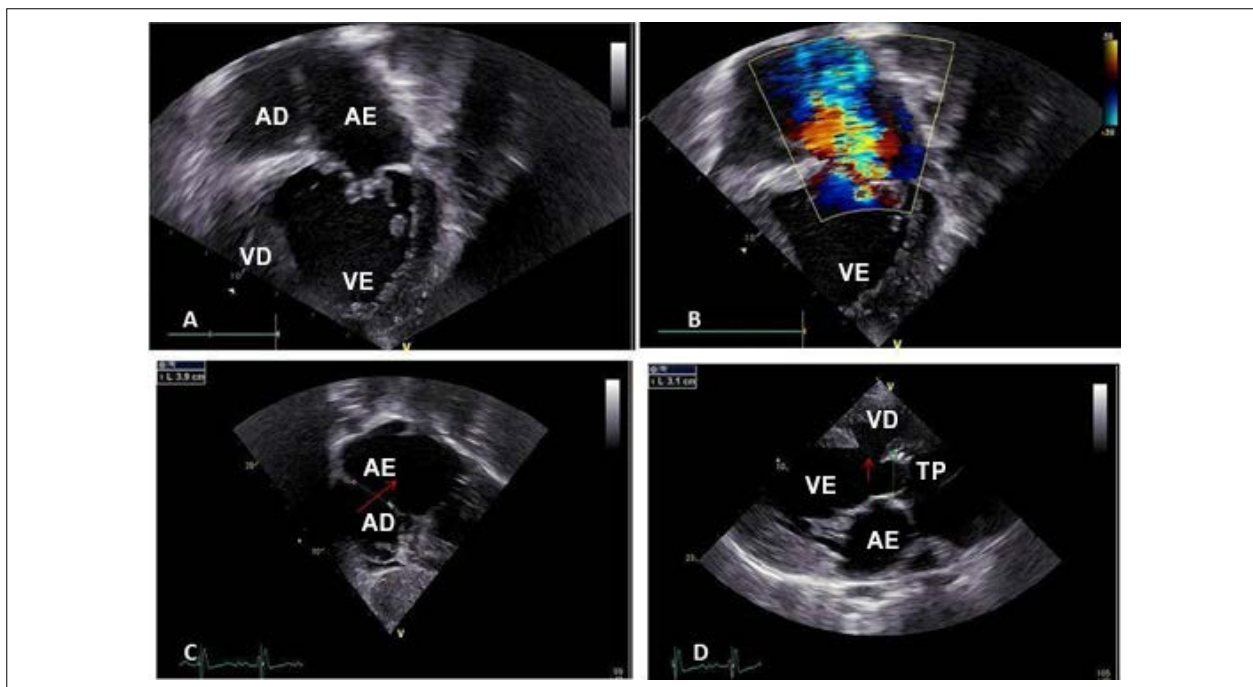


Figura 2 – Ecocardiograma saliente o grande aumento das cavidades cardíacas esquerdas com atresia da valva atrioventricular direita e ventrículo direito muito hipoplásico em corte subcostal em A; a insuficiência mitral acentuada em B; a grande comunicação interatrial (seta) em corte subcostal em C e a imagem de corte de eixo longo em D mostrando a comunicação interventricular (seta) e a valva pulmonar em conexão com o VE, caracterizando a atresia tricúspide tipo IIB. AD: átrio direito; AE: átrio esquerdo; TP: tronco pulmonar; VD: ventrículo direito; VE: ventrículo esquerdo.

Referência

1. Schmaltz AA, Hinkeldey K, Hoffmeister HE, Apitz J. Prognosis of children with congenital tricuspid and pulmonary atresia 1967-83 in comparison with the natural course. *Monatsschr Kinderheilkd.* 1985;133(10):743-8.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons

Relato de uma Família com Síndrome Craniofrontonasal e Síndrome de Wolff-Parkinson-White: É um Novo Achado?

Report of a Family with Craniofrontonasal Syndrome and Wolff-Parkinson-White Syndrome: Is it a New Finding?

Celal Kilit¹ e Türkan Pasali Kilit²

Dumlupınar University - Faculty of Medicine - Department of Cardiology, Kütahya – Turquia

Dumlupınar University - Faculty of Medicine - Department of Internal Medicine, Kütahya – Turquia

Introdução

A síndrome Craniofrontonasal (CFNS; OMIM # 304110) é uma das condições craniofaciais que se enquadram no grupo denominado síndromes de Disostose Craniofacial. Nomes alternativos são: Displasia Craniofrontonasal e Disostose Craniofrontonasal. A CFNS é um distúrbio raro ligado ao cromossomo X causado por mutações no gene da efrina-B1 (EFNB1).¹ A CFNS afeta predominantemente a cabeça, face e membros e é caracterizada por craniossinostose coronal, mandíbula frontal, hipertelorismo grave, assimetria craniofacial, fenda palpebral inclinada para baixo, raiz nasal ampla, ponta nasal bífida, unhas sulcadas, pelos crespos e anormalidades do esqueleto torácico.¹ A expressão fenotípica varia muito entre os indivíduos afetados. Paradoxalmente a outras condições ligadas ao cromossomo X, a CFNS geralmente afeta mais e mais gravemente as mulheres que os homens.^{1,2} A interferência celular ou metabólica devida à inativação do X explica essa situação. Não há medida precisa de sua frequência de nascimento e os valores de incidência que foram relatados variaram de 1: 100.000 a 1: 120.000. A CFNS não é diagnosticada em homens, a menos que sejam membros de uma família conhecida por ter a condição ou o pai de uma filha com a doença. No sexo feminino, as características físicas desempenham um papel de suporte no estabelecimento do diagnóstico, mas o diagnóstico de CFNS é determinado pela presença de uma mutação no gene EFNB1.

A síndrome de Wolff-Parkinson-White (WPW) é uma síndrome de pré-excitação que é uma causa comum de taquicardia supraventricular, com prevalência nos países ocidentais de 1,5 a 3,1 para 1000 pessoas.³ É mantido por via acessória ou vias secundárias a um defeito cardíaco de desenvolvimento no isolamento elétrico atrioventricular.³ Entre os pacientes com síndrome de WPW, 3,4% tem parentes de primeiro grau com síndrome de pré-excitação.⁴ Uma família com a síndrome de WPW é rara e é geralmente herdada como um traço autossômico dominante.⁵⁻⁷

Palavras-chave

Síndrome de Wolff-Parkinson-White; Anormalidades Craniofaciais; Estudos Comparativos, Taquicardia Supraventricular, Hereditariedade.

Correspondência: Celal Kilit •

Dogal Sokak, Kent Sitesi, 7 Daire: 5. 43020, Zafertepe – Turquia
E-mail: ckilit@hotmail.com

Artigo recebido em 17/05/2018, revisado em 23/07/2018, aceito em 23/07/2018

DOI: 10.5935/abc.20190033

Há pouquíssimos casos descrevendo a associação de CFNS com defeitos cardíacos. Nós identificamos uma família com a CFNS com a síndrome de WPW.

Relato de Caso

Uma menina de 16 anos foi encaminhada ao serviço de cardiologia devido à palpitação paroxística. Seus pais são consanguíneos. O eletrocardiograma (ECG) de 12 derivações mostrou curto intervalo PR e ondas Delta e complexos QRS alargados (Figura 1). A paciente foi diagnosticada com a síndrome de WPW tipo A. A ecocardiografia transtorácica foi normal. Paciente, sua irmã e seu pai confirmaram molecularmente a CFNS e ambos têm mutação missense heterozigótica (c.451G > A; Gly151Ser) no exon 3 do gene EFNB1. Ela foi submetida a cirurgia para displasia frontonasal. O pai também tem síndrome de WPW e teve sucesso na ablação por cateter para via acessória lateral esquerda. A paciente foi encaminhada ao setor de eletrofisiologia para estudo eletrofisiológico e ablação transcaterter da via acessória.

Discussão

O gene EFNB1, que mapeia para Xq13.1, codifica um membro da família das efrinas de ligantes transmembranares para o receptor de efrina tirosina-quinase.² Esse receptor de efrina é responsável pela migração celular, regulação da formação de bordas de tecido embrionário e é importante para o desenvolvimento esquelético e craniofacial.⁸ Em camundongos, o gene ortólogo EFNB1 é expresso na crista neural frontonasal e demarca a posição da futura sutura coronária. Como o receptor de efrina e seu ligante de EFNB1 estão ligados à membrana (trans) da célula, sua cascata é ativada por meio de interações célula-célula.⁸ Essas interações célula-célula são alteradas devido à presença de células com o gene mutante EFNB1, o que resulta na formação incompleta de bordas teciduais.¹

A síndrome de WPW é caracterizada pela existência de feixes anômalos de tecido condutor que contornou todo ou parte do sistema normal de condução atrioventricular (AV). Este tecido conecta diretamente os átrios e ventrículos, permitindo assim que a atividade elétrica contorne o nó AV. O tecido nas vias acessórias, de origem congênita e resultante da falha de reabsorção do sincício miocárdico no anel fibroso das válvulas AV durante o desenvolvimento fetal, geralmente conduz impulsos elétricos mais rapidamente que o nó AV, resultando no menor intervalo PR visto no ECG. A ocorrência familiar da

Relato de Caso

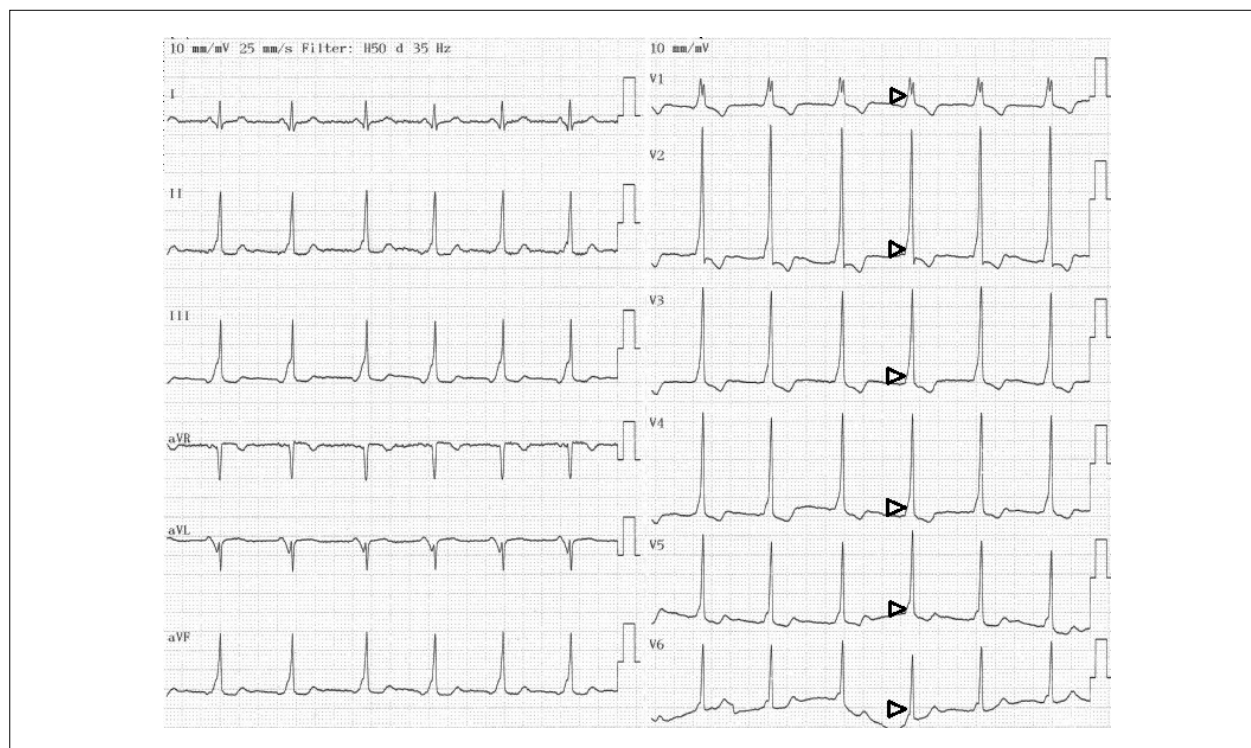


Figura 1 – Eletrocardiograma de 12 derivações da paciente mostrando Wolff-Parkinson-White tipo A: Intervalo PR < 120 ms, ondas delta positivas (setas pretas) em todas as derivações precordiais (V1-V6) com R/S > 1 em V1.

síndrome de WPW é bem documentada, e tipicamente herdada em um padrão autossômico dominante e às vezes é associada à cardiomiopatia familiar. Mutações nos genes que codificam a subunidade reguladora gama-2 da proteína quinase ativada por monofosfato de adenosina (PRKAG2) e da proteína de membrana 2 associada ao lisossomo (LAMP2) têm sido associadas à hipertrofia ventricular esquerda em associação com a síndrome de WPW.⁴ Estudos de duas famílias com indivíduos afetados que tiveram pré-excitação ventricular com anormalidades de condução e hipertrofia cardíaca mapearam o gene PRKAG2 responsável pela WPW no cromossomo 7q34-q36.⁶ Uma mutação missense, Arg531Gly, foi identificada em indivíduos afetados que tinham pré-excitação ventricular e doença do sistema de condução no início da infância e ausência de hipertrofia cardíaca.⁷

Existem pouquíssimos casos descrevendo a associação de CFNS com defeitos cardíacos, como a comunicação interatrial.^{9,10} Até o momento, não há casos relatados de CFNS com a síndrome de WPW, sugerindo que este novo achado possa fazer parte dessa condição. Aproximadamente 100 mutações diferentes foram relatadas na CFNS e a mutação Gly151Ser no gene EFNB1 pode causar síndrome familiar de WPW nesta família de CFNS.

Conclusão

Para nosso conhecimento, este é o primeiro relato de uma família com síndrome de WPW e CFNS. Análises genéticas são necessárias para explicar essa associação entre a CFNS e a síndrome de WPW. Os médicos devem estar atentos em pacientes com CFNS em termos da presença de pré-excitação ventricular.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e análise e interpretação dos dados: Kilit C; redação do manuscrito e revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Kilit C, Kilit TP.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Referências

1. Zafeiriou DI, Pavlidou EL, Vargiami E. Diverse clinical and genetic aspects of craniofrontonasal syndrome. *Pediatr Neurol*. 2011;44(2):83-7.
2. Twigg SR, Kan R, Babbs C, Bochukova EG, Robertson SP, Wall SA, et al. Mutations of ephrin-B1 (EFNB1), a marker of tissue boundary formation, cause craniofrontonasal syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101(23):8652-7.
3. Guize L, Soria R, Chaouat JC, Chrétien JM, Houe D, Le Heuzey JY. [Prevalence and course of Wolf-Parkinson-White syndrome in a population of 138,048 subjects]. *Ann Med Interne (Paris)*. 1985;136(6):474-8.
4. Massumi RA. Familial Wolff-Parkinson-White syndrome with cardiomyopathy. *Am J Med*. 1967;43(6):951-5.
5. Vidaillet HJ Jr, Pressley JC, Henke E, Harrell FE Jr, German LD. Familial occurrence of accessory atrioventricular pathways (preexcitation syndrome). *N Engl J Med*. 1987;317(2):65-9.
6. Gollob MH, Green MS, Tang AS, Gollob T, Karibe A, Ali Hassan AS, et al. Identification of a gene responsible for familial Wolff-Parkinson-White syndrome. *N Engl J Med*. 2001;344(24):1823-31.
7. Gollob MH, Seger JJ, Gollob TN, Tapscott T, Gonzales O, Bachinski L, et al. Novel PRKAG2 mutation responsible for the genetic syndrome of ventricular preexcitation and conduction system disease with childhood onset and absence of cardiac hypertrophy. *Circulation*. 2001;104(25):3030-3.
8. Kullander K, Klein R. Mechanisms and functions of Eph and ephrin signalling. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2002;3(7):475-86.
9. Goyal M, Pradhan G, Wieland I, Kapoor S. Craniofrontonasal Syndrome: Atrial Septal Defect With a Novel EFNB1 Gene Mutation. *Cleft Palate Craniofac J*. 2015;52(2):234-6.
10. Chacon-Camacho OF, Arce-Gonzalez R, Villegas-Ruiz V, Pelcastre-Luna E, Uría-Gómez CE, Granillo-Alvarez M, et al. Identification and expression analysis of a novel intragenic EFNB1 mutation causing craniofrontonasal syndrome. *Meta Gene*. 2013 Nov 28;2:25-31.



Comentários sobre o Estudo da Perfusão Miocárdica em Pacientes Obesos sem Isquemia Cardíaca Conhecida

Comment on Myocardial Perfusion Study in Obese Patients without Known Cardiac Ischemia

Claudio Tinoco Mesquita^{1,2}  e Gustavo Gavina da Cruz^{3,4}

Universidade Federal Fluminense - Departamento de Radiologia,¹ Niterói, RJ – Brasil

Hospital Pró-cardíaco,² Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Universidade Federal Fluminense - Pós-Graduação em Ciências Cardiovasculares,³ Niterói, RJ – Brasil

Fundação Técnico Educacional Souza Marques,⁴ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

“Todo o conhecimento humano é falível e, portanto, incerto. O que ocorre é que devemos fazer a nítida diferenciação entre verdade e certeza ... Essa é a missão da atividade científica. Assim, podemos dizer: nosso objetivo como cientistas é a verdade objetiva; a verdade maior, a verdade mais interessante, a verdade mais inteligível. Não podemos visar a certeza de maneira racional”.

Karl Popper

Parabenizamos Dippe et al.,¹ pelo seu trabalho, que abordou o papel da cintilografia miocárdica no diagnóstico da isquemia miocárdica em pacientes obesos.¹ Apesar das limitações, o índice de massa corporal (IMC) foi o instrumento antropométrico mais utilizado para avaliar o estado nutricional em adultos.² Estudos epidemiológicos identificaram IMC elevado como fator de risco para um conjunto crescente de doenças crônicas, incluindo doenças cardiovasculares e diabetes mellitus. Os colaboradores do estudo Global Burden of Disease (GBD) na área de obesidade descobriram que o excesso de peso corporal foi responsável por cerca de 4 milhões de mortes em 2015. Quase 70% dessas mortes ocorreram devido a doenças cardiovasculares e mais de 60% delas ocorreram em pessoas obesas (IMC ≥ 30 Kg/m²).³ O uso de um banco de dados de pacientes consecutivos fornece uma amostra de pacientes obesos do cenário real e retrata a prática clínica atual em que o cardiologista enfrenta grandes desafios diagnósticos em pacientes obesos. Todos os métodos diagnósticos apresentam desafios significativos em pacientes obesos, como a limitação da janela acústica no ecocardiograma, maior incidência de atenuação de fótons na tomografia computadorizada e cintilografia miocárdica e limitações de diâmetro à ressonância cardíaca. As técnicas que envolvem menos radiação são mais difíceis de se usar

em pacientes mais pesados.⁴ A constatação de que dados clínicos como a presença de diabetes mellitus, idade avançada e sintomas típicos de angina demonstra a necessidade de avaliação clínica criteriosa para a adequada solicitação de exames de avaliação isquêmica em pacientes com suspeita de doença arterial coronariana, principalmente em obesos. Outro achado importante de seu estudo foi a ausência de associação entre a obesidade isolada, principalmente no grupo com IMC maior que 40, e a presença de isquemia. Um aspecto técnico que não ficou claro no artigo é se os autores usaram a aquisição na posição prono quando havia dúvidas sobre a presença de atenuação de mama e também a técnica usada para quantificar a isquemia visual ou automática.

Em um editorial sobre esse artigo, Hueb⁵ aponta os múltiplos mecanismos envolvidos na fisiopatologia da isquemia miocárdica, incluindo os mecanismos microvasculares que determinam a isquemia em pacientes com artérias coronárias epicárdicas sem obstrução. Os métodos funcionais são importantes na identificação de anormalidades isquêmicas microvasculares, que têm valor diagnóstico e prognóstico, principalmente em pacientes diabéticos e em pacientes com múltiplos fatores de risco. A imagem funcional é superior à imagem anatômica em pacientes com doença microvascular devido ao seu foco em diferentes níveis da cascata isquêmica, incluindo alterações de motilidade parietal (ecocardiografia e ressonância magnética cardíaca SOB estresse), anormalidades de perfusão relativa (ressonância magnética cardíaca sob estresse e tomografia computadorizada por emissão de fóton único), e alterações na perfusão miocárdica regional absoluta (TEP).⁶ A criação da cultura imageológica centrada no paciente, que prioriza a segurança e do paciente a eficácia, requer o entendimento das melhores técnicas de diagnóstico para cada necessidade clínica.⁷

Karl Popper afirmou que a ciência é composta por verdades transitórias. O papel dos cientistas é provar a falseabilidade de seus achados e outros na busca de uma verdade mais inteligível. Na ausência de evidências contrárias, evidências atuais apontam que o tratamento invasivo em pacientes com área de isquemia miocárdica maior que 10% está associado a melhor prognóstico em comparação com o tratamento clínico isolado. Os resultados do estudo ISCHEMIA a ser publicado em um futuro próximo devem fornecer evidências científicas adicionais sobre se uma estratégia de manejo invasivo melhora os desfechos clínicos quando adicionada à terapia medicamentosa ótima em pacientes com isquemia moderada ou importante.⁸

Palavras-chave

Doença Arterial Coronariana; Imagem de Perfusão do Miocárdio; Obesidade/mortalidade; Isquemia Miocárdica; Diabetes Mellitus.

Correspondência: Claudio Tinoco Mesquita •

Universidade Federal Fluminense Faculdade de Medicina - Departamento de Radiologia - Av. Marques do Paraná, 303. CEP 24230-322, Centro, Niterói, RJ – Brasil

E-mail: claudiotinocomesquita@gmail.com

Artigo recebido em 19/02/2019, revisado em 27/03/2019, aceito em 27/03/2019

DOI: 10.5935/abc.20190082

Referências

1. Dippe Jr T, Leinig C, Cerci RJ, Lafitte A, Stier Jr AL, Vítola JV. Study of myocardial perfusion in obese individuals without known ischemic heart disease. *Arq Bras Cardiol*. 2019;112(2):121–8.
2. Bastien M, Poirier P, Lemieux I, Després J. Overview of epidemiology and contribution of obesity to Cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis*. 2014;56(4):369–81.
3. Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, Sur P, Estep K, Lee A, et al; The GBD 2015 Obesity Collaborators. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *N Engl J Med*. 2017;377(1):13–27.
4. Lim SP, Arasaratnam P, Uk M, Chow BJ, Beanlands RS. Obesity and the challenges of noninvasive imaging for the detection of coronary artery disease. *Can J Cardiol*. 2015;31(2):223–6.
5. Hueb W. Single photon computed tomography-myocardial perfusion scintigraphy. Diagnostic tool anticipating the disease. *Arq Bras Cardiol* 2019;112(2):129.
6. Knuuti J, Ballo H, Juarez-orozco LE. 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(35):3322–30.
7. Einstein AJ, Berman DS, Min JK, Hendel RC, Gerber TC, Carr JJ, et al. Patient-centered imaging: shared decision making for cardiac imaging procedures with exposure to ionizing radiation. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(15):1480–9.
8. Maron DJ, Hochman JS, Brien SMO, O'Brien SM, Reynolds HR, Boden WE, et al. International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches (ISCHEMIA) Trial: Rationale and Design. *Am Heart J*. 2018 July;201(124):124-35.

Carta-resposta

Em relação ao nosso artigo,¹ gostaríamos de fazer algumas considerações sobre a carta enviada ao editor, encaminhada pela Universidade Federal Fluminense (UFF), bem como, o minieditorial escrito pelo Dr. Whady Hueb.²

Embora o índice de massa corporal (IMC) correlaciona-se com o percentual de gordura corporal na maioria dos indivíduos, este índice apresenta limitações amplamente conhecidas.³⁻⁵ Por outro lado, grandes estudos de coorte, prospectivos e observacionais, como o estudo de Framingham⁶ e o Nurse's Health Study,⁷ utilizaram o IMC como parâmetro diagnóstico para obesidade, demonstrando uma relação quase linear entre o IMC e risco de doença arterial coronariana (DAC), a partir de um valor igual ou maior que 25kg/m².

A Organização Mundial de Saúde (OMS) utiliza o IMC para o diagnóstico e classificação da obesidade.⁸ Em nosso estudo,¹ que avaliou 5.526 pacientes obesos submetidos à cintilografia de perfusão miocárdica, uma das maiores amostras já publicadas na literatura mundial, 29,7% dos indivíduos estudados apresentavam IMC igual ou maior que 35 kg/m².

Em relação ao questionamento dos colegas da UFF, ressaltamos nas limitações do artigo que nossos pacientes não foram submetidos às técnicas de correção de atenuação de forma rotineira.

Antes de nossas considerações específicas sobre o minieditorial, gostaríamos de ressaltar a nossa profunda admiração pelo Dr. Whady Hueb, um cientista brasileiro de grande importância para a cardiologia mundial, pelo qual temos grande estima e respeito. Salientamos aqui, mas de forma não restrita, a sua contribuição na literatura internacional com o estudo MASS,⁹ citado e admirado em todo o mundo. Entre outras coisas, o estudo MASS nos permite hoje trabalharmos juntos no estudo ISCHEMIA,¹⁰ em que ambos os grupos, o do Dr. Whady Hueb e o nosso, trabalharam para concluir com êxito.

Em relação ao minieditorial sobre nosso estudo, primeiramente gostaríamos de tecer algumas considerações

sobre as indicações dos exames e a taxa de anormalidade perfusional por nós encontrada.

Chamamos a atenção de que o nosso registro em Curitiba, certamente um dos maiores do mundo em cardiologia nuclear, é de pacientes encaminhados ao nosso centro diagnóstico, sobre os quais não temos qualquer controle da indicação apropriada ou não dos exames, sendo esta de responsabilidade do clínico encaminhador.

Além disso, não podemos inferir que as indicações foram inapropriadas baseado no número de 77% de cintilografias normais. Certamente esse dado não deveria ser usado como uma crítica ao nosso estudo, visto que em muitas situações clínicas essa é exatamente a informação buscada pelo clínico quando solicita um teste provocativo de isquemia, ou seja, a ausência de isquemia pode evitar avaliações anatômicas desnecessárias, como por exemplo a cineangiogramia.

É verdade que muitos desses pacientes com suspeita de DAC poderiam ter sua doença excluída por meio de uma angiotomografia de coronárias. Infelizmente, essa é uma prática ainda limitada em nosso país, por causa das restrições dos convênios ou indisponibilidade do exame no Sistema Único de Saúde (SUS). Acreditamos que este seria um caminho excelente para “descartar” a DAC, evitando testes adicionais, inclusive a própria cintilografia de perfusão miocárdica.

A nossa taxa de anormalidade perfusional (23%), apesar de ser sido considerada baixa pelo Dr. Whady Hueb, é quase 3 vezes maior do que vem sendo encontrado em laboratórios de referência nos Estados Unidos, como demonstrado pelo registro do Hospital Cedars Sinai, que revelou cerca de 8,7% de anormalidades perfusionais.¹¹ Similarmente, o estudo randomizado PROMISE¹² demonstrou em pacientes sintomáticos uma taxa de anormalidade perfusional próxima de 10%.

Salientamos que em nossa amostra, 31% dos pacientes já eram diabéticos conhecidos, e isso certamente diferencia nosso grupo de outros estudos, e nos ajuda a compreender a nossa taxa de anormalidade tão elevada.

Carta ao Editor

Em outro trecho do minieditorial, lemos a seguinte frase: *diante desses dados, encontraram, após aplicar uma “estatística criativa”, uma relação de 245 % de aumento de risco para angina típica.*

É importante observar que em nenhum momento do artigo mencionamos que uma anormalidade perfusional aumentaria o risco de angina típica. Publicamos que os pacientes que nos relataram angina típica antes do exame, quando comparados aos pacientes assintomáticos (referência), apresentaram uma chance 245% maior de apresentarem uma perfusão miocárdica anormal (*odds ratio* de 2,45 [1,82-3,31], vide página 125

do artigo, tabela 4).¹ Não há “estatística criativa” alguma. Essa conclusão foi obtida após análise de regressão logística multivariada. É pura estatística.

Finalizando, gostaríamos de agradecer à UFF pela carta enviada ao editor dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia, e ao estimado Dr. Whady Hueb, por seu minieditorial. A discussão produtiva e a produção científica certamente ajuda a engrandecer ainda mais a nossa admirada cardiologia brasileira.

Tufi Dippe Junior
João Vicente Vítola

Referências

1. Dippe Jr T, Leinig C, Cerci RJ, Lafitte AS Jr, Vítola JV. Estudo de perfusão miocárdica em obesos sem doença cardíaca isquêmica conhecida. *Arq Bras Cardiol.* 2019;112(2):121-8.
2. Hueb W. A cintilografia de perfusão miocárdica com tomografia computadorizada por fóton único. Ferramenta diagnóstica antecipando a doença. *Arq Bras Cardiol* 2019;112(2): 129.
3. Gallagher D, Heymsfield SB, Heo M, Jebb SA, Murgatroyd PR, Sakamoto Y. Healthy percentage body fat ranges: an approach for Developing guidelines based on body mass index. *Am J Clin Nutr.* 2000;72 (3): 694-701.
4. Shiwaku K, Kitajima K, Yamane Y. Appropriate BMI for Asian populations. *Lancet.* 2004 ;363 (9414): 1077.
5. Deurenberg P, Yap M, Wang J, Lin F, Schmidt G. The impact of body build on the relationship between body mass index and percent body fat. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1999;23(5):537-42.
6. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. The obesity an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation.* 1983;67(5):968-77.
7. Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Rosner B, Monson RR, et al. A prospective study of obesity and risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 1990;322(13):882-9.
8. World Health Organization. (WHO). Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Report of the World Health Organization Consultation. Geneva; 2000. (WHO Obesity Technical Report Series, No. 284)
9. Hueb W, Bellotti G, de Oliveira SA, Ariê S, Albuquerque CP, Jatene AD, Pileggi F. The Medicine, Angioplasty or Surgery Study (MASS): a prospective, randomized trial of medical therapy, balloon angioplasty or bypass surgery for single proximal left anterior descending artery stenoses. *J Am Coll Cardiol.* 1995;26(7):1600-5.
10. Hochman JS, Harmony RS, Bangalore S, O'Brien SM, Alexander KP, Senior R, et al. Baseline Characteristics and risk profiles of participants in the ISCHEMIA Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol.* 2019;4(3):273-86.
11. Rozanski A, Gransar H, Hayes SW, Min J, Friedman JD, Thomson LF, et al. Temporal trends in the frequency of inducible myocardial ischemia during cardiac stress testing: 1991 to 2009. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(10):1054-65.
12. Douglas PS, Hoffmann U, Patel MR, Mank DB, Al-Khalidi HR, Cavanaugh B, et al. for the PROMISE Investigators. Outcomes of anatomical versus functional testing for coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2015;372(14):1291-300.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons

Diretriz Brasileira de Cardiologia Fetal – 2019

Realização: Departamento de Cardiopatias Congênitas e Cardiologia Pediátrica (DCC-CP) e Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC)

Conselho de Normatizações e Diretrizes: Fernando Bacal, Leandro Ioschpe Zimmerman, Paulo Ricardo Avancini Caramori e Pedro A. Lemos

Coordenador de Normatizações e Diretrizes: Ludhmila Abrahão Hajjar

Coordenadores: Simone R. F. Fontes Pedra e Paulo Zielinsky

Autores da Diretriz: Simone R. F. Fontes Pedra,^{1,2} Paulo Zielinsky,³ Cristiane Nogueira Binotto,^{4,5} Cristiane Nunes Martins,⁶ Eduardo Sérgio Valério Borges da Fonseca,⁷ Isabel Cristina Britto Guimarães,^{8,9} Izabele Vian da Silveira Corrêa,³ Karla Luiza Matos Pedrosa,⁹ Lilian Maria Lopes,¹⁰ Luiz Henrique Soares Nicoloso,³ Marcia Ferreira Alves Barberato,¹¹ Marina Maccagnano Zamith¹²

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia,¹ São Paulo, SP – Brasil

Hospital do Coração (HCor),² São Paulo, SP – Brasil

Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul,³ Porto Alegre, RS – Brasil

Hospital Pequeno Príncipe,⁴ Curitiba, PR – Brasil

Universidade Positivo,⁵ Curitiba, PR – Brasil

Biocor Instituto,⁶ Nova Lima, MG – Brasil

Universidade Federal da Paraíba (UFPB),⁷ João Pessoa, PB – Brasil

Universidade Federal da Bahia (UFBA),⁸ Salvador, BA – Brasil

Hospital Ana Nery,⁹ Salvador, BA – Brasil

Ecokidgrafia Serviços Médicos,¹⁰ São Paulo, SP – Brasil

Cardioeco Centro de Diagnóstico Cardiovascular,¹¹ Curitiba, PR – Brasil

Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP),¹² São Paulo, SP – Brasil

Esta diretriz deverá ser citada como:

Pedra SRFF, Zielinsky P, Binotto CN, Martins CN, Fonseca ESVB, Guimarães ICB et al. Diretriz Brasileira de Cardiologia Fetal - 2019. Arq Bras Cardiol. 2019; 112(5):600-648.

Nota: estas Diretrizes se prestam a informar e não a substituir o julgamento clínico do médico que, em última análise, deve determinar o tratamento apropriado para seus pacientes.

Correspondência:

Sociedade Brasileira de Cardiologia – Av. Marechal Câmara, 360/330 – Centro – Rio de Janeiro – CEP: 20020-907. E-mail: sbc@cardiol.br.

Declaração de potencial conflito de interesses dos autores/colaboradores da Diretriz Brasileira de Cardiologia Fetal – 2019

Se nos últimos 3 anos o autor/colaborador das Diretrizes:

Nomes Integrantes da Diretriz	Participou de estudos clínicos e/ou experimentais subvencionados pela indústria farmacêutica ou de equipamentos relacionados à diretriz em questão	Foi palestrante em eventos ou atividades patrocinadas pela indústria relacionados à diretriz em questão	Foi (é) membro do conselho consultivo ou diretivo da indústria farmacêutica ou de equipamentos	Participou de comitês normativos de estudos científicos patrocinados pela indústria	Recebeu auxílio pessoal ou institucional da indústria	Elaborou textos científicos em periódicos patrocinados pela indústria	Tem ações da indústria
Cristiane Nogueira Binotto	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Cristiane Nunes Martins	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Eduardo Sérgio Valério Borges da Fonseca	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Isabel Cristina Britto Guimarães	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Izabele Vian da Silveira Corrêa	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Karla Luiza Matos Pedrosa	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Lilian Maria Lopes	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Luiz Henrique Soares Nicoloso	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Marcia Ferreira Alves Barberato	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Marina Maccagnano Zamith	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Paulo Zielinsky	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Simone R. F. Fontes Pedra	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não

Sumário

1. Introdução.....	602
2. Rastreamento e Diagnóstico das Cardiopatias Fetais.....	603
2.1. Introdução.....	603
2.2. Rastreamento do Coração Fetal ao Ultrassom Morfológico.....	605
2.2.1. Etapa 1 – 1º Andar: Avaliação do Abdome para Determinar o Situs Cardiovisceral.....	605
2.2.2. Etapa 2 – 2º Andar: Projeção de Quatro Câmaras.....	605
2.2.3. Etapa 3 – 3º Andar: Via de Saída do Ventrículo Esquerdo.....	606
2.2.4. Etapa 4 – 4º Andar: Via de Saída do Ventrículo Direito.....	607
2.2.5. Etapa 5 – 5º Andar: Projeção dos Três Vasos.....	607
2.2.6. Etapa 6 – 6º Andar: Projeção dos Três Vasos e Traqueia (3VT).....	607
2.3. Rastreamento das Cardiopatias Congênitas pelo Ultrassom Morfológico de Primeiro Trimestre.....	608
2.4. Ecocardiografia Fetal.....	608
2.5. Ecocardiografia Fetal e Técnicas de Imagem a Serem Usadas.....	609
3. Estratificação dos Serviços que Trabalham com Cardiologia Fetal e seus Potenciais Terapêuticos.....	612
4. Classificação e Hierarquização da Gravidade das Cardiopatias Fetais.....	616
4.1. Grupo I – Cardiopatias sem Repercussão Hemodinâmica Fetal.....	616
4.1.1. Estruturais.....	616
4.1.2. Não Estruturais.....	616
4.2. Grupo II – Cardiopatias com Repercussão Hemodinâmica no Feto.....	616
4.2.1. Estruturais.....	616
4.2.2. Funcionais.....	617
4.3. Grupo III – Cardiopatias em Fetos com Prognóstico Pós-natal Reservado.....	617
5. Condutas nas Principais Cardiopatias Fetais.....	617
6. Constrição Ductal Fetal: Tratamento e Prevenção.....	620
6.1. Prevalência, Diagnóstico, Repercussão e Prognóstico da Constrição do Ducto Arterioso Fetal.....	620
6.2. Papel das Substâncias Anti-Inflamatórias na Gênese da Constrição Ductal Fetal.....	622
6.3. Ações Anti-Inflamatórias e Antioxidantes dos Polifenóis.....	622
6.4. Resumo das Evidências para o Manejo da Constrição Ductal.....	622
6.5. Conclusões.....	623
6.5.1. Recomendações para o Tratamento da Constrição Ductal.....	623
6.5.2. Recomendações para a Prevenção da Constrição Ductal.....	624
7. Arritmias Cardíacas no Feto: Diagnóstico e Tratamento.....	624
7.1. Avaliação do Ritmo Cardíaco Fetal e Diagnóstico das Arritmias Cardíacas no Feto.....	627
7.2. Extrassístolia.....	628
7.2.1. Extrassístoles Supraventriculares Isoladas.....	628
7.2.2. Extrassístoles Ventriculares.....	628
7.3. Bradicardia Fetal.....	629
7.3.1. Bradicardia Sinusal.....	629
7.3.2. Ritmo Atrial Baixo.....	629
7.3.3. Extrassístole Supraventricular Bigeminada Bloqueada.....	629
7.3.4. Bloqueio atrioventricular total.....	629
7.4. Taquicardia Fetal.....	630
7.4.1. Taquicardias Intermitentes.....	631
7.4.2. Taquicardias Sustentadas.....	631
7.4.2.1. Diagnóstico.....	632
7.4.2.2. Tratamento.....	636
8. Intervenções Cardíacas Fetais.....	637
8.1. Indicações.....	637
8.1.1. Estenose Aórtica Crítica com Sinais Indicativos de Evolução para a Síndrome de Hipoplasia do Coração Esquerdo.....	637
8.1.2. Síndrome de Hipoplasia do Coração Esquerdo com Septo Interatrial Íntegro ou Comunicação Interatrial/Forame Oval Significativamente Restritivos.....	638

8.1.3. Atresia Pulmonar com Septo Íntegro ou Estenose Valvar Pulmonar Crítica com Sinais de Evolução para Hipoplasia do Coração Direito.....	638
8.1.4. Estenose Aórtica Crítica com Insuficiência Mitral Maciça e Átrio Esquerdo Gigante.....	639
8.2. Aspectos Técnicos.....	639
8.3. Valvoplastia Aórtica.....	640
8.4. Estenose Aórtica Crítica com Átrio Esquerdo Gigante.....	640
8.5. Valvoplastia Pulmonar Fetal.....	641
8.6. Atriostomia Fetal.....	641
8.7. Considerações Sobre as Intervenções Cardíacas Fetais.....	642
9. Agradecimentos.....	642
Referências.....	643

1. Introdução

Ao longo dos anos, temos observado a incorporação da Cardiologia Fetal na prática diária da Cardiologia Pediátrica. O que antes era restrito a poucos estudiosos do coração fetal lentamente incorporou-se aos serviços que lidam com cardiopatia congênita (CC). Além do conhecimento da fisiologia e da anatomia cardíaca fetal normais, a ecocardiografia fetal gerou amplo conhecimento da história natural e modificada das anomalias do coração intraútero. O benefício do diagnóstico fetal tornou-se inquestionável ao longo dos anos. Pioneiros na área trataram de desmistificar o exame do coração do feto e provar a importância do rastreamento das anomalias cardíacas em exames obstétricos. As taxas de detecção pré-natal cresceram e, com isso, o interesse da ecocardiografia fetal deixou de ser apenas um instrumento diagnóstico, passando a uma ferramenta importantíssima para auxiliar o tratamento medicamentoso e, progressivamente, intervencionista de anomalias específicas, que se apresentam na vida fetal.

Atualmente, vasta literatura sustenta a prática da Cardiologia Fetal. Além do diagnóstico da anomalia, diferentes particularidades anatômicas e funcionais podem ser identificadas intraútero, com implicações na condução pré-natal, no planejamento do parto e no manejo pós-natal. O diagnóstico pré-natal certamente implicou em um maior número de cardiopatias complexas nos hospitais de Cardiologia Pediátrica. Crianças com cardiopatias complexas, que anteriormente não sobreviviam ao período neonatal imediato e faleciam nas maternidades sem diagnóstico, hoje exigem um manejo cada vez mais cuidadoso e específico daqueles envolvidos com a Cardiologia Pediátrica, modificando a prática da Cardiologia neonatal.

Apesar da vasta literatura pertinente à Cardiologia Fetal, devido ao número restrito de casos, a bibliografia carece de estudos com grandes populações ou processos de comparação e randomização, sendo as

informações muito baseadas em estudos observacionais e de descrição de amostras pequenas ou de casos clínicos. No entanto, o conhecimento acumulado já é suficiente para o desenvolvimento de declarações científicas ou diretrizes.

Em abril de 2014, a *American Heart Association* (AHA) lançou a primeira diretriz de Cardiologia Fetal, englobando todos os aspectos envolvendo a prática nesta área, incluindo rastreamento, diagnóstico, terapêutica medicamentosa e intervencionista, aconselhamento, programação do parto e tratamento neonatal. Diante deste documento extremamente completo e de grande utilidade, aceitamos o desafio de reunir profissionais que se dedicam à Cardiologia Fetal das diferentes regiões do Brasil para estabelecermos, juntos, algumas diretrizes adaptadas à nossa realidade, levando em consideração também o conhecimento gerado em nosso país.

Acreditamos que as informações reunidas neste documento sejam de grande utilidade para os profissionais que enfrentam, em sua prática diária, o desafio de lidar com as possíveis anormalidades que acometem o coração fetal.

2. Rastreamento e Diagnóstico das Cardiopatias Fetais

2.1. Introdução

Um dos grandes objetivos do diagnóstico pré-natal é a detecção das CC graves, cujo prognóstico depende, na maior parte das vezes, do planejamento do parto em centro de referência especializado.¹⁻³ Embora a ecocardiografia fetal, tradicionalmente indicada para gestantes de alto risco, seja bastante acurada, a maioria dos recém-nascidos cardiopatas ainda nasce sem diagnóstico em todas as partes do mundo. Isto porque muitos casos de cardiopatias congênitas ocorrem em grupos de baixo risco e não são detectados pelo rastreamento no momento do ultrassonografia pré-natal.^{4,5}

O conceito de rastreamento pré-natal das CC foi sugerido pela primeira vez em 1985, quando era recomendada a incorporação da projeção de quatro câmaras na rotina ultrassonográfica obstétrica.⁶ Há mais de 25 anos, países como França, Inglaterra e Espanha recomendam que o coração fetal seja examinado no momento da ultrassonografia obstétrica de rotina. No entanto, após tantos anos de investimento em programas educacionais de treinamento, ainda é grande a variação regional nas taxas de detecção pré-natal das cardiopatias. O clássico estudo de Garne et al.,⁷ realizado em 20

centros europeus, mostrou taxa de detecção global de cardiopatias fetais bastante baixa (25%), sendo a França o país com melhor desempenho (48%), seguida pela Espanha (45%), Alemanha (40%) e Inglaterra (35%). Muitos estudos mostraram que a taxa de detecção pré-natal de cardiopatias melhora significativamente com a expansão dos planos de corte para análise cardíaca, mas permanece bem abaixo de 50% e segue defasada em relação à detecção pré-natal de outras formas de malformações congênitas.^{8,9}

Diante deste cenário, alguns advogam que a ecocardiografia fetal deva ser indicada para todas as gestantes, uma vez que, em mãos experientes, pode detectar próximo de 100% de todas as anomalias cardíacas na vida fetal, sendo considerada o padrão-ouro para diagnóstico cardíaco fetal.¹⁰⁻¹³

Embora seja quase intuitivo que a detecção pré-natal das cardiopatias melhore os resultados perinatais, não tem sido fácil provar cientificamente esta impressão, por conta da dificuldade de se compararem os grupos com diagnóstico pré e pós-natal, que apresentam características bastante peculiares e discrepantes. O grupo com diagnóstico pré-natal apresenta, muitas vezes, óbito fetal ou neonatal precoce antes da cirurgia, sendo o espectro das anormalidades cardíacas fetais muito mais grave, pela inabilidade do ultrassom obstétrico em rastrear cardiopatias mais simples, resultando em mortalidade global mais alta. Por outro lado, o grupo com diagnóstico pós-natal que sobreviveu ao período fetal e neonatal precoce, até chegar a um centro terciário para tratamento, já demonstra alguma vantagem constitucional para a sobrevivência.²

Estudo francês comparando evolução perinatal entre bebês com transposição das grandes artérias com e sem diagnóstico pré-natal provou, pela primeira vez, que o diagnóstico pré-natal diminuiu significativamente a mortalidade pré e pós-operatória.¹⁴ Outros estudos sugeriram melhores resultados para Síndrome de Hipoplasia do Coração Esquerdo (SHCE) e coarctação da aorta, quando diagnosticadas na vida fetal.^{15,16}

Esforços e recursos devem ser direcionados para a difusão de ensino e a propagação de treinamento necessárias para se alcançar um padrão melhor e mais uniforme de rastreamento pré-natal das CC pelo ultrassom obstétrico, uma vez que a realização da ecocardiografia fetal especializada em todas as gestantes é utópica e não adotada como política de saúde nos países desenvolvidos.^{11,13,17}

Na tabela 2.1 estão dispostos os principais fatores de risco para cardiopatia fetal, divididos em risco absoluto $\geq 2\%$ e $< 2\%$.

2.2. Rastreamento do Coração Fetal ao Ultrassom Morfológico

Considerando todos estes aspectos, propomos uma metodologia de avaliação do coração fetal de forma muito simples, que vem sendo aplicada em vários países do mundo. A grande vantagem desta avaliação sistematizada do coração é que ela elimina a obtenção de projeções e cortes complexos, evitando manobras mais difíceis, que tomam tempo e desanimam o examinador – que negligencia esta parte importante do exame morfológico.

Nesta técnica, o exame do coração fetal se inicia a partir de um corte transverso do bebe, que parte do abdome fetal sem a necessidade da rotação do transdutor, apenas basculando-o da região infradiafragmática até o mediastino superior passando por seis andares, como demonstrado na figura 2.1.

Portanto, para o adequado rastreamento das principais CC, recomenda-se que seis etapas sejam seguidas.

2.2.1. Etapa 1 – 1º Andar: Avaliação do Abdome para Determinar o *Situs* Cardiovisceral

Esta projeção é identificada por um corte transverso do abdome fetal, na região subdiafragmática, e permite determinar o *situs* abdominal. É necessário, inicialmente identificar os lados direito e esquerdo do feto; em seguida, deve-se confirmar que o estômago está no lado esquerdo fetal e o fígado, à direita. Além disto, deve-se observar que a aorta descendente encontra-se posterior e à esquerda, próxima ao corpo vertebral, e a veia cava inferior está anterior e à direita, dentro do parênquima hepático.

2.2.2. Etapa 2 – 2º Andar: Projeção de Quatro Câmaras

Esta projeção é obtida com um corte transversal do tórax fetal imediatamente acima do diafragma. Observa-se o coração ocupando um terço do tórax, e sua maior parte está situada no hemitórax esquerdo, com a ponta voltada para a esquerda. O septo interventricular deve fazer um ângulo de, aproximadamente, 45º com a linha média.

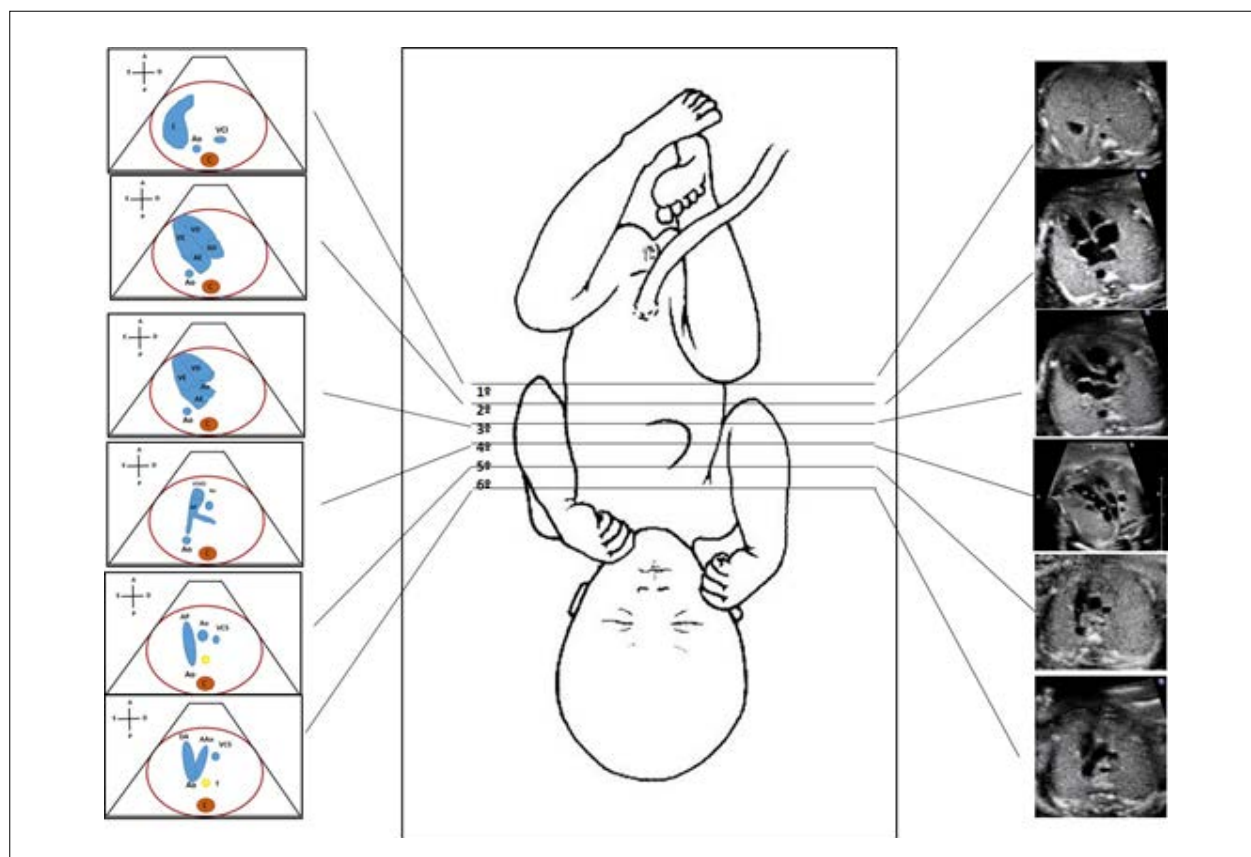


Figura 2.1 – Padronização do rastreamento do coração fetal fazendo-se uma varredura do coração fetal da região infradiafragmática em direção cranial. São 6 andares sendo o 1º da região abdominal para identificação do *situs* cardiovisceral; o 2º a projeção de 4 câmaras cardíacas; o 3º a via de saída do ventrículo esquerdo; o 4º a via de saída do ventrículo direito; o 5º a vista dos 3 vasos (3VV) e o 6º o plano dos 3 vasos e traqueia.

AAo: arco aórtico; T: traqueia; AD: átrio direito; AE: átrio esquerdo; Ao: Aorta; AO: aorta; AP: artéria pulmonar; Asc: ascendente; C: coluna vertebral; DA: ducto arterioso; E: estômago; VCI: veia cava inferior; VCS: veia cava superior; VD: ventrículo direito; VE: ventrículo esquerdo; VSVD: via de saída do ventrículo direito.

O primeiro passo para a análise cardíaca fetal é a identificação da coluna. Oposta à coluna, está a parede anterior do tórax ou esterno. Abaixo deste, está o ventrículo direito, que se caracteriza pela banda moderadora e pela valva tricúspide, implantada alguns milímetros mais próxima do ápice. Retornando à coluna, a aorta descendente é vista anteriormente como um círculo no mediastino e, à sua frente, está o átrio esquerdo (AE). A identificação do AE é feita pela proximidade com a coluna vertebral e a movimentação característica da válvula do forame oval. As outras estruturas intracardíacas então podem ser analisadas, como o átrio direito e o ventrículo esquerdo, que devem ter dimensões semelhantes às câmaras contralaterais. As valvas atrioventriculares devem ser analisadas em relação à dinâmica e ao tamanho dos anéis valvares.

Resumindo, devemos iniciar a análise da projeção de quatro câmaras pelos seguintes pontos de referência:

- Coluna.
- Aorta descendente em corte transverso.
- AE, identificado como o mais próximo da aorta descendente, com a válvula do forame oval movimentando-se em seu interior.
- Ventrículo à direita, com ponta “preenchida” por um músculo, que é a banda moderadora do ventrículo direito.
- Existem dois átrios de tamanhos aproximadamente iguais.
- Existem dois ventrículos de tamanhos, espessura e contratilidade aproximadamente iguais (o ventrículo direito pode parecer discretamente maior).
- Os septos atrial e ventricular encontram as valvas atrioventriculares no centro do coração, lembrando a imagem de uma cruz – a “*crux cordis*”.
- O septo interventricular deve ter aspecto íntegro e fazer um ângulo de aproximadamente 45º com a linha média.
- Duas valvas atrioventriculares com orifício de abertura iguais. A inserção do folheto septal da valva tricúspide é mais próxima do ápice cardíaco, resultando em uma diferença mínima no nível de implantação. Às vezes, esta diferença de implantação é bem difícil de ser observada, resultando em uma grande dificuldade de se excluir o diagnóstico de defeito do septo atrioventricular com valva única.
- O septo interatrial pode ser visto com o forame oval e sua válvula, basculando dentro do AE.
- A chegada das veias pulmonares no AE deve ser identificada pelo bidimensional e confirmada pelo Doppler colorido ou Power Doppler.

A falha na obtenção de uma projeção de quatro câmaras normal durante o ultrassom obstétrico é

indicação absoluta de realizar o ecocardiograma fetal pelo especialista em Cardiologia Fetal. Embora a projeção de quatro câmaras tenha grande valor no rastreamento da normalidade ao evidenciar o tamanho proporcional entre as câmaras cardíacas, por não passar pela aorta e artéria pulmonar, ela não define cardiopatias do tipo transposição das grandes artérias, tetralogia de Fallot (T4F), tronco arterioso comum, entre outras. Nas tabelas 2.2 e 2.3, encontram-se dispostas as cardiopatias comumente associadas com a projeção de quatro câmaras normal e anormal, respectivamente.

2.2.3. Etapa 3 – 3º Andar: Via de Saída do Ventrículo Esquerdo

As vias de saída com suas respectivas artérias são visualizadas a partir da projeção de quatro câmaras, basculando-se o transdutor em direção ao polo cefálico do feto. A primeira via de saída encontrada por esta manobra é a de saída do ventrículo esquerdo

Tabela 2.2 – Cardiopatias comumente associadas com posição de quatro câmaras normal

Tetralogia de Fallot
Transposição das grandes artérias
Tronco arterioso comum
Anomalias do arco aórtico
Estenose valvares aórtica e pulmonar leves
Comunicações interventriculares perimembranasas

Tabela 2.3 – Cardiopatias comumente associadas com posição de quatro câmaras anormal

Atresias das valvas mitral e aórtica
Atresias das valvas tricúspide e pulmonar
Anomalia de Ebstein/ displasia da valva tricúspide
Defeito do septo atrioventricular
Comunicações interventriculares grandes
Ventrículo único
Estenoses das valvas aórtica e pulmonar graves
Coartação da aorta
Drenagem anômala total de veias pulmonares
Cardiomiopatias
Tumores cardíacos

na projeção de cinco câmaras, que se posiciona à esquerda, com angulação de saída da aorta voltada para a direita, em direção ao ombro direito do feto. Este corte permite a visualização da continuidade do septo membranoso com a parede anterior da aorta, que é crucial para se afastar a possibilidade de cavalgamento da aorta, característicos da T4F, tronco arterioso comum entre outras anomalias complexas.

2.2.4. Etapa 4 – 4º Andar: Via de Saída do Ventrículo Direito

Após a demonstração da via de saída do ventrículo esquerdo, atingimos a segunda via de saída, que é a do ventrículo direito. A via de saída do ventrículo direito “abraça” a via de saída do ventrículo esquerdo e, ao dar origem à artéria pulmonar, tem angulação cruzada e dirige-se da direita para a esquerda. As grandes artérias são simétricas no início da gestação, sendo que, ao longo dos segundo e terceiro trimestres, a artéria pulmonar passa a ser discretamente maior que aorta.

2.2.5. Etapa 5 – 5º Andar: Projeção dos Três Vasos

Esta é uma forma especial de se analisar a artéria pulmonar emergindo do ventrículo direito e permite notar sua relação espacial com a aorta e a Veia Cava Superior (VCS). Continuando-se com imagens transversas do tórax fetal, esta projeção é ainda mais cefálica, sendo observada no plano do mediastino superior. Inicialmente, observamos os três vasos que, da direita para a esquerda, correspondem à VCS, à aorta e à artéria pulmonar. Além de observarmos a ordem dos vasos, deve-se avaliar também se eles se encontram de

forma alinhada, sendo a VCS mais posterior e a artéria pulmonar mais anterior, com a aorta no centro. Outro aspecto muito importante desta projeção é que os vasos apresentam dimensões crescentes, isto é, aorta um pouco maior que a VCS e artéria pulmonar um pouco mais calibrosa que a aorta.¹⁹ Neste plano se observam os brônquios direito e esquerdo.

2.2.6. Etapa 6 – 6º Andar: Projeção dos Três Vasos e Traqueia (3Vt)

Em plano imediatamente acima, isto é, basculando-se mais um pouco o transdutor em direção cefálica, obtém-se a vista dos dois grandes arcos se conectando com a aorta torácica descendente. À esquerda seria o canal arterial saindo da artéria pulmonar e à direita, a aorta, ambos se conectando com a aorta descendente, o que faz uma figura que lembra o formato da letra “V”. A traqueia aparece como uma estrutura anecoica circundada por uma linha hiperecoica que corresponde a cartilagem, estando situada à frente do corpo vertebral levemente mais à direita.

Nesta projeção, o arco aórtico se volta para a esquerda, sendo isto definido justamente pela relação deste com a traqueia. Se a traqueia se encontra à direita do arco aórtico, então ele está voltado para a esquerda e vice-versa. Ressalta-se que o uso do mapeamento de fluxo a cores deve ser utilizado em todas as etapas do rastreamento, mas tem particular importância nesta última projeção. Espera-se que ambos os arcos apresentem fluxo na mesma direção, e, por isto, tenham a mesma cor ao color, sempre direcionado do coração para a aorta torácica descendente (Figura 2.2).

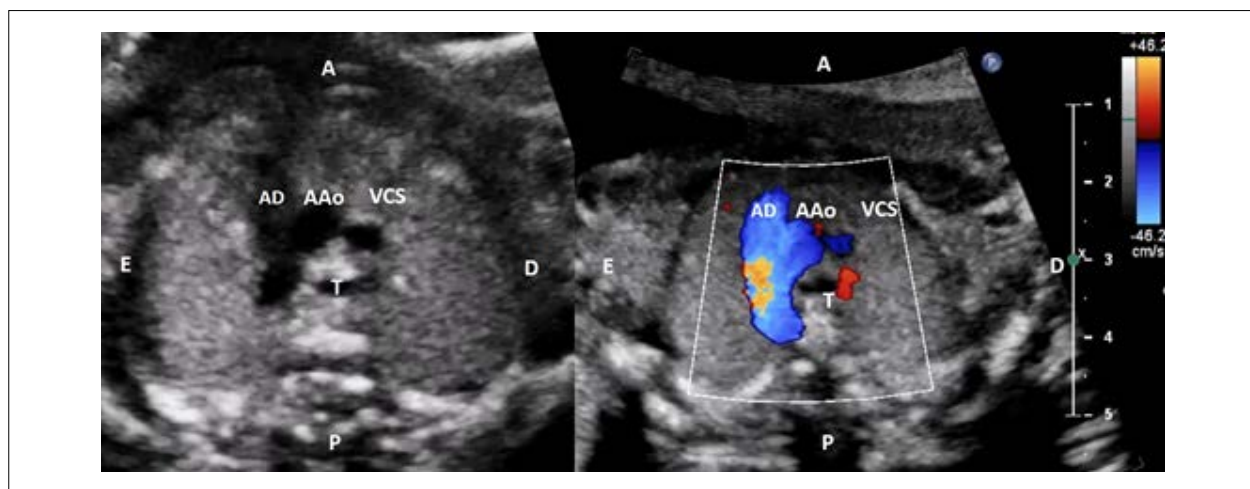


Figura 2.2 – A aorta e artéria pulmonar aparecem alongadas, direcionando-se para a aorta descendente. Ambas convergem para a aorta formando a impressão de uma letra “V”. A traqueia se encontra à direita do arco aórtico, demonstrando que este desce à esquerda. Ao mapeamento de fluxo em cores se observa que o fluxo dos dois grandes arcos tem a mesma direção, isto é, saindo do coração em direção à aorta torácica descendente.

AAo: arco aórtico; AD: arco ductal; T: traqueia; VCS: veia cava superior.

2.3. Rastreamento das Cardiopatias Congênitas pelo Ultrassom Morfológico de Primeiro Trimestre

Sendo a Cardiopatia Congênita (CC) o defeito congênito grave mais comum e menos diagnosticado pelo ultrassom obstétrico de rotina, o desafio dos últimos anos tem sido descobrir um método de rastreamento precoce de cardiopatia fetal, uma vez que a maioria dos fetos cardiopatas nasce de mães que não apresentam as indicações clássicas para a ecocardiografia fetal.

Estudos antigos mostraram uma sensibilidade de até 40% na detecção de cardiopatias congênitas em fetos com Translucência Nucal (TN) aumentada entre 11 e 14 semanas de gestação (acima do percentil 99). Enfocando fetos com TN aumentada e cariótipo normal, foi demonstrada incidência de cinco a sete vezes maior de cardiopatia neste grupo.²⁰⁻²²

A literatura mais recente mostra sensibilidade em torno de 13,5%, para detecção de anomalias cardíacas sendo que a medida da TN $\geq 3,5$ mm deve ser considerada uma indicação para a ecocardiografia fetal.²³⁻²⁵

A análise Dopplerfluxométrica do sistema cardiovascular fetal também é aplicada para rastrear cardiopatias fetais, que podem ou não estar associadas a cromossomopatias. Vários trabalhos advogam que o fluxo alterado do ducto venoso, isto é, o aparecimento da onda reversa durante a contração atrial (onda “a”) em fetos com TN $\geq 3,5$ mm aumenta em três vezes a probabilidade de CC, enquanto que um padrão de fluxo normal diminui pela metade o risco de cardiopatia.²¹ A presença de insuficiência tricúspide no primeiro trimestre gestacional está altamente associada às trissomias. Quando presente em fetos cromossomicamente normais, observa-se aumento em oito vezes do risco de cardiopatia. A etiologia da insuficiência tricúspide de primeiro trimestre é incerta, sabendo-se apenas que desaparece concomitantemente com a normalização da espessura da nuca.²⁴

2.4. Ecocardiografia Fetal

É muito importante que antes do início do ecocardiograma sejam obtidas informações a respeito da idade gestacional, da história obstétrica pregressa, de possíveis doenças maternas ou do uso de medicações de risco para cardiopatia fetal e a indicação do exame. Isso já orienta o cardiologista quanto ao risco para anomalias cardíacas.

O equipamento utilizado pode ser específico para ecocardiografia ou para ultrassonografia, desde que tenha um programa para coração fetal/ecocardiografia. Transdutores convexos (ultrassonografia) ou setoriais

(ecocardiografia) permitem a obtenção de boas imagens, lembrando que a maioria dos transdutores convexos não dispõe de Doppler contínuo, que pode ser útil em casos de estenoses ou refluxos valvares. Os transdutores volumétricos permitem melhorar a imagem bidimensional em gestantes obesas e exames realizados no primeiro trimestre gestacional, mas não são imprescindíveis para a prática diária, sendo considerados tecnologia sofisticada e com aplicação restrita devido à sua indisponibilidade na maioria dos centros.

A partir de 18 semanas, todas as estruturas cardíacas podem ser analisadas pelo ecocardiograma. Esta é a idade gestacional inicial na qual o ecocardiograma deve ser realizado. As melhores imagens, no entanto, são obtidas entre 24 e 28 semanas, quando o coração já apresenta dimensões maiores, o feto ainda se movimenta bem e os ossos não constituem barreira significativa ao ultrassom. Vale ressaltar que a avaliação precoce do coração pode ser realizada seja pela via transvaginal como pela transabdominal (após a 14ª semana); geralmente está indicada em gestantes com alto risco para cardiopatia fetal, particularmente quando a triagem do primeiro trimestre é indicativa de anomalia cardíaca.²⁴

É fundamental que o cardiologista fetal tenha conhecimento dos conceitos de ultrassonografia básica, particularmente no que se refere à situação e à posição fetal. Antes de iniciar a avaliação do coração, deve-se determinar a apresentação do feto, identificando seus lados direito e esquerdo. O principal marcador do lado esquerdo do feto é o estômago. Em situações de *situs inversus* ou ambíguos, ele pode estar mal posicionado, não podendo ser usado como marcador do lado esquerdo fetal.

A melhor imagem do coração é obtida a partir do abdome, escorregando-se o transdutor discretamente em direção ao tórax. Embora também seja possível a obtenção de imagens através do tórax ou dorso, visto que os pulmões fetais são preenchidos por líquido e não oferecem barreira à passagem do ultrassom, são imagens de qualidade inferior, principalmente no final da gestação, quando a ossificação das costelas e coluna representa importante barreira à passagem do ultrassom. Nesta situação, para melhorar a qualidade da imagem, muitas vezes é necessário solicitar que a gestante fique em decúbito lateral esquerdo ou direito.

Dificuldades podem ocorrer na presença de polidrâmnio e obesidade materna. O polidrâmnio é uma situação que pode dificultar ou até mesmo impossibilitar a realização da ecocardiografia, pois o feto se posiciona mais distante do transdutor e tende a se movimentar muito, dificultando a realização de

medidas e o posicionamento da amostra volume de Doppler para obtenção dos traçados habituais. Nesta situação, o feto pode ser trazido mais próximo do transdutor, colocando-se a gestante em posição de quatro apoios em seus joelhos e cotovelos. A obesidade materna também dificulta a qualidade técnica da ecocardiografia e, muitas vezes, a obtenção da imagem cardíaca é possível apenas pelo uso de uma compressão mais vigorosa do transdutor, ou pela utilização de transdutores setoriais de baixa frequência, como os usados para a ecocardiografia de adultos.

Uma vez que o coração fetal foi localizado, são necessários apenas pequenos movimentos do transdutor, para que todas as estruturas cardíacas sejam analisadas, pois o coração fetal se encontra relativamente distante do transdutor e pequenos movimentos significam grandes mudanças de ângulo. Considera-se uma ecocardiografia fetal completa quando o coração pôde ser examinado da direita para a esquerda e de uma extremidade à outra, em planos similares ao da ecocardiografia convencional pós-natal.

Diferentemente do que se preconiza para o rastreamento obstétrico de malformações cardíacas, a ecocardiografia fetal deve constar de todas as projeções possíveis – e não apenas dos planos transversais como

dos longitudinais do feto, permitindo diferentes visões das mesmas estruturas, para que todos os detalhes anatômicos possam ser examinados.¹⁸ Neste sentido devem ser incluídas, no exame, as projeções de eixo longo dos arcos aórtico e ductal (Figuras 2.3 e 2.4), eixo das veias cavas (Figura 2.5) e eixo curto dos ventrículos e dos vasos da base (Figuras 2.6 e 2.7).

2.5. Ecocardiografia Fetal e Técnicas de Imagem a Serem usadas

Profissionais experientes na área de imagem, como ultrassonografistas, radiologistas ou ecocardiografistas podem avaliar o coração fetal com alto grau de precisão diagnóstica. A determinação de quem deve ou pode realizar um ecocardiograma fetal transcende as normas éticas do bom convívio profissional, sendo praticamente impossível impedir um médico não cardiologista de estudar e tornar-se competente na realização da ecocardiografia fetal, apenas por não ser cardiologista. Por isso, as sociedades médicas internacionais de ecocardiografia e ultrassonografia fizeram um consenso sobre o que seria a ecocardiografia fetal e qual o tipo de análise deve englobar, diferenciando-a de um rastreamento estendido.



Figura 2.3 – Corte longitudinal estreito do feto mostrando um eixo longo do arco aórtico. O formato do arco aórtico é semelhante ao de uma bengala.



Figura 2.4 – Plano longitudinal direcionado levemente mais anterior e para o lado esquerdo do feto, mostrando o eixo longo do arco ductal. O arco ductal tem uma angulação diferente do aórtico e se assemelha a um taco de golf.
 AP: artéria pulmonar; APE: átrio esquerdo.

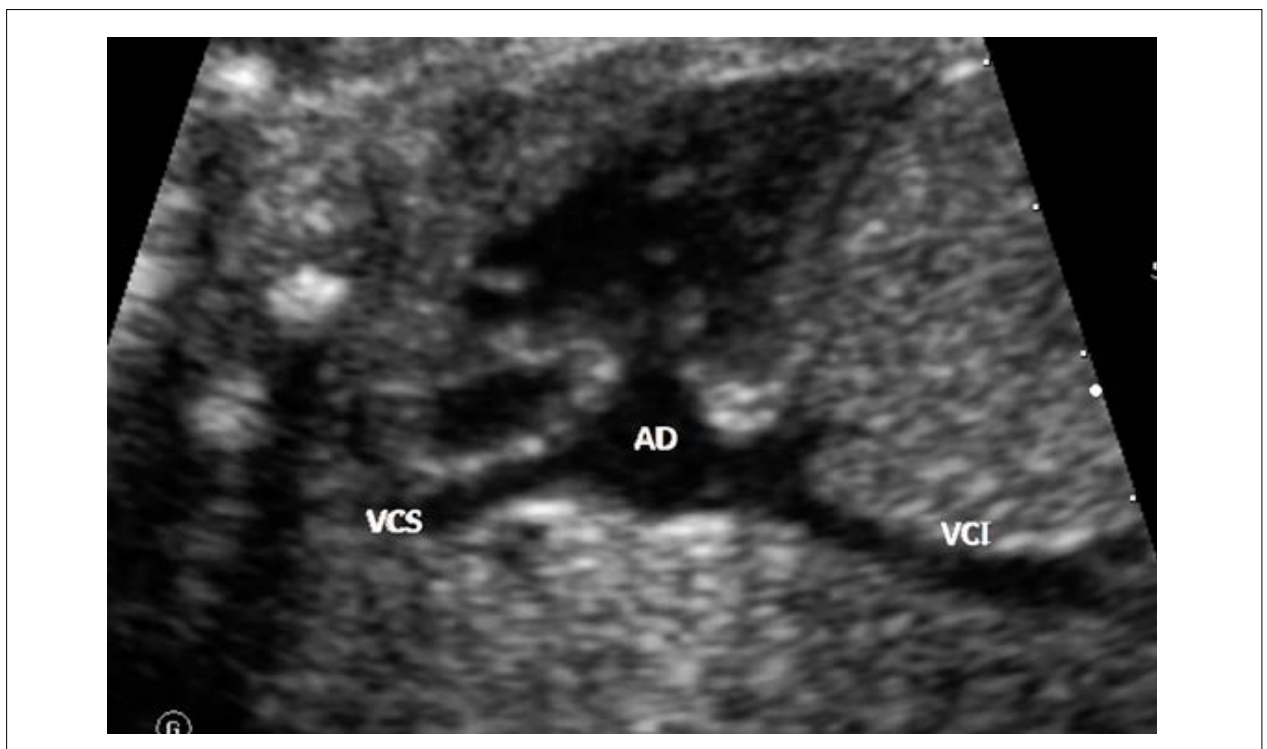


Figura 2.5 – Plano longitudinal fetal com inclinação mais posterior mostrando o eixo das cavas.
 AD: átrio direito; VCI: veia cava inferior; VCS: veia cava superior.

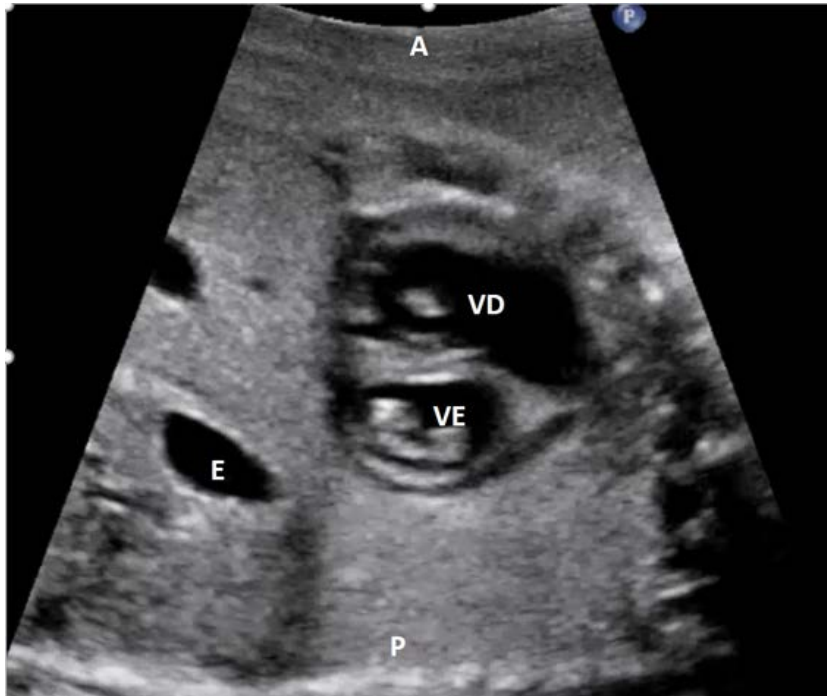


Figura 2.6 – Projeção de eixo curto ou transversal dos ventrículos. Este plano permite analisar o número e a posição dos músculos papilares dos ventrículos direito e esquerdo. Tem grande utilidade também para detecção de formas mais sutis de defeito do septo atrioventricular quando se apresenta com dois orifícios valvares. A: anterior; E: estômago; P: posterior; VD: ventrículo direito; VE: ventrículo esquerdo.

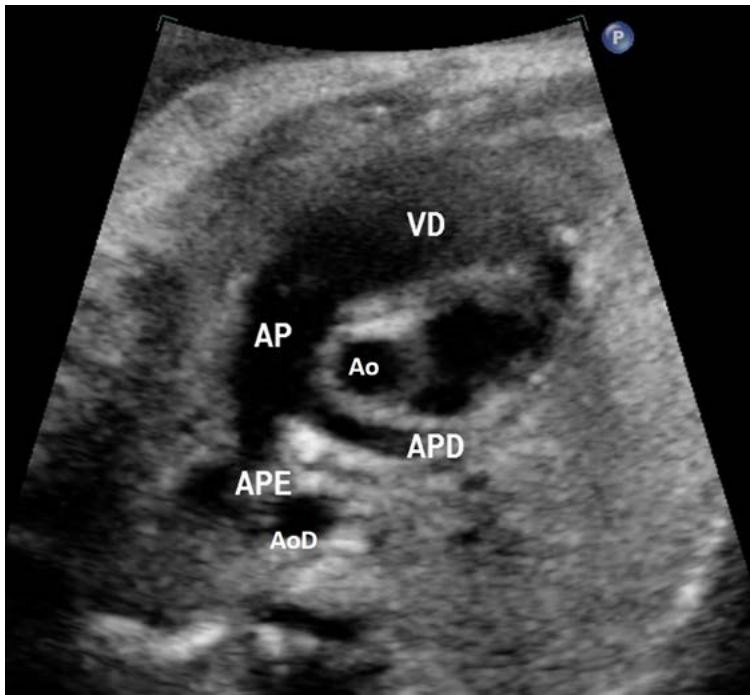


Figura 2.7 – Projeção eixo curto dos vasos da base. Este plano mostra bem a relação das grandes artérias, estando a aorta no centro do coração e a via de saída do ventrículo direito (VD) circundando a aorta. Esta é uma excelente projeção para identificação de CIVs perimembranosas e de obstruções pulmonares devido ao desvio anterior do septo infundibular observado na tetralogia de Fallot. Ao: artéria pulmonar; AoD: aorta descendente; AP: artéria pulmonar; APD: artéria pulmonar direita; APE: artéria pulmonar esquerda.

Baseados na diretriz da AHA publicada em 2014, quanto ao ecocardiograma fetal, dividimos em elementos obrigatórios (Classe de Recomendação I), aqueles cuja inclusão no exame é opcional, sendo razoável sua inclusão (Classe de Recomendação IIa) ou que talvez seja razoável podendo ser incluídos (Classe de Recomendação IIb) (Tabela 2.4).¹⁷

3. Estratificação dos Serviços que Trabalham com Cardiologia Fetal e seus Potenciais Terapêuticos

As cardiopatias congênitas são as malformações mais frequentemente relacionadas com a morbimortalidade na infância, principalmente no período neonatal.²⁶ Sua incidência tem sido estimada em 6 a 12 por 1.000 nascidos vivos. Na vida fetal, estima-se que esta incidência seja até cinco vezes mais elevada, sendo esta diferença justificada pelos óbitos fetais.²⁷⁻²⁹ Aproximadamente 50% dos casos apresentam repercussão hemodinâmica precoce, com necessidade de tratamento intervencionista ou correção cirúrgica no primeiro ano de vida.¹⁷ A associação com malformações extracardíacas pode ser observada em até 50% dos acometidos, aumentando ainda mais as morbimortalidades pré e pós-operatória.³⁰ Vale ressaltar que o tratamento de cardiopatias congênitas é considerado o maior custo hospitalar por doenças congênitas em países de primeiro mundo.³¹

A realização da ultrassonografia precoce do primeiro trimestre e a maior utilização da ecocardiografia fetal nos últimos anos têm contribuído para um aumento do diagnóstico intraútero de cardiopatias congênitas, com conseqüente melhor evolução perinatal delas. No entanto, a ecocardiografia fetal ainda não se encontra universalmente disponível em nosso país, havendo maior concentração de profissionais com formação em Cardiologia Fetal nas Regiões Sul e Sudeste, e um número mais restrito nas Regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste, sendo que, nos Estados destas últimas regiões, a disponibilidade desta ferramenta fica principalmente restrita às capitais e pouco disponível no Sistema Único de Saúde (SUS).³²⁻³⁴

Temos observado uma tendência de declínio da taxa de mortalidade infantil no Brasil nos últimos anos, com redução de 77% em 22 anos, caindo de 62 mortes por 1.000 nascidos vivos, em 1990, para 14 por 1.000, em 2012.³⁵ As mortes no primeiro ano de vida representam 90% da mortalidade no grupo etário de zero a 4 anos, com 68% ocorrendo no período de zero a 28 dias. As anomalias cardíacas congênitas são identificadas como responsáveis por grande parte destes índices, particularmente no período neonatal.³⁵

Estima-se que, no Brasil, ocorram aproximadamente 25.700 novos casos de cardiopatias congênitas por ano, distribuídos da seguinte forma pelas diferentes regiões: Norte 2.758; Nordeste 7.570; Sudeste 10.112; Sul 3.329 e Centro-Oeste 1.987.³⁶ Em 2010, foram notificados ao Sistema de Informação sobre Nascidos Vivos (SINASC), do Ministério da Saúde, 1.377 casos de nascidos com CC, o que representa apenas 5,3% do estimado.³⁶ Atualmente, existem cerca de 40 serviços credenciados junto ao Ministério da Saúde que realizam cirurgia cardíaca pediátrica, sendo a distribuição bastante heterogênea, com maior concentração dos serviços nas Regiões Sul e Sudeste (62%). De acordo com os dados do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS) de 2002, o déficit de cirurgia cardíaca em CC nas Regiões Norte e Nordeste é de 93,5% e 77,4%, respectivamente.^{32,33} Como a implantação da Cardiologia Fetal está diretamente relacionada aos serviços de cirurgia cardíaca pediátrica, a situação atual no país, no que tange ao diagnóstico fetal, ainda é bastante heterogênea.³⁴

Os serviços que trabalham com Cardiologia Fetal podem ser estratificados em três níveis:

- **Nível 1:** serviços que fazem o diagnóstico de anomalias cardíacas estruturais e funcionais fetais, acompanham o feto cardiopata e orientam quanto ao nascimento.
- **Nível 2:** serviços que, além do diagnóstico das anomalias cardíacas estruturais e funcionais fetais, têm equipe multidisciplinar composta por obstetra, cardiologista pediátrico, cardiologista intervencionista e cirurgião cardíaco pediátrico, e conduzem a terapêutica ao nascimento.
- **Nível 3:** serviços que, além do diagnóstico e do seguimento do feto cardiopata, têm equipe multidisciplinar composta por obstetra, cardiologista pediátrico, cardiologista intervencionista e cirurgião cardíaco pediátrico, permitindo que sejam realizadas intervenções invasivas intraútero.

Atualmente, a maioria dos centros de Cardiologia Pediátrica no Brasil que contam com Cardiologia Fetal encontram-se nos níveis 1 e 2. As intervenções intraútero são restritas a um número muito pequeno de fetos que apresentam patologias e particularidades anatômicas bastante específicas para que se beneficiem da terapêutica fetal. Por isto, não se justifica mais que um ou dois serviços com estas características no nosso país.

É fato que será necessária a criação de novos serviços de Cardiologia Pediátrica e fetal, assim como a ampliação do número de cirurgias cardíacas e de intervenções percutâneas realizadas para o tratamento de tantos cardiopatas congênitos. Porém, por diversas

Tabela 2.4 – Ecocardiograma fetal obrigatório, opcional ou com realização recomendada

Elementos essenciais e obrigatórios (Classe I)	
Anatomia cardiovascular ao bidimensional	Situs cardiovisceral
	Posição cardíaca
	Derrame pericárdico
	Conexões venosas sistêmica e pulmonar
	Morfologia atrial
	Morfologia do septo atrial
	Conexão atrioventricular
	Morfologia dos ventrículos, dimensão e análise comparativa das dimensões
	Conexão ventriculoarterial
	Morfologia das valvas atrioventriculares, dimensão e análise comparativa das dimensões
	Morfologia das valvas semilunares, dimensão e análise comparativa das dimensões
	Morfologia do septo interventricular
	Anatomia das grandes artérias, dimensão e análise comparativa das dimensões
	Projeção de 3 vasos e 3VT
Mapeamento de fluxo a cores	Morfologia do arco aórtico
	Morfologia do arco ductal
	Artérias pulmonares proximais
	Veias cavas superior e inferior
	Forame oval
	Valvas atrioventriculares e vias de entrada dos ventrículos
	Septo interventricular
	Valvas semilunares e vias de saída dos ventrículos
	Ducto venoso
	Veias pulmonares
Doppler pulsátil	Grandes artérias
	Artérias pulmonares direita e esquerda
	Arcos aórtico e ductal
	Valvas atrioventriculares e vias de entrada dos ventrículos
	Válvulas semilunares e vias de saída dos ventrículos
	Ducto venoso
	Veia umbilical
	Artéria umbilical
	Veias pulmonares
	Grandes artérias
Arco ductal	
Medida da frequência cardíaca e avaliação do ritmo cardíaco	

Elementos opcionais (classe IIa e IIb)	
Biometria cardíaca geral	Índice cardiotorácico
	Dimensões atriais
	Dimensões ventriculares
	Diâmetros das valvas atrioventriculares
	Diâmetros das valvas semilunares
	Diâmetro da aorta ascendente e tronco da artéria pulmonar
	Diâmetro do arco aórtico e ductal
	Diâmetro das artérias pulmonares
Mapeamento de fluxo a cores	Biometria fetal
	Artérias e veias umbilicais
Doppler pulsátil	Veia cava superior e inferior
	Ramos pulmonares
	Artéria cerebral média
Outras modalidades de Doppler	Doppler contínuo
	Doppler tecidual
Índices de função cardíaca adicionais	Fração de encurtamento ventricular
	Índice de desempenho miocárdico
	Cálculo do débito cardíaco

questões de âmbito político e econômico, sabemos que estas mudanças só ocorrerão a médio e longo prazo.

Visando maximizar o encaminhamento de fetos cardiopatas para os centros de referência já existentes e tendo em vista que a suspeita de CC estrutural pode ser feita por obstetras durante o ultrassom morfológico, parece interessante que os profissionais envolvidos na assistência de gestantes participem como figuras importantes na dinâmica da Cardiologia Fetal, no papel de rastreador e encaminhador para o ecocardiografista fetal.^{37,38} Caso a cardiopatia tenha sido rastreada em cidade que não disponha de serviço especializado, a gestante cujo feto apresente cardiopatia de repercussão neonatal deve ser “regulada” pelas centrais de regulação do SUS (estadual ou federal). Com isso, é possível solicitar o Tratamento Fora de Domicílio (TFD), para o centro especializado mais próximo, sendo este processo regulado via Central Nacional de Regulação de Alta Complexidade (CNRAC), determinado pela portaria 1.020 do Ministério da Saúde, publicada em maio de 2013, que instituiu as diretrizes para a organização da Atenção à Saúde na Gestação de Alto Risco. Cabe salientar que a Gestação de Alto Risco é “aquela na qual a vida ou a saúde da mãe, do feto ou do recém-

nascido têm maiores chances de serem atingidas que as da média da população considerada”.³⁹

O cardiologista fetal deverá, então, definir se a cardiopatia diagnosticada intraútero necessita e preenche critérios que justifiquem o manejo por intervenção intrauterina, ou se a terapêutica deve ser instituída no período pós-natal imediato, definindo também se o caso necessita ser encaminhado para centros de referência nível 2 ou 3 disponíveis no nosso país. Ressalta-se ainda que nem todos os centros considerados nível 2 conseguem resolver todos os tipos de anomalias neonatais. Por isso, o profissional que referencia a gestante para a central de regulação deve especificar muito claramente que tipo de anomalia está encaminhando e de qual o tipo de atendimento especializado o caso necessitará. Sabe-se que a SHCE e suas variantes, por exemplo, têm altíssima incidência fetal e apenas poucos centros no nosso país dispõem de resultados operatórios satisfatórios para tal anomalia.

Com o intuito de facilitar a visualização do fluxo das gestantes quanto as suas necessidades de atendimento cardiológico especializado, desenvolvemos um fluxograma, que se encontra na figura 3.1.

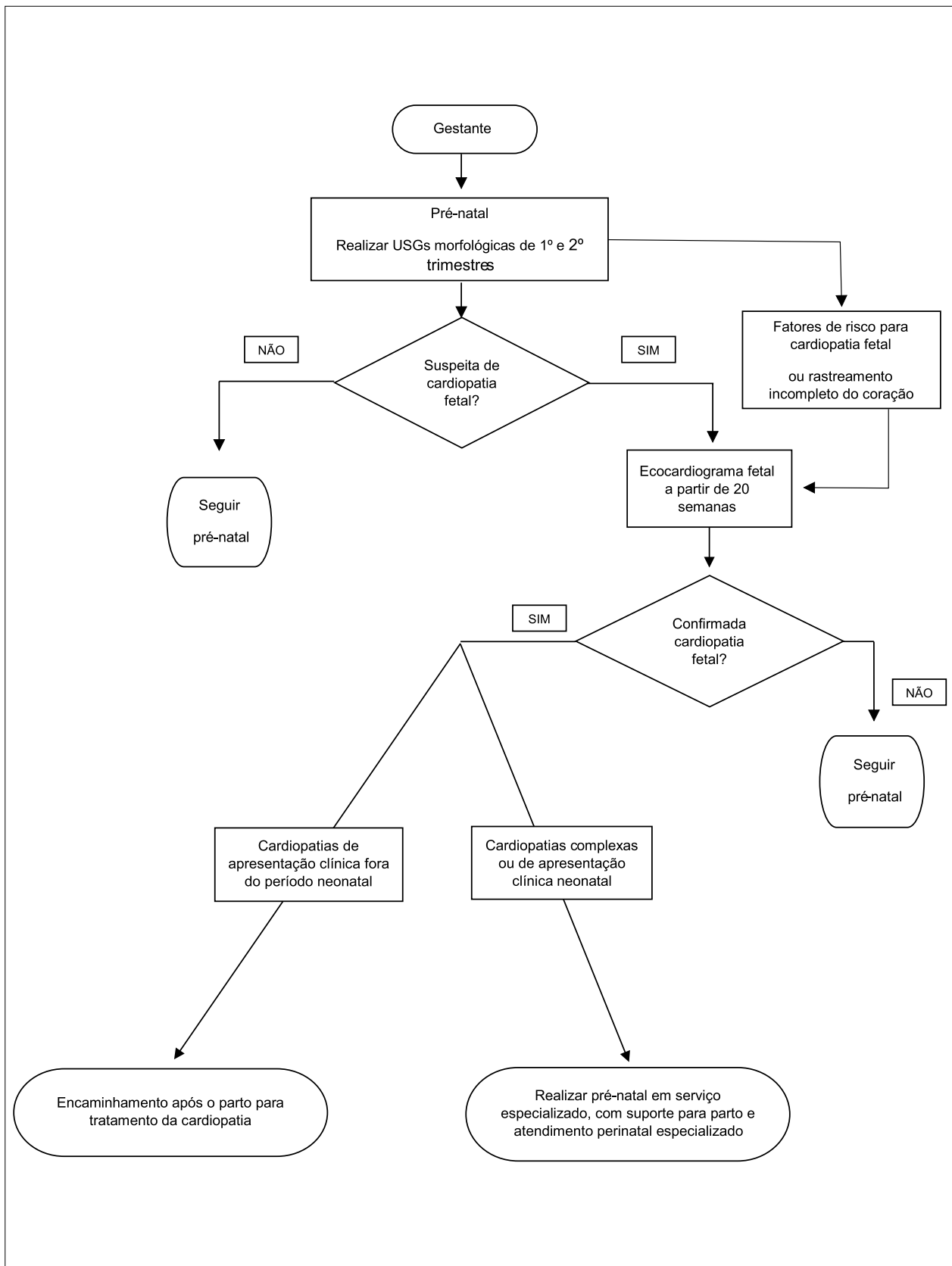


Figura 3.1 – Fluxo de atendimento na Cardiologia Fetal.
US: ultrassonografia.

4. Classificação e Hierarquização da Gravidade das Cardiopatias Fetais

Com o surgimento da medicina fetal como especialidade e os recentes avanços observados na aquisição da imagem ultrassonográfica, a detecção de fetos com malformações congênitas tem sido cada vez mais frequente, possibilitando o tratamento mais precoce e reduzindo, de forma significativa, a mortalidade fetal e neonatal.⁴⁰ No contexto da Cardiologia Fetal, o diagnóstico antenatal permite o acompanhamento das patologias, com potencial de descompensação hemodinâmica intraútero, além de auxiliar na programação dos casos cujas cardiopatias apresentarão repercussão hemodinâmica no período neonatal imediato. Levando em consideração o comportamento das alterações cardíacas na fase fetal, é particularmente importante saber quais alterações cardíacas podem evoluir com repercussão hemodinâmica ainda no período intraútero e quais irão necessitar de alguma conduta antes do nascimento, quer seja por administração de medicação, por intervenção intrauterina ou até antecipação do nascimento.⁴¹

Podemos classificar as alterações cardíacas no feto em estruturais e funcionais. A maioria das cardiopatias estruturais não apresenta comprometimento hemodinâmico na fase intrauterina devido à fisiologia da circulação fetal. A repercussão clínica ocorrerá após o nascimento com o fechamento fisiológico dos *shunts* intracardíacos. Corações anatomicamente normais também podem apresentar comprometimento de sua função, seja por acometimento miocárdico, alterações do débito ou ritmo cardíacos ou modificações do fluxo nos *shunts* intracardíacos. Estas condições tendem a apresentar repercussão hemodinâmica no feto e podem necessitar de tratamento antes do nascimento.

É importante ressaltar a importância do acompanhamento multidisciplinar diante do feto cardiopata, considerando a possibilidade de associação com síndromes genéticas ou malformações extracardíacas graves, o que eleva significativamente a mortalidade pós-natal.

Desta forma, classificamos as cardiopatias fetais em três grupos, conforme seu potencial de evolução, repercussão hemodinâmica intraútero e origem estrutural ou funcional (Tabela 4.1).

4.1. Grupo I – Cardiopatias sem Repercussão Hemodinâmica Fetal

4.1.1. Estruturais

Deste grupo fazem parte os defeitos cardíacos simples ou complexos que habitualmente não apresentam progressão ou descompensação hemodinâmicas na

Tabela 4.1 – Classificação das anomalias fetais quanto ao comportamento intraútero

Grupo	Apresentação fetal
I	Cardiopatias sem repercussão hemodinâmica no feto A. Estruturais B. Funcionais
II	Cardiopatias com repercussão hemodinâmica no feto A. Estruturais B. Funcionais
III	Cardiopatias fetais com prognóstico pós-natal reservado

fase fetal, não necessitam de tratamento no período gestacional e não alteram a conduta obstétrica. Os principais exemplos de cardiopatias deste grupo são as cardiopatias de shunt esquerdo-direito (Comunicação Interatrial, Comunicação Interventricular, Defeito do Septo Atrioventricular e janela aortopulmonar); cardiopatias com obstrução leve das vias de saída direita ou esquerda, como Estenose Pulmonar Valvar, Estenose Aórtica e Coartação de Aorta discreta; e cardiopatias congênitas complexas como T4F com obstrução leve ao fluxo pulmonar, Transposição Corrigida das Grandes Artérias, Dupla Via de Saída do Ventrículo Direito, corações univentriculares sem obstruções ou com obstruções leves aos fluxos sistêmico e pulmonar.

4.1.2. Não Estruturais

Neste grupo, são incluídas as alterações do ritmo cardíaco tipo extrasístoles supraventriculares isoladas e refluxo da valva tricúspide discreto isolado.

4.2. Grupo II – Cardiopatias com Repercussão Hemodinâmica no Feto

4.2.1. Estruturais

Deste grupo, fazem parte os defeitos cardíacos que podem comprometer o desenvolvimento das estruturas cardíacas ao longo da gestação, como as obstruções críticas ou total dos fluxos de saída dos ventrículos,^{42,43} os defeitos com potencial de desencadear insuficiência cardíaca devido a presença de insuficiências valvares graves,⁴⁴ e as anomalias que necessariamente precisam do forame oval patente para desvio de fluxo de uma câmara à outra (atresia ou obstrução grave no plano das valvas atrioventriculares), sendo os principais exemplos a SHCE e a Atresia Tricúspide (AT).⁴⁵ Este grupo merece especial atenção, pois, eventualmente, pode apresentar evolução mais favorável, caso sofra uma intervenção invasiva ainda na fase fetal (vide Capítulo de Intervenções Fetais).⁴⁴

4.2.2. Funcionais

As disfunções primárias miocárdicas no feto têm etiologias variadas. Podem ser causadas por miocardites (geralmente virais), alterações estruturais das fibras miocárdicas (miocárdio não compactado, doenças de depósito como mucopolissacarídeos ou glicogenoses), serem secundária ao diabetes melito materno e a algumas condições genéticas.^{46,47} As arritmias cardíacas graves (taquiarritmias sustentadas e bloqueio atrioventricular total – BAVT) levam a dilatação das câmaras cardíacas, refluxos das valvas atrioventriculares e disfunção miocárdica.⁴⁸ As taquiarritmias são consideradas condições emergenciais em Cardiologia Fetal devido ao risco de hidropisia e óbito fetal, sendo a maior parte delas passível de tratamento medicamentoso.⁴⁹

Os tumores cardíacos são raros. Dentre eles, o rabiomioma é o mais prevalente na vida fetal. Podem ser únicos ou múltiplos, e aumentarem suas dimensões durante a vida fetal.⁵⁰ Ecocardiogramas seriados estão indicados pelo risco de desencadear arritmias, obstruções das vias de entrada e saída ventriculares ou compressão de estruturas cardíacas. Alterações funcionais dos *shunts* intracardíacos causam desequilíbrio na redistribuição do fluxo sanguíneo fetal. A constrição do canal arterial é a mais frequente e será discutida detalhadamente em capítulo adiante.⁵¹ A restrição do fluxo, através do forame oval, e a agenesia do ducto venoso são condições raras. Ambas evoluem com dilatação das câmaras direitas, podendo levar à insuficiência cardíaca fetal.^{52,53} Fístulas de alto débito podem levar à dilatação e à disfunção das câmaras cardíacas e hidropisia fetal. As mais frequentes são aneurisma da veia de Galeno, hemangio-hepatoblastoma, malformação arteriovenosa pulmonar, tumores vascularizados como o teratoma sacrococcígeo ou cervical e o feto receptor na síndrome de transfusão feto-fetal.^{54,55} Anemias graves decorrentes de infecções virais ou incompatibilidades sanguíneas podem levar à insuficiência cardíaca. A hemodinâmica fetal também pode ser comprometida por compressões extrínsecas ao coração fetal, como hérnia diafragmática, malformação adenomatosa cística pulmonar e tumores pericárdicos. A monitorização ecocardiográfica nesse grupo de alterações funcionais deve ser seriada, habitualmente quinzenal, podendo este intervalo ser mais curto se houver agravamento da descompensação hemodinâmica. O prognóstico das cardiopatias fetais com risco de insuficiência cardíaca pode ser avaliado utilizando-se o escore cardiovascular publicado por Huhta.⁵⁶

4.3. Grupo III – Cardiopatias em Fetos com Prognóstico Pós-Natal Reservado

Este grupo corresponde a cardiopatias muito graves em que qualquer tentativa de tratamento termina em quase 100% de óbito. Estão incluídos: as formas graves de isomerismo atrial esquerdo que cursam com BAVT associado a obstruções das vias de saída e hipertrofia miocárdica, as malformações obstrutivas críticas associadas a miocárdio não compactado, os piores espectros da anomalia de Ebstein ou displasia da valva tricúspide associados a hipoplasia pulmonar, aneurismas do ventrículo esquerdo com insuficiência cardíaca congestiva fetal e cardiopatias associadas a síndromes cromossômicas com prognóstico reservado (trisomias do 13 e 18). Neste grupo, o acompanhamento multidisciplinar, incluindo suporte psicológico ao casal, deve ser priorizado, mas o nascimento pode ser em hospital com suporte básico (Tabela 4.2).

5. Condutas nas Principais Cardiopatias Fetais

Um dos grandes desafios para o médico rastreador e cardiologista pediátrico é saber exatamente o que fazer diante de uma gestante cujo feto apresenta CC. A fisiologia fetal tem características próprias e permite uma evolução intraútero benigna para a maioria das anomalias cardíacas. Entretanto, ao nascimento, o comportamento destas cardiopatias pode ser rapidamente devastador, necessitando, por vezes, da atuação imediata após o clampeamento do cordão umbilical. Por outro lado, pequenas anormalidades cardíacas fetais podem ser supervalorizadas e levar a verdadeiros transtornos na condução final da gestação e do parto, pela dificuldade de se saber o que cada anomalia pode realmente impactar na saúde do bebê após o nascimento. Embora o diagnóstico pré-natal venha sendo possível há mais de 40 anos, o entendimento do comportamento destas anomalias nos períodos pré e pós-natal vem tornando-se mais claro nos últimos anos, graças à melhoria da acurácia diagnóstica e à introdução de terapias fetais, levando ao progressivo conhecimento de sua história natural. Por estes motivos, nos propusemos a separar as cardiopatias fetais de acordo com as suas evoluções intraútero e após o nascimento, para que sirva como guia quanto à necessidade de encaminhamento para parto em local especializado ou atendimento no próprio local do diagnóstico (Tabela 5.1 a 5.8). Dividimos as CC em subgrupos com e sem repercussão hemodinâmica fetal, com e sem progressão intraútero e a possível evolução pós-natal.

Tabela 4.2 – Distribuição das cardiopatias fetais, de acordo com a classificação.

Grupo	Anomalias cardíacas
IA	Cardiopatias congênitas de <i>shunt</i> : CIA, CIV, DSAV e janela Ao-P Cardiopatias congênitas obstrutivas leves: EP, EAo e CoAo Cardiopatias congênitas complexas sem obstruções aos fluxos sistêmico ou pulmonar: T4F, TGA complexa, DVSVD, corações univentriculares e TCGA
IB	Extrassístoles isoladas; IT leve isolada
IIA	Cardiopatias com obstrução crítica aos fluxos sistêmico ou pulmonar: APSI, EPVC, EAoC e SHCE Cardiopatias dependentes de shunt no plano atrial: SHCE e variantes, TGA e AT Cardiopatias com insuficiências valvares graves: anomalia de Ebstein e displasia da valva tricúspide, agenesia da valva pulmonar, IM grave primária ou secundária, IT secundária e insuficiência da valva troncual
IIB	Miocardiopatias e miocardites, arritmias, tumores obstrutivos, compressões extrínsecas (HDC e MACP), constrição ductal, forame oval restritivo, agenesia de ducto venoso, MAVs, STFF e gestação gemelar com 1 feto acárdico
III	Cromossomopatias incompatíveis com a vida, malformações múltiplas, associações de defeitos cardíacos que são incompatíveis com correção, anomalia de Ebstein/displasia tricúspide de formas muito graves com hipoplasia pulmonar, aneurismas ou divertículos de VE associados à hidropisia fetal

APSI: atresia pulmonar com septo interventricular íntegro; AT: atresia tricúspide; CIA: comunicação interatrial; CIV: comunicação interventricular; CoAo: coarctação de aorta; DSAV: defeito do septo atrioventricular; DVSVD: dupla via de saída do ventrículo direito; EAo: estenose aórtica; EAoC: estenose aórtica valvar crítica; EP: Estenose pulmonar; EPVC: estenose pulmonar valvar crítica; HDC: hênia diafragmática congênita; IM: insuficiência mitral; IT: insuficiência tricúspide; Janela Ao-P: janela aortopulmonar; MACP: malformação adenomatosa cística pulmonar; MAVs: malformações arteriovenosas; SHCE: síndrome de hipoplasia do coração esquerdo; STFF: síndrome de transfusão feto-fetal; T4F: tetralogia de Fallot; TCGA: transposição corrigida das grandes artérias; TGA: transposição das grandes artérias; VE: ventrículo esquerdo.

Tabela 5.1 – Grupo IA. Cardiopatias fetais estruturais sem repercussão hemodinâmica intraútero e sem necessidade de atendimento neonatal imediato. Classe de Recomendação/Nível de Evidência: IB.^{17,41,57-59}

Cardiopatias	Evolução intraútero	Seguimento intraútero	Parto	Avaliação pós-natal
CIV DSAV CIA Janela Ao-P	Estável	Aconselha-se repetir o exame algumas semanas antes do nascimento	Via de parto de acordo com a indicação obstétrica Centro nível 1	Avaliação cardiológica na maternidade ou em consultório, após a alta hospitalar

Ao-P: aortopulmonar; CIA: comunicação interatrial; CIV: comunicação interventricular; DSAV: defeito do septo atrioventricular.

Tabela 5.2 – Grupo IA. Cardiopatias fetais estruturais sem repercussão hemodinâmica intraútero, mas que podem progredir na vida fetal, podendo ou não necessitar de atendimento neonatal imediato. Classe de Recomendação/Nível de Evidência: IB.^{17,41,57-59}

Cardiopatias	Evolução intraútero	Seguimento intraútero	Parto	Avaliação pós-natal
T4F DVSVD TGA complexa TCGA AT	Podem progredir para restrição significativa aos fluxos sistêmico ou pulmonar	Após o diagnóstico repetir o exame a cada 4 a 6 semanas, sendo muito recomendado um novo exame poucas semanas antes do nascimento	Via de parto de acordo com a indicação obstétrica Centro nível 1 ou em centros nível 2 ou 3, caso se observe evolução para piora da condição hemodinâmica intraútero ou que precipite descompensação neonatal imediata (obstruções significativas aos fluxos sistêmico e pulmonar)	Em todos os casos, há necessidade de avaliação cardiológica associada a ecocardiograma, antes da alta hospitalar

AT: atresia tricúspide; DVSVD: dupla via de saída do ventrículo direito; T4F: tetralogia de Fallot; TCGA: transposição corrigida das grandes artérias; TGA: transposição das grandes artérias.

Tabela 5.3 – Grupo IB. Cardiopatias fetais funcionais sem repercussão hemodinâmica intraútero e sem necessidade de atendimento neonatal imediato. Classe de Recomendação/Nível de Evidência: IB.^{17,41,57-59}

Cardiopatía	Evolução intraútero	Seguimento intraútero	Parto	Avaliação pós-natal
Extrassístoles IT leve	Estável	Aconselha-se repetir o exame algumas semanas antes do nascimento	Via de parto de acordo com a indicação obstétrica Centro nível 1	Avaliação cardiológica na maternidade ou em consultório após a alta hospitalar

IT: insuficiência tricúspide.

Tabela 5.4 – Grupo IIA. Cardiopatias fetais estruturais com probabilidade de repercussão hemodinâmica intraútero, possibilidade de tratamento fetal e necessidade de atendimento neonatal imediato. Classe de Recomendação/Nível de Evidência: IB.^{17,41,57-59}

Cardiopatía	Evolução intraútero	Seguimento intraútero	Parto	Avaliação pós-natal
EPV APSI EAo Ebstein	Risco de hipoplasia ventricular Risco de disfunção ventricular e hipoplasia fetal Risco de <i>shunt</i> circular Risco de arritmia fetal	Aconselha-se repetir o exame periodicamente (2 a 4 semanas) Diante de sinais de evolução intraútero, considerar intervenção fetal entre 22 e 32 semanas Em caso de <i>shunt</i> circular, considerar indução da constrição ductal	Sem hidropisia, parto normal induzido ou cesariano programado Com hidropisia, parto cesariano programado Centros nível 2 e 3	Avaliação cardiológica imediata APSI necessita tratamento neonatal EPV e EAo podem necessitar tratamento neonatal nas formas graves Anomalia de Ebstein depende de atresia pulmonar funcional ou não e da hipoplasia pulmonar

APSI: atresia pulmonar com septo íntegro; EAo: estenose aórtica; EPV: estenose pulmonar valvar.

Tabela 5.5 – Grupo IIA. Cardiopatias fetais estruturais que necessitam inexoravelmente de tratamento neonatal. Classe de Recomendação/Nível de Evidência: IB.^{17,41,57-59}

Cardiopatía	Evolução intraútero	Seguimento intraútero	Parto	Avaliação pós-natal
TGA simples SHCE IAAo CoAo crítica DATVP TAC Cardiopatias complexas com restrição significativa aos fluxos sistêmico ou pulmonar	A CIA pode ser restritiva durante a gestação Embora sejam cardiopatias complexas, tendem a se manter estáveis e sem repercussão hemodinâmica ao longo da gestação	Aconselha-se repetir o exame periodicamente (a cada 4 a 6 semanas). Para SHCE ou variantes com CIA significativamente restritiva, deve-se considerar intervenção fetal Realizar uma nova avaliação poucas semanas antes do parto	Parto normal induzido (programado) ou cesariano programado Centros nível 2 e 3	Avaliação cardiológica neonatal imediata A maioria é cardiopatía dependente de canal arterial e necessita de infusão contínua de prostaglandina, e tratamento intervencionista ou cirúrgico dentro da primeira semana de vida DATVP e TAC são cardiopatias que cursam com ICC e HP precoces e, por isso, necessitam de tratamento dentro das primeiras semanas de vida, mesmo não sendo dependentes do canal arterial patente

CIA: comunicação interatrial; CoAo: coarctação de aorta; DATVP: drenagem anômala total de veias pulmonares; HP: hipertensão pulmonar; IAAo: interrupção de arco aórtico; ICC: insuficiência cardíaca congestiva; SHCE: síndrome de hipoplasia do coração esquerdo; TAC: tronco arterioso comum; TGA: transposição das grandes artérias.

Tabela 5.6 – Grupo IIB. Cardiopatias fetais funcionais com repercussão hemodinâmica. Classe de Recomendação/Nível de Evidência: IIbC.^{17,41,57-59}

Cardiopatía	Evolução intraútero	Seguimento intraútero	Parto	Avaliação pós-natal
Restrição do FO Restrição do DA Derrame pericárdico Compressões extrínsecas Anemia Fístula arteriovenosa de alto débito STFF	Podem evoluir com disfunção ventricular e hidropisia fetal	Controle com ecocardiograma seriado a cada 4-6 semanas Intervenção no período fetal, se necessária	Com hidropisia, parto cesariano programado Sem hidropisia parto normal induzido ou cesariano programado. Centros nível 2 e 3 Avaliar a necessidade de antecipação parto	Avaliação cardiológica neonatal imediata Podem necessitar de intervenção clínica, intervencionista ou cirúrgica logo após o nascimento

DA: ducto arterioso; FO: forame oval; STFF: síndrome de transfusão feto-fetal.

Tabela 5.7 – Grupo IIb. Cardiopatias fetais não estruturais que podem evoluir com repercussão hemodinâmica. Classe de Recomendação/ Nível de Evidência: I C.^{17,41,57-59}

Cardiopatia	Evolução intraútero	Seguimento intraútero	Parto	Avaliação pós-natal
Cardiomiopatias Arritmias Tumores	Podem evoluir com hidropisia fetal Podem necessitar tratamento medicamentoso	Seguimento frequente (semanal ou a cada 15 dias), a depender do diagnóstico e da repercussão hemodinâmica das mesmas	Parto normal em centro nível 1 em caso de taquiarritmias totalmente controladas ou cardiomiopatias sem repercussão hemodinâmica fetal. Parto cesariano programado em centros níveis 2 e 3 nos casos de arritmias e hidropisia não resolvidas intraútero	Conduta cardiológica de acordo com o diagnóstico O tratamento geralmente é medicamentoso com exceção de alguns tumores, que necessitam ser retirados devido ao seu caráter obstrutivo ou compressivo, com comprometimento hemodinâmico

DA: ducto arterioso; FO: forame oval; STFF: síndrome de transfusão feto-fetal.

Tabela 5.8 – Grupo III. Cardiopatias fetais associadas a síndromes genéticas ou malformações extracardíacas. Classe de Recomendação/ Nível de Evidência: IIb C.^{17,41,57-59}

Cardiopatia	Evolução intraútero	Seguimento intraútero	Parto	Avaliação pós-natal
Malformações múltiplas Síndromes associativas Trissomias Triploidias Outras anomalias genéticas	Podem evoluir com hidropisia fetal a depender da anomalia genética ou extracardíaca	A depender da viabilidade fetal ou neonatal e do prognóstico das anomalias extracardíacas	Fetos ou neonatos inviáveis podem nascer em centro nível 1, preferencialmente de parto vaginal espontâneo Fetos ou neonatos viáveis podem ter parto normal induzido ou cesariano programado em centros nível 2 e 3 Considerar suporte de equipes de cuidados paliativos	Conduta cardiológica guiada de acordo com o prognóstico das anomalias ou cromossomopatias associadas

DA: ducto arterioso; FO: forame oval; STFF: síndrome de transfusão feto-fetal.

6. Constrição Ductal Fetal: Tratamento e Prevenção

A circulação fetal tem características específicas, sendo morfológica e funcionalmente diferente da extrauterina. Anatomicamente, o ducto arterioso é parte da via de saída do ventrículo direito, desempenhando papel fundamental ao direcionar o fluxo sanguíneo para porções inferiores fetais. Basicamente, o ducto arterioso conduz 80 a 85% do débito ventricular direito para a aorta descendente.⁶⁰ Sua estrutura histológica é composta por uma camada muscular espessa, que aumenta com o avanço gestacional. Seu mecanismo constritivo é facilitado pela orientação circunferencial das fibras musculares, especialmente da camada externa.⁶¹ Devido a estas características histológicas, sua patência é mediada por múltiplos fatores. Tais alterações luminais são capazes de causar complicações fetais e neonatais graves, como insuficiência cardíaca, hidropisia, hipertensão pulmonar persistente neonatal e até mesmo óbito.⁶²⁻⁶⁴

Classicamente, o uso materno de indometacina e/ou outros medicamentos anti-inflamatórios interfere

no metabolismo das Prostaglandinas (PG), causando constrição ductal.⁶⁵⁻⁶⁷ No entanto, muitos casos de constrição ductal e hipertensão pulmonar neonatal não estão relacionados com o uso de tais substâncias, sendo taxados como idiopáticos.⁶⁸

Recentemente, um número crescente de evidências mostrou que ervas, frutas, castanhas e uma vasta diversidade de substâncias comumente utilizadas na dieta diária possui efeitos na cascata da inflamação, culminando com a redução da síntese de PG.^{69,70} Esta ação anti-inflamatória, especialmente dos polifenóis, quando ingerida no terceiro trimestre gestacional, influencia na dinâmica do ducto arterioso fetal.⁷¹⁻⁷⁸

6.1. Prevalência, Diagnóstico, Repercussão e Prognóstico da Constrição do Ducto Arterioso Fetal

A prevalência da constrição ductal detectada em uma amostra de conveniência de 16.079 registros de ecocardiogramas fetais, no terceiro trimestre gestacional, em um período de 11 anos, excluindo-se quaisquer outras anormalidades concomitantes, no município de Porto Alegre (RS), foi de 2,7% (435 casos). Neste

período, ocorreram 207.323 nascimentos vivos, sendo a amostra representativa de 7,75% dos nascimentos.⁷⁹

Estudos experimentais mostram que a constrição ductal fetal resulta em aumento da camada média da artéria pulmonar, o que gera aumento secundário da resistência vascular pulmonar intrauterina.⁸⁰ Assim, a maioria dos estudos sobre hipertensão pulmonar persistente do neonato baseia-se no modelo experimental de constrição ductal fetal induzida pela administração de indometacina.⁸¹ Constrições ductais moderadas ou crônicas levam à hipertensão pulmonar por aumento da camada média e pela consequente constrição arterial pulmonar. O aumento sustentado da pós-carga ventricular direita é capaz de levar a alterações morfológicas, funcionais e histológicas no miocárdio do ventrículo direito.⁸² A disfunção ventricular de casos relacionados ao uso materno de medicamentos pode ser completamente revertida após sua suspensão. No entanto, a persistência da disfunção pode até mesmo conduzir a isquemia miocárdica com disfunção papilar.^{80,83,84} A disfunção cardíaca fetal é descrita como uma das características do fechamento ductal fetal e, em casos graves, interrupção da gestação por antecipação do parto deve ser considerada, quando já atingida a maturidade fetal.⁸⁵ A evolução clínica pós-natal depende da severidade da insuficiência ventricular direita intrauterina e da resposta ao aumento da resistência vascular pulmonar.⁸⁶

O prognóstico a longo prazo é incerto, porém, em casos de evolução favorável inicial, geralmente não existem complicações crônicas. Todavia, após a ocorrência de insuficiência cardíaca fetal, as alterações funcionais podem persistir durante todo o período neonatal, até mesmo nos casos de evolução benigna.

O diagnóstico ecocardiográfico de constrição ductal fetal é baseado na presença de fluxo turbulento no

ducto, com aumento da velocidade sistólica ($> 1,4$ m/s), aumento da velocidade diastólica ($> 0,3$ m/s) e redução do índice de pulsatilidade (IP) ($< 2,2$). Na primeira publicação, o ponto de corte do IP era 1,9,⁸⁷ porém estudos recentes têm considerado um limiar maior.^{78,88} Com o aumento da pós-carga secundária à constrição ductal, o coração apresenta sinais de crescimento em estágios mais precoces, resposta hipertrófica, com hiperplasia (sendo substituída por apoptose), aumento da proporção das câmaras direitas, aumento da relação entre a artéria pulmonar e a aorta, e abaulamento do septo interventricular para o ventrículo esquerdo.^{89,90} É importante salientar que o diagnóstico de constrição ductal e a avaliação de sua gravidade não podem ser estabelecidos unicamente em termos de variáveis categóricas, tipo “sim” ou “não”, mas baseiam-se em variáveis contínuas, com um espectro de repercussão (leve, moderada ou grave) que pode ser sumarizado na tabela 6.1.

Sendo assim considera-se:

Constrição leve: 3 a 7 pontos, sendo obrigatórios os três primeiros.

Constrição moderada: 8 a 14 pontos, sendo obrigatórios os três primeiros
Constrição grave: > 15 pontos, sendo obrigatórios os três primeiros

Como o efeito vasoconstritor do ducto arterioso é dose-dependente,⁹¹ são comuns o desaparecimento das alterações hemodinâmicas e o não desenvolvimento de disfunção cardíaca fetal/neonatal após a suspensão das substâncias constritoras.^{89,92-95} Até mesmo em casos severos de constrição ductal após uso de drogas inibidoras das PG, sua suspensão reduz as velocidades sistólica e diastólica ductais, com melhora das alterações hemodinâmicas.⁸⁹ Não está relatada reversão espontânea da constrição ductal importante, sem a retirada do fator causal.

Tabela 6.1 – Critérios diagnósticos e classificação segundo a gravidade da constrição ductal

Critérios	1 ponto cada	2 pontos cada	3 pontos cada
Velocidade sistólica, m/s*	1,40-1,69	1,70-1,99	$\geq 2,00$
Velocidade diastólica, m/s*	0,30-0,34	0,35-0,39	$\geq 0,40$
Índice de pulsatilidade*	2,2-2,1	2,0-1,9	$\leq 1,8$
Relação VD/VE	1,30-1,59	1,60-1,79	$\geq 1,80$
Relação AP/AO	1,30-1,59	1,60-1,79	$\geq 1,80$
Abaulamento septal para a esquerda	0- +/4	++/4	+++/4 - ++++/4
Regurgitação tricúspide	0 - +/4	++/4	+++/4 - ++++/4

AO: aorta; AP: artéria pulmonar; VD: ventrículo direito; VE: ventrículo esquerdo.

Em casos mais graves, a antecipação do parto pode ser necessária, com medidas de ressuscitação cardiopulmonar neonatal imediata. Embora ainda não esteja definida a relação entre a duração do quadro pré-natal de constrição ductal e a prevalência e gravidade da hipertensão pulmonar neonatal, o ideal é que seja a menor possível. Assim, o momento da antecipação do parto leva em conta a maturidade pulmonar fetal, a severidade das manifestações de constrição ductal e a presença ou não de características progressivas em sua evolução.⁶² É obviamente importante remover imediatamente a causa para permitir uma recuperação e uma resolução precoce do processo.

6.2. Papel das Substâncias Anti-Inflamatórias na Gênese da Constrição Ductal Fetal

A ação dos Anti-inflamatórios Não Esteroides (AINES) resulta da inibição da síntese de PG ocasionada pela inativação das enzimas Ciclo-Oxigenase 1 (COX-1) e 2 (COX-2).⁹⁶ Este efeito inibitório reduz a formação de PGG₂ e, conseqüentemente, das PGs e PGF₂.^{97,98} O uso desta classe de medicamentos para tratamento de trabalho de parto prematuro, pré-eclâmpsia e crescimento intrauterino restrito permitiu avaliar seus efeitos sobre as COXs e a constrição ductal.

A indometacina é a droga mais estudada, sendo seu efeito sobre a COXs reversível após sua excreção.^{99,100} Ela atravessa livremente a barreira placentária, a partir do segundo trimestre gestacional.¹⁰¹ No entanto, a resposta fetal à indometacina é individual, variando em estudos com fetos gemelares.¹⁰² Os relatos de constrições antes da 27ª semana gestacional são raros, porém ocorrem até mesmo com 22 semanas.⁸³ Outros medicamentos inibidores da síntese de PG estão envolvidos na constrição ductal fetal, com efeitos dose-dependentes bem documentados, como, por exemplo, a dipirona, a escopolamina, a fluoxetina e a sertralina.^{66,91,103-111}

Os glicocorticoides também agem sobre a patência ductal. Seus efeitos ocorrem pela redução da formação de PG e da sensibilidade ductal à PGE₂, com efeitos dose-dependentes.^{112,113} O uso concomitante com indometacina possui efeito sinérgico e duplica a incidência de constrição ductal fetal.¹¹⁴

6.3. Ações Anti-Inflamatórias e Antioxidantes dos Polifenóis

Os compostos fenólicos ou polifenóis estão descritos na literatura como desempenhando ação principal como anti-inflamatórios e antioxidantes, demonstrando efeitos positivos na saúde cardiovascular, cancro, diabetes e doenças neurodegenerativas.¹¹⁵⁻¹¹⁷

A capacidade antioxidante destes compostos é fundamental ao organismo, para neutralizar a ação das

espécies reativas de oxigênio,¹¹⁸ que, quando produzidas em excesso e não destruídas pelas defesas antioxidantes endógenas, podem interagir com o DNA, as proteínas e os lipídeos, culminando no desenvolvimento de doenças como câncer, por exemplo.^{119,120}

Os polifenóis também desempenham papel importante na inibição da cascata inflamatória, com ação semelhante aos AINES, podendo interferir na síntese das PGs. A cascata inflamatória é iniciada pela ativação da Fosfolipase A2 (PLA2), estimulada, por exemplo, por compostos como trombina, bradicinina ou epinefrina, ao se ligarem aos receptores de membrana. A PLA2 ativada hidroliza o Ácido Araquidônico (AA) – ou outros ácidos graxos poli-insaturados semelhantes – dos fosfolípidos da membrana. O AA, por sua vez, por ação da enzima COX-2, dá início à cascata de formação de PG e Tromboxano (TX). Alguns AINES, como a indometacina, por exemplo, inibem a cascata inflamatória por ação inibitória sobre a COX-2, mecanismo que vem sendo estudado para explicar o efeito semelhante dos polifenóis neste processo.

Os polifenóis exercem seus efeitos anti-inflamatórios por uma variedade de alvos moleculares, que podem ser divididos em duas vias: dependente e independente do AA. COX, lipoxigenase e PLA2 são mediadores inflamatórios da via dependente de AA. A ativação destas proteínas leva à liberação de AA (um ponto de partida para a resposta inflamatória geral) e promove a liberação de moléculas pró-inflamatórias.¹¹⁴ Por outro lado, Óxido Nítrico Sintase (NOS), Fator Nuclear Kappa B (NF-κB) e Receptor Ativado por Proliferador de Peroxissoma (PPAR) promovem a inflamação por meio de vias independentes do AA.

6.4. Resumo das Evidências para o Manejo da Constrição Ductal

O tratamento e a prevenção da constrição ductal na vida fetal tem como pedra angular a redução da exposição do concepto a agentes que determinem interferência na biossíntese das PGs E1 e E2.

A cadeia metabólica da produção de PGs pode ser inibida em diversos níveis, como na diminuição da produção de AA a partir dos fosfolípidos, pela inibição da PLA2, como ocorre com os corticosteroides, na redução da transformação do AA em PGG₂, mediada pela inibição da COX-1 e COX-2, pelo uso materno de AINES farmacológicos ou naturais (alimentos ricos em polifenóis) e pela inibição da isomerase, responsável pela síntese de PG, TX e prostaciclina.

O efeito inibitório dos AINES sobre a biossíntese das PGs já foi amplamente demonstrado. Metanálise conduzida a partir de uma revisão sistemática de 25

ensaios clínicos randomizados, que avaliaram o risco de constrição ductal fetal em gestantes expostas e não expostas a AINEs, concluiu que o risco de constrição ductal é 15 vezes maior em fetos agudamente expostos a estes do que em não expostos.⁶⁶

Múltiplos ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas e metanálises já estabeleceram que os polifenóis, em suas diversas formas de apresentação e presentes na alimentação, têm definida ação anti-inflamatória e antioxidante, que culmina com a inibição das PG circulantes, com diversificados desfechos clínicos.

A *International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO) publicou, em 2015, as recomendações oficiais para nutrição na gestação, e no item “Substâncias a serem evitadas”, diz, textualmente:

“No terceiro trimestre da gestação, as gestantes **devem evitar** o consumo de alimentos com altas concentrações de polifenóis, pelo seu efeito sobre o fluxo no ducto arterioso, causado pela inibição da síntese de prostaglandinas.” (grifo nosso)¹⁰⁶

Especificamente com relação aos desfechos “alteração do fluxo ductal e constrição ductal”, em fetos expostos à dieta materna rica em polifenóis, os estudos desenvolvidos no Brasil ao longo da pirâmide de evidências, desde os trabalhos experimentais e caso-controles, até os ensaios clínicos, demonstraram, de forma inequívoca, que:

- O consumo de chá verde, erva mate e suco de uva, alimentos com altas concentrações de polifenóis, causa constrição ductal em modelo experimental de fetos de ovelha no terço final da gestação.¹²¹
- Existe relação de causa e efeito entre o consumo experimental materno de chá verde e a constrição ductal no final da gestação, em modelo experimental de fetos de ovelhas.⁷⁴
- O consumo materno elevado de polifenóis induz constrição ductal fetal em ovelhas, com aumento da excreção urinária de polifenóis totais e alterações nos biomarcadores de estresse oxidativo, caracterizando as ações anti-inflamatória e antioxidante dos polifenóis.¹²²
- A administração experimental de dose única de cacau a ratas no terceiro terço da gestação causa constrição ductal equivalente à causada pela indometacina.¹²³
- Fetos humanos normais no terceiro trimestre, expostos ao consumo materno de polifenóis acima do percentil 75 da média populacional, apresentam pior dinâmica do fluxo no ducto arterioso e aumento das relações de diâmetro ventricular direito-esquerdo (maiores velocidades de fluxo e maior diâmetro do ventrículo direito), do que os expostos ao consumo materno de polifenóis abaixo do percentil 25.⁷⁶

- Fetos humanos normais submetidos à intervenção nutricional dirigida (restrição de alimentos ricos em polifenóis) no terceiro trimestre mostram, após 2 semanas, diminuição das velocidades sistólica e diastólica ductais, aumento do índice de pulsatilidade e diminuição das relações ventrículo direito/ventrículo esquerdo e artéria pulmonar/aorta, não ocorrendo modificação desses parâmetros no mesmo período em fetos controles não submetidos à intervenção.⁷⁷

- Fetos humanos com constrição ductal no terceiro trimestre mostram, em mais de 95% dos casos, reversão dos sinais ecocardiográficos desta condição, assim como de sua repercussão hemodinâmica, após 3 semanas de dieta restrita em polifenóis, não ocorrendo mudanças nos parâmetros avaliados em fetos controles na mesma idade gestacional, em que a intervenção nutricional de restrição da ingesta materna de polifenóis não seja realizada.⁷⁸

- A suplementação de cápsulas com polifenóis inibe o aumento fisiológico da PGE2 e outros marcadores de inflamação e estado redox em mulheres em idade fértil em uso de anticoncepcionais hormonais combinados.¹²⁴

- A intervenção dietética para retirada materna dos alimentos ricos em polifenóis no terceiro trimestre, em fetos com constrição ductal, é acompanhada pelo aumento dos níveis plasmáticos de PGE2, com melhora desta condição.¹²⁵

- Um questionário de frequência alimentar com 52 itens já validado, após avaliação de sua reprodutibilidade, para quantificar o consumo de alimentos ricos em polifenóis em gestantes da Região Sul do Brasil, pode ser utilizado na prática clínica.⁷¹

6.5. Conclusões

6.5.1. Recomendações para o Tratamento da Constrição Ductal

Diante do diagnóstico ecocardiográfico fetal de constrição ductal, devem ser recomendadas a suspensão completa de fármacos com ação anti-inflamatória (AINEs) e a restrição de alimentos ricos em polifenóis na dieta materna, constituídos por produtos com concentração ≥ 30 mg/100 g de alimento, conforme recomendações da tabela 6.2, com o propósito de manter um cardápio balanceado, com as necessidades de micronutrientes adequadas para esta fase gestacional, porém com concentração reduzida de polifenóis totais, abaixo de 125 mg ao dia, ou seja, do percentil 25 de consumo⁷⁸ (Classe de Recomendação: I; Nível de Evidência: A). Se possível, na eventualidade de consumo materno de outros medicamentos com possível ação anti-inflamatória (corticosteroides,¹⁰⁸ aspirina,¹⁰⁷ dipirona,^{105,110} fluoxetina,^{109,126} paroxetina,

Tabela 6.2 – Recomendações para restrição de alimentos ricos em polifenóis após 28 semanas de gestação para tratamento da constrição ductal

Alimento a ser restrito	Opções de substitutos
Beterraba crua: consumir, no máximo, 2 colheres de sopa ao dia	Beterraba e cenoura cozidas
Alface: consumir, no máximo, 10 folhas médias ao dia	O ideal é consumir menos
Ameixa preta/vermelha com pele: consumir, no máximo, 1 unidade pequena ao dia	Abacaxi, pêra e maçã vermelha sem casca
Amora: consumir, no máximo, meia xícara ao dia	Abacaxi, acerola e limão
Maçã vermelha com casca: não consumir com casca	Maçã verde e maçã vermelha sem casca
Laranja/suco: não consumir	Abacaxi, acerola, limão e tangerina*
Mamão: consumir, no máximo, 1 fatia de formosa ao dia	Goiaba, acerola, limão e tangerina*
Morango: consumir, no máximo, 2 unidades grandes ao dia	Abacaxi, acerola, limão e tangerina*
Uvas preta/vermelha/rosa/suco: não consumir	Uva verde, pêra e maçã vermelha sem casca
Chá verde: não consumir	Chás de frutas (sachê)
Chá preto: não consumir	Chás de frutas (sachê)
Chá de boldo: não consumir	Chás de frutas (sachê)
Café: não consumir	---
Chimarrão: não consumir	---
Chocolate preto/ ao leite / amargo: não consumir	Chocolate branco
Achocolatado em pó: não consumir	
Azeite de oliva: não consumir	Óleo de canola
Tempero verde: consumir, no máximo, 12 colheres de chá ao dia	Outros temperos naturais

* Consumir com moderação. Ao optar por consumir algum alimento da tabela restrita, consumir apenas uma vez ao dia, nas quantidades descritas no quadro. Fonte: Adaptada de Arnt et al.¹²⁷

sertralina,^{109,111} isoxsuprina¹⁰⁷ e nafazolina),¹⁰⁷ sua suspensão pode ser considerada (Classe de Recomendação: IIa; Nível de Evidência: C). Nos casos em que não houver reversão da constrição ductal e suas consequências após a instituição do tratamento, a antecipação do parto pode ser considerada, desde que estabelecida a maturidade pulmonar fetal (Classe de Recomendação: IIb; Nível de Evidência: C).

6.5.2. Recomendações para a Prevenção da Constrição Ductal

Para a prevenção da constrição ductal fetal, as gestantes devem ser recomendadas a não utilizarem AINEs no terceiro trimestre da gestação independentemente da via de administração (Classe de Recomendação: I; Nível de Evidência: A). Também pode ser considerada a recomendação de evitar a utilização de outros medicamentos com possível ação anti-inflamatória (corticosteroides,¹⁰⁸ aspirina,¹⁰⁷ dipirona, fluoxetina,¹⁰⁷ paroxetina, sertralina,^{109,111} isoxsuprina¹⁰⁷ e nafazolina¹⁰⁷)

(Classe de Recomendação: IIa; Nível de Evidência: C). É adequada a recomendação de um consumo materno moderado de alimentos ricos em polifenóis, no terceiro trimestre da gestação, ou seja, abaixo do percentil 75 de consumo,⁷⁶ ou limitando o consumo dos alimentos com concentração acima de 30 mg por 100 g, conforme ilustrado na pirâmide alimentar da Figura 6.1. Esta redução do consumo diário de polifenóis abaixo de 1.089 mg (percentil 75) mantém um cardápio adequado para as necessidades nutricionais deste período gestacional (Classe de Recomendação: IIa; Nível de Evidência: C). Nas figuras 6.2 e 6.3, encontram-se as recomendações para tratamento e prevenção da constrição ductal respectivamente.

7. Arritmias Cardíacas no Feto: Diagnóstico e Tratamento

Os programas de rastreamento para detecção pré-natal de anormalidades cardíacas desenvolvidos nas últimas 3 décadas, a partir da ecocardiografia

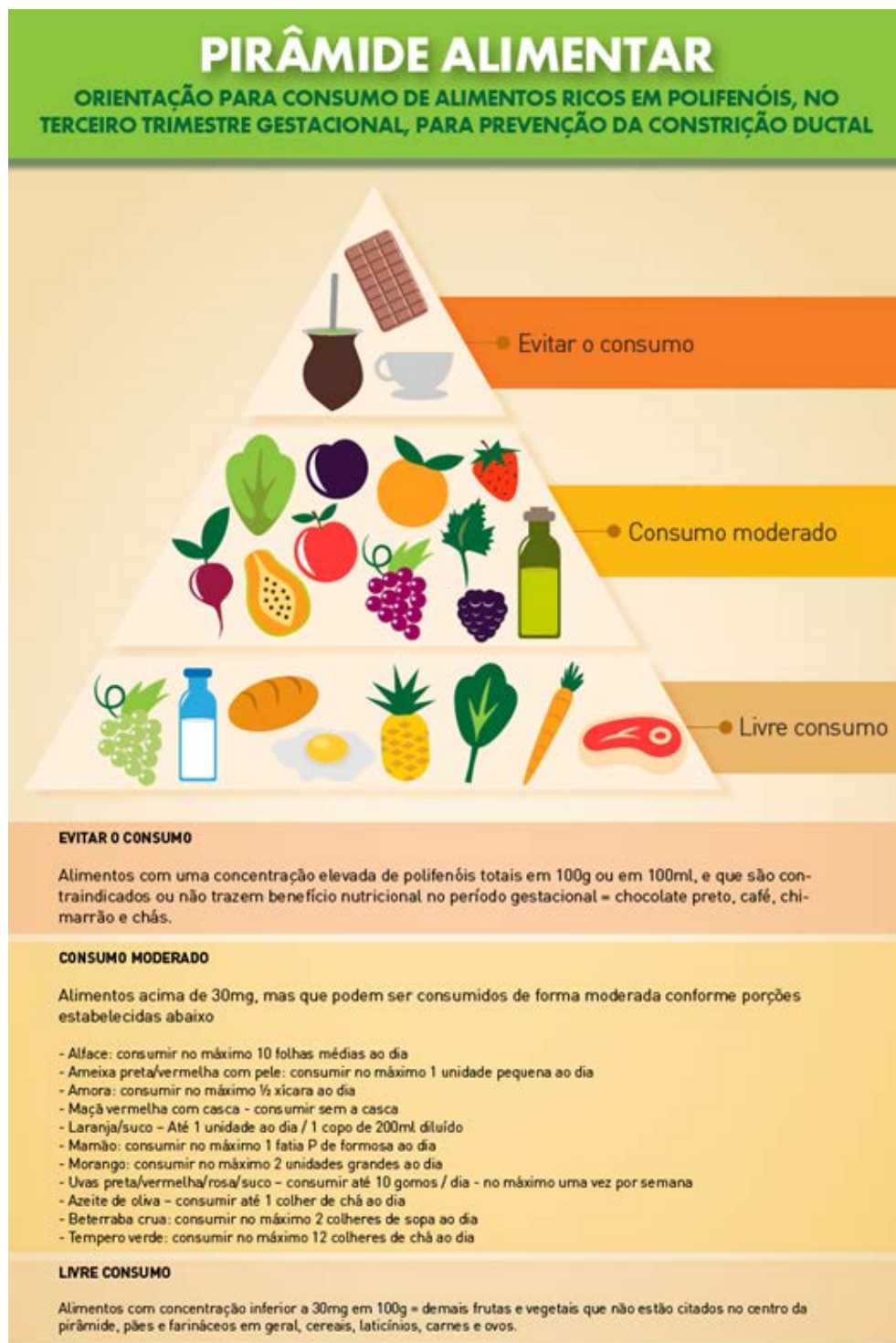


Figura 6.1 – Pirâmide alimentar.

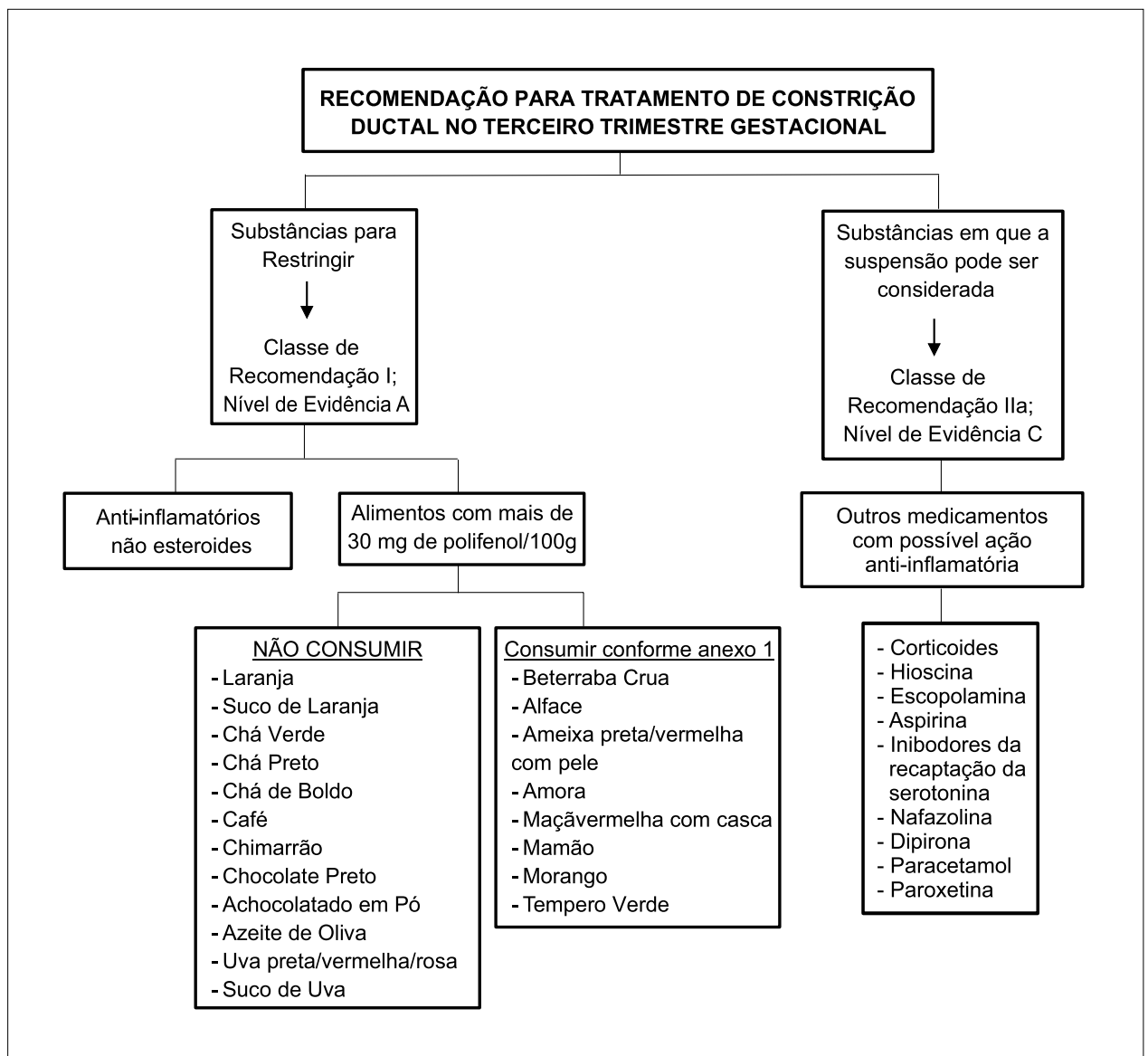


Figura 6.2 – Recomendação para tratamento de constrição ductal no terceiro trimestre gestacional.

Na ausência de reversão da constrição e suas consequências, após o tratamento, a antecipação do parto pode ser considerada se a maturidade pulmonar fetal estiver estabelecida → Grau de Recomendação IIb; Nível de Evidência C.

fetal, possibilitaram o melhor entendimento das alterações do ritmo cardíaco que ocorrem neste período da vida. As arritmias cardíacas no feto podem comprometer a evolução da gestação, sendo de fundamental importância sua identificação precoce, o reconhecimento de seu mecanismo, suas consequências hemodinâmicas e a morfologia cardíaca fetal para o planejamento terapêutico perinatal.

As irregularidades do ritmo cardíaco fetal acometem aproximadamente 0,5 a 2% das gestações, e são responsáveis por 10 a 20% dos encaminhamentos para avaliação cardíaca intrauterina. A alteração do

ritmo cardíaco fetal mais prevalente é a extrasístolia, que é benigna e cuja importância relaciona-se ao seu potencial em desencadear Taquicardia Supraventricular (TSV) sustentada, naqueles casos em que se apresentam bloqueadas. No entanto, algumas arritmias cardíacas fetais são consideradas emergência em Cardiologia Fetal, necessitando de diagnóstico e tratamento precoces, para modificar sua história natural, determinando impacto na morbimortalidade perinatal. BAVT, *Flutter Atrial* (FA) e TSV são aquelas que podem determinar consequências mais graves para o conceito.¹²⁸

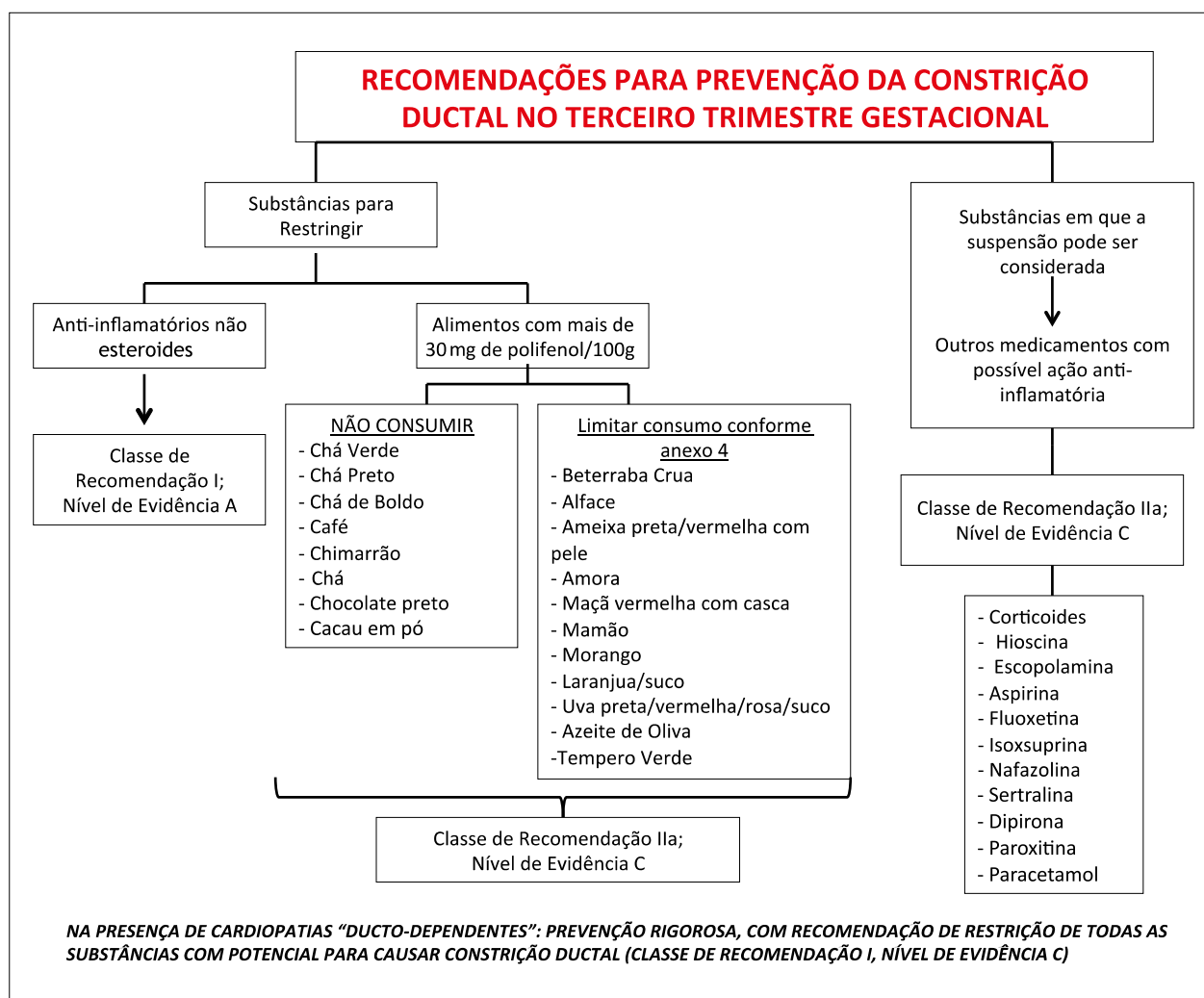


Figura 6.3 – Recomendações para prevenção da constrição ductal no terceiro trimestre gestacional.

7.1. Avaliação do ritmo cardíaco fetal e diagnóstico das arritmias cardíacas no feto

No ecocardiograma fetal, a análise da frequência e do ritmo cardíaco é realizada a partir da avaliação simultânea da sístole atrial e ventricular. Para isto, utilizam-se tanto os modos unidimensional (modo M), bidimensional e o Doppler pulsátil, associados ou não ao mapeamento de fluxo em cores. Considera-se ritmo cardíaco normal quando a relação entre as contrações atriais e ventriculares for 1:1, com frequência cardíaca variando entre 120 e 180 bpm.^{48,129-131}

O modo M permite a avaliação do movimento da parede atrial posterior (sístole atrial ou onda A), concomitantemente com a abertura da valva aórtica (sístole ventricular ou onda V). Este traçado é obtido a partir da imagem bidimensional longitudinal do coração, com o cursor posicionado de forma que

atravesse o ventrículo direito, a valva aórtica e o Átrio Esquerdo (AE). O ritmo sinusal é identificado quando, para cada movimento da parede atrial esquerda (onda A), corresponder um movimento de abertura da valva aórtica (onda V), ou seja, uma condução atrioventricular (A:V) 1:1. Outra forma que pode ser utilizada é posicionando-se o cursor simultaneamente sobre a parede atrial (onda A) e ventricular (onda V). O acréscimo do modo M colorido facilita a identificação do fluxo aórtico durante a sístole ventricular, bem como pode ser utilizado para identificação da atividade atrial esquerda, a partir do fluxo mitral.

O Doppler pulsado também pode ser utilizado para avaliação da sequência atrioventricular, permitindo a demonstração concomitante da relação entre as ondas atriais e ventriculares. Habitualmente, posiciona-se a amostra-volume entre as vias de entrada e de saída do ventrículo esquerdo, registrando-se, assim, os fluxos mitral

(onda A) e aórtico (onda V). Além disso, o corte dos três vasos pode ser utilizado, colocando-se a amostra-volume entre a VCS e a aorta, avaliando-se os fluxos destes vasos. A onda A reversa do fluxo da VCS representa a contração atrial (onda A) e o traçado do fluxo aórtico, a sístole ventricular (onda V). Além disso, o Doppler pode ser utilizado para análise do ritmo cardíaco fetal, a partir dos fluxos da veia e da artéria pulmonar. A amostra-volume é colocada sobre o parênquima pulmonar, obtendo-se o fluxo destes vasos, sendo a onda A representada pelo fluxo pré-sistólico na veia pulmonar e a onda V, pelo fluxo sistólico da artéria pulmonar.^{48,129-138}

7.2. Extrassístolia

Extrassístoles ocorrem em 1 a 3% das gestações e, habitualmente, são benignas, sem determinar repercussões para o feto. Algumas vezes, quando há bigeminismo, trigeminismo ou são muito frequentes (um para cada três a cinco batimentos cardíacos fetais), o diagnóstico diferencial com extrassístoles ventriculares,

síndrome do QT longo e BAV de segundo grau pode ser difícil. A presença de bigeminismo bloqueado aumenta o risco de desencadeamento de TSV.¹³⁹⁻¹⁴¹

7.2.1. Extrassístoles Supraventriculares Isoladas

O diagnóstico é feito a partir da identificação de uma atividade atrial (onda A) precoce, com ou sem atividade ventricular, ou seja, conduzidas ou bloqueadas, respectivamente. Podem ocorrer bi e trigeminismo, pausas compensatórias e em salvas. São consideradas arritmias benignas e não necessitam de tratamento. Quando conduzidas, cerca de 1% pode ser precursora de taquiarritmias.⁴⁸

7.2.2. Extrassístoles Ventriculares

Identificadas na presença de um batimento ectópico ventricular, sem relação com a condução atrial.

Na tabela 7.1, encontra-se um resumo do manejo intrauterino do ritmo irregular.

Tabela 7.1 – Manejo intrauterino do ritmo irregular

Diagnóstico	Causa	Manejo intrauterino	CR/NE	Comentários	
BAV de segundo grau	Autoimune	Dexametasona	IIB/B	Pode parar progressão para BAVT	
	CC estrutural	Seguimento semanal	I/C	Se disponível, MCGf para excluir SQTl	
	Canalopatia	Seguimento semanal	I/C		
ESV ou ESSV frequentes	Idiopático	Observação com avaliação FC fetal em intervalos semanais pelo obstetra até a resolução da arritmia (bigeminismo, trigeminismo ou ES a cada 3-5 batimentos)	IIA	2% também têm BAV de primeiro ou segundo graus	
				Quando ESSV, 0,5-1% risco de desenvolver TSV	
	Aneurisma da fossa oval				Quando ESV, risco de TV é desconhecido
					A maioria dos episódios é de curta duração e benigna
Avaliar causas secundárias					
Causas secundárias					
ESV ou ESSV frequentes	Miocardite	Observação com avaliação da FC fetal em intervalos semanais	I/C		
		Avaliação frequente (intervalos de 1-2 semanas) da função cardíaca e outros parâmetros de ICC fetal			
	Tumores cardíacos	Observação com avaliação da FC fetal em intervalos semanais pelo obstetra	I/C		
	Aneurisma ou divertículo ventricular ou atrial	Observação com avaliação FC fetal em intervalos semanais pelo obstetra	I/C		
	Estimulantes maternos	Observação com avaliação FC fetal	I/C		

AO: aorta; AP: artéria pulmonar; VD: ventrículo direito; VE: ventrículo esquerdo.

7.3. Bradicardia Fetal

Considera-se bradicardia fetal quando frequência cardíaca fetal < 110 bpm. A identificação da causa e de seu mecanismo determina o tratamento, quando necessário.

7.3.1. Bradicardia Sinusal

O ritmo cardíaco apresenta condução A:V 1:1 e frequência cardíaca abaixo de 110 bpm. Frequentemente é associada à resposta do tônus vagal secundária à hipóxia ou à compressão do cordão umbilical pelo transdutor. Algumas vezes, podem ser secundárias a doenças maternas. Quando transitórias, geralmente são benignas, não necessitando de tratamento. No entanto, aquelas persistentes significam sinal de anormalidade fetal e devem ter sua causa tratada.^{48,129,134,137,141}

7.3.2. Ritmo Atrial Baixo

Os principais mecanismos do ritmo atrial baixo incluem deslocamento congênito da ativação atrial, dano adquirido do nó sinoatrial, canalopatia e supressão secundária da frequência do nó sinusal. Podem ocorrer nos isomerismos atriais direito ou esquerdo, com frequência cardíaca fetal variando de 80 a 130 bpm. Situações que determinam fibrose do nó sinusal, como presença de anticorpos maternos anti-Ro/anti-LA ou na de miocardite viral, podem cursar com evolução progressiva para o óbito fetal. Além disso, o uso materno de medicações, como sedativos e betabloqueadores, pode diminuir a frequência do nó sinusal. O ritmo atrial baixo não necessita de tratamento.¹³⁷

7.3.3. Extrassístole Supraventricular Bigeminada Bloqueada

As extrassístoles supraventriculares bloqueadas apresentam condução A:V 2:1 e frequência ventricular que varia de 75 a 110 bpm. Não requerem tratamento. No entanto, sabe-se que aproximadamente 10 a 13% podem evoluir para TSV, sendo recomendada avaliação semanal dos batimentos cardíacos do feto pelo ecocardiograma ou sonar.^{137,142}

7.3.4. Bloqueio Atrioventricular Total

No BAVT, identifica-se uma dissociação completa entre a atividade atrial e a ventricular, com frequência ventricular usualmente abaixo de 60 bpm. Em 50 a 55% dos casos, ocorre malformação do sistema de condução, conseqüente a cardiopatias estruturais, como transposição congenitamente corrigida dos grandes vasos e isomerismo esquerdo.^{141,143-146} Em 40%, está associado a doença autoimune

materna, com presença de anticorpos anti-SSA/SSB ou anti-Ro/LA.¹⁴²⁻¹⁴⁷

Apesar de não disponível no Brasil até o momento, o risco aumenta quando houver a presença de anticorpo anti-Ro Kd-52 (sequência p200).¹⁴⁷⁻¹⁵³ Menos frequentemente, pode ser de etiologia indeterminada. Os fetos não hidróticos e, com frequência cardíaca, acima de 55 bpm têm bom prognóstico. Nos fetos imaturos, com hidropisia muito precoce e frequência abaixo de 50 bpm, o prognóstico é mais reservado. Os fetos com BAVT e cardiopatia estrutural, como isomerismo esquerdo, têm mau prognóstico.¹⁴⁵

Em pacientes com doença autoimune, recomenda-se a dosagem de anticorpos maternos anti-SSA/RO. Quando forem positivos, com ritmo cardíaco sinusal, recomenda-se a medida do intervalo AV (PR mecânico) semanalmente, da 18ª a 26ª semana. Esta medida deve ser realizada a partir do Doppler pulsado, avaliando-se simultaneamente os fluxos mitral e aórtico, desde o início da onda A mitral (“A”) até o início da sístole ventricular (“V”).¹⁴² A função miocárdica deve ser monitorada a cada 4 semanas, até o nascimento - CR I NE C, (figura 7.1).¹⁵⁴

Nos casos em que intervalo AV > 150 milissegundos ou aumentar progressivamente, apesar de controverso, é possível iniciar dexametasona na dose de 4 a 8 mg por via oral. Quando os anticorpos forem positivos e o BAVT já estiver instalado, alguns estudos demonstram que pode haver benefícios com a administração oral materna de dexametasona (mesma dose acima) e/ou infusão endovenosa de gamaglobulina.¹⁴⁹⁻¹⁵⁸ Os estudos que demonstram o uso de dexametasona evidenciaram diminuição da inflamação, reversão ou estabilização do BAV de primeiro e segundo grau, com melhora ou regressão da hidropisia e/ou da fibroelastose endocárdica.¹⁴⁵⁻¹⁵¹

No entanto, deve ser considerado que o uso de corticosteroides pode estar associado a complicações, como constrição ductal, diabetes materno, restrição de crescimento e oligodrâmnio.¹⁴⁹⁻¹⁶¹ Apesar de a eficácia do uso de corticoides não estar estabelecida e mesmo na possibilidade de eventuais efeitos colaterais, a dexametasona pode ser usada nos BAV de primeiro e segundo grau, associados com sinais de inflamação miocárdica (hiperrecogenecidade miocárdica, regurgitação valvar, disfunção cardíaca e derrame pericárdico), como prevenção para sua progressão para BAVT.¹⁴⁰ Em fetos com BAVT sem repercussão funcional, pode ser também usada a dexametasona, para reduzir a prevalência de cardiomiopatia dilatada.^{152,162} Sempre que ocorrer efeitos colaterais importantes na mãe ou no feto, a medicação deve ser suspensa. O uso de imunoglobulina

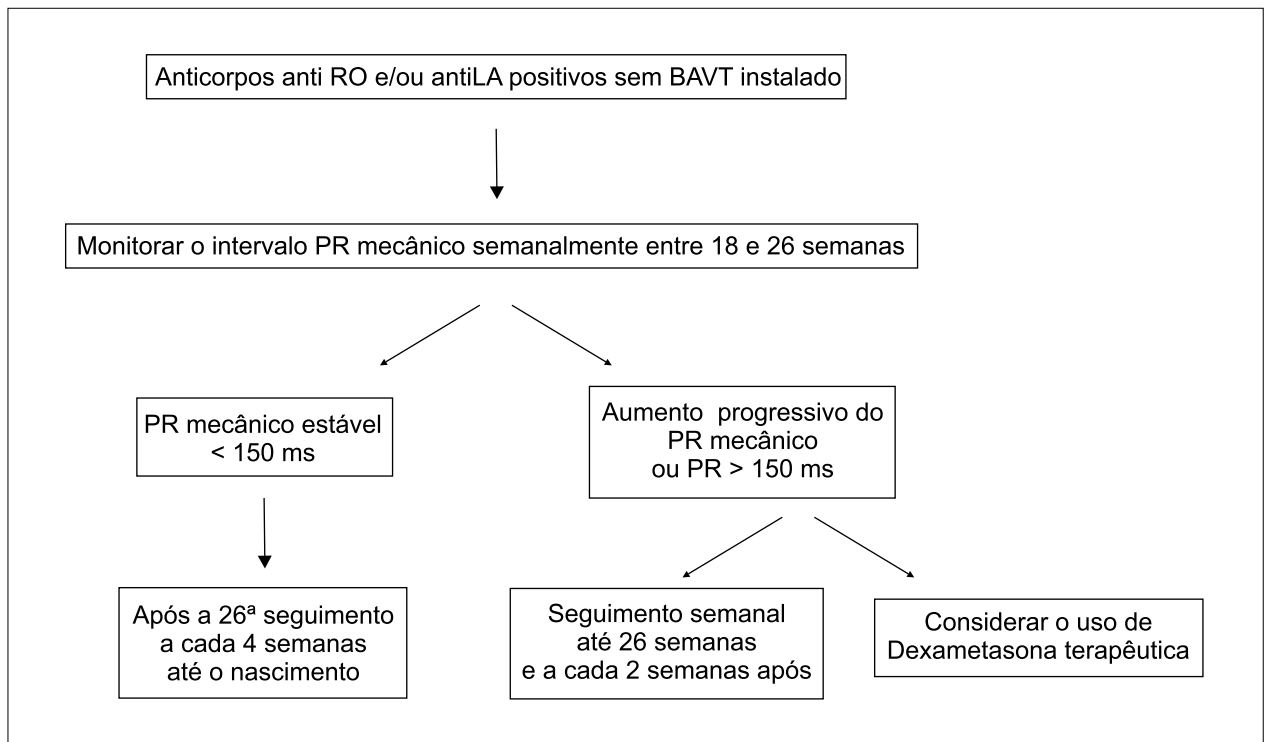


Figura 7.1 – Abordagem sugerida para gestantes portadoras de anticorpos positivos sem BAVT instalado no feto. BAVT: bloqueio atrioventricular total; ms: milissegundos.

intravenosa associada à dexametasona pode melhorar a sobrevida naqueles fetos com fibroelastose endocárdica ou disfunção sistólica.¹⁴⁹ No entanto, não se sabe o momento ideal para sua administração nem os intervalos entre as doses. Não há recomendação para uso profilático de imunoglobulinas no início da gestação de mães com anticorpos positivos.¹⁶⁰

O uso de salbutamol, terbutalina ou isoprenalina está indicado quando frequência cardíaca < 55 bpm e/ou na presença de insuficiência cardíaca fetal e hidropisia.^{142,146,157} Normalmente, estas medicações são bem toleradas, podendo aparecer extrassístolia e taquicardia sinusal materna.¹⁶¹ Ocorre aumento da frequência cardíaca fetal em aproximadamente 10 a 15% da frequência basal e, apesar de pequeno, pode prolongar a gestação ao termo ou próxima dele. Não existem estudos demonstrando que o uso destas medicações pode modificar a sobrevida destes fetos. Naqueles fetos hidrópicos e imaturos, com frequência cardíaca muito baixa, pode-se considerar o implante intrauterino de marca-passo, o qual permanece com limitações técnicas e ainda está em estudos experimentais.

A indicação para o momento do parto deve ser avaliada conforme o grau das manifestações. Em fetos

com hidropisia importante, com frequência ventricular < 50 bpm e com maturidade pulmonar (acima de 34 semanas de gestação), deve ser considerado o nascimento, com implante de marca-passo pós-natal imediato.¹⁶³ Em fetos < 26 semanas de gestação, com frequência cardíaca < 45 bpm e hidrópicos, o implante de marca-passo intrauterino, ainda em fase experimental, pode ser um caminho terapêutico.¹⁶⁴⁻¹⁶⁸ Em fetos entre 26 e 34 semanas de gestação, deve-se ponderar entre o risco da prematuridade e as manifestações do BAVT. A abordagem sugerida para fetos com BAVT está no na figura 7.2.

7.4. Taquicardia Fetal

O diagnóstico de taquicardia no feto é realizado quando frequência cardíaca fetal > 180 bpm. O tratamento intrauterino depende da idade gestacional, de sua etiologia, do grau de repercussão hemodinâmica (presença de hidropisia), da condição clínica da mãe e do potencial risco materno para o tratamento do feto. A decisão terapêutica deve ser baseada a partir da avaliação do risco fetal vs. materno. O tratamento medicamentoso está indicado para fetos com taquicardia sustentada ou para aqueles com taquicardia intermitente com hidropisia e/ou disfunção

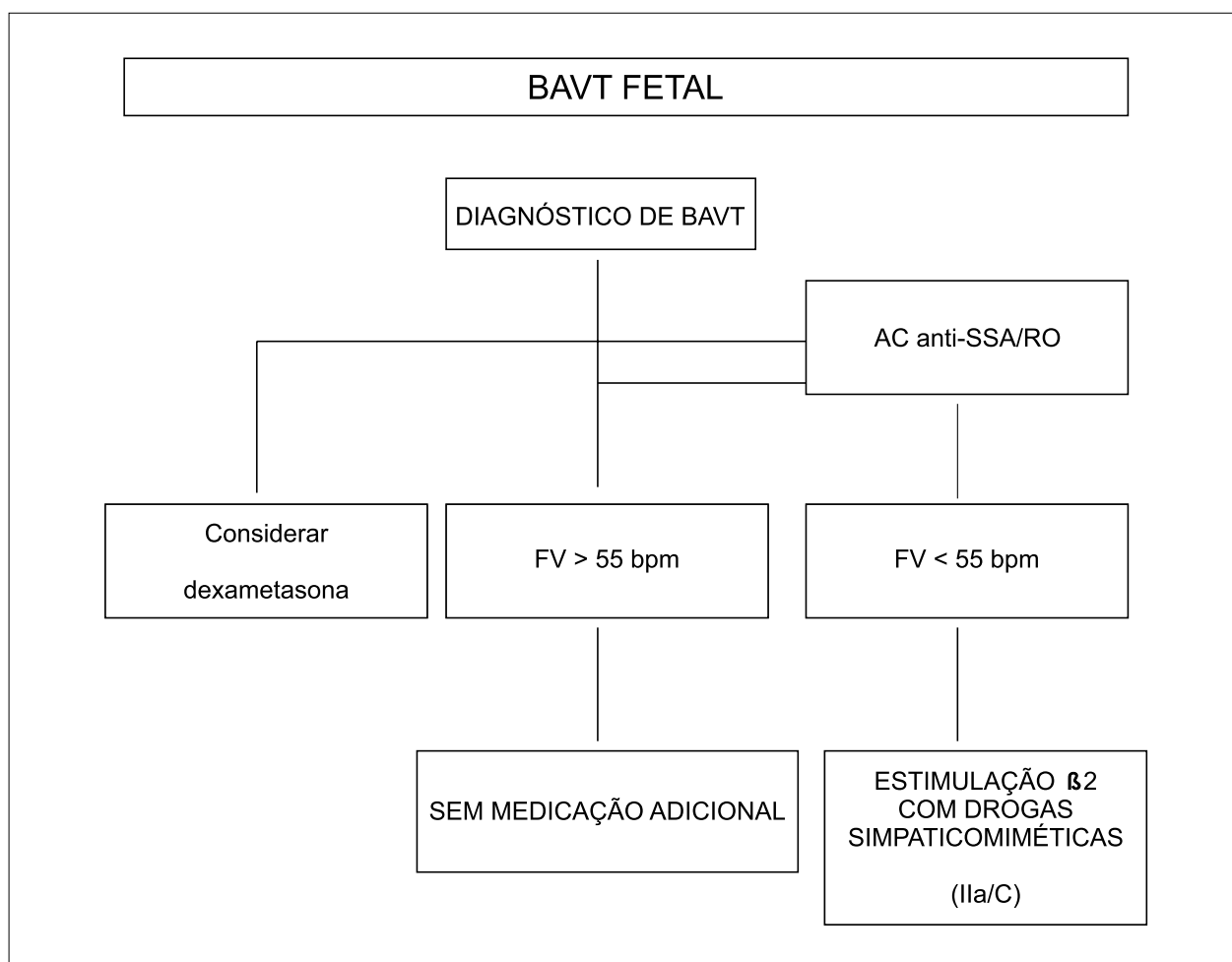


Figura 7.2 – Abordagem sugerida para fetos com BAVT.

AC: anticorpos; BAVT: bloqueio atrioventricular total; FV: frequência ventricular.

ventricular, exceto se a gestação estiver próxima do termo, com maturidade pulmonar minimizando os riscos para antecipação do parto.^{17,129,131-133,136,140,142,169,170}

As tabelas 7.3 e 7.4 demonstram, respectivamente, o manejo das taquiarritmias e as drogas antiarrítmicas.¹⁷ A abordagem sugerida para o manejo das taquicardias fetais encontra-se nas figuras 7.3, 7.4 e 7.5.

7.4.1. Taquicardias Intermitentes

Taquicardia intermitente é definida quando presente em período < 50% do tempo de realização do exame, propondo-se um período mínimo de observação de 30 minutos. A taquicardia sinusal é determinada por ativação atrial e ventricular com condução A:V 1:1 e frequência cardíaca acima de 160 bpm e, geralmente, abaixo de 180 bpm. Frequentemente está associada à condição fetal ou materna anormal subjacente, como febre, estresse ou uso de medicamentos e cuja causa deve ser tratada. Quando

for um achado isolado, não tem significado clínico e não necessita de tratamento.^{137,138,141}

A taquicardia ventricular intermitente, com frequência ventricular acima de 200 bpm é extremamente rara e pode evoluir para comprometimento hemodinâmico importante e hidropisia; por isto, tem indicação de tratamento.

Outras taquicardias intermitentes normalmente não apresentam sinais de comprometimento hemodinâmico cardíaco e não têm indicação de tratamento.¹⁷¹ Em casos isolados pode evoluir para taquicardia sustentada, sendo importante o acompanhamento destes fetos.

7.4.2. Taquicardias Sustentadas

Neste grupo de arritmias no feto, identificadas em um período > 50% do tempo de exame, estão as taquicardias supraventriculares, o FA e as taquicardias ventriculares. O objetivo da terapêutica é levar a

Tabela 7.2 – Manejo intrauterino de bradicardias

Diagnóstico	Causas primárias	Manejo intrauterino	CR/NE	Comentários
Bradicardia sinusal	Marcapasso atrial ectópico	Descartar sofrimento fetal como causa da bradicardia	I/A	Pode ser visto nos isomerismos atriais
	Disfunção do nó sinusal (incluindo as decorrentes por infecção ou anticorpos)	Observação até resolução da bradicardia	I/A	Checar na mãe Anti-Ro/LA e IgG/IgM para TORCH e parvovírus
	Causas secundárias: medicações e hipotireoidismo materno, sofrimento ou anomalias do SNC fetal	Tratar causa subjacente da bradicardia	I/A	
Bigeminismo atrial bloqueado	Extrassístoles atriais	Observar/reduzir estimulantes maternos	I/A	10% de risco de TSV fetal Ausculta semanal da FC fetal até arritmia resolver
BAV	Agressão dos anticorpos maternos Anti-Ro/La	Observação	I/A	Coração estruturalmente normal
		Dexametasona		
		Para BAV de 2º grau ou de 1º grau com sinais de inflamação cardíaca	IIb/B	Fibroelastose endocárdica, disfunção valvar ou miocárdica associadas
		Para BAVT como prevenção do óbito ou cardiomiopatia	IIb/B	4 a 8 mg/dia
		IG endovenosa (a IG endovenosa não é recomendada como profilaxia)	IIa/C	
		Simpaticomiméticos para FC < 55 bpm ou em frequências maiores quando associado a hidropisia fetal	Ib/C	
		BAVT não relacionado a anticorpos	Observação	I/A
BAVT relacionado a canalopatias	Observação	I/A		
Evitar medicações que prolonguem o intervalo QT				

BAV: bloqueio atrioventricular; BAVT: bloqueio atrioventricular total; CR: classe recomendação; FC: frequência cardíaca; IG: imunoglobulina; mg: miligramas; NE: nível de evidência; SNC: sistema nervoso central; TCGA: transposição corrigida das grandes artérias; TORCH: toxoplasmose, outras, rubéola, citomegalovírus e herpes; TSV: taquicardia supraventricular. Fonte: adaptado de Donofrio et al.¹⁷

gestação a termo, com melhora de suas manifestações secundárias. O prognóstico é bom quando há reversão intraútero, sendo reservado para os fetos hidrópicos e imaturos, nos quais não se consegue reverter a arritmia. Deve-se considerar um prognóstico favorável para os fetos que permanecem em taquiarritmia, porém com frequência cardíaca mais baixa e melhora da hidropisia.

7.4.2.1. Diagnóstico

A taquicardia atrial sustentada caracteriza-se por um ritmo cardíaco com condução A:V 1:1 e frequência cardíaca superior a 180 bpm, usualmente acima de 220 bpm.^{17,137,138,141} É importante o reconhecimento do mecanismo etiológico desta arritmia, que pode ser realizado como descrito anteriormente, utilizando-se a

avaliação simultânea da atividade atrial e ventricular. A partir do traçado destes fluxos, medem-se os intervalos AV (átrio→ventrículo) e VA (ventrículo→átrio), que correspondem, em analogia, respectivamente, aos intervalos PR e RP do eletrocardiograma. Quando intervalo VA < AV, o diagnóstico mais provável é uma taquicardia por reentrada (95%); quando intervalo VA > AV, a possibilidade diagnóstica é uma taquicardia por foco ectópico atrial ou juncional recíprocante.^{132,133,136}

O FA apresenta uma frequência atrial acima de 400 bpm, com variabilidade da condução atrioventricular (2:1;3:1,4:1) e, conseqüentemente, da frequência ventricular (de 200 a 250 bpm).^{17,137,138,141,169}

Na taquicardia ventricular identifica-se dissociação atrioventricular, com frequência atrial menor que a ventricular, que varia de 100 e 400 bpm. Quando

Tabela 7.3 – Manejo intrauterino das taquicardias

Diagnóstico	Tratamento intrauterino	CR/NE	Comentários
Taquicardia intermitente			
TSV ou FA	Observar	I/B	Controle frequente da FC fetal
TV ≥ 200 bpm	Antiarrítmicos	IIa/C	
Taquicardia sustentada			
TSV ou FA com hidropisia ou disfunção ventricular	Drogas de primeira ou segunda linha (transplacentário)		Ver tabela 7.4, para dosagens e recomendações
	Digoxina	I/B	
	Sotalol	I/B	
	Combinação de drogas (transplacentário)	IIb/B	Os tratamentos combinados são usados para casos graves, refratários a drogas. Considerar antecipação do parto se próximo do termo
	Terceira linha (transplacentário):		
	Amiodarona	I/B	
	Contraindicado: verapamil	III/A	
	Contraindicado: procainamida	III/B	
	Tratamento direto do feto:		
	Digoxina IM	IIa/B	
	Digoxina no cordão	IIb/B	
	Contraindicado: adenosina no cordão	III/B	
TSV ≥ 200 bpm sem hidropisia ou disfunção ventricular (em geral a TSV tem FC ≥ 220 bpm; considerar outras causas se FC < 220 bpm).	Primeira ou segunda linhas:		Ver tabela 7.4, para dosagens e recomendações de monitoramento
	Digoxina	I/B	
	Sotalol	I/B	
	Terceira linha:		
	Amiodarona	IIb/B	
	Contraindicado: verapamil	IIb/A	
	Contraindicado: procainamida	III/B	
TSV < 200 bpm sem hidropisia ou disfunção ventricular	Observar	I/B	
	FA	Sotalol	I/B
	Digoxina	I/B	Digoxina aumenta o BAV e diminui a resposta ventricular. Considerar antecipação do parto, se próximo ao termo
	Amiodarona	IIb/B	
	Contraindicado: procainamida	III/B	
TV ± hidropisia	Magnésio EV	I/C	MCGf (se disponível) para medir intervalo QTc. Iniciar com magnésio EV e depois lidocaína em bólus + manutenção.
			Magnésio EV na mãe não deve ser usado por > 48 horas. Considerar antecipação do parto, se próximo ao termo
Tratamento de primeira linha	Lidocaína EV	I/C	
	Propranolol (oral)	I/C	
	Mexiletina (oral)	I/C	
Tratamento de segunda linha	Sotalol	I/C	

CR: classe de recomendação; EV: via endovenosa; FA: flutter atrial; FC: frequência cardíaca; IM: via intramuscular; MCGf: magnetocardiografia fetal; NE: nível de evidência; TSV: taquicardia supraventricular; TV: taquicardia ventricular. Fonte: Adaptado de Donofrio MT et al.¹⁷

Tabela 7.4 – Drogas antiarrítmicas

Droga	Dose terapêutica	Nível sérico terapêutico e efeito	Toxicidade
Digoxina	Ataque: 0,5 mg (2 cp) a cada 8 horas por 48 horas - 1,5 mg/dia por 2 dias	0,7-2,0 ng/mL	Náusea/vômitos, bradiarritmia sinusal ou BAV, pró-arritmia
	Manutenção: 0,25 a 0,75 mg ao dia Dose IM fetal: 88 µg/kg cada 12 horas, repetir duas vezes	Náusea, fadiga, perda de apetite, bradicardia sinusal, BAV de primeiro grau, BAV tipo Wenckebach noturno (raro)	IM fetal: lesão do nervo ciático ou laceração da pele devido à injeção
Sotalol	160-480 mg/dia a cada 8-12 horas (VO)	Níveis não monitorados	Náusea/vômitos, tontura, QTc ≥ 0,48 s, fadiga, BCR, pró-arritmia materna ou fetal
		Bradicardia, BAV de primeiro grau, alargamento de P e QRS, QTc ≤ 0,48 ms	
Amiodarona	Ataque: 1800 a 2400 mg/dia divididos a cada 6 horas (VO)	0,7-2,0 µg/ml	Náusea/vômitos, disfunção de tireoide, rash por fotossensibilidade, trombocitopenia, BCR, QTc ≥ 0,48 s, pró-arritmia materna e fetal, torsades com SQT, bócio fetal, problemas do desenvolvimento neurológico
	Manutenção: 200-600 mg/dia (VO)	Bradicardia sinusal materna e fetal, perda de apetite, BAV de primeiro grau, alargamento de P e QRS, QTc ≤ 0,48 s	
	Descontinuar a droga e fazer transição para outro agente quando o ritmo for convertido ou a hidropisia estiver resolvida		
Propranolol	60-320 mg/dia divididos a cada 6 horas (VO)	25-140 ng/mL	Fadiga, bradicardia, hipotensão, BAV, restrição do crescimento fetal, aumento do tônus uterino
		BAV de primeiro grau, bradicardia, aumento do tônus uterino	
Lidocaina	Ataque: 1-1,5 mg/kg EV seguido de 1-4 mg/ minuto EV contínuo	1,5-5 µg/mL	Náusea/vômitos, sintomas neurológicos e pró-arritmia
Mexiletina	600 a 900 mg/d divididos a cada 8 horas (VO)	0,5-2 µg/mL	Náusea/vômitos, sintomas neurológicos e pró-arritmia.
Sulfato de magnésio	Ataque: 2-6 g EV por 20 minutos seguido de 1-2 g/hora	< 6 mEq/L	Fadiga, sintomas neurológicos Se perda do reflexo patelar e/ou níveis > 6 mEq/L interromper a infusão
	Não se recomenda tratamento por mais que 48 horas. Nova dosagem pode ser considerada, se houver recorrência da TV	Monitorar reflexo patelar	Níveis > 5 mEq/L associados com alterações no ECG materno e pró-arritmia

BAV: bloqueio atrioventricular; BCR: bloqueio completo de ramo; cp: comprimido; ECG: eletrocardiograma; EV: via endovenosa; IM: via intramuscular; SQT: síndrome do QT longo; TV: taquicardia ventricular; VO: via oral. Fonte: Adaptado de Donofrio et al.¹⁷

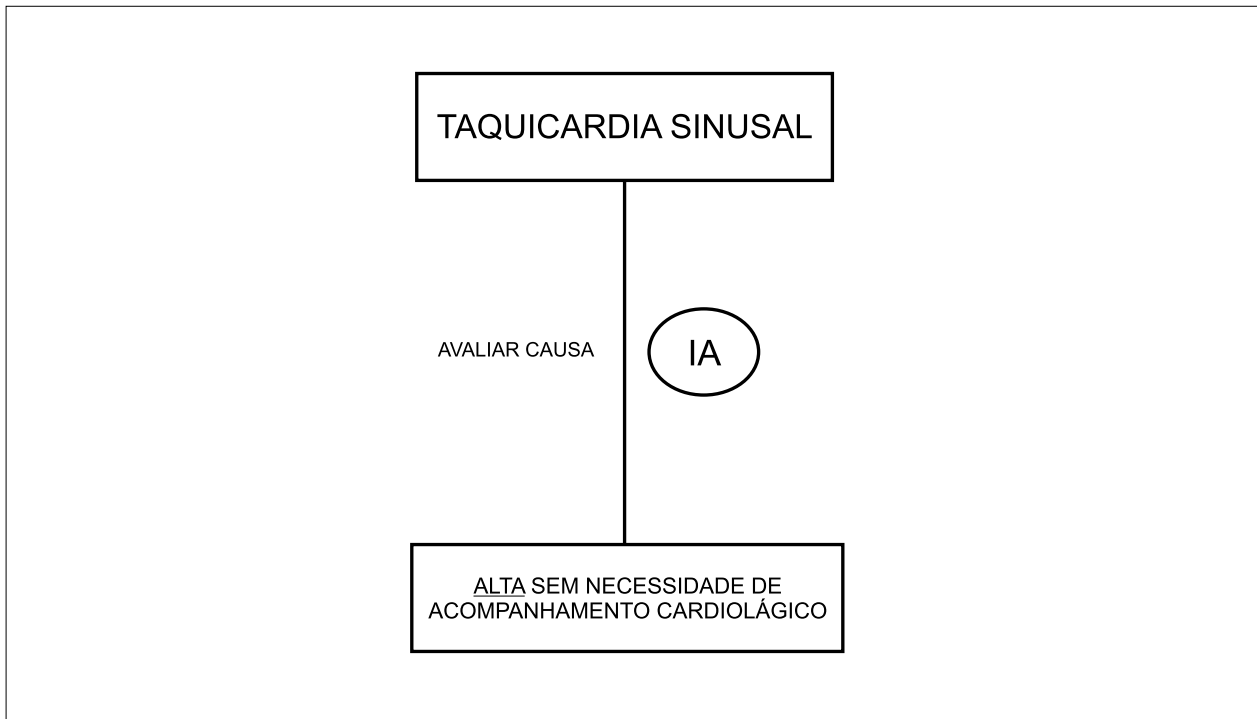


Figura 7.3 – Conduta na taquicardia sinusal.

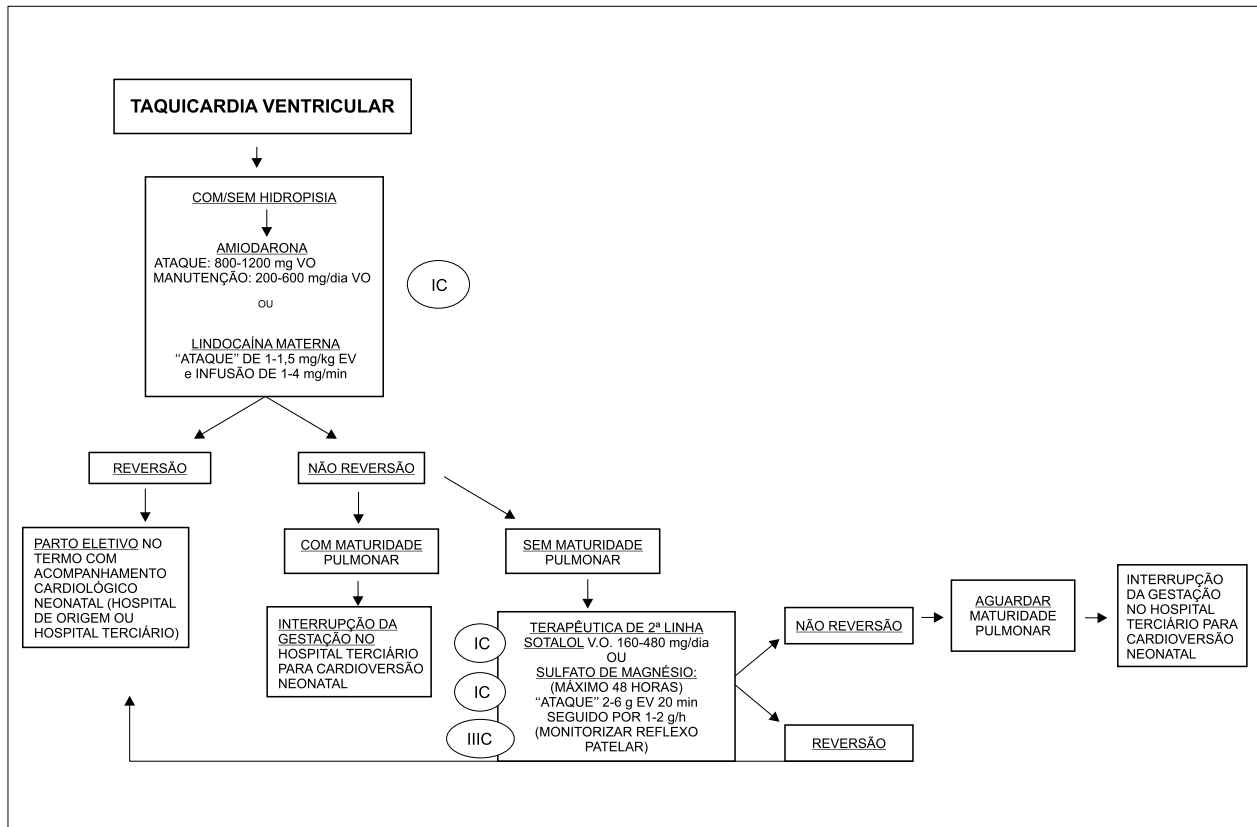


Figura 7.4 – Fluxograma de tratamento das taquicardias ventriculares
EV: endovenosa; VO: via oral.

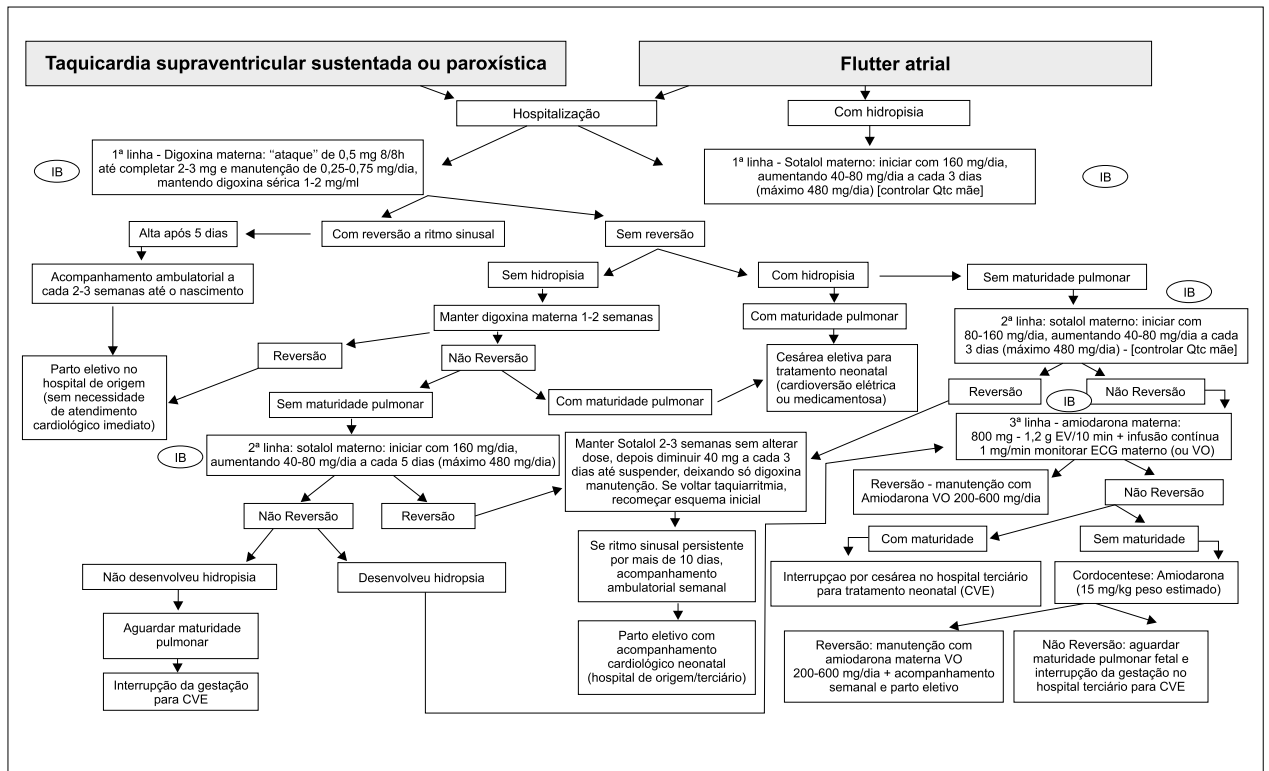


Figura 7.5 – Fluxograma de tratamento das taquicardias supraventriculares
CVE: cardioversão elétrica; EV: endovenoso.

alternada com períodos de bradicardia possivelmente se trate de uma síndrome do QT longo, que pode apresentar taquicardia ventricular monomórfica, *torsade de pointes*, disfunção ventricular, insuficiência valvar atrioventricular e hidropisia fetal.^{138,172}

7.4.2.2. Tratamento

A droga de primeira escolha para tratamento das taquicardias supraventriculares na maioria dos centros permanece a digoxina via transplacentária, uma vez que é uma medicação segura e muito utilizada durante a gestação.^{17,137,138,141,173,174} As doses usadas devem ser elevadas porque somente 50 a 70% ultrapassam a barreira placentária. A dose de ataque recomendada é de 3,0 mg nas primeiras 48 horas de tratamento, ou seja, 0,50 mg a cada 8 horas. A dose de manutenção é de 0,25 a 0,75 mg/dia, podendo variar conforme experiência isolada de cada serviço e de acordo com seu nível sérico. Controle diário da digoxina sérica é necessário, sendo mantida entre 1 a 2 ng/mL. Além disso, na impossibilidade de administração via oral, pode ser usado o lanatosídeo C intravenoso como alternativa. Se, após 5 dias, não ocorrer reversão da arritmia, inicia-se o sotalol via oral como droga

de segunda escolha.¹⁷⁵⁻¹⁷⁷ Este pode ser usado na dose inicial de 80 mg a cada 12 horas, aumentado gradualmente 40 a 80 mg a cada 3 a 5 dias, até a reversão da arritmia ou atingir dose máxima de 480 mg/dia. Neste caso, a gestante deve permanecer internada e monitorada com controles diários de eletrocardiograma para mensuração do intervalo QT corrigido, pelo risco de seu prolongamento, além de dosagem sérica de digoxina. Em fetos com hidropisia importante e taquicardia sustentada com frequência cardíaca elevada, pode-se iniciar o sotalol concomitantemente à digoxina. A terapêutica combinada apresenta maior risco de complicações maternas e fetais. Não havendo resposta terapêutica e em fetos muito comprometidos, pode-se, ainda, utilizar a amiodarona de 800 a 1.200 mg ao dia como droga de terceira escolha.¹⁷⁸⁻¹⁷⁹ No entanto, esta medicação apresenta perfil de toxicidade significativo tanto para a gestante quanto para o feto.¹⁸⁰

Permanecendo o feto em taquiarritmia, com comprometimento hemodinâmico importante e hidropisia severa, pode ser necessária terapêutica fetal direta, por cordocentese ou via intramuscular direta, uma vez que, nesta situação, há significativa diminuição da passagem transplacentária das medicações.^{171,181,182} Devem-se sempre ponderar os

riscos e benefícios individualmente para cada situação. Pode ser administrado digital (dose de 0,03mg/kg) ou amiodarona (dose de 15mg/kg). A adenosina não se mostrou efetiva na manutenção do ritmo sinusal, bem como não é recomendada no FA.

Alguns centros utilizam o flecainide (não comercializado no Brasil) ou o sotalol como droga de primeira escolha.^{130,177,183,184} Após o nascimento, o tratamento deve ser baseado na terapêutica utilizada no útero e no mecanismo da taquicardia, sendo recomendada manutenção do tratamento por 6 meses a 1 ano, conforme a evolução. Cerca de 50% dos casos de TSV fetal não apresentam recorrência após o nascimento.¹⁸⁵

No FA, a medicação preconizada para início do tratamento pode ser a digoxina e/ou o sotalol.¹⁸⁵ O sotalol também é uma droga segura e eficaz, com taxa de reversão para ritmo sinusal em 50 a 80% dos casos e sem mortalidade.¹⁷⁷

As doses e formas de administração são as mesmas descritas anteriormente para as taquicardias supraventriculares. Após o nascimento, indica-se cardioversão sincronizada, quando não houver reversão. O FA, após o nascimento, usualmente não recorre após sua reversão, não sendo classicamente recomendado a manutenção do tratamento.

A taquicardia ventricular sustentada com frequência ventricular < 200 bpm geralmente é bem tolerada e quando acima deste valor, o uso de magnésio transplacentário é o recomendado, não devendo ultrapassar 48 horas de infusão.^{172,186,187} Se houver recorrência da taquicardia ventricular, nova dose de magnésio pode ser utilizada, desde que seus níveis séricos maternos < 6 mEq/L e não existam sinais de toxicidade. Como opção terapêutica para o tratamento farmacológico das taquicardias ventriculares sustentadas, podem ser utilizados amiodarona, propranolol ou mexiletina por via oral ou a lidocaína por via endovenosa materna. Amiodarona, sotalol e flecainida não podem ser usadas quando houver síndrome do QT longo.^{186,187} Quando a taquicardia ventricular for secundária à miocardite ou aos autoanticorpos maternos, podem ser administradas à gestante dexamentasona e imunoglobulina intravenosa. O tratamento deve ser continuado após o nascimento.

Deve-se considerar que o tratamento das taquicardias sustentadas no conceito é lento e tem como objetivo levar a gestação ao termo. A reversão total da arritmia e da hidropisia podem ocorrer várias semanas após o início das medicações. Uma avaliação Doppler-ultrassonográfica concomitante, realizada pelo obstetra, é fundamental para a decisão da indicação de interrupção da gestação. No entanto, a interrupção deve ser limitada àqueles fetos com risco iminente de óbito intraútero. Se houver permanência de taquicardia

sustentada, em fetos com hidropisia importante e maturidade pulmonar comprovada (acima de 34 semanas de gestação), está indicada a interrupção da gestação para tratamento pós-natal imediato.

8. Intervenções Cardíacas Fetais

Os potenciais benefícios das intervenções cardíacas fetais foram salientados há vários anos. No ano 2000, Kohl et al.¹⁸⁸ publicaram a experiência mundial com a valvoplastia aórtica fetal, que constava, na época, de 12 casos, com 7 sucessos técnicos e apenas 1 sobrevivente. Desde então, o grupo do *Boston Children's Hospital* iniciou um programa de terapêutica cardíaca invasiva intraútero, estimulando um enorme progresso neste campo e disseminando a aplicação da técnica para vários outros centros ao redor do mundo.^{189,190}

A principal justificativa do procedimento invasivo na vida fetal é melhorar a evolução e o prognóstico pós-natal, seja por que o feto se encontra em risco de não sobreviver, ou a evolução pós-natal é muito desfavorável. A terapêutica precoce das cardiopatias congênitas pode melhorar as chances de remodelamento miocárdico e vascular, e oferecer mais chances de adaptar a oferta sanguínea para o miocárdio em desenvolvimento. Assim, tendo-se a técnica bem estabelecida, o equipamento apropriado e, principalmente, a equipe médica com treinamento nas áreas de cirurgia fetal, intervenções pediátricas e Cardiologia Fetal, as intervenções percutâneas fetais correspondem a mais uma modalidade terapêutica no campo da Cardiologia Pediátrica.¹⁸⁹

As principais cardiopatias que se beneficiam da intervenção intraútero são a SHCE, com grave restrição ao fluxo por meio do septo interatrial, a estenose valvar aórtica crítica, com sinais de potencial evolução para a hipoplasia ventricular esquerda e a Atresia Pulmonar com Septo Íntegro (APSI) ou estenose pulmonar crítica com mínimo fluxo pulmonar anterógrado, evoluindo com hipodesenvolvimento do ventrículo direito.¹⁹¹

8.1. Indicações

As principais indicações das intervenções cardíacas fetais estão resumidas na tabela 8.1 e subsequentemente descritas.

8.1.1. Estenose aórtica crítica com sinais indicativos de evolução para a síndrome de hipoplasia do coração esquerdo

Estenose aórtica é definida como as seguintes características morfológicas e funcionais: valva espessada, com mobilidade muito reduzida e com fluxo turbulento através ou nenhum fluxo anterógrado avaliado pelas

Tabela 8.1 – Principais indicações das intervenções cardíacas fetais

Valvoplastia aórtica	Idade gestacional entre 22 e 30 semanas
Estenose aórtica crítica com sinais de evolução para SHCE	Valva aórtica espessa e com pouca mobilidade
	Mínimo ou nenhum fluxo aórtico anterógrado
	Fluxo reverso no arco transverso
	Inversão de <i>shunt</i> no plano atrial (E→D)
	Enchimento do VE monofásico (onda E única e de curta duração)
Estenose aórtica crítica com AE gigante	Disfunção sistólica do VE moderada ou grave (análise subjetiva)
	Mesmos critérios anteriores
	A função do VE pode não ser tão alterada devido à presença da insuficiência mitral maciça
Valvoplastia pulmonar	Idade gestacional entre 22 e 30 semanas
Atresia pulmonar com septo íntegro/estenose pulmonar crítica	AE gigante
	Valva pulmonar espessa e com pouca ou nenhuma mobilidade
	Mínimo ou nenhum fluxo pulmonar anterógrado
	Inversão de fluxo no ducto arterioso, isto é, aorta→pulmonar
	Enchimento monofásico do VD (onda E única e de curta duração)
Atriosseptostomia	Alguns graus de hipoplasia do VD ou ausência de crescimento do mesmo em 2 a 4 semanas de observação
	Idade gestacional entre 28 e 33 semanas
SHCE ou variante com septo interatrial íntegro ou orifício mínimo	Mínimo ou nenhum fluxo no plano atrial
	AE e veias pulmonares dilatadas
	Fluxo bidirecional e bifásico observado ao traçado de Doppler da veia pulmonar

AE: átrio esquerdo; D: direito; E: esquerdo; SHCE: síndrome de hipoplasia do coração esquerdo; VD: ventrículo direito; VE: ventrículo esquerdo.

técnicas de Doppler. O gradiente de Doppler do ventrículo esquerdo para a aorta não deve ser utilizado para caracterização do grau de estenose, devido à frequente associação de fibroelastose endocárdica e disfunção miocárdica grave. Os principais parâmetros funcionais que sugerem a possível evolução para a SHCE são o fluxo reverso no arco transverso, isto é, vindo da aorta descendente para a aorta ascendente, fluxo invertido no plano atrial, direcionado do AE para o átrio direito, enchimento ventricular esquerdo monofásico (traçado de Doppler pela valva mitral mostrando onda de enchimento única, denotando aumento da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo) e disfunção do ventrículo esquerdo moderada ou grave.¹⁹²⁻¹⁹⁵ Idealmente, o comprimento do ventrículo esquerdo (eixo longo) deve estar acima do valor mínimo para a idade gestacional (escore Z > -2), o que significa que o ventrículo esquerdo não é hipoplásico ainda. Ocasionalmente, pode-se realizar a valvoplastia aórtica em casos cujo ventrículo esquerdo já se encontra com algum grau de hipoplasia (escore Z > -4 < -2) com o intuito de permitir algum fluxo aórtico anterógrado

melhorando o crescimento da aorta ascendente, e os fluxos coronário e encefálico, mesmo sabendo que as chances de recuperação completa do ventrículo esquerdo são pequenas.¹⁹²⁻¹⁹⁵

8.1.2. Síndrome de Hipoplasia do Coração Esquerdo Com Septo Interatrial Íntegro ou Comunicação Interatrial/Forame Oval Significativamente Restritivos

Esta situação é caracterizada pela ausência ou pelo mínimo fluxo de alta velocidade através do septo interatrial e fluxo bidirecional, na veia pulmonar, com desaparecimento do padrão trifásico clássico e fluxo reverso proeminente.^{196,197}

8.1.3. Atresia Pulmonar com Septo Íntegro ou Estenose Valvar Pulmonar Crítica com Sinais de Evolução para Hipoplasia do Coração Direito

Atresia pulmonar membranosa com folhetos pulmonares identificáveis com septo interventricular íntegro, associada a mínimo ou nenhum fluxo pulmonar anterógrado; inversão de fluxo no ducto arterioso, isto

é, proveniente da aorta descendente para o tronco pulmonar; algum grau de hipoplasia do coração direito, com um diâmetro do anel valvar tricúspide hipoplásico (escore Z < -2) ou evidência de não crescimento da cavidade ventricular direita em um período de observação de 2 a 4 semanas. Casos com o diagnóstico de fístulas coronárias significativas para o ventrículo direito devem ser excluídos.¹⁹⁸⁻²⁰⁰

8.1.4. Estenose Aórtica Crítica com Insuficiência Mitral Maciça e Átrio Esquerdo Gigante

Este é um grupo específico de fetos que foi caracterizado como um subgrupo da estenose valvar aórtica crítica apenas recentemente. Estes casos cursam com dilatação do ventrículo esquerdo, fluxo reverso no arco transversal e algum grau de disfunção ventricular esquerda, sendo a maioria associada à hidropisia fetal. Seus portadores podem se beneficiar da valvoplastia aórtica isolada ou associada à atrioseptostomia, com o objetivo de diminuir o risco de óbito fetal ou neonatal imediato, devido à grave hidropisia que costumam apresentar.^{44,201}

8.2. Aspectos Técnicos

O preparo da mãe deve constar de jejum pré-anestésico e profilaxia tocolítica. A nifedipina, utilizada na dose de 20 mg por via oral iniciada 4 a 8 horas antes do procedimento, tem sido a medicação de escolha para este fim, com poucos efeitos colaterais e altamente efetiva.¹⁸⁹ A intervenção é realizada sob bloqueio regional materno, preferencialmente a raquianestesia. A anestesia geral também pode ser utilizada, mas com a desvantagem de dificultar o apropriado posicionamento fetal, uma vez que a anestesia geral materna também anestesia o feto.

O passo seguinte é a procura da posição ideal do feto, para que se possa atingir, de forma percutânea, a estrutura cardíaca-alvo. Caso a posição fetal não esteja adequada, antes de sua anestesia, o especialista fetal faz manobras manuais com o auxílio do transdutor de ultrassom, de modo a rodar o feto, que, normalmente, precisa estar com o dorso posterior e, preferencialmente, em apresentação pélvica, para que a punção seja realizada mais próxima do fundo uterino.¹⁸⁹

A anestesia fetal pode ser realizada por via intramuscular ou intravenosa – neste último caso, por meio da punção do cordão umbilical. Utiliza-se uma mistura de opioide (fentanil), bloqueador muscular (pancurônio) e atropina nas doses de 15 µg, 0,2 mg e 0,02 mg por quilo de peso fetal, respectivamente. Esta medicação é administrada com agulha Chiba de 20 G.^{189,190,194}

O acesso ao coração também é realizado com agulha fina tipo Chiba com calibres variando de 17 a 19 G, sempre com 15 cm de comprimento. Todo o procedimento é monitorado pelo ultrassom, que pode ser operado pelo cirurgião ou cardiologista fetal. A punção é realizada no abdome materno, idealmente o mais próximo do fundo uterino, evitando-se lesões vasculares maternas. Passando a parede abdominal, a agulha atinge a cavidade amniótica e o tórax fetal.¹⁹⁴ A estrutura-alvo (valva aórtica, pulmonar ou septo interatrial) é alcançada por punção direta do coração.

No passo principal do procedimento, após a extremidade distal da agulha chegar à estrutura cardíaca desejada, um cateter-balão de angioplastia coronária pré-montado é avançado através da agulha, até que o balão seja posicionado na estrutura a ser dilatada. O balão é insuflado sob pressões variáveis, considerando-se seu diâmetro e o da estrutura-alvo de tratamento. No caso da abertura das valvas semilunares, o ideal é que a relação balão/anel seja de 1,1 a 1,2.¹⁹³ Após total esvaziamento do balão, todo o conjunto (balão, cateter e agulha de punção) é retirado de uma só vez.

No final do processo de dilatação valvar e após a retirada de todo o sistema, frequentemente ocorrem bradicardia e hemopericárdio.¹⁹⁰ Derrames volumosos devem ser rapidamente esvaziados, por meio de nova punção com agulha de 20 G.¹⁹⁴ Geralmente, a retirada de 1 a 2 mL de sangue do pericárdio é suficiente para reversão do quadro, não ocasionando anemia fetal na maioria dos casos.

Os procedimentos não são isentos de riscos que envolvem a gestante e/ou o feto, sendo os riscos maternos extremamente baixos e, atualmente, minimizados, graças à experiência crescente da cirurgia fetal para anomalias não cardíacas. Estas complicações envolvem rotura prematura de membranas, infecção, hemorragia, descolamento placentário, trabalho de parto prematuro, anemia, bradicardia e óbito fetal.²⁰²

Ainda persistem dúvidas quanto ao momento ideal para se realizar a intervenção cardíaca fetal. Devido ao número reduzido de candidatos e à variabilidade morfológica que cada uma das patologias pode apresentar, é difícil estabelecer quando considerar tarde demais para intervir.²⁰³ Parece razoável que a intervenção seja realizada o mais precocemente possível, após sua detecção. Entretanto, do ponto de vista técnico, é muito difícil atuar antes da 20ª semana gestacional devido às pequenas dimensões do coração fetal. Intervenções realizadas muito cedo podem resultar em fechamento de orifícios e valvas abertas, antes que o feto atinja o termo.²⁰³ Por outro lado, intervenções realizadas tardiamente não evitam a hipoplasia

ventricular ou o dano vascular definitivo da circulação pulmonar. Parece consenso que o período adequado seja entre a 22^a e a 30^a semanas gestacionais.¹⁹⁰

8.3. Valvoplastia Aórtica

A valvoplastia aórtica tem como objetivo mudar a história natural da estenose valvar aórtica crítica, permitindo a manutenção da função e das dimensões do ventrículo esquerdo adequadas para a fisiologia biventricular ao nascimento ou após seu processo de reabilitação. A principal hipótese que suporta a iniciativa deste procedimento é a de que, aliviando-se a via de saída do ventrículo esquerdo, reduz-se o processo evolutivo do dano miocárdico que vinha se estabelecendo, facilitando o crescimento desta câmara e melhorando sua função miocárdica. Esta hipótese foi baseada em estudos animais, em que se observaram o impacto das alterações de carga e as condições de fluxo sobre o miocárdio em desenvolvimento, o que leva a condições anormais do crescimento e da função cardiovascular.²⁰⁴⁻²⁰⁹ Segundo trabalho publicado por McElhinney et al.,¹⁹⁵ existem aspectos anatomofuncionais preditivos de sucesso técnico e evolução para circulação biventricular pós-natal baseados na experiência de 70 valvoplastias aórticas fetais realizadas por seu grupo.⁸ Estes critérios estão expostos na tabela 8.2.

Há evidências de que a transição de um ventrículo esquerdo normal para a SHCE no feto com EAO crítica quase sempre ocorra no segundo ou terceiro trimestre de gestação.²¹⁰

Um aspecto interessante observado pelos autores é que o crescimento progressivo das estruturas esquerdas durante a vida fetal e primeira infância pode resultar, eventualmente, em correção biventricular ainda no primeiro ano de vida, aplicando-se estratégia que

se inicia com a valvoplastia aórtica fetal, continua-se com o procedimento híbrido neonatal, associado ou não a nova abertura da valva aórtica com balão ou operação de Norwood, com manutenção de um forame oval parcialmente restritivo e comissurotomia aórtica. Este manejo tem como objetivo funcionar como uma ponte para correção biventricular após o processo denominado reabilitação do VE.^{189,201,211,212} Embora alterações da função diastólica possam ser um problema neste grupo de pacientes, acredita-se que seja melhor do que a morbidade e a mortalidade inerentes à correção univentricular a médio e longo prazo.²¹³

8.4. Estenose Aórtica Crítica com Átrio Esquerdo Gigante

Trata-se de um grupo cuja apresentação clínica da EAO crítica é bem particular e grave, em que, além da obstrução na via de saída do VE, existe significativo comprometimento da valva mitral, com dilatação do seu anel, resultando em insuficiência mitral e dilatação gigante do AE. Geralmente, o forame oval é bastante restritivo ou o septo interatrial é intacto, e existe fibroelastose endocárdica do VE, que compromete também o aparelho subvalvar mitral. A maioria dos fetos com esta apresentação anatômica encontra-se com algum grau de hidropisia fetal, com alto risco de óbito intraútero ou desencadeamento de trabalho de parto prematuro com óbito neonatal imediato. Esta doença parece ser o pior espectro da valva mitral em arcada, em que as cordas tendíneas se apresentam fusionadas e encurtadas.

Acredita-se que este complexo anatômico tenha comprometimento primário das valvas mitral e aórtica, associado à fibroelastose endocárdica, levando à dilatação das câmaras esquerdas. A restrição ao fluxo esquerdo-direito no plano atrial contribui para o aumento importante do AE, que

Tabela 8.2 – Critérios para sucesso técnico (critérios iniciais) e que indicam potencial evolução para correção biventricular pós-natal (critérios modificados)

Critérios iniciais (todos devem estar presentes)	Critérios modificados*
Escore Z do VE (eixo longo) > -2	Estenose ou atresia aórtica (obrigatório)
Disfunção sistólica do VE capaz de gerar gradiente por meio da valva ≥ 10 mmHg ou ≥ 15 mmHg pelo jato de insuficiência mitral	Escore Z do eixo longo do VE > -2 (obrigatório)
Escore Z do anel mitral > -3	Associar pelo menos, 4 dos 5 seguintes parâmetros: <ul style="list-style-type: none"> • escore Z do eixo longo do VE > 0; • escore Z do eixo curto do VE > 0; • escore Z do anel aórtico > -3,5; • escore Z do anel mitral > -2; • gradiente sistólico através da valva aórtica ou VE-AE pela insuficiência mitral ≥ 20 mmHg

AE: átrio esquerdo; VE: ventrículo esquerdo. * Fonte: Modificado de McElhinney et al.¹⁹⁵

comprime as câmaras direitas e aumenta a pressão venosa central. Parece ser esta fisiopatologia da hidropisia fetal, nesta entidade, presente em 70 a 80% dos casos, sendo observado polidrâmnio em 100% dos casos descritos por Vogel et al.⁴⁴

A abertura da valva aórtica, nestes casos, pode reduzir o grau de insuficiência mitral e a pressão do AE, podendo tratar ou melhorar a hidropisia fetal e levar a gestação até mais próximo do termo.²⁰¹ Pode-se considerar a abertura do septo atrial no mesmo procedimento, potencializando os efeitos da valvoplastia aórtica. Apesar da intervenção, deve-se levar em conta a alta gravidade clínica em que estes fetos se encontram, o que tem impacto significativo na mortalidade fetal e neonatal.

8.5. Valvoplastia Pulmonar Fetal

A APSI se associa à hipoplasia variável do VD, da valva tricúspide e da via de saída do VD. No espectro mais grave da doença, existe atresia fibromuscular do infundíbulo e da valva pulmonar, com hipoplasia importante da cavidade ventricular direita e da valva tricúspide, associadas a anomalias da circulação coronária. Em contraste, no espectro mais favorável, a atresia da valva pulmonar é membranosa, com diâmetro do anel da valva tricúspide e volume do ventrículo direito próximos ao normal, além de ausência de anormalidades das artérias coronárias. Alguns casos de estenose pulmonar crítica observados na vida fetal podem evoluir para total interrupção do fluxo entre o ventrículo direito e a artéria pulmonar, e consequente hipoplasia da câmara ventricular direita. Estes casos se comportam de forma semelhante à APSI com hipoplasia discreta a moderada do ventrículo direito.²¹⁴

A intervenção fetal na APSI e na estenose pulmonar crítica tem o objetivo de promover o crescimento e o desenvolvimento funcional do VD, e aumentar as chances de circulação biventricular no período pós-natal. A identificação dos potenciais candidatos ao procedimento deve ser baseada nos riscos de o feto evoluir para circulação univentricular, sem a intervenção fetal e na possibilidade de alterar tal progressão.¹⁹⁸ A seleção dos candidatos para a intervenção deve seguir os critérios previamente descritos na sessão indicações. Outro critério importante na decisão é a presença de sinais de insuficiência cardíaca fetal caracterizada pela onda “a” reversa no traçado de fluxo do ducto venoso, o que denota aumento da pressão no átrio direito e possível evolução para hidropisia fetal. Esta condição hemodinâmica é observada em fetos que têm insuficiência tricúspide importante e ventrículo direito com complacência muito reduzida.²¹⁵

Do ponto de vista técnico, esta intervenção é mais difícil e desafiadora do que a valvoplastia aórtica. Devido às dimensões reduzidas e hipertrofia do ventrículo direito, associadas às suas características anatômicas (via de saída localizada anteriormente e longe da via de entrada), o posicionamento da agulha abaixo da valva pulmonar requer grande habilidade e experiência do cirurgião fetal. A punção deve ser realizada o mais distante possível da via de saída. No caso da atresia valvar pulmonar, o ideal é que o guia utilizado tenha a ponta um pouco mais firme, para que o intervencionista perfure a valva.²⁰¹ Alguns autores preferem introduzir uma agulha mais fina através da primeira para furar a valva.²⁰⁰ O guia, então, é posicionado em uma das artérias pulmonares, ou no ducto arterioso, para dar o suporte para o balão. Nesta intervenção, normalmente, segue-se a mesma relação entre anel e balão que na valvoplastia fetal aórtica. O resultado da intervenção é avaliado pela observação da passagem de fluxo anterógrado pela valva pulmonar, a redução do fluxo reverso pelo canal arterial e a presença de insuficiência pulmonar. A insuficiência pulmonar é um marcador de sucesso técnico e diminui com o avançar da gestação. A reestenose ainda na vida fetal é comumente observada, sendo que a maioria dos fetos necessitará de uma nova valvoplastia no período neonatal.^{200,216,217}

Muitas vezes, a recuperação total do ventrículo direito não ocorre ao nascimento, havendo a necessidade de fluxo pulmonar acessório, seja pelo implante de um stent no canal arterial ou pela confecção cirúrgica de um *shunt* sistêmico-pulmonar (cirurgia de Blalock-Taussig modificada).²⁰¹

8.6. Atriosseptostomia Fetal

Embora a sobrevivência do neonato portador de SHCE continue a melhorar na maioria dos serviços internacionais e, lentamente, em nosso meio, alguns aspectos anatomofuncionais são fatores de risco para má evolução clínica e óbito neonatal ou pós-operatório.²¹⁸ A presença de septo interatrial intacto ou gravemente restritivo constitui um dos piores fatores de risco para mortalidade neonatal, sendo responsável por hipoxemia profunda após o nascimento e a hipertensão pulmonar venocapilar desencadeada pela arterialização das veias pulmonares.²¹⁸

Nesta condição, as manobras de ressuscitação são, geralmente, ineficazes. Alguns serviços preconizam a realização da operação de Norwood de forma emergencial, com mortalidade chegando a 83% dos pacientes até o sexto mês de vida. Mesmo aqueles que conseguem ser submetidos a procedimentos intervencionistas neonatais imediatos para abertura do septo interatrial, a mortalidade ultrapassa 48%.^{218,219} Esta mortalidade, geralmente, não se relaciona diretamente

ao procedimento e acaba acontecendo após a primeira semana de vida.¹⁹⁶ Acredita-se que, além da hipoxemia profunda neonatal, as alterações anatômicas pulmonares intraparenquimatosas secundárias à hipertensão venocapilar pulmonar intraútero sejam uma das causas. Estudos anatomopatológicos demonstraram, nestes casos, um processo de arterialização das veias pulmonares associado à dilatação dos vasos linfáticos.²¹⁹⁻²²¹ A incidência de septo interatrial gravemente restritivo ou intacto associada à SHCE é estimada em 6% dos casos, com algum grau de restrição acometendo, ao menos, 22% de seus portadores.²¹⁹ A descompressão atrial esquerda ainda na vida fetal parece ser essencial para prevenir a má apresentação clínica neonatal imediata e o remodelamento do leito vascular pulmonar.¹⁹⁶ O principal marcador ecocardiográfico de restrição significativa do forame oval na vida fetal é a presença de fluxo reverso de alta velocidade no traçado de Doppler na veia pulmonar, que apresenta padrão bidirecional.⁴⁵ Este achado reflete o retorno sanguíneo para o pulmão durante a contração atrial, já que o AE não consegue se esvaziar para o ventrículo esquerdo e nem para o átrio direito.¹⁸⁹ Atualmente, considera-se indispensável o exame de pelo menos uma veia pulmonar pelo Doppler pulsado durante o ecocardiograma de um feto com SHCE.²²² O ecocardiografista deve ter em mente que esta informação pode mudar significativamente a evolução e o manejo pré e pós-natal destes pacientes. Além do traçado de Doppler da veia pulmonar, outros aspectos observados no ecocardiograma de fetos com esta condição são: dilatação das veias pulmonares, AE dilatado com o septo atrial abaulando para o átrio direito; e ausência ou mínima passagem de fluxo de alta velocidade através do septo interatrial.¹⁸⁹

O momento ideal para realizar a atrioseptostomia fetal ainda é uma questão a ser discutida.^{196,223} Pensando em prevenir o dano definitivo da circulação pulmonar, o ideal é que a intervenção seja realizada imediatamente após o diagnóstico. Entretanto, do ponto de vista técnico, parece bastante difícil criar um orifício no septo interatrial que perdure por várias semanas e seja efetivo para prevenir a hipoxemia neonatal grave. Parece consenso que o momento ideal seja entre 28 e 33 semanas gestacionais, quando o feto já apresenta maiores dimensões. Neste período, é factível o emprego de balões maiores capazes de abrir orifícios mais amplos no septo interatrial.^{190,197}

O emprego de stents no septo interatrial, para que o orifício criado se mantenha aberto até o nascimento, também vem sendo preconizado por alguns autores.^{224,225} Este procedimento parece mais desafiador do que a atrioseptostomia, principalmente devido à dificuldade do ótimo posicionamento do stent

no septo. Um dos principais problemas é visualizar o stent dentro da agulha metálica pelo ultrassom. O implante do stent é particularmente interessante quando o septo interatrial é muito espesso e, por este motivo, não permite a abertura de um orifício suficientemente grande, para aliviar a pressão do AE. Devido ao perfil das agulhas disponíveis para as intervenções fetais, o maior stent empregado é o de 3 mm, podendo, em alguns casos, chegar a um diâmetro interno de 3,5 mm.^{39,40} A taxa de mal posicionamento e embolização é alta, segundo recentes publicações. Nos casos de embolização, o dispositivo fica sepultado no átrio, sem maiores complicações, e o procedimento pode ser completado por uma atrioseptostomia.^{224,225}

8.7. Considerações Sobre as Intervenções Cardíacas Fetais

Uma série de princípios importantes vem sendo reconhecida conforme as intervenções cardíacas fetais se desenvolvem. O sucesso técnico do procedimento nem sempre se traduz em sucesso clínico após o nascimento. O entendimento da história natural da malformação e o refinamento constante na habilidade de seleção dos pacientes são absolutamente críticos quando se pensa em iniciar um programa de procedimentos invasivos e potencialmente arriscados. É importante reconhecer que a maioria das cardiopatias congênitas não é letal e o tratamento clássico paliativo no período neonatal também é uma opção na maioria das situações. Entretanto, para algumas anomalias em que a mudança da história natural para melhor é possível, ou para aquelas com um prognóstico extremamente sombrio, a intervenção fetal pode ser uma opção terapêutica. A tabela 8.3 indica a Classe de Recomendação e o Nível de Evidência das diferentes intervenções cardíacas fetais adaptada da diretriz de Cardiologia Fetal publicada pela AHA em 2014.¹⁷

9. Agradecimentos

Estas diretrizes são o fruto do trabalho de muitas pessoas, cujo esforço intelectual, criativo, “informático” e executivo, somados ao dos autores, formaram a base deste documento. Infelizmente razões de ordem editorial não permitiram que todas constassem entre os autores que representaram cada grupo. Entretanto, são aqui citadas com o agradecimento formal dos autores, pela inestimável colaboração, e considerados como coautores pelos mesmos. São eles, em ordem alfabética:

Ana Maria Arregui Zilio, Antonio Luiz Piccoli Jr., Camila Ritter, Carlos Augusto Cardoso Pedra, Cleisson Fabio Peralta, Giovana Baldissera, Kenya Venusa Lampert, Luiza Van der Sand, Natássia Miranda Sulis, Stefano Boemler Busato e Victoria de Bittencourt Antunes.

Tabela 8.3 – Objetivos e efeitos das intervenções fetais

Anomalia	Objetivo da intervenção	Efeito	CR/NE
EAOc com sinais de evolução para a SHCE	Abertura da valva Ao para promover fluxo anterógrado, estimular o crescimento das estruturas esquerdas e criar possibilidade de correção biventricular	Modifica a doença	IIb/B
SHCE com SIA intacto ou FO restritivo	Abertura do SIA para alívio da hipertensão atrial esquerda; prevenção da vasculopatia pulmonar, melhora da oxigenação ao nascimento	Salva vida	IIb/C
EAOc com insuficiência mitral importante e AE gigante	Abertura da valva Ao e/ou do SIA, alívio da hipertensão atrial esquerda e prevenção da vasculopatia pulmonar, melhora da oxigenação ao nascimento	Salva vida	IIb/C
APSI ou EPVC evoluindo com hipoplasia do VD	Abertura da valva pulmonar para encorajar o crescimento das estruturas direitas e criar possibilidade de reparo biventricular ou tratar hidropisia fetal em caso de regurgitação tricúspide grave	Modifica a doença e/ou salva vida	IIb/C

AE: átrio esquerdo; Ao: aórtica; APSI: atresia pulmonar com septo íntegro; CR: classe de recomendação; EAOc: estenose aórtica crítica; EPVC: estenose pulmonar valvar crítica; FO: forame oval; NE: nível de evidência; SHCE: síndrome de hioplasia do coração esquerdo; SIA: septo interatrial; VD: ventrículo direito. Fonte: Modificado de Donofrio et al.¹⁷

Referências

- Allan LD, Sharland GK, Milburn A, Lockhart SM, Groves AM, Anderson RH, et al. Prospective diagnosis of 1006 consecutive cases of congenital heart disease in the fetus. *J Am Coll Cardiol*. 1994;23(6):1452-8.
- Brick DH, Allan LD. Outcome of prenatally diagnosed congenital heart disease: an update. *Pediatr Cardiol*. 2002;23(4):449-53.
- Nomura RM, Brizot ML, Liao AW, Hernandez WR, Zugaib M. Conjoined twins and legal authorization for abortion. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2011;57(2):205-10.
- Ewigman BG, Crane JP, Frigoletto FD, LeFevre ML, Bain RP, McNellis D. Effect of prenatal ultrasound screening on perinatal outcome: RADIUS Study Group. *N Engl J Med*. 1993;329(12):821-7.
- Tegnander E, Eik-Nes SH, Johansen OJ, Linker DT. Prenatal detection of heart defects at the routine fetal examination at 18 weeks in a nonselected population. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1995;5(6):372-80.
- Fermont L, De Geeter B, Aubry MC, Kachaner J, Sidi D. A close collaboration between obstetricians and pediatric cardiologists allows antenatal detection of severe cardiac malformation by 2D echocardiography. In: Doyle EF, Engle ME, Gersony WM, Rashkind WJ, Talner NS. (editors). *Pediatric cardiology: proceedings of the second World Congress*. New York: Springer-Verlag; 1986. p. 34-7.
- Garne E, Stoll C, Clementi M; Euroscan Group. Evaluation of prenatal diagnosis of congenital heart diseases by ultrasound: experience from 20 European registries. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2001;17(5):386-91.
- Del Bianco A, Russo S, Lacerenza N, Rinaldi M, Rinaldi G, Nappi L, et al. Four chamber view plus three-vessel and trachea view for complete evaluation of the fetal heart during the second trimester. *J Perinat Med*. 2006;34(4):309-12. Erratum in: *J Perinat Med*. 2006;34(6):509.
- Marek J, Tomek V, Skovranek J, Povysilova V, Samanek M. Prenatal ultrasound screening of congenital heart disease in an unselected national population: a 21-year experience. *Heart*. 2011;97(2):124-30.
- Stümpflen I, Stümpflen A, Wimmer M, Bernaschek G. Effect of detailed fetal echocardiography as part of routine prenatal ultrasonographic screening on detection of congenital heart disease. *Lancet*. 1996;348(9031):854-7.
- Kleinert, Sabine. Routine prenatal screening for congenital heart disease. *Lancet*. 1996;348(9031):836.
- Lopes LM, Damiano AP, Zugaib M. Programa educativo de treinamento em ecocardiografia fetal nível I: impacto na referência e análise de resultados. *Rev Bras Ecocardiogr*. 2003;16(3):61-8.
- Wyllie J, Wren C, Hunter S. Screening for fetal cardiac malformations. *Brit Heart J*. 1994;71(4 Suppl):20-7.
- Bonnet D, Coltri A, Butera G, Fermont L, Le Bidois J, Kachaner J, et al. Detection of transposition of the great arteries in fetuses reduces neonatal morbidity and mortality. *Circulation*. 1999;99(7):916-8.
- Tworzetzky W, McElhinney DB, Reddy MV, Brook MM, Hanley FL, Silverman NH. Improved surgical outcome after fetal diagnosis of hypoplastic left heart syndrome. *Circulation*. 2001;103(9):1269-73.
- Franklin O, Burch M, Manning N, Sleeman K, Gould S, Archer N. Prenatal diagnosis of coarctation of the aorta improves survival and reduces morbidity. *Heart*. 2002;87(1):67-9.
- Donofrio MT, Moon-Grady AJ, Hornberger LK, Copel JA, Sklansky MS, Abuhamad A, et al; American Heart Association Adults With Congenital Heart Disease Joint Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young and Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and Council on Cardiovascular and Stroke Nursing. Diagnosis and treatment of fetal cardiac disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2014;129(21):2183-242. Erratum in: *Circulation*. 2014;129(21):e512.
- American Institute of Ultrasound in Medicine. AIUM practice guideline for the performance of fetal echocardiography. *J Ultrasound Med*. 2013;32(6):1067-82.
- Yoo SJ, Lee YH, Cho KS. Abnormal three-vessel view on sonography: a clue to the diagnosis of congenital heart disease in the fetus. *Am J Roentgenol*. 1999;172(3):825-30.
- Mavrides E, Cobian-Sanchez F, Tekay A, Moscoso G, Campbell S, Thilaganathan B, et al. Limitations of using first-trimester nuchal translucency measurement in routine screening for major congenital heart. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2001;17(2):106-10.
- Clur SA, Ottenkamp J, Bilardo CM. The nuchal translucency and the fetal heart: a literature review. *Prenat Diagn*. 2009;29(8):739-48.
- Chi T, Huggon IC, Zosmer N, Nicolaides KH. Incidence of major structural cardiac defects associated with increased nuchal translucency but normal karyotype. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2001;18(6):610-4.
- Simpson LL, Malone FD, Bianchi DW, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, et al. Nuchal translucency and the risk of congenital heart disease. *Obstet Gynecol*. 2007;109(2 Pt 1):376-83.
- Lopes LM, Brizot ML, Lopes MA, Ayello VD, Schultz R, Zugaib M. Structural and functional cardiac abnormalities identified prior to 16 weeks' gestation in fetuses with increased nuchal translucency. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2003;22(5):470-8.
- Lopes LM. (editor). *Ecocardiografia fetal*. Rio de Janeiro: Revinter; 2016. p. 35-65.

26. Hoffman JJ, Christianson R. Congenital heart disease in a cohort of 19,502 births with long-term follow-up. *Am J Cardiol.* 1978;42(4):641-7.
27. Hoffman JJ, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39(12):1890-900.
28. Hoffman JJ. The incidence of congenital heart disease: II. Prenatal incidence. *Pediatr Cardiol.* 1995;16(4):155-65.
29. Ferencz C, Rubin JD, McCarter RJ, Brenner JJ, Neill CA, Perry LW, et al. Congenital heart disease: prevalence at livebirth: the Baltimore-Washington Infant Study. *Am J Epidemiol.* 1985;121(1):31-6.
30. Copel JA, Pilu G, Kleinman CS. Congenital heart disease and extracardiac anomalies: associations and indications for fetal echocardiography. *Am J Obstet Gynecol.* 1986;154(5):1121-32.
31. Yoon PW, Olney RS, Khoury MJ, Sappenfield WM, Chavez GF, Taylor D. Contribution of birth defects and genetic diseases to pediatric hospitalizations: a population-based study. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1997;151(11):1096-103.
32. Pinto Junior VC, Daher CV, Sallum FS, Jatene MB, Croti UA. The situation of congenital heart surgeries in Brazil. *Braz J Cardiovasc Surg.* 2004;19(2):III-VI.
33. Brasil. Ministério da Saúde. Sistema de informações hospitalares do SUS (SIH/SUS). Brasília; 2013.
34. Pinto Junior VC, Rodrigues LC, Muniz CR. Reflexions about formulation of politics for attention to cardiovascular pediatrics in Brazil. *Braz J Cardiovasc Surg.* 2009;24(1):73-80.
35. UNICEF & United Nations. Child Mortality Report 2015. [Cited in 2017 Jun 15]. Available from: https://www.unicef.org/publications/files/child_mortality_report_web_8_sep_2015.
36. Brasil. Ministério da Saúde. Sistema de informações de nascidos vivos/MS/SVS/DASIS. Informações de saúde. Nascidos vivos. 2013. [Citado em 2015 Jun 14]. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinasc/cnv/nvuf.def>>
37. Huggon IC, Ghi T, Cook AC, Zosmer N, Allan LD, Nicolaidis KH. Fetal cardiac abnormalities identified prior to 14 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002;20(1):22-9.
38. Taipale P, Ammälä M, Salonen R, Hiilesmaa V. Two-stage ultrasonography in screening for fetal anomalies at 13-14 and 18-22 weeks of gestation. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2004;83(12):1141-6.
39. Gembruch U, Geipel A. Indications for fetal echocardiography: screening in low- and high-risk populations. In: Yagel S, Silverman NH, Gembruch U. *Fetal cardiology.* 2nd ed. New York; Informa Healthcare; 2009. p. 111-29.
40. Garne E, Hansen AV, Birkelund AS, Anderson AM. Major congenital anomalies in a Danish region. *Dan Med J.* 2014;61(6):A4825.
41. Donofrio MT, Levy RJ, Schuette JJ, Skurow-Todd K, Sten MB, Stallings C, et al. Specialized delivery room planning for fetuses with critical congenital heart disease. *Am J Cardiol.* 2013;111(5):737-47.
42. Roman KS, Fouron JC, Nii M, Smallhorn JF, Chaturvedi R, Jaeggi ET. Determinants of outcome in fetal pulmonary valve stenosis or atresia with intact ventricular septum. *Am J Cardiol.* 2007;99(5):699-703.
43. Hornberger LK, Sahn DJ, Kleinman CS, Copel JA, Reed KL. Tricuspid valve disease with significant tricuspid insufficiency in the fetus: diagnosis and outcome. *J Am Coll Cardiol.* 1991;17(1):167-73.
44. Vogel M, McElhinney DB, Wilkins-Haug LE, Marshall AC, Benson CB, Juraszek AL, et al. Aortic stenosis and severe mitral regurgitation in the fetus resulting in giant left atrium and hydrops: pathophysiology, outcomes, and preliminary experience with pre-natal cardiac intervention. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(3):348-55.
45. Taketazu M, Barrea C, Smallhorn JF, Wilson GJ, Hornberger LK. Intrauterine pulmonary venous flow and restrictive foramen ovale in fetal hypoplastic left heart syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(10):1902-7.
46. Sivasankaran S, Sharland GK, Simpson JM. Dilated cardiomyopathy presenting during fetal life. *Cardiol Young.* 2005;15(4):409-16.
47. Pedra SR, Smallhorn JF, Ryan G, Chitayat D, Taylor GP, Khan R, et al. Fetal cardiomyopathies: pathogenic mechanisms, hemodynamic findings, and clinical outcome. *Circulation.* 2002;106(5):585-91.
48. Hornberger LK, Sahn DJ. Rhythm abnormalities of the fetus. *Heart.* 2007;93(10):1294-300.
49. Strasburger JF. Prenatal diagnosis of fetal arrhythmias. *Clin Perinatol.* 2005;32(4):891-912.
50. Yinon Y, Chitayat D, Blaser S, Seed M, Amsalem H, Yoo S, et al. Fetal cardiac tumors: a single-center experience of 40 cases. *Prenat Diagn.* 2010;30(10):941-9.
51. Zielinsky P, Busato S. Prenatal effects of maternal consumption of polyphenol-rich foods in late pregnancy upon fetal ductus arteriosus. *Birth Defects Res C Embryo Today.* 2013;99(4):256-74.
52. Volpe P, Marasini M, Caruso G, Lituania M, Marzullo A, Volpe G, et al. Prenatal diagnosis of ductus venosus agenesis and its association with cytogenetic/congenital anomalies. *Prenat Diagn.* 2002;22(11):995-1000.
53. Uzun O, Babaoglu K, Ayhan YI, Moselhi M, Rushworth F, Morris S, et al. Diagnostic ultrasound features and outcome of restrictive foramen ovale in fetuses with structurally normal hearts. *Pediatr Cardiol.* 2014;35(6):943-52.
54. Ayed A, Tonks AM, Lander A, Kilby MD. A review of pregnancies complicated by congenital sacrococcygeal teratoma in the West Midlands region over an 18-year period: population-based, cohort study. *Prenat Diagn.* 2015;35(11):1037-47.
55. Hellmund A, Berg C, Bryan C, Schneider M, Hraška V, Gembruch U. Large fetal pulmonary arteriovenous malformation detected at midtrimester scan with subsequent high cardiac output syndrome and favorable postnatal outcome. *Fetal Diagn Ther.* 2014;35(2):133-6.
56. Huhta JC. Fetal congestive heart failure. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2005;10(6):542-52.
57. Berkley EM, Goens MB, Karr S, Rappaport V. Utility of fetal echocardiography in postnatal management of infants with prenatally diagnosed congenital heart disease. *Prenat Diagn.* 2009;29(7):654-8.
58. Johnson BA, Ades A. Delivery room and early postnatal management of neonates who have prenatally diagnosed congenital heart disease. *Clin Perinatol.* 2005;32(4):921-46.
59. Davey BT, Donofrio MT, Moon-Grady AJ, Fifer CG, Cuneo BF, Falkensammer CB, et al. Development and validation of a fetal cardiovascular disease severity scale. *Pediatr Cardiol.* 2014;35(7):1174-80.
60. Trevett TN Jr, Cotton J. Idiopathic constriction of the fetal ductus arteriosus. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004;23(5):517-9.
61. Ho SY, Anderson RH. Anatomical closure of the ductus arteriosus: a study in 35 specimens. *J Anat.* 1979;128(Pt 4):829-36.
62. Tarcan A, Gurakan B, Yildirim S, Ozkiraz S, Bilezikci B. Persistent pulmonary hypertension in a premature newborn after 16 hours of antenatal indomethacin exposure. *J Perinat Med.* 2004;32(1):98-9.
63. Babaoglu K, Kacioglu Y, Altun C, Doger E, Oguz D. Intrauterine idiopathic severe ductal constriction diagnosed by fetal echocardiography: a cause of hydrops fetalis. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2013;13(5):496-7.
64. Abdel Mohsen AH, Amin AS. Risk factors and outcomes of persistent pulmonary hypertension of the newborn in neonatal intensive care unit of Al-Minya University Hospital in Egypt. *J Clin Neonatol.* 2013;2(2):78-82.
65. Toyoshima K, Takeda A, Imamura S, Nakanishi T, Momma K. Constriction of the ductus arteriosus by selective inhibition of cyclooxygenase-1 and -2 in near-term and preterm fetal rats. *Prostaglandins Other Lipid Mediators.* 2006;79(1-2):34-42.
66. Koren G, Florescu A, Costei AM, Boskovic R, Moretti ME. Nonsteroidal antiinflammatory drugs during third trimester and the risk of premature closure of the ductus arteriosus: a meta-analysis. *Ann Pharmacother.* 2006;40(5):824-9.
67. Takami T, Momma K, Imamura S. Increased constriction of the ductus arteriosus by dexamethasone, indomethacin, and rofecoxib in fetal rats. *Circ J.* 2005;69(3):354-8.
68. Shima Y, Ishikawa H, Matsumura Y, Yashiro K, Nakajima M, Migita M. Idiopathic severe constriction of the fetal ductus arteriosus: a possible underestimated pathophysiology. *Euro J Pediatr.* 2011;170(2):237-40.

69. Di Paola R, Mazzone E, Muia C, Genovese T, Menegazzi M, Zaffini R, et al. Green tea polyphenol extract attenuates lung injury in experimental model of carrageenan-induced pleurisy in mice. *Respir Res.* 2005;6:66.
70. Martinez J, Moreno JJ. Effect of resveratrol, a natural polyphenolic compound, on reactive oxygen species and prostaglandin production. *Biochem Pharmacol.* 2000;59(7):865-70.
71. Vian I, Zielinsky P, Zilio AM, Mello A, Lazzeri B, Oliveira A, et al. Development and validation of a food frequency questionnaire for consumption of polyphenol-rich foods in pregnant women. *Matern Child Nutr.* 2015;11(4):511-24.
72. Kapadia V, Embers D, Wells E, Lemler M, Rosenfeld CR. Prenatal closure of the ductus arteriosus and maternal ingestion of anthocyanins. *J Perinatol.* 2010;30(4):291-4.
73. Sridharan S, Archer N, Manning N. Premature constriction of the fetal ductus arteriosus following the maternal consumption of camomile herbal tea. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;34(3):358-9.
74. Zielinsky P, Manica JL, Piccoli AL Jr, Nicoloso LH, Barra M, Alievi MM, et al. Fetal ductal constriction caused by maternal ingestion of green tea in late pregnancy: an experimental study. *Prenat Diagn.* 2012;32(10):921-6.
75. Zielinsky P, Piccoli AL Jr, Manica JL, Nicoloso LH. New insights on fetal ductal constriction: role of maternal ingestion of polyphenol-rich foods. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2010;8(2):291-8.
76. Zielinsky P, Piccoli AL Jr, Manica JL, Nicoloso LH, Menezes H, Busato A, et al. Maternal consumption of polyphenol-rich foods in late pregnancy and fetal ductus arteriosus flow dynamics. *J Perinatol.* 2010;30(1):17-21.
77. Zielinsky P, Piccoli AL Jr, Vian I, Zilio AM, Naujorks AA, Nicoloso LH, et al. Maternal restriction of polyphenols and fetal ductal dynamics in normal pregnancy: an open clinical trial. *Arq Bras Cardiol.* 2013;101(3):217-25.
78. Zielinsky P, Piccoli AL Jr, Manica JL, Nicoloso LH, Vian I, Bender L, et al. Reversal of fetal ductal constriction after maternal restriction of polyphenol-rich foods: an open clinical trial. *J Perinatol.* 2012;32(8):574-9.
79. Sulis N, Zielinsky P, Nicoloso LH, Piccoli AL Jr, Vian I, Zilio AM, et al. Prevalência da constrição ductal no terceiro trimestre de vida fetal. *Arq Bras Cardiol.* 2015;105(3 supl. 1):1-150.
80. Levin DL, Hyman AI, Heymann MA, Rudolph AM. Fetal hypertension and the development of increased pulmonary vascular smooth muscle: a possible mechanism for persistent pulmonary hypertension of the newborn infant. *J Pediatr.* 1978;92(2):265-9.
81. Levin DL, Mills LJ, Weinberg AG. Hemodynamic, pulmonary vascular, and myocardial abnormalities secondary to pharmacologic constriction of the fetal ductus arteriosus. A possible mechanism for persistent pulmonary hypertension and transient tricuspid insufficiency in the newborn infant. *Circulation.* 1979;60(2):360-4.
82. Harada K, Rice MJ, McDonald RW, Shiota T, Ishii M, Reller MD, et al. Doppler echocardiographic evaluation of ventricular diastolic filling in fetuses with ductal constriction. *Am J Cardiol.* 1997;79(4):442-6.
83. Moise KJ Jr. Effect of advancing gestational age on the frequency of fetal ductal constriction in association with maternal indomethacin use. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;168(5):1350-3.
84. Levin DL, Rudolph AM, Heymann MA, Phibbs RH. Morphological development of the pulmonary vascular bed in fetal lambs. *Circulation.* 1976;53(1):144-51.
85. Macones GA, Robinson CA. Is there justification for using indomethacin in preterm labor? An analysis of neonatal risks and benefits. *Am J Obstet Gynecol.* 1997;177(4):819-24.
86. Hofstadler G, Tulzer G, Altmann R, Schmitt K, Danford D, Huhta JC. Spontaneous closure of the human fetal ductus arteriosus--A cause of fetal congestive heart failure. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;174(3):879-83.
87. Huhta JC, Moise KJ, Fisher DJ, Sharif DS, Wasserstrum N, Martin C. Detection and quantitation of constriction of the fetal ductus arteriosus by Doppler echocardiography. *Circulation.* 1987;75(2):406-12.
88. Mielke G, Benda N. Blood flow velocity waveforms of the fetal pulmonary artery and the ductus arteriosus: reference ranges from 13 weeks to term. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000;15(3):213-8.
89. Rasanen J, Jouppila P. Fetal cardiac function and ductus arteriosus during indomethacin and sulindac therapy for threatened preterm labor: a randomized study. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;173(1):20-5.
90. van den Hoff MJ, Deprez RH, Ruijter JM, de Boer PA, Tesink-Taekema S, Buffing AA, et al. Increased cardiac workload by closure of the ductus arteriosus leads to hypertrophy and apoptosis rather than to hyperplasia in the late fetal period. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 2004;370(3):193-202.
91. Momma K, Hagiwara H, Konishi T. Constriction of fetal ductus arteriosus by non-steroidal anti-inflammatory drugs: study of additional 34 drugs. *Prostaglandins.* 1984;28(4):527-36.
92. Moise KJ Jr, Huhta JC, Sharif DS, Ou CN, Kirshon B, Wasserstrum N, et al. Indomethacin in the treatment of premature labor. Effects on the fetal ductus arteriosus. *N Engl J Med.* 1988;319(6):327-31.
93. Mari G, Moise KJ Jr, Deter RL, Kirshon B, Huhta JC, Carpenter RJ Jr, et al. Doppler assessment of the pulsatility index of the middle cerebral artery during constriction of the fetal ductus arteriosus after indomethacin therapy. *Am J Obstet Gynecol.* 1989;161(6 Pt 1):1528-31.
94. Respondek M, Weil SR, Huhta JC. Fetal echocardiography during indomethacin treatment. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1995;5(2):86-9.
95. Rudolph AM. The effects of nonsteroidal antiinflammatory compounds on fetal circulation and pulmonary function. *Obstet Gynecol.* 1981;58(5 Suppl):63S-7S.
96. Majed BH, Kalil RA. Molecular mechanisms regulating the vascular prostacyclin pathways and their adaptation during pregnancy and in the newborn. *Pharmacol Rev.* 2012;64(3):540-82.
97. Norton ME. Teratogen update: fetal effects of indomethacin administration during pregnancy. *Teratology.* 1997;56(4):282-92.
98. Sharpe GL, Larsson KS, Thalme B. Studies on closure of the ductus arteriosus. XII. In utero effect of indomethacin and sodium salicylate in rats and rabbits. *Prostaglandins.* 1975;9(4):585-96.
99. Gordon MC, Samuels P. Indomethacin. *Clin Obstet Gynecol.* 1995;38(4):697-705.
100. Vogel M, Wilkins-Haug LE, McElhinney DB, Marshall AC, Benson CB, Silva V, et al. Reversible ductus arteriosus constriction due to maternal indomethacin after fetal intervention for hypoplastic left heart syndrome with intact/restrictive atrial septum. *Fetal Diagn Ther.* 2010;27(1):40-5.
101. Moise KJ Jr, Ou CN, Kirshon B, Cano LE, Rognerud C, Carpenter RJ Jr. Placental transfer of indomethacin in the human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;162(2):549-54.
102. Hallak M, Reiter AA, Ayres NA, Moise KJ Jr. Indomethacin for preterm labor: fetal toxicity in a dizygotic twin gestation. *Obstet Gynecol.* 1991;78(5 Pt 2):911-3.
103. Paladini D, Marasini M, Volpe P. Severe ductal constriction in the third-trimester fetus following maternal self-medication with nimesulide. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;25(4):357-61.
104. Auer M, Brezinka C, Eller P, Luze K, Schweigmann U, Schwarzler P. Prenatal diagnosis of intrauterine premature closure of the ductus arteriosus following maternal diclofenac application. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004;23(5):513-6.
105. Schiessl B, Schneider KT, Zimmermann A, Kainer F, Friese K, Oberhoffer R. Prenatal constriction of the fetal ductus arteriosus--related to maternal pain medication? *Z Geburtshilfe Neonatol.* 2005;209(2):65-8.
106. Hanson MA, Bardsley A, De-Regil LM, Moore SE, Oken E, Poston L, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) recommendations on adolescent, preconception, and maternal nutrition: "Think Nutrition First". *Int J Gynaecol Obstet.* 2015;131 Suppl 4:S213-53.
107. Lopes LM, Carrilho MC, Francisco RP, Lopes MA, Krebs VL, Zugaib M. Fetal ductus arteriosus constriction and closure: analysis of the causes and perinatal outcome related to 45 consecutive cases. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(4):638-45.
108. Ishida H, Inamura N, Kamazu Y, Kayatani F. Clinical features of the complete closure of the ductus arteriosus prenatally. *Congenit Heart Dis.* 2011;6(1):51-6.

109. Hooper CW, Delaney C, Streeter T, Yarboro MT, Poole SD, Brown N, et al. Selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) exposure constricts the mouse ductus arteriosus in utero. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2016;311(3):H572-81.
110. Weintraub A, Mankuta D. Dipyron-induced oligohydramnios and ductus arteriosus restriction. *Isr Med Assoc J.* 2006;8(10):722-3.
111. Delaney C, Gien J, Roe G, Isenberg N, Kailey J, Abman SH. Serotonin contributes to high pulmonary vascular tone in a sheep model of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2013;304(12):L894-901.
112. Momma K, Nishihara S, Ota Y. Constriction of the fetal ductus arteriosus by glucocorticoid hormones. *Pediatr Res.* 1981;15(1):19-21.
113. Hassid A. Regulation of prostaglandin biosynthesis in cultured cells. *Am J Physiol.* 1982;243(5):C205-11.
114. Wasserstrum N, Huhta JC, Mari G, Sharif DS, Willis R, Neal NK. Betamethasone and the human fetal ductus arteriosus. *Obstet Gynecol.* 1989;74(6):897-900.
115. Fallar AL, Fialho E. Polyphenol content and antioxidant capacity in organic and conventional plant foods. *J Food Comp Anal.* 2010;23(6):561-68.
116. Nijveldt RJ, van Nood E, van Hoorn DE, Boelens PG, van Norren K, van Leeuwen PA. Flavonoids: a review of probable mechanisms of action and potential applications. *Am J Clin Nutr.* 2001;74(4):418-25.
117. Wollgast J, Anklam E. Polyphenols in chocolate: Is there a contribution to human health? *Food Res Int.* 2000;33(6):449-59.
118. Rios-Hoyo A, Cortes MJ, Rios-Ontiveros H, Meaney E, Ceballos G, Gutierrez-Salmean G. Obesity, metabolic syndrome, and dietary therapeutical approaches with a special focus on nutraceuticals (Polyphenols): a mini-review. *Int J Vitam Nutr Res.* 2014;84(3-4):113-23.
119. Efraim P, Alves AB, Jardim DC. Review: Polyphenols in cocoa and derivatives: factors of variation and health effects. *Braz J Food Technol.* 2011;14(3):181-201.
120. Halliwell B. How to characterize a biological antioxidant. *Free Radic Res Commun.* 1990;9(1):1-32.
121. Zielinsky PM, Manica JL, Piccoli Jr A, Areias JC, Nicoloso LH, Menezes HS, et al. Experimental study of the role of maternal consumption of green tea, mate tea and grape juice on fetal ductal constriction. 17th World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, 2007 - Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2007;30(4):515.
122. Bubols GB, Zielinsky P, Piccoli AL Jr, Nicoloso LH, Vian I, Moro AM, et al. Nitric oxide and reactive species are modulated in the polyphenol-induced ductus arteriosus constriction in pregnant sheep. *Prenat Diagn.* 2014;34(13):1268-76.
123. Zielinsky P, Martignoni FV, Vian I. Deleterious effects of maternal ingestion of cocoa upon fetal ductus arteriosus in late pregnancy. *Front Pharmacol.* 2014;5:281.
124. Zílio AM, Zielinsky P, Vian I, Schaun MI, Markoski M, Lampert K, et al. Polyphenol supplementation inhibits physiological increase of prostaglandin E2 during reproductive period - a randomized clinical trial. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2017 Apr 5. [Epub ahead of print].
125. Vian I, Zielinsky P, Zílio AM, Schaun M, Brum C, Lampert KV, et al. Increase of Prostaglandin E2 in the Reversal of Ductal Constriction After Polyphenol Restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018 Nov;52(5):617-622.
126. Khan HY, Zubair H, Ullah MF, Ahmad A, Hadi SM. A prooxidant mechanism for the anticancer and chemopreventive properties of plant polyphenols. *Curr Drug Targets.* 2012;13(14):1738-49.
127. Arnt A. Quantificação do conteúdo de polifenóis totais em alimentos consumidos no sul do Brasil. 2015. Dissertação de mestrado. Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2015.
128. Kleinman CS, Nehgme RA. Cardiac arrhythmias in the human fetus. *Pediatr Cardiol.* 2004;25(3):234-51.
129. Zielinsky P. [Fetal heart rhythm disorders. Detection and prenatal management]. *Arq Bras Cardiol.* 1996;66(2):83-6.
130. Kleinman CS, Donnerstein RL, Jaffe CC, DeVore GR, Weinstein EM, Lynch DC, et al. Fetal echocardiography: a tool for evaluation of in utero cardiac arrhythmias and monitoring of in utero therapy: analysis of 71 patients. *Am J Cardiol* 1983;51(2):237-43.
131. Zielinsky P, Dillenburg RF, de Lima CG, Zimmer LP. [Fetal supraventricular tachyarrhythmias. Experience of a fetal cardiology referral center]. *Arq Bras Cardiol* 1998;70(5):337-40.
132. Fouron JC, Proulx F, Miro J, Gosselin J. Doppler and M-mode ultrasonography to time fetal atrial and ventricular contractions. *Obstet Gynecol.* 2000;96(5 Pt 1):732-6.
133. Fouron JC, Fournier A, Proulx F, Lamarche J, Bigras JL, Boutin C, et al. Management of fetal tachyarrhythmia based on superior vena cava/aorta Doppler flow recordings. *Heart.* 2003;89(10):1211-6.
134. Homberger LK. Echocardiographic assessment of fetal arrhythmias. *Heart.* 2007;93(11):1331-3.
135. Carvalho JS, Prefumo F, Ciardelli V, Sairam S, Bhide A, Shinebourne EA. Evaluation of fetal arrhythmias from simultaneous pulsed wave Doppler in pulmonary artery and vein. *Heart.* 2007;93(11):1448-53.
136. Dancea A, Fouron JC, Miró J, Skoll A, Lessard M. Correlation between electrocardiographic and ultrasonographic time-interval measurements in fetal lamb heart. *Pediatr Res.* 2000;47(3):324-8.
137. Wacker-Gussmann A, Strasburger JF, Cuneo BF, Wakai RT. Diagnosis and treatment of fetal arrhythmia: Am J Perinatol. 2014;31(7):617-28.
138. Strasburger JF, Wakai, RT. Fetal cardiac arrhythmia detection and in utero therapy: *Nat Rev Cardiol.* 2010;7(5):277-90.
139. Copel JA, Liang RI, Demasio K, Ozeren S, Kleinman CS. The clinical significance of the irregular fetal heart rhythm. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182(4):813-7.
140. Fouron JC. Fetal arrhythmias: the Saint-justine hospital experience. *Prenat Diagn.* 2004;24(13):1068-80.
141. Srinivasan S, Strasburger J. Overview of fetal arrhythmias. *Curr Opin Pediatr.* 2008;20(5):522-31.
142. Eliasson H, Wahren-Herlenius M, Sonesson SE. Mechanisms in fetal bradyarrhythmia: 65 cases in a single center analyzed by Doppler flow echocardiographic techniques. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;37(2):172-8.
143. Breur JM, Oudijk MA, Stoutenbeek P, Visser GH, Meijboom EJ. Transient non-autoimmune fetal heart block. *Fetal Diagn Ther.* 2005;20(2):81-5.
144. Machado MV, Tynan MJ, Curry PV, Allan LD. Fetal complete heart block. *Br Heart J.* 1988;60(6):512-5.
145. Schmidt KG, Ulmer HE, Silverman NH, Kleinmann CS, Copel JA. Perinatal outcome of fetal complete atrioventricular block: a multicenter experience. *J Am Coll Cardiol.* 1991;17(6):1360-6.
146. Cuneo BF, Zhao H, Strasburger JF, Ovadia M, Huhta JC, Wakai RT. Atrial and ventricular rate response and patterns of heart rate acceleration during maternal-fetal terbutaline treatment of fetal complete heart block. *Am J Cardiol.* 2007;100(4):661-5.
147. Sonesson SE, Salomonsson S, Jacobsson LA, Bremme K, Wahren-Herlenius M. Signs of first-degree heart block occur in one-third of fetuses of pregnant women with anti-SSA/Ro 52-kd antibodies. *Arthritis Rheum.* 2004;50(4):1253-61.
148. Rein AJ, Mevorach D, Perles Z, Gavri S, Nadjari M, Nir A, et al. Early Diagnosis and treatment of atrioventricular block in the fetus exposed to maternal anti-SSA/Ro-SSB/La antibodies: a prospective, observational, fetal kinetocardiogram-based study. *Circulation.* 2009;119(14):1867-72.
149. Aoki H, Inamura N, Kawazu Y, Nakayama M, Kayatani F. Fetal echocardiographic assessment of endocardial fibroelastosis in maternal anti-SSA antibody-associated complete heart block. *Circ J.* 2011;75(5):1215-21.
150. Krishnan A, Pike JI, Donofrio MT. Prenatal evaluation and management of fetuses exposed to anti SSA/Ro antibodies. *Pediatr Cardiol.* 2012;33(8):1245-52.

151. Ambrosi A, Wahren-Herlenius M. Congenital heart block: evidence for pathogenic role of maternal autoantibodies. *Arthritis Res Ther*. 2012;14(2):208.
152. Eliasson H, Sonesson SE, Sharland G, Granath F, Simpson J, Carvalho JS, et al; Fetal Working Group of the European Association of Pediatric Cardiology. Isolated atrioventricular block in the fetus. A retrospective, multinational, multicenter study of 175 patients. *Circulation*. 2011;124(18):1919-26.
153. Clancy RM, Buyon JP, Ikeda K, Nozawa K, Argyle DA, Friedman DM, et al. Maternal antibody responses to the 52-kd SSA/RO p200 peptide and development of fetal conduction defects. *Arthritis Rheum*. 2005;52(10):3079-86.
154. Bergman G, Eliasson H, Bremme K, Wahren-Herlenius M, Sonesson SE. Anti-Ro52/SSA antibody-exposed fetuses with prolonged atrioventricular time intervals show signs of decreased cardiac performance. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009;34(5):543-9.
155. Rosenthal D, Druzin M, Chin C, Dubin A. A new therapeutic approach to the fetus with congenital complete heart block: preemptive, targeted therapy with dexamethasone. *Obstet Gynecol*. 1998;92(4 Pt 2):689-91.
156. Trucco SM, Jaeggi E, Cuneo B, Moon-Grady AJ, Silverman E, Silverman N, et al. Use of intravenous gamma globulin and corticosteroids in the treatment of maternal autoantibody-mediated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(6):715-23.
157. Jaeggi ET, Fouron JC, Silverman ED, Ryan G, Smallhorn J, Hornberger LK. Transplacental fetal treatment improves the outcome of prenatally diagnosed complete atrioventricular block without structural heart disease. *Circulation*. 2004;110(12):1542-8.
158. Cuneo BF, Lee M, Roberson D, Niksch A, Ovadia M, Parilla BV, et al. A management strategy for fetal immune-mediated atrioventricular block. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2010;23(12):1400-5.
159. Friedman DM, Kim MY, Copel JA, Llanos C, Davis C, Buyon JP. Prospective evaluation of fetuses with autoimmune-associated congenital heart block followed in the PR Interval and Dexamethasone Evaluation (PRIDE) Study. *Am J Cardiol*. 2009;103(8):1102-6.
160. Buyon JP, Clancy RM, Friedman DM. Cardiac manifestations of neonatal lupus erythematosus: guidelines to management, integrating clues from the bench and bedside. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2009;5(3):139-48.
161. Raboisson MJ, Fouron JC, Sonesson SE, Nyman M, Proulx F, Gamache S. Fetal Doppler echocardiographic diagnosis and successful steroid therapy of Luciani-Wenckebach phenomenon and endocardial fibroelastosis related to maternal anti-Ro and anti-La antibodies. *Am Soc Echocardiogr*. 2005;18(4):375-80.
162. Lopes LM, Tavares GM, Damiano AP, Lopes MA, Aiello VD, Schultz R, et al. Perinatal outcome of fetal atrioventricular block: one-hundred sixteen cases from a single institution. *Circulation*. 2008;118(12):1268-75. Erratum in: *Circulation*. 2008;118(16): e671.
163. Mitchell J, Cuneo B, Etheridge SP, Horigome H, Weng H, Benson W. Fetal heart rate predictors of long QT syndrome. *Circulation*. 2012;126(23):2688-95.
164. Carpenter RJ Jr, Strasburger JF, Garson A Jr, Smith RT, Deter RL, Engelhardt HT Jr. Fetal ventricular pacing for hydrops secondary to complete atrioventricular block. *J Am Coll Cardiol*. 1986;8(6):1434-6.
165. Scagliotti D, Shimokocil DD, Pringle KC. Permanent cardiac pacemaker implant in the fetal lamb. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1987;10(6):1253-6.
166. Assad RS, Jatene MB, Moreira LF, Sales PC, Costa R, Hanley FL, et al. Fetal heart block: a new experimental model to assess fetal pacing. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1994;17(7):1256-63.
167. Assad RS, Zielinsky P, Kalil R, Lima G, Aramayo A, Santos A, et al. New lead for in utero pacing for fetal congenital heart block. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003;126(1):300-2.
168. Assad RS, Zielinsky P, Kalil R, Lima G, Aramayo A, Santos A, et al. New electrode for pacing fetuses with complete heart block. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2003;18(1):40-4.
169. Lulic Jurjevic R, Podnar T, Vesel S. Diagnosis, clinical features, management, and post-natal follow-up of fetal tachycardias. *Cardiol Young*. 2009;19(5):486-93.
170. Ekman-Joelson BM, Mellander M, Lagnefeldt L, Sonesson SE. Foetal tachyarrhythmia treatment remains challenging even if the vast majority of cases have a favourable outcome. *Acta Paediatr*. 2015;104(11):1090-7.
171. Cuneo BF, Strasburger JF. Management strategy for fetal tachycardia. *Obstet Gynecol*. 2000;96(4):575-81.
172. Simpson JM, Maxwell D, Rosenthal E, Gill H. Fetal ventricular tachycardia secondary to long QT syndrome treated with maternal intravenous magnesium: case report and review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009;34(4):475-80.
173. Merriman JB, Gonzalez JM, Rychil J, Ural SH. Can digoxin and sotalol therapy for fetal supraventricular tachycardia and hydrops be successful? A case report. *J Reprod Med*. 2008;53(5):357-9.
174. Zhou K, Hua Y, Zhu Q, Liu H, Yang S, Zhou R, et al. Transplacental digoxin therapy for fetal tachyarrhythmia with multiple evaluation systems. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2011;24(11):1378-83.
175. Rebelo M, Macedo, AJ, Nogueira G, Trigo C, Kaku S. Sotalol in the treatment of fetal tachyarrhythmia. *Rev Port Cardiol*. 2006;25(5):477-81.
176. van der Heijden LB, Oudijk MA, Manten GT, ter Heide H, Pistorius L, Freund MW. Sotalol as first-line treatment for fetal tachycardia and neonatal follow-up. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013;42(3):285-93.
177. Shah A, Moon-Grady A, Bhogal N, Collins KK, Tacy T, Brook M, et al. Effectiveness of sotalol as first-line therapy for supraventricular tachyarrhythmias. *Am J Cardiol*. 2012;109(11):1614-8.
178. Pézard PC, Boussion F, Sentilhes L, Lépinard C, Couvreur MH, Victor J, et al. Fetal tachycardia: a role for amiodarone as first- or second-line therapy? *Arch Cardiovasc Dis*. 2008;101(10): 619-27.
179. Kang SL, Howe D, Coleman M, Roman K, Gnanapragasam J. Foetal supraventricular tachycardia with hydrops fetalis: a role for direct intraperitoneal amiodarone. *Cardiol Young*. 2015;25(3):447-53.
180. Bartalena L, Bogazzi F, Braverman LE, Martino E. Effects of amiodarone administration during pregnancy on neonatal thyroid function and subsequent neurodevelopment. *J Endocrinol Invest*. 2001;24(2):116-30.
181. Parilla BV, Strasburger JF, Socol ML. Fetal supraventricular tachycardia complicated by hydrops fetalis: a role for direct fetal intramuscular therapy. *Am J Perinatol*. 1996;13(8):483-6.
182. Hansmann M, Gembruch U, Bald R, Manz M, Redel DA. Fetal tachyarrhythmias: transplacental and direct treatment of the fetus: a report of 60 cases. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1991;1(3):162-8.
183. Vigneswaran TV, Callaghan N, Andrews RE, Miller O, Rosenthal E, Sharland GK, et al. Correlation of maternal flecainide concentrations and therapeutic effect in fetal supraventricular tachycardia. *Heart Rhythm*. 2014;11(11):2047-53.
184. Uzun O, Babaoglu K, Sinha A, Massias S, Beattie B. Rapid control of foetal supraventricular tachycardia with digoxin and flecainide combination treatment. *Cardiol Young*. 2012;22(4):372-80. Erratum in: *Cardiol Young*. 2012;22(4):488.
185. Naheed ZJ, Strasburger JF, Deal BJ, Benson DW Jr, Gidding SS. Fetal tachycardia: mechanisms and predictors of hydrops fetalis. *J Am Coll Cardiol*. 1996;27(7):1736-40.
186. Horigome H, Nagashima M, Sumitomo N, Yoshinaga M, Ushinohama H, Iwamoto M, et al. Clinical characteristics and genetic background of congenital long-QT syndrome diagnosed in fetal, neonatal, and infantile life: a nationwide questionnaire survey in Japan. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2010;3(1):10-7. Erratum in: *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012;5(6):e120-2.
187. Cuneo BF, Ovadia M, Strasburger JF, Zhao H, Petropulos T, Schneider J, et al. Prenatal diagnosis and in utero treatment of torsades de pointes associated with congenital long QT syndrome. *Am J Cardiol*. 2003;91(11):1395-8.
188. Kohl T, Sharland G, Allan LD, Gembruch U, Chaoui R, Lopes LM, et al. World experience of percutaneous ultrasound-guided balloon valvuloplasty in human fetuses with severe aortic valve obstruction. *Am J Cardiol*. 2000;85(10):1230-3.

189. Pedra CA, Peralta C, Pedra SF. Intervenções terapêuticas no coração fetal. *Rev Soc Cardiol Estado de Sao Paulo*. 2011;21(4):64-70.
190. McElhinney DB, Tworetzky W, Lock JE. Current status of fetal cardiac intervention. *Circulation*. 2010;121(10):1256-63.
191. Tworetzky W, Marshall AC. Balloon valvuloplasty for congenital heart disease in the fetus. *Clin Perinatol*. 2003;30(3):541-50.
192. Artz W, Wertaschnigg D, Veit I, Klement F, Gitter R, Tulzer G. Intrauterine aortic valvuloplasty in fetus with critical aortic stenosis: experience and results of 24 procedures. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011;37(6):689-95.
193. Mäkikallio K, McElhinney DB, Levine JC, Marx GR, Colan SD, Marshall AC, et al. Fetal aortic valve stenosis and the evolution of hypoplastic left heart syndrome: patient selection for fetal intervention. *Circulation*. 2006;113(11):1401-5.
194. Marshall AC, Tworetzky W, Bergersen L, McElhinney DB, Benson CB, Jennings RW, et al. Aortic valvuloplasty in the fetus: technical characteristics of successful balloon dilation. *J Pediatr*. 2005;147(4):535-9.
195. McElhinney DB, Marshall AC, Wilkins-Haug LE, Brown DW, Benson CB, Silva V, et al. Predictors of technical success and postnatal biventricular outcome after in utero aortic valvuloplasty for aortic stenosis with evolving hypoplastic left heart syndrome. *Circulation*. 2009;120(15):1482-90.
196. Marshall AC, van der Velde ME, Tworetzky W, Gomez CA, Wilkins-Haug L, Benson CB, et al. Creation of an atrial septal defect in utero for fetuses with hypoplastic left heart syndrome and intact or highly restrictive atrial septum. *Circulation*. 2004;110(3):253-8.
197. Marshall AC, Levine J, Morash D, Silva V, Lock JE, Benson CB, et al. Results of in utero atrial septoplasty in fetuses with hypoplastic left heart syndrome. *Prenat Diagn*. 2008;28(11):1023-8.
198. Gardiner HM, Belmar C, Tulzer G, Barlow A, Pasquini L, Carvalho JS, et al. Morphologic and functional predictors of eventual circulation in the fetus with pulmonary atresia or critical pulmonary stenosis with intact septum. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(13):1299-308.
199. Tulzer G, Artz W, Franklin RC, Loughna PV, Mair R, Gardiner HM. Fetal pulmonary valvuloplasty for critical pulmonary stenosis or atresia with intact septum. *Lancet*. 2002;360(9345):1567-8.
200. Tworetzky W, McElhinney DB, Marx GR, Benson CB, Brusseau R, Morash D, et al. In utero valvuloplasty for pulmonary atresia with hypoplastic right ventricle: techniques and outcomes. *Pediatrics*. 2009;124(3):e510-8.
201. Pedra SR, Peralta CF, Crema L, Jatene IB, da Costa RN, Pedra CA. Fetal interventions for congenital heart disease in Brazil. *Pediatr Cardiol*. 2014;35(3):399-405.
202. Gardiner H. In-utero intervention for severe congenital heart disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2008;22(1):49-61.
203. Matsui H, Gardiner H. Fetal intervention for cardiac disease: the cutting edge of perinatal care. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2007;12(6):482-9.
204. Fishman NH, Hof RB, Rudolph AM, Heymann MA. Models of congenital heart disease in fetal lambs. *Circulation*. 1978;58(2):354-64.
205. Levin DL, Perkin RM, Parkey M, Mayhew E, Hartwig R. Experimental aortic stenosis in fetal lambs. *Circulation*. 1980;62(6):1159-64.
206. Sedmera D, Hu N, Weiss KM, Keller BB, Denslow S, Thompson RP. Cellular changes in experimental left heart hypoplasia. *Anat Rec*. 2002;267(2):137-45.
207. Miller CE, Wong CL, Sedmera D. Pressure overload alters stress-strain properties of the developing chick heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2003;285(5):H1849-56.
208. Samson F, Bonnet N, Heimburger M, Rücker-Martin C, Levitsky DO, Mazmanian GM, et al. Left ventricular alterations in a model of fetal left ventricular overload. *Pediatr Res*. 2000;48(1):43-9.
209. Eghtesady P, Michelfelder E, Altaye M, Ballard E, Hirsh R, Beekman RH 3rd. Revisiting animal models of aortic stenosis in the early gestation fetus. *Ann Thorac Surg*. 2007;83(2):631-9.
210. Tworetzky W, Wilkins-Haug L, Jennings RW, van der Velde ME, Marshall AC, Marx GR, et al. Balloon Dilation of severe aortic stenosis in the fetus: potential for prevention of hypoplastic left heart syndrome: candidate selection, technique, and results of successful intervention. *Circulation*. 2004;110(15):2125-31.
211. Emani SM, McElhinney DB, Tworetzky W, Myers PO, Schroeder B, Zurakowski D, et al. Staged left ventricular recruitment after single-ventricle palliation in patients with borderline left heart hypoplasia. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(19):1966-74.
212. Friedman KG, Freud L, Escobar-Diaz M, Banka P, Emani S, Tworetzky W. Left ventricular remodeling and function in children with biventricular circulation after fetal aortic valvuloplasty. *Pediatr Cardiol*. 2015;36(7):1502-9.
213. Friedman KG, Margossian R, Graham DA, Harrild DM, Emani SM, Wilkins-Haug LE, et al. Postnatal left ventricular diastolic function after fetal aortic valvuloplasty. *Am J Cardiol*. 2011;108(4):556-60.
214. Todros T, Paladini D, Chiappa E, Russo MC, Gaglioti P, Pacileo G, et al. Pulmonary stenosis and atresia with intact ventricular septum during prenatal life. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2003;21(3):228-33.
215. Gardiner HM. Progression of fetal heart disease and rationale of fetal intracardiac interventions. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2005;10(6):578-85.
216. Salvin JW, McElhinney DB, Colan SD, Gauvreau K, del Nido PJ, Jenkins KJ, et al. Fetal tricuspid valve size and growth as predictor of outcome in pulmonary atresia with intact ventricular septum. *Pediatrics*. 2006;118(2):e415-20.
217. Tworetzky W, Marshall AC. Fetal interventions for cardiac defects. *Pediatr Clin North Am*. 2004;51(6):1503-13.
218. Vlahos AP, Lock JE, McElhinney DB, van der Velde ME. Hypoplastic left heart syndrome with intact or highly restrictive atrium septum: outcome after neonatal transcatheter atrial septostomy. *Circulation*. 2004;109(19):2326-30.
219. Rychik J, Rome JJ, Collins MH, DeCampli WM, Spray TL. The hypoplastic left heart syndrome with intact atrial septum: atrial morphology, pulmonary vascular histopathology and outcome. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34(2):554-60.
220. Moerman PL, Van Dijk H, Lauweryns JM, Eggermont E, Van der Hauwaert LG. Premature closure of the foramen ovale and congenital pulmonary cystic lymphangiectasis in aortic valve atresia or in severe aortic valve stenosis. *Am J Cardiol*. 1986;57(8):703-5.
221. Graziano JN, Heidelberg KP, Ensing GJ, Gomez CA, Ludomirsky A. The influence of a restrictive atrial septal defect on pulmonary vascular morphology in patients with hypoplastic left heart syndrome. *Pediatr Cardiol*. 2002;23(2):146-51.
222. Sekar P, Hornberger LK. The role of fetal echocardiography in fetal intervention: a symbiotic relationship. *Clin Perinatol*. 2009;36(2):301-27.
223. Wilkins-Haug LE, Benson CB, Tworetzky W, Marshall AC, Jennings RW, Lock JE. In-utero intervention for hypoplastic left heart syndrome - a perinatologist's perspective. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2005;26(5):481-6.
224. Chaturvedi RR, Ryan G, Seed M, Van Arsdell G, Jaeggi ET. Fetal stenting of the atrial septum: technique and initial results in cardiac lesions with left atrial hypertension. *Int J Cardiol*. 2013;168(3):2029-36.
225. Kalish BT, Tworetzky W, Benson CB, Wilkins-Haug L, Mizrahi-Arnaud A, McElhinney DB, et al. Technical challenges of atrial septal stent placement in fetuses with hypoplastic left heart syndrome and intact atrial septum. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2014;84(1):77-85.



Atualização das Diretrizes em Cardiogeriatría da Sociedade Brasileira de Cardiologia – 2019

Realização: Departamento de Cardiogeriatría da Sociedade Brasileira de Cardiologia e Sociedade Brasileira de Geriatría e Gerontologia

Conselho de Normatizações e Diretrizes: Fernando Bacal, Leandro Ioschpe Zimerman, Paulo Ricardo Avancini Caramori e Pedro A. Lemos

Coordenador de Normatizações e Diretrizes: Ludhmila Abrahão Hajjar

Editores: Gilson Soares Feitosa-Filho, José Maria Peixoto, José Elias Soares Pinheiro

Capítulo 1: Aspectos Gerais da Senilidade, Fatores de Risco e Prevenção

Coordenação: Elizabete Viana de Freitas

Autores: Ana Amelia Camarano, Elisa Franco de Assis Costa, Roberto Dischinger Miranda, Mauricio Wajngarten, Siulmara Cristina Galera, Aristóteles Comte de Alencar Filho, Maria Alice de Vilhena Toledo, Josmar de Castro Alves, Emílio Hideyuki Moriguchi, Nezilour Lobato Rodrigues, Angela Hermínia Sichinel, Jairo Lins Borges, Stela Maris da Silva Grespan, Kalil Lays Mohallem, Roberto Gamarski

Capítulo 2: Coronariopatia Crônica

Coordenação: Gilson Soares Feitosa

Autores: Antonio Carlos Sobral Sousa, Amit Nussbacher

Capítulo 3: Coronariopatia Aguda

Coordenação: Teresa Cristina Rogerio da Silva

Autores: Silvio Carlos de Moraes Santos, Jéssica Myrian de Amorim Garcia

Capítulo 4: Insuficiência Cardíaca

Coordenação: Fábio Fernandes

Autores: Evandro Tinoco Mesquita, Lídia Ana Zytynski Moura

Capítulo 5: Hipertensão Arterial no Idoso

Coordenação: Ronaldo Fernandes Rosa

Autores: Roberto Alexandre Franken, Claudia F. Gravina

Capítulo 6: Valvopatias

Coordenação: José Carlos da Costa Zanon

Autores: Paulo Roberto Pereira Toscano, William Antonio de Magalhães Esteves, Ianei Pereira Filho, Eduardo Pitthan, Humberto Pierre, Pedro Rouseff, Izo Helber, Álvaro César Cattani, Abrahão Afiune Neto, José Antônio Gordillo de Souza

Capítulo 7: Arritmias Cardíacas**Coordenação:** Márcia Cristina Amélia da Silva**Autores:** Afonso Luiz Tavares de Albuquerque, Mauro José Oliveira Gonçalves, Ricardo Antonio Rosado Maia, Elisabeth da Rosa Duarte, Dario Celestino Sobral Filho, Laura Mariana de Siqueira Mendonça Chaves, Neuza Helena Moreira Lopes, Maria Elisa Lucena Sales de Melo

Autores da Atualização: Gilson Soares Feitosa-Filho,¹ José Maria Peixoto,² José Elias Soares Pinheiro,³ Abrahão Afiune Neto,^{4,5} Afonso Luiz Tavares de Albuquerque,⁶ Álvaro César Cattani,⁷ Amit Nussbacher,⁸ Ana Amélia Camarano,⁹ Angela Hermínia Sichinels,¹⁰ Antonio Carlos Sobral Sousa,^{11,12} Aristóteles Comte de Alencar Filho,¹³ Claudia F. Gravina,¹⁴ Dario Celestino Sobral Filho,^{6,15} Eduardo Pitthan,¹⁶ Elisa Franco de Assis Costa,^{3,4} Elizabeth da Rosa Duarte,¹⁷ Elizabete Viana de Freitas,¹⁸ Emilio Hideyuki Moriguchi,¹⁹ Evandro Tinoco Mesquita,²⁰ Fábio Fernandes,^{21,22} Gilson Soares Feitosa,¹ Humberto Pierre,²³ Iinei Pereira Filho,²⁴ Izo Helber,²³ Jairo Lins Borges,²³ Jéssica Myrian de Amorim Garcia,²⁵ José Antonio Gordillo de Souza,²⁶ José Carlos da Costa Zanon,²⁷ Josmar de Castro Alves,²⁸ Kalil Lays Mohallem,²⁹ Laura Mariana de Siqueira Mendonça Chaves,²⁵ Lídia Ana Zytynski Moura,³⁰ Márcia Cristina Amélia da Silva,^{6,15} Maria Alice de Vilhena Toledo,³¹ Maria Elisa Lucena Sales de Melo Assunção,^{6,15} Maurício Wajngarten,³² Mauro José Oliveira Gonçalves,³³ Neuza Helena Moreira Lopes,²¹ Nezilour Lobato Rodrigues,³⁴ Paulo Roberto Pereira Toscano,³⁵ Pedro Rousseff,³⁶ Ricardo Antonio Rosado Maia,³⁷ Roberto Alexandre Franken,³⁸ Roberto Dischinger Miranda,²³ Roberto Gamarski,³⁹ Ronaldo Fernandes Rosa,³⁸ Silvio Carlos de Moraes Santos,⁴⁰ Siulmara Cristina Galera,⁴¹ Stela Maris da Silva Grespan,²³ Teresa Cristina Rogerio da Silva,¹ William Antonio de Magalhães Esteves^{42,43,44}

Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública,¹ Salvador, BA – BrasilUniversidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS),² Belo Horizonte, MG – BrasilSociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia (SBGG),³ Rio de Janeiro, RJ – BrasilUniversidade Federal de Goiás (UFG),⁴ Goiânia, GO – BrasilUniEVANGÉLICA,⁵ Anápolis, GO – BrasilUniversidade de Pernambuco (UPE),⁶ Recife, PE – BrasilHospital São Lucas,⁷ Pato Branco, PR – BrasilUniversidade de São Paulo (USP),⁸ São Paulo, SP – BrasilInstituto de Pesquisa Econômica Aplicada (IPEA),⁹ Brasília, DF – BrasilHospital São Julião,¹⁰ Campo Grande, MS – BrasilUniversidade Federal de Sergipe (UFS),¹¹ Aracaju, SE – BrasilHospital São Lucas,¹² Aracaju, SE – BrasilUniversidade Federal do Amazonas (UFAM),¹³ Manaus, AM – BrasilInstituto Dante Pazzanese de Cardiologia,¹⁴ São Paulo, SP – BrasilPronto-Socorro Cardiológico Universitário de Pernambuco (PROCAPE),¹⁵ Recife, PE – BrasilUniversidade Federal da Fronteira Sul (UFFS),¹⁶ Chapecó, SC – BrasilHospital Nossa Senhora da Conceição (HNESC),¹⁷ Tubarão, SC – BrasilUniversidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ),¹⁸ Rio de Janeiro, RJ – BrasilUniversidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRS),¹⁹ Porto Alegre, RS – BrasilUniversidade Federal Fluminense (UFF),²⁰ Niterói, RJ – BrasilInstituto do Coração (Incor) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP),²¹ São Paulo, SP – BrasilDepartamento de Insuficiência Cardíaca (DEIC) da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC),²² Rio de Janeiro, RJ – BrasilUniversidade Federal de São Paulo (UNIFESP),²³ São Paulo, SP – BrasilInstituto de Cardiologia de Santa Catarina (ICSC),²⁴ São José, SC – BrasilHospital Agamenon Magalhães,²⁵ Recife, PE – BrasilSanofi,²⁶ São Paulo, SP – BrasilUniversidade Federal de Ouro Preto (UFOP),²⁷ Ouro Preto, MG – BrasilProcardio Clínica Cardiológica,²⁸ Natal, RN – BrasilHospital Pró-Cardíaco,²⁹ Rio de Janeiro, RJ – BrasilPontifícia Universidade Católica do Paraná (PUC-PR),³⁰ Curitiba, PR – BrasilUniversidade de Brasília (UnB),³¹ Brasília, DF – BrasilHospital Israelita Albert Einstein,³² São Paulo, SP – BrasilHospital São Marcos,³³ Teresina, PI – BrasilHospital Universitário João de Barros Barreto,³⁴ Belém, PA – BrasilUniversidade do Estado do Pará (UEPA),³⁵ Belém, PA – Brasil

Atualização

Hospital Madre Teresa,³⁶ Belo Horizonte, MG – Brasil

Universidade Federal da Paraíba (UFPB),³⁷ João Pessoa, PB – Brasil

Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo,³⁸ São Paulo, SP – Brasil

Universidade Federal do Rio de Janeiro,³⁹ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Instituto de Análises Clínicas de Santos (IACS),⁴⁰ Santos, SP – Brasil

Universidade de Fortaleza (UniFor),⁴¹ Fortaleza, CE – Brasil

Hospital Vera Cruz,⁴² Belo Horizonte, MG – Brasil

Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais,⁴³ Belo Horizonte, MG – Brasil

Universidade de Itaúna,⁴⁴ Itaúna, MG – Brasil

Esta atualização deverá ser citada como:

Feitosa-Filho GS, Peixoto JM, Pinheiro JES, Afiune Neto A, Albuquerque ALT, Cattani AC et al. Atualização das Diretrizes em Cardiogeriatría da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Arq Bras Cardiol. 2019; 112(5):649-705.

Nota: estas Diretrizes se prestam a informar e não a substituir o julgamento clínico do médico que, em última análise, deve determinar o tratamento apropriado para seus pacientes.

Correspondência: Sociedade Brasileira de Cardiologia – Av. Marechal Câmara, 360/330 – Centro – Rio de Janeiro – CEP: 20020-907.

E-mail: sbc@cardiol.br

**Declaração de potencial conflito de interesses dos autores/colaboradores da
Atualização das Diretrizes em Cardiogeriatría da Sociedade Brasileira de Cardiologia - 2019
Se nos últimos 3 anos o autor/colaborador da Atualização:**

Nomes Integrantes da Atualização	Participou de estudos clínicos e/ou experimentais subvencionados pela indústria farmacêutica ou de equipamentos relacionados à diretriz em questão	Foi palestrante em eventos ou atividades patrocinadas pela indústria relacionados à diretriz em questão	Foi (é) membro do conselho consultivo ou diretivo da indústria farmacêutica ou de equipamentos	Participou de comitês normativos de estudos científicos patrocinados pela indústria	Recebeu auxílio pessoal ou institucional da indústria	Elaborou textos científicos em periódicos patrocinados pela indústria	Tem ações da indústria
Abrahão Afiune Neto	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Afonso Luiz Tavares de Albuquerque	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Álvaro César Cattani	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Amit Nussbacher	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Ana Amelia Camarano	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Angela Hermínia Sichinels	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Antonio Carlos Sobral Sousa	Não	Não	Não	Não	Bayer, Aché, Pfizer	Não	Não
Aristóteles Comte de Alencar Filho	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Claudia F. Gravina	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Dario Celestino Sobral Filho	Não	Não	Não	Não	Não	Libbs	Não
Eduardo Pitthan	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Elisa Franco de Assis Costa	Não	Abbott, Nutrition	Não	Não	Não	Abbott, Nutrition	Não
Elizabeth da Rosa Duarte	Não	Não	Não	Não	Torrent, Bayer, Ache, EMS	Não	Não
Elizabete Viana de Freitas	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Emilio Hideyuki Moriguchi	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Evandro Tinoco Mesquita	Novartis, Servier	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Fábio Fernandes	Não	Não	Não	Não	Pfizer	Não	Não
Gilson Soares Feitosa	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Gilson Soares Feitosa-Filho	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Humberto Pierre	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Iinei Pereira Filho	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Izo Helber	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Jairo Lins Borges	Não	LIBBS Farmacêutica	Não	Não	LIBBS Farmacêutica	Não	Não
Jéssica Myrian de Amorim Garcia	Não	Pfizer	Não	Não	Não	Não	Não
José Antonio Gordillo de Souza	Não	Não	Sanofi	Não	Não	Não	Não
José Carlos da Costa Zanon	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
José Elias Soares Pinheiro	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
José Maria Peixoto	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Josmar de Castro Alves	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Kalil Lays Mohallem	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Laura Mariana de Siqueira Mendonça Chaves	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Lídia Ana Zytynski Moura	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não

Atualização

Márcia Cristina Amélia da Silva	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Maria Alice de Vilhena Toledo	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Maria Elisa Lucena Sales de Melo Assunção	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Mauricio Wajngarten	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Mauro José Oliveira Gonçalves	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Neuza Helena Moreira Lopes	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Nezilour Lobato Rodrigues	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Paulo Roberto Pereira Toscano	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Pedro Rousseff	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Ricardo Antonio Rosado Maia	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Roberto Alexandre Franken	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Roberto Dischinger Miranda	Não	Aché, Bayer, Biolab, Hypera, Sanofi	Bayer, Boehringer, MSD	Não	Não	Biolab, Daiichi Sankyo, Pfizer	Não
Roberto Gamarski	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Ronaldo Fernandes Rosa	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Silvio Carlos de Moraes Santos	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Siulmara Cristina Galera	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Stela Maris da Silva Grespan	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Teresa Cristina Rogerio da Silva	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
William Antonio de Magalhães Esteves	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não

Sumário

1. Aspectos Gerais da Senilidade, Fatores de Risco e Prevenção	654
1.1. Aspectos Demográficos e Epidemiológicos	654
1.2. Interpretação da Fragilidade	655
1.3. Particularidades na Avaliação do Idoso	656
1.4. Particularidades do Tratamento do Idoso	656
1.5. Diabetes Melito no Idoso	657
1.6. Tabagismo	657
1.7. Obesidade	658
1.8. Sedentarismo.....	659
1.9. Dislipidemias em Idosos	660
1.10. Depressão e Doença Cardiovascular	661
1.10.1. Tratamento da Depressão e da Ansiedade na Doença Cardiovascular.....	661
1.11. Outros Fatores de Risco Cardiovascular	662
1.11.1. Hiperuricemia	662
1.11.2. Proteína C Reativa	662
1.11.3. Vitamina D	662
1.11.4. Fatores Genéticos	662
1.11.5. Escore de Cálcio Coronário.....	662
1.11.6. Pesquisa de Aterosclerose Subclínica	662
1.11.6.1. Índice Tornozelo-Braquial	663
1.12. Doença de Aorta e de Carótidas.....	663
1.12.1. Aneurisma de Aorta Torácica	663
1.12.2. Aneurisma de Aorta Abdominal	663
1.12.2.1. Carótidas	663
1.12.3. Estudo CREST Original e 10 Anos Depois.....	664
1.12.4. Cuidados e Recomendações	664
1.13. Avaliação de Risco Cirúrgico em Pacientes Idosos	664
1.14. Vacinação em Idosos	665
1.14.1. Recomendações da Sociedade Brasileira de Imunizações (SBI) – 2015/2016	665
1.14.2. Outras Vacinas (Não Rotineiras)	666
1.15. Cuidados Paliativos.....	666
2. Coronariopatia Crônica	667
2.1. Peculiaridades do Diagnóstico da Doença Arterial Coronariana Crônica no Idoso	667
2.2. Peculiaridades do Tratamento da Doença Arterial Coronariana Crônica no Idoso	668
2.3. Recomendações Gerais – Doença Arterial Coronariana Crônica no Idoso	668
3. Coronariopatia Aguda	669
3.1. Peculiaridades no Diagnóstico	669
3.2. Peculiaridades no Tratamento.....	670
3.3. Recomendações Gerais – Síndrome Coronariana Aguda nos Idoso.....	670
4. Insuficiência Cardíaca	672
4.1. Peculiaridades no Diagnóstico da Insuficiência Cardíaca no Idoso.....	672
4.2. Peculiaridades no Tratamento da Insuficiência Cardíaca no Idoso.....	672
4.3. Recomendações Gerais na Insuficiência Cardíaca no Idoso.....	673
5. Hipertensão Arterial no Idoso	675
5.1. Peculiaridades no Diagnóstico	675
5.1.1. Peculiaridades na Aferição da Pressão Arterial.....	675
5.1.2. Peculiaridades da Investigação Clínico-Laboratorial	676
5.2. Peculiaridades no Tratamento.....	677
5.2.1. Metas Terapêuticas no Idoso.....	677
5.2.2. Tratamentos Não Medicamentoso e Medicamentoso.....	677
6. Valvopatias	678
6.1. Estenose Mitral	678
6.1.1. Peculiaridades no Diagnóstico.....	678
6.1.2. Peculiaridades no Tratamento.....	678
6.2. Insuficiência Mitral.....	680

6.2.1. Peculiaridades no Diagnóstico.....	680
6.2.2. Peculiaridades no Tratamento.....	680
6.3. Estenose Aórtica	681
6.3.1. Peculiaridades no Diagnóstico.....	681
6.3.2. Peculiaridades no Tratamento.....	682
6.4. Insuficiência Aórtica	683
6.4.1. Peculiaridades no Diagnóstico.....	683
6.4.2. Peculiaridades no Tratamento.....	683
6.5. Endocardite Infecçiosa	684
6.5.1. Peculiaridades no Diagnóstico.....	684
6.5.2. Peculiaridades no Tratamento.....	685
7. Arritmias Cardíacas	686
7.1. Síncope e Bradirritmias	686
7.1.1. Síncope e seus Diagnósticos Diferenciais no Idoso.....	686
7.1.1.1. Estratificação do Risco de Morte	687
7.1.1.2. Recomendações Gerais.....	687
7.1.2. Peculiaridades no Diagnóstico das Bradirritmias	687
7.1.3. Peculiaridades no Tratamento.....	689
7.2. Taquiarritmias no Idoso	689
7.2.1. Peculiaridades no Diagnóstico.....	689
7.2.2. Peculiaridades no Tratamento.....	691
7.3. Fibrilação Atrial	691
7.3.1. Peculiaridades no Diagnóstico.....	691
7.3.2. Peculiaridades no Tratamento.....	693
7.3.2.1. Controle da Frequência Cardíaca.....	693
7.3.3. Anticoagulação Oral no Idoso com Fibrilação Atrial.....	693
7.3.3.1. Recomendações Gerais.....	695
Referências	695

1. Aspectos Gerais da Senilidade, Fatores de Risco e Prevenção

1.1. Aspectos Demográficos e Epidemiológicos

A partir da segunda metade do século XX, a sobrevivência democratizou-se em grande parte dos países do mundo. Isto é, mais pessoas estão alcançando as idades mais avançadas. No Brasil, em 1980, de cada 100 crianças do sexo feminino nascidas vivas, 30 podiam esperar completar o aniversário de 80 anos; em 2013, este número passou para 55. Consequentemente, a vida média da população brasileira aumentou quase 12 anos no período. Um dos fatores responsáveis por esse movimento foi a queda da mortalidade nas idades avançadas, o que foi resultado do controle de doenças que antes eram letais. Mas muitas destas doenças que deixaram de ser letais não são curáveis. Como consequência, cresce a população em idade mais avançada, que também envelhece e se torna mais heterogênea. Esta heterogeneidade se dá, entre outros fatores, pela sua composição por sexo, por idade e perfil epidemiológico diferenciados. Por exemplo, dos aproximados 26 milhões de pessoas que tinham 60 anos ou mais, 56,4% eram mulheres e 13,8% tinham 80 anos ou mais de idade. Salienta-se ainda que não só a continuação do processo de envelhecimento é esperada, mas pode-se esperar, também, o envelhecimento da própria população idosa. Ou seja, a população que mais cresce é a de 80 anos ou mais, dada a redução da mortalidade nestas idades.¹ (Tabela 1). É sabido que o avanço da idade leva à convivência com doenças crônicas, incapacitantes, que pode comprometer a autonomia das pessoas. Entre os idosos brasileiros, em 2013, apenas 22,3% declararam não apresentar nenhuma doença

Atualização

crônica. Aproximadamente a metade, 48,6%, declarou ter uma ou duas doenças e 29,1%, três ou mais. As mulheres apresentam uma proporção mais elevada de contraírem alguma doença do que os homens, 81,2% e 73,1%, respectivamente. A maior proporção de mulheres entre os idosos significa maior proporção de pessoas com morbidade crônica¹ (Tabela 2). Dentre as doenças relatadas, predominaram as doenças cardiovasculares (DCV). Por exemplo, 62,0% dos homens e 67,4% das mulheres declararam ter hipertensão e 23,2% e 36,9% de homens e mulheres, respectivamente, afirmaram ter colesterol alto. Estas doenças constituem, também, a principal causa de morte da população idosa; 34,2% e 35,2% dos óbitos masculinos e femininos, respectivamente. Entre elas, destacam-se o infarto agudo do miocárdio (IAM) e os acidentes vasculares encefálicos (AVE)² (Tabelas 3 e 4).

Isso aponta para maior necessidade de prevenção, em que mudanças no estilo de vida, controle do tabaco e do álcool, melhor dieta alimentar e exercícios físicos podem contribuir para a redução das DCV. Em síntese, pode-se dizer que a humanidade parece estar realizando o seu sonho, que é o de viver muito, mas deve-se evitar a armadilha de Tithonus. Este é um mítico troiano, a quem foi concedida vida eterna pelos deuses, mas ele esqueceu de pedir também a eterna juventude. Eventualmente, transformou-se em uma cigarra. Já Ulisses recusou o dom da imortalidade para continuar “dono do seu destino e capitão da sua alma” (Homero). Ou seja, viver muito e com autonomia deve ser o sonho da humanidade.

1.2. Interpretação da Fragilidade

Fragilidade é uma síndrome biológica caracterizada por diminuição da reserva homeostática e da resistência a diversos estressores. Resulta de declínios cumulativos em múltiplos sistemas fisiológicos e leva a aumento da vulnerabilidade e

dos desfechos clínicos desfavoráveis, como quedas, declínio funcional e da mobilidade, hospitalizações, institucionalização e maior risco de morte.³ Esse estado de vulnerabilidade faz com que, diante de um insulto aparentemente pequeno (p. ex., infecção, introdução de um novo medicamento ou mesmo uma pequena cirurgia), ocorra uma evidente e desproporcional mudança no estado de saúde do paciente; essas mudanças podem ser exemplificadas como alterações de *status* de independente para dependente, de capaz de se locomover para imobilidade, de equilíbrio e marcha estáveis para elevado risco de quedas, de lúcido para delirante.^{4,5}

Existe uma superposição, mas não uma concordância na ocorrência de fragilidade, incapacidade e multimorbidade (coexistência de duas ou mais doenças crônicas). Embora seja menos frequente, existem indivíduos frágeis sem incapacidade e sem a presença de multimorbidade.⁴ A sarcopenia (diminuição da massa e da função muscular) é um componente da síndrome de fragilidade, sendo esta mais multifacetada e complexa que a sarcopenia isoladamente.⁵

A apresentação clínica resulta não só de uma única doença bem definida, mas do acúmulo de deficiências em múltiplos sistemas orgânicos, e ocorre quando o efeito acumulado dessas deficiências compromete a capacidade compensatória do organismo. Uma revisão sistemática demonstrou que a prevalência de fragilidade entre idosos residentes na comunidade era de 10,7% (variando de 4,0% a 59,1%).⁶

Tabela 1 – Distribuição percentual da população idosa por sexo e idade¹

	Homens	Mulheres	Total
60 a 69	56,5	56,3	56,4
70 a 79	30,7	29,4	30
80 a 89	10,8	12,2	11,6
90 ou mais	2	2,1	2
Total	100	100	100

Brasil, 2013.

Tabela 2 – Proporção de idosos com doenças crônicas por número de condições patológicas¹

	Homens	Mulheres	Total
Nenhuma	26,9	18,8	22,3
1 a 2	49,4	48	48,6
3 ou mais	23,7	33,3	29,1

Brasil, 2013.

Tabela 3 – Principais causas de morte dos idosos por sexo²

	Homens	Mulheres
Doenças do aparelho circulatório	34,2	35,2
Neoplasias	19,	15,5
Doenças do aparelho respiratório	14,3	14,7
Doenças endócrinas nutricionais e metabólicas	6,5	8,9
Mal definidas	6,2	6,2
Outras	19,9	19,5
Total	100	100

Brasil, 2013.

Tabela 4 – Principais causas de morte por doenças do aparelho circulatório por sexo²

	Homens	Mulheres
Infarto agudo do miocárdio	26	21,4
Acidente vascular encefálico não especificado como hemorrágico ou isquêmico	13,7	13,7
Insuficiência cardíaca	8,2	9,4
Outras	52	55,5
Total	100	100

Brasil, 2013.

Nos portadores de doença cardiovascular (DCV), a fragilidade confere um risco duas vezes maior de morte e este efeito persiste após ajuste para comorbidades e para a idade. Inúmeros estudos demonstraram também o aumento na prevalência de fragilidade entre os portadores de DCV, como doença arterial coronariana (DAC), insuficiência cardíaca (IC), doença valvar etc. Também foi identificado maior risco de complicações e mortalidade entre os idosos frágeis submetidos a intervenções cardiovasculares como cirurgias e angioplastias.⁷

A fragilidade pode ser potencialmente prevenida ou tratada e diversos estudos demonstraram que intervenções como exercícios, suplementação proteico-calórica, suplementação de vitamina D e redução e otimização da polifarmácia podem diminuir o nível de fragilidade, minimizando-se, assim, os desfechos adversos e os riscos das intervenções.^{5,8}

A identificação de idosos frágeis é advogada para que se possa implementar as intervenções multidimensionais, principalmente a reabilitação física e nutricional, reduzindo ou adiando os desfechos adversos bem como para prognosticar riscos. Convém ressaltar que a identificação da fragilidade não deve ser vista como uma razão para se negar ou suspender tratamentos, mas como um meio para se programarem intervenções individualizadas e centradas no paciente.^{5,7}

Fried et al. (2001), em uma coorte de estudo longitudinal cardiovascular, identificaram as seguintes manifestações da síndrome: perda de peso não intencional, fraqueza muscular, exaustão (fadiga), redução da velocidade da marcha e diminuição do grau de atividade física. A partir delas, propuseram critérios diagnósticos conhecidos como o "Fenótipo da Fragilidade de Fried et al.",³ ou "Escala de Rastreamento de Fragilidade do Cardiovascular Health Study".^{3,5} A crítica a esses critérios são que os referentes à exaustão e à redução da atividade física não são objetivos e são difíceis de serem avaliados na prática diária com idosos. Outros índices e escalas para diagnóstico foram propostos como o Índice de Fragilidade de Rockwood et al.,⁹ a Gérontopôle Frailty Screening Tool,¹⁰ a escala FRAIL proposta por Van Kan e Morley,¹¹ a Groningen Frailty Indicator,¹² a Tilburg Frailty Indicator,¹³ o instrumento PRISMA-7,¹⁴ a escala VES-13¹⁵ e a Escala de Fragilidade de Edmonton.¹⁶ Os cinco últimos instrumentos tiveram adaptação transcultural e/ou validação no Brasil. Estudos têm demonstrado que o teste de velocidade de marcha de 5 metros é uma ferramenta útil na avaliação da fragilidade em idosos encaminhados para implante valvar aórtico percutâneo.^{17,18} A incorporação desta ferramenta ao escore STS (Society of Thoracic Surgeons) melhorou a capacidade preditora de eventos adversos. Para um dado escore STS o risco de mortalidade ou morbidade foi 2 a 3 vezes maior em pacientes com velocidade de marcha lenta.^{17,18} Independentemente do instrumento para rastreamento e identificação utilizado, a síndrome de fragilidade deve ser pesquisada em todos idosos acima de 70 anos de idade e naqueles com DCV, mesmo que abaixo dessa faixa etária, e medidas para a sua prevenção e tratamento devem ser operacionalizadas.^{5,7,8}

1.3. Particularidades na Avaliação do Idoso

O envelhecimento é FR para a maioria das DCV, assim como de inúmeras comorbidades, tornando os idosos o grupo

etário de maior mais heterogeneidade e complexidade.¹⁹ De forma geral, o sistema de saúde é mal preparado para assistir pacientes portadores de multimorbidades, visto que necessitam de uma individualização ainda maior e assistência por equipe multiprofissional trabalhando de forma integrada.^{20,21}

As intervenções claramente benéficas nos indivíduos adultos, de forma geral, também o são nos gerontes. Entretanto, as particularidades da avaliação do idoso são fundamentais para o tratamento desses indivíduos. A avaliação dos pacientes idosos deve ser realizada por intermédio da Avaliação Geriátrica Ampla (AGA).²² Esse é um processo diagnóstico multidimensional, geralmente interdisciplinar, para determinar as deficiências, incapacidades e desvantagens do idoso e, então, planejar o seu cuidado e assistência a médio e longo prazos. A AGA prioriza o estado funcional e a qualidade de vida, utilizando instrumentos de avaliação, facilitando a comunicação entre os membros da equipe interdisciplinar. Deve ser aplicada aos idosos frágeis e portadores de multimorbidades. A AGA é também é um importante preditor de desfechos desfavoráveis, ou seja, tem valor prognóstico, para pacientes cirúrgicos, oncológicos e ortopédicos.²² A AGA é fundamental no contexto da avaliação do idoso e contempla no mínimo quatro principais dimensões, que são a capacidade funcional, as condições médicas, o funcionamento social e a saúde mental.²²

Idosos independentes, com expectativa de vida ativa longa, devem ser tratados de forma abrangente, combinando prevenção e intervenção. Por outro lado, os pré-frágeis e frágeis necessitam de maior atenção às necessidades e prioridades individuais, assim como ao risco/benefício para decisão terapêutica individualizada.^{19,20} As metas a serem alcançadas igualmente dependem do status funcional, não se podendo contraindicar um tratamento, qualquer que seja ele, exclusivamente por causa da idade.

Considerando a alta prevalência de multimorbidades e a grande evolução nas opções terapêuticas, a polifarmácia torna-se muito frequente em idosos, trazendo desafios adicionais ao gerenciamento do caso.^{19,20} Entender as vantagens e desvantagens de cada tratamento é fundamental para o tratamento adequado do idoso e só pode ser dimensionado por meio da AGA. Assim sendo, o conhecimento da AGA é fundamental para avaliação e introdução de um determinado tratamento no idoso.^{21,22}

1.4. Particularidades do Tratamento do Idoso

No tratamento do idoso ganham prioridade o doente em relação à doença e o controle da doença em relação à cura. É essencial conhecer a doença, o doente e o tratamento. A doença cardiovascular é frequente e, mesmo quando tem poucas manifestações, eleva riscos; o doente idoso apresenta comorbidades e alta vulnerabilidade biopsicossocial; os tratamentos são mais suscetíveis a efeitos indesejados. Assim, a avaliação em múltiplos domínios, clínicos e psicossociais, é fundamental. Devido à frequente falta de evidências, as condutas devem ser individualizadas. As decisões devem ser compartilhadas e é necessário considerar a relação risco/benefício e a expectativa de vida. No idoso, a indicação de tratamentos exige mais cautela, as metas terapêuticas são

Atualização

menos precisas, porém sonegá-las apenas devido à idade implica omissão.²³⁻²⁶

As orientações sobre mudanças no estilo de vida são recomendadas, como nos mais jovens. Porém, também podem causar efeitos indesejados, especialmente se mal-entendidas e mal-aplicadas. Mudar hábitos antigos merece atenção.

Os tratamentos farmacológicos devem: priorizar condições e restringir o número de medicamentos, simplificar a posologia, avaliar e estimular a adesão insatisfatória até na prevenção secundária após IAM,²⁶ orientar sobre os problemas da automedicação, considerar as modificações na farmacologia relacionadas à idade que, de modo geral, recomendam redução de doses, avaliar as possíveis interações de fármacos, pois é comum a “polifarmácia”. Os Critérios de Beers, informalmente conhecidos como a “Lista de Beers”, são referência sobre a segurança da prescrição de medicamentos para os idosos. Foram criados em 1991 pelo geriatra Mark H. Beers e são revisados periodicamente, sendo de 2015 a versão mais recente.²⁷

Nos Estados Unidos mais de um terço dos atendimentos de urgência devido a efeitos adversos de substâncias ocorrem entre maiores de 65 anos e implicam hospitalização de mais de 40% dos casos, frequência que vem se elevando com o tempo. Desses atendimentos, quase 60% foram relacionados ao uso de anticoagulantes, agentes antidiabéticos e analgésicos opioides e quase 2% foram relacionados a medicamentos de uso restrito, de acordo com os critérios de Beers.²⁸

Recentemente, o Sistema de Notificação de Eventos Adversos da *Food and Drug Administration* (FAERS; do inglês, *FDA – Adverse Event Reporting System*) chamou a atenção para a avaliação da eventual necessidade de ação regulatória para: os anticoagulantes apixabana, edoxabana, rivaroxabana e dabigatrana, devido a relatos de vasculite; a ivabradina, devido a potencial sinal de arritmias ventriculares; a midodrina, devido a relatos de interação com inibidores de monoaminooxidase (IMAO) que poderia desencadear um AVE.²⁹

Os tratamentos intervencionistas devem ter indicação criteriosa, com a participação de *heart teams* e realizados por equipes experientes e capacitadas, pois apresentam complicações mais frequentes e mais graves.

Exemplo marcante para esse cenário é a necessidade de hospitalização ou internação em casas de repouso de quatro em cada cinco idosos que recebem um cardiodesfibrilador implantável para a dramática prevenção secundária de morte súbita, apesar de sobreviverem pelo menos dois anos.³⁰

1.5. Diabetes Melito no Idoso

A Pesquisa Nacional de Saúde realizada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 2013) mostrou prevalência de diabetes melito de 19,9% nos indivíduos na faixa etária de 65 a 74 anos de idade.¹ No idoso diabético há aumento da mortalidade e redução da capacidade funcional com conseqüente aumento do risco de institucionalização.³¹ A presença de multimorbidades e comorbidades associadas à grande heterogeneidade deste grupo faz com que os idosos sejam frequentemente excluídos dos estudos clínicos randomizados, dificultando o manuseio da doença nesta população.^{31,32}

Os critérios diagnósticos para diabetes melito no idoso são semelhantes aos da população mais jovem: (1) glicemia de jejum ≥ 126 mg/dL; ou (2) glicemia ao acaso ≥ 200 mg/dL associada a sintomas da doença; ou (3) glicemia duas horas após sobrecarga de 75 g de glicose ≥ 200 mg/dL; ou (4) hemoglobina glicosilada (HbA1C) $\geq 6,5\%$ (desde que o laboratório seja padronizado). A *American Diabetes Association* (ADA) recomenda que indivíduos que apresentem excesso de peso como FR e todos os adultos com idade ≥ 45 anos realizem rastreamento para diabetes a cada 1 a 3 anos com glicemia de jejum, dosagem de hemoglobina glicada ou teste de tolerância oral à glicose, pelo benefício do diagnóstico e do tratamento precoce na prevenção de complicações.³¹

Os indivíduos idosos com diabetes têm risco aumentado para desenvolvimento das síndromes geriátricas, tais como polifarmácia, déficit cognitivo, incontinência urinária, quedas e dor crônica; os indivíduos com estas síndromes que desenvolvem diabetes têm seu quadro agravado. Desta forma, é fundamental, além do rastreamento para complicações, uma avaliação multidimensional do indivíduo idoso diabético. A realização da AGA com avaliações mental, funcional, nutricional e social destes indivíduos torna-se imperativa para definirmos os alvos a serem atingidos em cada paciente.³² O objetivo deve ser definido entre duas opções: controle glicêmico rigoroso e menor progressão das complicações crônicas; ou controle glicêmico não rigoroso, apenas evitar sintomas de hiperglicemia e complicações agudas.

O *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS), apesar de excluir idosos, mostrou os benefícios do controle glicêmico rigoroso nos indivíduos ao envelhecerem, acompanhados posteriormente.^{33,34} São três os principais estudos clínicos randomizados com participação de idosos e controle glicêmico rigoroso: no *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes* (ACCORD), o estudo foi interrompido devido à mortalidade no grupo mais jovem; porém, hipoglicemia e outros efeitos adversos do tratamento foram mais comuns nos idosos;^{35,36} no estudo *Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation* (ADVANCE) o risco de hipoglicemia e hospitalização aumentou significativamente;³⁷ e no estudo *Veterans Affairs Diabetes Trial* (VADT) não houve benefícios, com exceção da diminuição da progressão da microalbuminúria.³⁸ Dois estudos retrospectivos (*U. K. General Practice Research Database, 2009*³⁹ e *The Diabetes and Aging Study, 2011*) mostraram uma curva em “U” relacionando mortalidade e níveis glicêmicos.⁴⁰ Desta forma, é imperativa a individualização do tratamento nos pacientes idosos de acordo com seu perfil clínico, funcional e expectativa de vida, conforme demonstrado na Tabela 5, com as metas também para hipertensão arterial e dislipidemia nos idosos diabéticos.

1.6. Tabagismo

A influência do tabagismo no idoso ocorre pelas alterações anatômicas e fisiológicas de um processo acumulativo que leva a disfunção endotelial, aumento da adesividade plaquetária, diminuição do colesterol de lipoproteínas de alta densidade (HDL-c) e aumento do colesterol de lipoproteínas de baixa densidade (LDL-c), entre outras alterações.⁴¹

Tabela 5 – Metas de tratamento para glicemia, pressão arterial e dislipidemia em idosos diabéticos

Características do paciente/ estado de saúde	Justificativa	Meta razoável de HbA1C	Glicemia em jejum ou pré-prandial (mg/dL)	Glicemia bedtime (mg/dL)	Pressão arterial (mmHg)	Lipídios
Saudável (poucas doenças crônicas coexistindo, cognição e estado funcional intactos)	Longa expectativa de vida	< 7,5%	90-130	90-150	< 140/90	Estatina, se não houver contraindicação ou intolerância
Complexo/intermediário (múltiplas doenças crônicas coexistindo ou AIVD prejudicadas ou déficit cognitivo leve a moderado)	Intermediária expectativa de vida, alta carga de tratamento, vulnerabilidade a hipoglicemia, risco de quedas	< 8,0%	90-150	100-180	< 140/90	Estatina, se não houver contraindicação ou intolerância
Muito complexo/saúde piorada (cuidados a longo tempo ou estágio final de doenças crônicas ou moderado a grave déficit cognitivo ou 2+ dependência nas ABVD)	Limitada expectativa de vida torna o benefício incerto	< 8,5%	100-180	110-200	< 150/90	Considerar a probabilidade do benefício com estatina (prevenção secundária mais do que primária)

ABVD: atividades básicas de vida diária; AIVD: atividades instrumentais de vida diária; HbA1C: hemoglobina glicosilada. Fonte: American Diabetes Association. *Older adults. Diabetes Care. 2017; 40 (suppl.1):S99-S104.*³²

O uso de tabaco na população idosa é comum e é causa importante de morbidade e mortalidade, incluindo DCV, doença vascular periférica, doença cerebrovascular, câncer e doença pulmonar obstrutiva. No entanto, a cessação do tabagismo tem benefícios mesmo em pacientes idosos no que diz respeito à prevenção dessas doenças ou, pelo menos, retardando o declínio da função pulmonar.⁴² O Systolic Hypertension in the Elderly Program Study⁴³ observou pacientes com idade média de 72 anos e constatou aumento significativo de IAM, morte súbita e AVE em fumantes em comparação a não fumantes. A exposição a longos períodos de tabagismo passivo aumenta o risco de desenvolver DAC. Kawachi et al. (1997)⁴⁴ seguiram por 10 anos 32 mil mulheres não tabagistas, com idade entre 36 e 71 anos, e constataram que o risco relativo de desenvolver doença coronariana aumentou para as mulheres expostas ao fumo. A exposição ocasional ao cigarro aumentou seu risco relativo para 1,58, enquanto a exposição regular aumentou o risco relativo para 1,91.⁴⁵ O tabagismo constitui-se em fator de risco (FR) para a demência e seu abandono pode reduzir a carga de demência. A exposição passiva ao fumo também pode aumentar o risco de demência.⁴⁶ Estudos mostram que os fumantes idosos apresentam menor intenção em abandonar o cigarro se comparados aos jovens; mas têm, em contrapartida, maior probabilidade de sucesso quando tentam parar de fumar.^{47,48} Com frequência, o sucesso na interrupção é obtido após um evento coronário agudo, agravamento de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) ou doença vascular periférica sintomática e limitante. O aconselhamento médico para a cessação do fumo deve ser firme, com ênfase nos benefícios em curto e médio prazos. Práticas agressivas relacionadas à suspensão do tabagismo devem ser adotadas.^{49,50} Evidências mostram eficácia em idosos na utilização do “método dos 4 ‘A’”: averiguar (*ask*); aconselhar (*advise*); ajudar (*assist*); e acompanhar (*arrange follow up*).^{51,52} Diversas abordagens, tais como intervenções

por meio de aconselhamento individual realizado por profissionais de saúde, material de autoajuda adequado para a faixa etária, utilização de nicotina (adesivos transdérmicos ou goma de mascar) ou emprego de medicamento específico (p. ex., bupropiona), vêm se mostrando eficazes no tratamento do tabagismo.⁵³⁻⁵⁵

Recomendações	Grau de recomendação	Nível de evidência
O tabagismo é fator de risco modificável para DCV em idosos e seu abandono é indicado	I	C
A utilização de abordagem multidisciplinar, com o método dos 4 ‘A’, é recomendável: averiguar (<i>ask</i>); aconselhar (<i>advise</i>); ajudar (<i>assist</i>); e acompanhar (<i>arrange follow up</i>)	I	C
Adesivos transdérmicos ou goma de mascar de nicotina/bupropiona podem ser utilizados para interrupção do tabagismo	Ila	C

DCV: doença cardiovascular.

1.7. Obesidade

A prevalência de sobrepeso e obesidade vem aumentando nas últimas décadas em todas as faixas etárias, incluindo nos idosos.^{56,57}

Tanto a obesidade quanto o sobrepeso foram associados a um aumento no risco de mortalidade por todas as causas e por DCV, na população geral.⁵⁸⁻⁶⁰

A maioria desses estudos envolveu principalmente pacientes adultos jovens, sendo que esta relação não é tão evidente em idosos.⁶¹⁻⁶⁴

Alguns estudos de metanálise relataram que idosos com sobrepeso e obesidade, quando comparados com idosos com peso dentro da normalidade, tiveram taxa de mortalidade

Atualização

e risco de DCV menor ou nulo. Esse efeito foi chamado de “paradoxo da obesidade”.⁶⁵⁻⁶⁷

Além de possíveis fatores confundidores nesses estudos, outros motivos podem estar envolvidos. O índice utilizado para medir e classificar o peso corporal foi o IMC (índice de massa corporal). Os graus de obesidade adotados pela Organização Mundial da Saúde (OMS), de acordo com o IMC, são: sobrepeso (25,0 a 29,9 kg/m²) e obesos (acima 30,0 kg/m²).⁶⁸ Variáveis como idade, sexo e raça podem afetar o IMC. Com o envelhecimento ocorre mudança na composição corporal, como aumento da gordura visceral e diminuição da massa muscular. Pode ocorrer também perda de altura por compressão dos corpos vertebrais ou cifose. Deste modo, o IMC torna-se menos preciso na medida da massa gorda, e ele, isoladamente, pode não ser um preditor preciso de risco por DCV em idosos. Por exemplo: alguns idosos podem ser considerados com excesso de peso pelos padrões de gordura corporal, sem terem um IMC superior a 25 kg/m².

Utilizando-se apenas o IMC, podemos estar subestimando o grau de adiposidade em indivíduos que perderam massa muscular. A obesidade central e a nutrição são fatores que parecem ser de maior importância em relação à mortalidade e o risco DCV nessa população. Alguns autores sugerem que a circunferência da cintura (CC) pode ser uma medida particularmente importante para os idosos, melhor do que o IMC para avaliação de risco, dada a sua associação com a adiposidade visceral.^{69,70}

Outro trabalho aponta que mais importante que o IMC nos idosos obesos é a presença ou não de síndrome metabólica, dividindo essa população em “obesos saudáveis” (sem síndrome metabólica) e obesos com síndrome metabólica. Esse último grupo foi fortemente associado ao risco aumentado de DCV independente do IMC.⁷¹

Mais pesquisas são necessárias para esclarecer a inter-relação de envelhecimento, obesidade, risco cardiovascular e qual(is) o(s) melhor(es) parâmetro(s) de medida. O manejo do peso em idosos e os esforços para promover o envelhecimento saudável devem ter uma abordagem individual, levando-se em consideração manutenção de massa e força muscular, comorbidades, estado funcional, social, atividade física e qualidade de vida. A redução de peso intencional em idosos obesos melhora o perfil de risco cardiovascular, reduz a inflamação crônica e está correlacionada a melhora na qualidade de vida. A perda de peso não intencional requer uma avaliação clínica cuidadosa da causa subjacente. Também

a identificação de idosos com obesidade sarcopênica tem relevância prognóstica. Sarcopenia e obesidade sarcopênica foram associadas a maior risco de DCV, especialmente em homens idosos com esse tipo de obesidade.

1.8. Sedentarismo

A atividade física regular é essencial para o envelhecimento saudável. Considerando que o envelhecimento é inevitável, o ritmo e a magnitude do declínio da função fisiológica podem ser influenciados com uma intervenção que conste de exercício/atividade física (Tabela 6).^{72,73}

O envelhecimento associa-se à perda da massa muscular esquelética, com redução da força muscular, flexibilidade, débito cardíaco e função pulmonar, mudanças na regulação hormonal e sistema imunológico, redução na densidade óssea e maior prevalência e incidência de sedentarismo.⁷⁴

Em pacientes sedentários e idosos, a caminhada pode representar uma solução prática, avaliando a frequência cardíaca (FC) antes e após o esforço. É preciso reconhecer que idosos não representam um grupo uniforme de pacientes e a idade cronológica por si só não identifica esse grupo especial.⁷⁵

O sedentarismo é um importante FR para DAC em idosos. Alguns estudos demonstram que o risco relativo de DAC atribuível ao sedentarismo é comparável ao risco da hipertensão, hiperlipidemia e tabagismo. O sedentarismo como importante FR está, na maioria das vezes, associado direta ou indiretamente às causas ou ao agravamento de várias doenças, tais como obesidade, diabetes, hipertensão arterial, ansiedade, depressão, dislipidemia, aterosclerose, doença pulmonar, osteoporose e câncer.^{76,77} Exercício físico realizado de maneira sistemática ajuda no controle da hipertensão arterial sistêmica (HAS) por redução da resistência arterial periférica, aumenta o HDL-c, reduz a obesidade, os triglicérides, melhora o controle dos níveis glicêmicos, previne a doença coronariana e diminui a mortalidade.^{77,78}

Além disso, melhora a qualidade do sono, a função cognitiva e a memória de curto prazo, diminui o grau de depressão, reduz ou atrasa o aparecimento de demência, reduz risco de câncer de cólon, mama, próstata e reto, aumenta a densidade óssea e diminui o aparecimento de fraturas de fêmur e vértebras.⁷⁷

No paciente idoso, a avaliação clínica pré-esforço e muito importante. O objetivo dos exercícios e da reabilitação

Tabela 6 – Orientações de exercício do Centers for Disease Control and Prevention para idosos acima de 65 anos de idade

Benefícios maiores	2 horas e 30 minutos (150 minutos) de atividade aeróbica de intensidade moderada Atividades de fortalecimento muscular em 2 ou mais dias por semana 1 hora e 15 minutos (75 minutos) de atividade aeróbica de intensidade vigorosa Atividade de fortalecimento muscular em 2 ou mais dias por semana
Benefícios ainda maiores	5 horas (300 minutos) por semana de atividade aeróbica de intensidade moderada Atividade de fortalecimento muscular em 2 ou mais dias por semana 2 horas e 30 minutos (150 minutos) de atividade aeróbica de intensidade vigorosa Atividades de fortalecimento muscular em 2 ou mais dias na semana

Adaptado de: Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Physical activities for older adults*. Disponível em: www.cdc.gov/features/activity-older-adults/index.html. Acesso em: 18/02/2016.

cardiovascular no idoso é melhorar ao máximo sua capacidade funcional. Esses objetivos são alcançados por meio de programas que visam aumentar a capacidade aeróbica, a força muscular e a flexibilidade.^{72,79-82}

A quantidade de atividade física deve ser individualizada, considerando as comorbidades e peculiaridades de cada paciente.^{73,74,79}

O idoso deve despendar tempo maior de aquecimento pré-atividade e esfriamento pós-atividade. A fase de aquecimento inclui exercícios de flexibilidade e movimentação, que facilitam a biomecânica musculoesquelética. A fase de esfriamento pós-exercícios permite a dissipação gradual do calor corporal e a consequente vasodilatação periférica. Lesões musculoesqueléticas podem ser diminuídas evitando-se atividades de alto impacto, como corrida e pulo. Maior vigilância em atividades com uso de pesos livres, pois o risco de acidentes existe, especialmente em idosos menos habilitados ou mais fragilizados.^{72,80} Caminhar em intensidade rápida é uma excelente forma de obter condicionamento físico, com aumento gradual do passo e da distância percorrida.⁸¹ Os idosos devem ser orientados a reduzir a intensidade do exercício em dias úmidos ou quentes, pois o fluxo sanguíneo da pele diminui com o envelhecimento, com consequente menor eficiência da sudorese e da regulação térmica.⁷⁷ Recomenda-se também a prática de exercícios de resistência pelo menos duas vezes por semana.

A avaliação da pré-participação deve ser iniciada pela história e pelo exame clínico focado nas peculiaridades dessa população que, frequentemente, é portadora de doença aterosclerótica silenciosa. A investigação complementar deve ser orientada pelos dados clínicos, evitando custos elevados, por vezes proibitivos e desestimulantes para a prática de exercício físico. O eletrocardiograma (ECG) de repouso no idoso apresenta limitada aplicação como exame de pré-seleção para atividade física.

O TE deve ser realizado, se possível, em todo idoso antes de iniciar atividade física. A prevalência da doença coronariana aumenta com a idade, assim, a justificativa para o TE nessa população pode ser até maior do que na população adulta geral.^{72,79,80} O TE é um procedimento no qual o paciente é submetido a um esforço programado e individualizado, com a finalidade de se avaliarem as respostas clínica, metabólica, hemodinâmica, autonômica, eletrocardiográfica e, eventualmente, ventilatória ao exercício. Nos idosos são utilizados protocolos modificados para realização do TE.⁷⁹ Naqueles com contra-indicações para realização do TE, deve-se realizar ecocardiograma de estresse ou exame cintilográfico. O Holter é utilizado na estratificação de risco em idosos portadores de arritmias detectadas no ECG ou no TE, bem como naqueles com história de síncope.^{72,82}

A adesão à atividade física nesse grupo de pessoas tem sido cada vez mais positiva. É preciso sempre pensar que um processo patológico ativo ou latente pode estar presente no indivíduo idoso e que o TE pode contribuir para essa definição.^{83,84}

Recomendações	Grau de recomendação	Nível de evidência
Exame clínico e eletrocardiograma	I	C
Ecocardiograma, teste de esforço ou cintilografia miocárdica em paciente de médio risco ou em exercício moderado a intenso	Ila	C
Exercício físico	I	A
Exercícios de resistência	Ila	C

1.9. Dislipidemias em Idosos

Nos idosos, dislipidemias são diagnosticadas frequentemente, principalmente em mulheres, pois os níveis de LDL-c tendem a subir com o avançar da idade, principalmente após a menopausa, enquanto, nos homens, os níveis de LDL-c tendem a diminuir após 55 anos de idade. Ao contrário dos adultos jovens, dislipidemias primárias de novo são raras, sendo mais frequentes as dislipidemias secundárias ao hipotireoidismo (principalmente nas mulheres), diabetes melito, intolerância à glicose, síndrome nefrótica, obesidade, alcoolismo ou uso de medicamentos, como diuréticos tiazídicos e bloqueadores beta-adrenérgicos não seletivos.⁸⁵

Em relação ao tratamento, sendo os idosos muitas vezes já de alto risco (devido ao fator idade), na abordagem da dislipidemia deve-se levar mais em consideração, quando da decisão terapêutica, o bom estado geral e mental do paciente, suas condições socioeconômicas, o apoio familiar, as comorbidades presentes e o uso de outros fármacos que irão influenciar a adesão e a manutenção da terapêutica. Orientação não farmacológica deve obedecer aos mesmos princípios da indicada para adultos jovens, observando-se mais cuidadosamente as necessidades de aporte calórico, proteico e vitamínico e as condições físicas para a prática de exercícios (recomendação I, evidência B). Deve-se reiterar o abandono dos hábitos de fumar e de ingestão excessiva de bebidas alcoólicas. Após 90 dias, não havendo resposta, fármacos podem ser indicados, tomando-se como precaução: (1) iniciar sempre com doses mais baixas e aumentar, se necessário, progressivamente; (2) analisar a relação custo/benefício; e (3) verificar a existência de condições socioeconômicas para a manutenção do tratamento em longo prazo e a realização de exames clínicos e laboratoriais periódicos, devido à maior probabilidade de efeitos colaterais e de interações medicamentosas.⁸⁵

Para a hipercolesterolemia, as estatinas são a primeira escolha.⁸⁶ A tolerância é boa, não há maior incidência de efeitos indesejáveis, embora dores musculares, câibras, fraqueza, por vezes confundidas com doença osteomuscular, possam ocorrer, mesmo com doses baixas. Evidências da análise de subgrupos de estudos de prevenção primária e secundária e o estudo *Pravastatin in Elderly Individuals at Risk of Vascular Disease* (PROSPER),⁸⁷ especialmente delineado para idosos com ou sem manifestação prévia de aterosclerose, demonstraram os benefícios do tratamento para essa faixa etária: redução de eventos coronários (recomendação IIa, evidência B), AVE (grau de recomendação IIa, nível de evidência B), preservação de funções cognitivas (grau de recomendação IIb, nível de evidência B). Quando as doses

Atualização

máximas das estatinas não são suficientes para se atingirem as metas preconizadas de LDL-c, pode-se associar a ezetimiba às estatinas (grau de recomendação IIb, nível de evidência B).⁸⁸

Na hipertrigliceridemia, empregam-se os fibratos (se não houver calculose biliar e insuficiência renal). Fibratos e estatinas podem ser associados se houver dislipidemia mista (LDL-c e triglicérides elevados), principalmente com HDL-c reduzido (grau de recomendação IIb, nível de evidência D).⁸⁸

Nas dislipidemias secundárias, o cuidado fundamental é o tratamento da doença desencadeante e a substituição ou retirada de medicamentos indutores. Devemos lembrar que os idosos, em geral, utilizam outros fármacos metabolizados no citocromo P450 (CYP450) com possibilidade de interação com os hipolipemiantes, alterando sua concentração sérica (grau de recomendação IIb, nível de evidência D).⁸⁸

1.10. Depressão e Doença Cardiovascular

Depressão e ansiedade são altamente prevalentes em indivíduos com DAC e outras DCV. Têm sido consideradas ainda fatores de risco independentes para DAC e DCV, além de alterarem a sua história natural.^{89,90}

A depressão é desproporcionalmente mais frequente entre pacientes portadores de DAC, com prevalência entre 20% e 40%. Relata-se ainda que a depressão está associada prospectivamente a um risco aumentado de desenvolvimento de DAC durante a vida,^{91,92} inclusive IAM⁹³ e mortalidade.⁹⁴ Estudo de seguimento por 60 meses de 158 pacientes que sofreram IAM revelou que a depressão maior era preditor significativo de mortalidade e eventos cardíacos adversos.⁹⁵

Efeitos colaterais dos antidepressivos sobre o sistema cardiovascular foram relatados, incluindo bradicardia, taquicardia, hipertensão, hipotensão, hipotensão ortostática (HO), alterações no ECG, alterações eletrolíticas, redução da condução cardíaca e arritmias e morte súbita cardíaca.⁹⁶

1.10.1. Tratamento da Depressão e da Ansiedade na Doença Cardiovascular

Os antidepressivos de primeira geração incluem IMAO e antidepressivos tricíclicos (ADT)/tetracíclicos (ATC); os antidepressivos de segunda geração incluem inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS), inibidores da recaptação seletiva de norepinefrina (ISRN) e antidepressivos atípicos.^{89,96}

IMAO (fenelzina, tranilcipromina, moclobemida, selegilina etc.) – Embora sejam eficazes, apresentam vários efeitos colaterais desfavoráveis, principalmente HO, taquicardia e crises hipertensivas, estas últimas associadas inclusive a AVE e dissecação aguda da aorta e, portanto, devem ser evitados nos pacientes com DAC.^{89,96}

ADT (imipramina, amitriptilina, nortriptilina, desipramina, clomipramina, doxepina, maprotilina etc.) – Seus efeitos colaterais cardiovasculares são bastante reconhecidos: aumento da FC, HO, retardo da condução cardíaca e incremento da variabilidade do intervalo QT.^{89,97} Tais efeitos, que foram relatados não só em pacientes com DCV mas também em pessoas sem antecedentes de doenças cardíacas, somados à sua ação anticolinérgica, tornam esta classe inapropriada para tratamento de depressão em pacientes idosos.⁹⁶

Inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) (fluoxetina, sertralina, paroxetina, citalopram, escitalopram, fluvoxamina etc.) – São considerados os medicamentos de escolha no tratamento da depressão e ansiedade na maioria dos casos devido a seu perfil de segurança aceitável e maiores margens de níveis não tóxicos em comparação com outras classes de antidepressivos.^{89,96}

Com relação à eficácia dos ISRS na diminuição dos sintomas depressivos, todas as metanálises de indicadores selecionados mostraram que antidepressivos são mais eficazes que placebo.⁹⁸

Os ISRS podem causar prolongamento do intervalo QT (relatado principalmente com fluoxetina e citalopram), mas geralmente não levam a arritmias com risco à vida em doses terapêuticas. Entre os ISRS, o citalopram parece ser mais cardiotoxicidade (distúrbios de condução e arritmias).⁹⁶

A maioria dos casos do prolongamento de intervalo QT e subsequente *torsade de pointes* (TdP) induzidos por ISRS são observados em pacientes com vulnerabilidades subjacentes como a síndrome QT longo congênito, IAM recente, hipocalemia, hipomagnesemia, ou em caso de sobredosagem da substância.⁹⁶

Nesta classe há algumas evidências de que o escitalopram e a sertralina tenham o melhor equilíbrio entre eficácia e aceitabilidade para o tratamento farmacológico da depressão em pacientes cardíacos.⁹⁹

Em resumo, os ISRS provavelmente não causam efeitos adversos quando utilizados nas dosagens recomendadas e tem se sugerido que eles possam trazer alguns benefícios para o sistema cardiovascular por intermédio de mecanismos complexos, como menores taxas de IAM em comparação com os outros tipos de antidepressivos, particularmente ADT.⁹⁶

Como ainda não há orientação clínica robusta, os pacientes devem ser individualizados em relação aos seus potenciais riscos e benefícios e estudos adicionais são necessários para verificar o perfil preciso de segurança cardiovascular.⁹⁶

Inibidores seletivos da recaptação de serotonina e norepinefrina (ISRSN) (venlafaxina, desvenlafaxina, reboxetina, duloxetine etc.) – A venlafaxina está associada a cardiotoxicidade grave apenas se administrada em altas doses. A falência ventricular esquerda, mesmo em pacientes sem história de DCV prévia, também é relatada na literatura.^{89,96} É recomendado que a pressão arterial (PA) de pacientes que fazem uso de ISRSN (particularmente venlafaxina) seja monitorada, visto que a elevação desta tem sido relatada em estudos epidemiológicos.⁹⁶

Antidepressivos atípicos (mirtazapina, agomelatina, nefazodona, trazodona, etc.) – Mirtazapina em altas doses pode causar hipotensão e afetar a FC. Trazodona tem mínima atividade colinérgica, pode causar HO e, em excesso, prolongamento do QT e retardo da condução atrioventricular.⁹⁶

Além do tratamento farmacológico, são indicadas psicoterapia e prescrição de terapias não medicamentosas que melhorem o prognóstico e a qualidade de vida do paciente, além de diminuir os riscos da evolução da DAC e da DCV, como atividade física, principalmente o exercício aeróbico e a reabilitação cardíaca.^{89,99}

1.11. Outros Fatores de Risco Cardiovascular

Os FR tradicionais explicariam apenas a metade dos casos de DCV, as quais apresentam altas taxas de morbimortalidade. Vários estudos têm sido desenvolvidos na busca de possíveis novos fatores de risco, ditos FR emergentes, bem como no diagnóstico precoce da DCV por meio da busca de sinais de aterosclerose subclínica. Dentre os FR emergentes serão abordados nesta Diretriz hiperuricemia, proteína C reativa (PC-R), vitamina D, fatores genéticos, escore de cálcio coronário (ECC) e pesquisa de aterosclerose subclínica.

1.11.1. Hiperuricemia

Recentes estudos epidemiológicos vêm demonstrando que a hiperuricemia foi frequentemente observada em pacientes com DCV ou em alto risco, como hipertensão arterial, DAC, doença vascular periférica, IC, AVE.¹⁰⁰

Metanálise recente de estudos observacionais prospectivos para hiperuricemia e risco de AVE demonstrou um aumento significativo do risco de incidência de AVE e mortalidade com base em estudos que ajustaram os FR tradicionais de AVE, como idade, sexo, hipertensão, hipercolesterolemia e glicose sérica. Vários mecanismos fisiopatológicos foram postulados, incluindo disfunção endotelial, metabolismo oxidativo, adesividade de plaquetas e agregação. No entanto, o papel da hiperuricemia como FR independente para DAC permanece controverso.¹⁰¹

1.11.2. Proteína C Reativa

O papel da inflamação na propagação da aterosclerose e suscetibilidade a eventos cardiovasculares está bem estabelecido. Embora a PC-R esteja envolvida no processo imunológico que desencadeia o remodelamento vascular e a deposição de placas e esteja associada a risco aumentado de DCV, não existe evidência definitiva para seu papel como fator causal na aterotrombose. O Estudo Júpiter analisou 9.261 idosos de ambos os sexos conforme o nível da PC-R ultrasensível (PC-R-US) para receber ou não rosuvastatina, sendo os resultados encontrados semelhantes aos dos indivíduos mais jovens, nos quais ocorreu redução de eventos cardiovasculares.¹⁰²

Apesar da publicação de diretrizes sobre o uso de PC-R-US na predição de risco de DCV por várias organizações profissionais, há falta de consenso claro quanto ao uso clínico ótimo de PC-R-US.¹⁰³

1.11.3. Vitamina D

Recentes estudos evidenciam forte associação entre hipovitaminose D e presença de HAS, síndrome metabólica, diabetes e aterosclerose, sendo considerado um FR emergente para DCV.¹⁰⁴

Os mecanismos pelos quais a vitamina D exerceria seu papel protetor cardiovascular ainda não estão bem estabelecidos. No NHANES III (Third National Health and Nutrition Examination Survey), que envolveu 3.408 pacientes idosos acompanhados por 7 anos, após ajuste para risco cardiovascular, estação do ano e dados demográficos verificou-se que níveis de vitamina D estavam associados

negativamente com risco de mortalidade, sendo que esta associação era mais forte para mortalidade cardiovascular.¹⁰⁵

Em metanálise com 19 estudos prospectivos com mais de 65 mil pacientes ficou demonstrado que o risco para todas as DCV, bem como morte cardiovascular e DAC, foi menor naqueles pacientes com níveis mais elevados de vitamina D.^{106,107}

1.11.4. Fatores Genéticos

O envelhecimento é caracterizado pela interação complexa de mecanismos celulares e moleculares que leva a uma coleção de problemas funcionais. Tais problemas estão intimamente associados uns com os outros e incluem vasodilatação piorada, aumento da rigidez arterial e remodelação evidente da matriz extracelular, espessamento mediointimal difuso das carótidas e endotélio disfuncional. Os mecanismos por meio dos quais a idade realmente contribui para o risco cardiovascular continuam a ser objeto de especulação. Embora esse paradigma explique o envelhecimento vascular, considerando os FR clássicos como mecanismos causais, surgiu uma visão alternativa recentemente proposta sobre o envelhecimento vascular, que apresenta novas alternativas mecanicistas para a compreensão do processo de envelhecimento vascular. Neste novo paradigma, mecanismos causais para o processo de envelhecimento em si, mais notavelmente a instabilidade genômica, incluindo o desgaste dos telômeros, impulsionam as mudanças prejudiciais que ocorrem cada vez mais com o envelhecimento biológico.¹⁰⁸

1.11.5. Escore de Cálcio Coronário

Representa um importante marcador de risco de eventos cardiovasculares, especialmente para prever risco de IAM nos anos subsequentes, sendo que escore zero demonstra possibilidade quase nula de ocorrência de evento coronariano nos anos subsequentes. Porém, escore de cálcio acima de 100 é considerado agravante de risco e acima de 400 indica alto risco para eventos coronarianos.¹⁰⁹

Recomendações	Grau de recomendação	Nível de evidência
Escore de cálcio coronário	Ila	C

1.11.6. Pesquisa de Aterosclerose Subclínica

É indicada para melhor estratificação do risco cardiovascular em idosos, tendo em vista a melhor identificação de casos que necessitarão de terapias mais agressivas. O Cardiovascular Health Study acompanhou idosos por 10 anos e demonstrou que o índice de aterosclerose subclínica foi melhor preditor de eventos cardiovasculares que os FR tradicionais em idosos assintomáticos. Este índice é composto por índice tornozelo-braquial (ITB), estenose de artéria carótida, espessura do complexo íntima-média da carótida, alterações no eletro e no ecocardiograma, resposta positiva ao questionário de Rose e ao questionário de claudicação intermitente.¹¹⁰ A ultrassonografia de artérias carótidas representa um importante recurso na avaliação dos pacientes idosos.

Atualização

Pacientes com 50% ou mais de obstrução de carótida são considerados de alto risco para eventos coronários.¹¹¹

Recomendações	Grau de recomendação	Nível de evidência
Pesquisa de aterosclerose subclínica	I	C

1.11.6.1 Índice Tornozelo-Braquial

A doença arterial obstrutiva periférica (DAOP) está fortemente relacionada a eventos coronários e pode ser avaliada pelo ITB, um exame de baixo custo e fácil aplicabilidade. ITB < 0,9 associa-se positivamente a maior número de eventos coronarianos e morte de etiologia cardiovascular e sua indicação se aplica sempre que existirem alterações no exame clínico sugestivas de doença arterial periférica, bem como para descartar claudicação intermitente (grau de recomendação IIa, nível de evidência C). As recomendações de recentes diretrizes americanas destacam a associação forte e consistente de idade avançada com prevalência e incidência de DAOP. A idade > 70 anos é um FR independente para o desenvolvimento de DAOP envolvendo as extremidades inferiores, a despeito de outros fatores de risco, com taxas de prevalência > 20% em homens e mulheres nessa faixa etária. Dado o forte efeito da idade na prevalência de DAOP, as diretrizes endossam o ITB como uma recomendação de Classe I (nível de evidência C).¹¹²

1.12. Doença de Aorta e de Carótidas

1.12.1. Aneurisma de Aorta Torácica

A valva aórtica bicúspide (VAB) é a modalidade mais frequente de cardiopatia congênita (1% a 2%), e pode cursar com aneurisma de aorta torácica (AAT) de alto risco para sofrer expansão. Até 50% dos pacientes com VAB desenvolvem dilatação da aorta ascendente. Entre os fatores que contribuem para a progressão do AAT na presença de HAS estão a obesidade e o aumento da idade. Como essas três condições frequentemente se apresentam juntas no idoso, o AAT tem sido subdiagnosticado nessa faixa etária. Estima-se que o AAT esteja presente em pelo menos 3% a 4% dos idosos.

Pacientes com AAT encontram-se em prevenção primária. Uma das complicações do AAT é a dissecação aguda, que tem frequência duas vezes maior no homem que na mulher. No entanto, a ruptura é responsável por 60% das mortes atribuídas ao AAT.

As diretrizes atuais consideram que o ponto de corte para indicação de cirurgia no AAT ascendente é 5,5 cm para pacientes sem Marfan ou VAB, e 5,0 cm na presença dessas duas últimas condições clínicas (Tabela 7). AAT com diâmetro ≥ 4 cm requer mensuração anual, preferencialmente por meio de angiotomografia (padrão-ouro, mas sujeito a radiação) ou angiorressonância magnética. A partir de 5 cm, no AAT não genético, a mensuração deve ser semestral. O ecocardiograma tende a subestimar o calibre da aorta.¹¹³⁻¹¹⁶

A mortalidade da cirurgia eletiva do AAT em centros altamente especializados é de 2,9%. O risco de AVE ou paraplegia é bem maior na aorta descendente. Nesse último

território, a opção pela intervenção endovascular, com colocação de stent, apresenta menor risco de paraplegia.

1.12.2. Aneurisma de Aorta Abdominal

O aneurisma de aorta abdominal (AAA) acomete preferencialmente pessoas idosas (≥ 65 anos), e é de natureza aterosclerótica; desse modo, o AAA posiciona o paciente na prevenção secundária. O AAA tem no tabagismo seu principal fator etiológico, e é 3 a 5 vezes mais frequente no fumante do que no não fumante. O AAA é também comum no paciente com doença arterial periférica (DAP).¹¹⁵

O AAA é encontrado em 1,3% dos homens com idade entre 45 e 54 anos, e em 12,5% daqueles na faixa etária entre 75 e 84 anos. Nas mulheres, a prevalência máxima foi de 5,2% nas idosas, sendo de 0% nas jovens. Provavelmente, o fato de o homem fumar bem mais que a mulher contribua para essa marcante diferença de prevalência por faixa etária entre os gêneros. Todavia, a evolução e o prognóstico do AAA são piores no sexo feminino.¹¹³⁻¹¹⁵

Recomenda-se a avaliação discriminativa inicial por meio da ultrassonografia, principalmente para pacientes do sexo masculino que tenham sido fumantes, a partir da idade de 65 anos. Caso o resultado seja normal, não há necessidade de reavaliação periódica.¹¹³⁻¹¹⁵

AAA com diâmetro ≥ 4 cm requer mensuração anual, que pode ser feita apenas por ultrassonografia abdominal, a qual, nesse território, apresenta excelentes sensibilidade e especificidade. A partir de 5 cm, o rastreamento deve ser semestral. O ponto de corte para indicar a intervenção é 5,5 cm. A cirurgia a céu aberto tem maior risco, mas apresenta maior durabilidade, e deve ser indicada preferencialmente para indivíduos mais jovens, com maior expectativa de vida. A intervenção endovascular tem evoluído bastante e deve ser indicada preferencialmente para pacientes mais idosos ou considerados de alto risco cirúrgico.¹¹³⁻¹¹⁶

1.12.2.1. Carótidas

Não existe evidência sólida da eventual vantagem do tratamento intervencionista sobre o controle clínico intensivo dos FR cardiovasculares, especialmente se considerarmos o uso de estatinas de última geração em doses plenas, embora muitos serviços optem pelo tratamento agressivo, apenas com base em registros e na opinião de especialistas.^{117,118}

A ultrassonografia de carótidas está indicada de rotina apenas para pacientes que tenham sofrido AVE/ataque isquêmico transitório (AIT), ou ainda quando for identificada, ao exame físico, diminuição, ausência ou assimetria de pulso, ou sopro carotídeo.

Tabela 7 – Diâmetro a partir do qual a cirurgia de aneurisma de aorta está indicada, de acordo com as diretrizes atuais

Aorta	Marfan/VAB	Não Marfan
Ascendente	5,0 cm	5,5 cm
Descendente	6,0 cm	6,5 cm

VAB: valva aórtica bicúspide.

1.12.3. Estudo CREST Original e 10 Anos Depois

O estudo Carotid Revascularization Endarterectomy vs. Stenting Trial (CREST) original ($n = 2.502$) visou observar de forma comparativa a redução do risco de AVE isquêmico em médio e longo prazos, proporcionada pela endarterectomia carotídea (EAC) e a angioplastia com *stent* em carótida (ASC) em pacientes com doença aterosclerótica carotídea significativa. A proporção de assintomáticos cerebrovasculares e dos que haviam sofrido AVE/AIT foi muito similar. O objetivo principal foi avaliar o risco de morte, IAM ou AVE até 30 dias após o procedimento, e de AVE ipsilateral nos quatro anos seguintes. Faltou, no entanto, um braço de tratamento clínico otimizado. O risco de AVE menor foi maior no grupo ASC aos 30 dias, ao passo que o de IAM foi mais elevado no braço EAC. Ao final de quatro anos, o risco de AVE foi baixo e similar em ambos os braços em análise (2,0% e 2,4%; $p = 0,85$). A principal conclusão foi que tanto a EAC como a ASC podem ser alternativamente indicadas para o tratamento intervencionista carotídeo. Achados adicionais sugeriram que a EAC parece beneficiar mais os idosos, ao passo que a ASC seria mais útil em subpopulações < 65 anos.¹¹⁷

A maior lição do CREST 10 anos foi que, uma vez ultrapassada a fase crítica inicial, o paciente submetido a tratamento intervencionista tende a evoluir muito bem em longo prazo. O risco de AVE em 10 anos foi de 6,9% no braço ASC e de 5,6% no grupo EAC, sem diferença estatística significativa ($p = 0,96$). O objetivo primário composto (morte, IAM e AVE) ocorreu em 11,8% dos participantes do grupo ASC e em 9,9% dos randomizados para EAC, sem diferença estatística ($p = 0,51$). Contudo, o objetivo composto morte/AVE em 10 anos foi pior no grupo ASC (11,0% vs. 7,9%; razão de chances [RC]: 1,37%; $p = 0,04$).¹¹⁸

O estudo ACT 1 ($n = 1.453$) incluiu pacientes com doença carotídea significativa assintomática randomizados para tratamento intervencionista por EAC ($n = 364$; 25%) ou ASC ($n = 1.089$; 75%). Foram excluídos os idosos > 80 anos e os que haviam sofrido AVE/AIT nos últimos 180 dias. O padrão anatômico carotídeo teria que ser viável para ambos os procedimentos, e o grau mínimo de 70% de estenose seria diagnosticado por ultrassonografia ou angiografia.^{119,120}

O objetivo principal foi demonstrar a não inferioridade da ASC sobre a EAC em relação a um desfecho composto, representado por morte IAM e AVE nos primeiros 30 dias, e de AVC ipsilateral em um ano. Os resultados de 30 dias mostraram que a incidência desse desfecho foi de apenas 2,95%. Ocorreram mais casos de AVE e de morte ou AVE no braço ASC, e de IAM no subgrupo EAC. O risco de AVE maior foi baixo (0,4%) e a mortalidade foi de 0,2%. A sobrevivência de médio e longo prazos livre de AVE foi excelente em ambos os braços, sendo de 97,5% em um ano e de 93,9% em cinco anos. Em cinco anos, 97,5% dos participantes não necessitaram de reintervenção em carótida, e a mortalidade total foi de 11,8%.¹¹⁹

1.12.4. Cuidados e Recomendações

O grande problema do tratamento intervencionista carotídeo está no risco de morte, IAM ou AVE inerente aos

procedimentos per se, que se estende por 30 dias após a intervenção. Superada essa fase, o risco anual de AVE ou de necessidade de reintervenção é considerado baixo.

A intervenção por EAC ou ASC em pacientes com doença carotídea assintomática não apresenta base sólida de indicação, em comparação com o tratamento clínico otimizado, e deve preferencialmente ser evitada neste momento, até que estudos em andamento possam ajudar a resolver de forma definitiva essa importante questão (CREST 2 e ACST2).¹²¹⁻¹²³

Mais de 90% das intervenções carotídeas nos EUA atualmente envolvem pacientes assintomáticos cerebrovasculares. Na Alemanha e Itália esses índices são de 60%, na Austrália e Canadá de 15%, e na Dinamarca de 0%.

O risco anual de AVE em assintomáticos com doença carotídea significativa tratados apenas clinicamente tem alcançado um valor tão baixo quanto 0,5%, ou seja, os mesmos índices documentados nos estudos ACT1 e CREST em 5 e 10 anos, respectivamente.^{122,123}

Ao contrário do que têm admitido algumas diretrizes, sugere-se que o tratamento intervencionista carotídeo seja reservado para pacientes sintomáticos (AVE/AIT há < 6 meses) e, em assintomáticos, somente seja indicado quando o grau de estenose for de 70% a 99%, a despeito do tratamento clínico otimizado, e houver comprovação da existência de grande área cerebral sob risco, ou de microembolia relacionada à placa, por meio de exames de imagem e de avaliação de fluxo sanguíneo cerebral.¹²¹⁻¹²³

1.13. Avaliação de Risco Cirúrgico em Pacientes Idosos

A população de idosos é a que mais cresce na atualidade e, por esta razão, tem sido observado um significativo aumento no número de procedimentos cirúrgicos neste grupo etário. Estima-se que o número de procedimentos cirúrgicos em pessoas acima de 65 anos seja 4 vezes maior do que na população mais jovem.¹²⁴ A prevalência de DCV, sintomática ou assintomática, cresce progressivamente com a idade, como é evidenciado nos resultados de muitos estudos a sugerir que idade ≥ 80 anos seja um preditor independente de complicações peroperatórias e morte em pacientes submetidos a cirurgia não cardíaca ou cardíaca.¹²⁵ No entanto, são poucos os estudos que incluem idosos acima de 70 anos e os resultados são, de modo geral, extrapolados de populações mais jovens para as mais velhas, ignorando as particularidades destas.¹²⁶

A avaliação clínica do idoso deve considerar os processos biológicos subjacentes ao envelhecimento dito normativo, como a redução fisiológica das múltiplas funções orgânicas que podem causar respostas inadequadas aos anestésicos, analgésicos e outras substâncias administradas, bem como propiciar o aparecimento de complicações cardiovasculares, acidentes hemorrágicos, neuropsiquiátricos, entre outros. A avaliação de comorbidades associadas e suas repercussões sobre a nutrição, funcionalidade geral, independência e expectativa de vida útil se faz obrigatória, bem como de todos os medicamentos em uso, tanto para a prevenção de possíveis complicações como para a escolha do procedimento mais adequado ao caso.¹²⁷

Atualização

Como regra geral, o estabelecimento do risco cirúrgico de um paciente deve ser individualizado e respeitado o preceito bioético de autonomia do paciente em suas decisões ou do seu representante legal em caso de impossibilidade, após esclarecimento suficiente sobre os riscos inerentes à doença e ao procedimento cirúrgico, durante os períodos intraoperatório, pós-operatório imediato e tardio, e à qualidade de vida esperada com a realização do tratamento. Documentar no prontuário a decisão do paciente e /ou representante legal.¹²⁸

Com estas considerações o risco cirúrgico deve ser estabelecido sobre um tripé constituído por: (1) natureza e caráter da cirurgia; (2) capacidade funcional; (3) perfil de risco do paciente.

As novas diretrizes têm estabelecido baixo risco para cirurgias eletivas e de pequeno porte, em que a possibilidade de ocorrência de infarto do miocárdio ou de eventos adversos cardiovasculares maiores for $\leq 1\%$, e alto risco quando estas possibilidades forem $\geq 1\%$. As publicações mais recentes têm incorporado o risco intermediário ao alto risco.¹²⁹ Pacientes indicados para cirurgia de urgência devem ter seu risco estabelecido, sempre que possível, por informações de familiares ou do próprio paciente e ser encaminhados ao centro cirúrgico. Em caso de cirurgias eletivas em que as condições hemodinâmicas do paciente forem instáveis, este deverá ser tratado até a estabilização do quadro e a escolha do momento mais oportuno para a realização da operação.

A capacidade funcional do paciente é um valioso marcador de risco para complicações no transcurso da cirurgia e no período pós-operatório. A possibilidade de subir dois andares por escadas, ou alices ou caminhar no plano em velocidade aproximada de 4 mph corresponde a um equivalente metabólico (MET) ≥ 4 , o que nos indica uma boa reserva cardiovascular e capacidade física regular ou ótima se for ≥ 10 MET.

O último passo nesta estratégia será o de estabelecer o perfil de risco do paciente com base em sua história clínica, sintomas, sinais e dados laboratoriais. Na presença de sintomas de síndromes coronarianas instáveis, IC descompensada, doença valvar sintomática, arritmias graves ou embolia pulmonar que possam comprometer o transcurso do período peroperatório, estão indicados exames não invasivos para sua melhor compreensão. Quando os exames não invasivos forem sugestivos de insuficiência coronária, estarão indicados exame de cintilografia de estresse e eventual coronariografia e mesmo a revascularização do miocárdio, desde que a sua realização possa mudar substancialmente o manuseio do paciente ou sua sobrevida, levando em conta a gravidade de sua doença de base.¹³⁰

1.14. Vacinação em Idosos

1.14.1. Recomendações da Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIIm) – 2015/2016¹³¹

Gripe (*Influenza*) [indicada para todos os idosos] – A gripe é uma infecção respiratória aguda muito contagiosa, causada por um vírus que não é específico dos humanos (o vírus infecta vários vertebrados domésticos e selvagens que,

por sua vez, contagiam os humanos), o *Myxovirus influenzae*, com três tipos conhecidos – A, B e C –, sem imunidade cruzada entre eles. O tipo A é o mais virulento, causador das maiores epidemias, e subdivide-se ainda em subtipos, conforme as características das suas moléculas superficiais (designadas abreviadamente por HA e NA). Nos humanos há presentemente em circulação dois subtipos de gripe A: o H1N1 e o H3N2.

A mortalidade associada à doença pode ser elevada nos indivíduos mais idosos e nos muito jovens e em indivíduos com patologias respiratórias, cardiovasculares, renais ou diabetes, por exemplo. A gravidade da doença pode ser devida ao próprio vírus ou, mais frequentemente, a infecções bacterianas que se sobrepõem na sequência de uma gripe. Há dois tipos de vacina contra a gripe, a trivalente (3V), e a tetravalente (4V). A trivalente protege contra as cepas H1N1, H3N2 (ambos *influenza A*) e, também contra um tipo de vírus da *influenza B*. A tetravalente protege contra as mesmas cepas citadas e, ainda, contra um segundo vírus da *influenza B*. Desde que disponível, a vacina *influenza 4V* é preferível à vacina *influenza 3V*, por conferir maior cobertura das cepas circulantes. Na impossibilidade de uso da vacina 4V, utilizar a vacina 3V. A vacina ofertada na rede pública é a trivalente. Contraindicações. Hipersensibilidade sistêmica conhecida a qualquer medicamento ou substância, inclusive à neomicina, ao formaldeído, ao triton-X-100 (octoxinol 9), ao ovo ou à proteína de galinha ou após a administração desta vacina ou uma vacina contendo a mesma composição. Pessoas com doenças febris agudas normalmente não devem ser vacinadas até que os sintomas tenham desaparecido.

Pneumocócica [indicada para todos os idosos] – Evita Infecções invasivas (sepse, meningite, pneumonia e bacteriemia) e otite média aguda (OMA), causadas por alguns sorotipos do *Streptococcus pneumoniae*. Iniciar com uma dose da VPC13 seguida de uma dose de VPP23 seis a doze meses depois, e uma segunda dose de VPP23 cinco anos depois da primeira. Para aqueles que já receberam a VPP23, recomenda-se o intervalo de um ano para a aplicação de VPC13. A segunda dose de VPP23 deve ser feita cinco anos após a primeira, mantendo intervalo de seis a doze meses com a VPC13. Para os que já receberam duas doses de VPP23, recomenda-se uma dose de VPC13, com intervalo mínimo de um ano após a última dose de VPP23. Se a segunda dose de VPP23 foi aplicada antes dos 65 anos, está recomendada uma terceira dose depois dessa idade, com intervalo mínimo de cinco anos da última dose. Disponível na rede pública para grupos de risco (DPOC, diabetes etc.)

Tríplice bacteriana tipo adulto (dTpa)/Dupla bacteriana (dT) [indicada para todos os idosos] – Evita difteria, tétano e coqueluche (dTpa)/difteria e tétano (dT). Atualizar dTpa independentemente de intervalo prévio com dT ou TT. Para idosos que pretendam viajar para países nos quais a poliomielite seja endêmica, recomenda-se a vacina dTpa combinada à pólio inativada (dTpa-VIP). A dTpa-VIP pode substituir a dTpa. Com esquema de vacinação básico para tétano completo: reforço com dTpa a cada dez anos. Com esquema de vacinação básico para tétano incompleto: uma dose de dTpa a qualquer momento e completar a vacinação básica com uma ou duas doses de dT (dupla

bacteriana do tipo adulto) de forma a totalizar três doses de vacina contendo o componente tetânico. A vacina está recomendada mesmo para aqueles que tiveram a coqueluche, já que a proteção conferida pela infecção não é permanente. Considerar antecipar reforço com dTpa para cinco anos após a última dose de vacina contendo o componente pertússis em idosos contactantes de lactentes. A dT está disponível na rede pública.

Herpes-zóster [indicada para todos os idosos] – Vacina recomendada mesmo para aqueles que já apresentaram quadro de herpes-zóster. Nesses casos, aguardar intervalo mínimo de um ano entre o quadro agudo e a aplicação da vacina. Em caso de pacientes com história de herpes-zóster oftálmico, não existem ainda dados suficientes para indicar ou contraindicar a vacina. Uso em imunodeprimidos: a vacina não deve ser empregada em indivíduos com estado de imunodeficiência primária ou adquirida ou em uso de terapêuticas em posologias consideradas imunossupressoras. Não está disponível na rede pública.

1.14.2. Outras Vacinas (Não Rotineiras)

Hepatite A, B ou A+B – Hepatite A: duas doses, no esquema 0-6 meses. Hepatite B: três doses, esquema 0-1-6 meses. Hepatite A e B: três doses, no esquema 0-1-6 meses. Para hepatite A: na população com mais de 60 anos de idade é incomum encontrar indivíduos suscetíveis. Para esse grupo, portanto, a vacinação não é prioritária. A sorologia pode ser solicitada para definição da necessidade ou não de vacinar. Em contactantes de doentes com hepatite A, ou durante surto da doença, a vacinação deve ser considerada. Para hepatite A, B e A+B: a vacina combinada para as hepatites A e B é uma opção e pode substituir a vacinação isolada para as hepatites A e B.

Febre amarela – Uma dose em residentes em área de risco ou viajantes a essas áreas, vacinar pelo menos 10 dias antes da viagem. Após 10 anos, persistindo o risco, fazer uma segunda dose. A vacina é contraindicada para imunodeprimidos; porém, quando os riscos de adquirir a doença superarem os riscos potenciais da vacinação, o médico deve avaliar sua utilização. Há relatos de maior risco de eventos adversos graves nos maiores de 60 anos de idade; portanto, na primovacinação, avaliar risco/benefício.

Tríplice viral (sarampo, caxumba e rubéola) – É considerado protegido o indivíduo que tenha recebido, em algum momento da vida, duas doses da vacina tríplice viral acima de 1 ano de idade, e com intervalo mínimo de um mês entre elas. Está indicada em situações de risco aumentado, já que a maioria das pessoas nessa faixa etária não é suscetível a essas doenças. Na população com mais de 60 anos de idade é incomum encontrar indivíduos suscetíveis a sarampo, caxumba e rubéola. Para esse grupo, portanto, a vacinação não é rotineira. Porém, a critério médico (em situações de surtos, viagens, entre outros), pode ser recomendada. Contraindicada para imunodeprimidos.

Recomendação: Sempre que possível, preferir vacinas combinadas e aplicações simultâneas na mesma visita.

1.15. Cuidados Paliativos

Os cuidados paliativos (CP), inicialmente voltados para a oncologia, vêm sendo incorporados em diversas áreas de atuação. A cardiologia é uma delas, com a discussão dos CP no âmbito das DCV, especialmente envolvendo a população mais idosa, daí o assunto merecer uma abordagem neste documento.

De acordo com a OMS os CP são definidos como um modelo de assistência promovida por uma equipe multidisciplinar, objetivando a melhoria de qualidade de vida do paciente e seus familiares, frente a uma doença que ameace a continuidade da vida, por meio de prevenção e alívio de sofrimento.¹³² Os CP requerem identificação precoce, avaliação e tratamento da dor e demais problemas físicos, sociais, psicológicos e espirituais.^{132,133}

Os CP devem ser individualizados; não se trata da abordagem de pacientes “terminais”, e sim de uma condição clínica que ameace a vida.¹³³ Sua indicação deve ser precoce, no momento do diagnóstico, de modo a favorecer o entendimento, a aceitação e a expansão progressiva das medidas de suporte ao longo do tempo. Deve-se discutir a possibilidade ou não de tratamentos que modifiquem a doença, de forma que não existe a ideia de “não há nada a fazer”.¹³³

Os princípios que regem os CP de acordo com a OMS consistem em:¹³²

1. Promover alívio da dor e outros sintomas desagradáveis.
2. Afirmer a vida e considerar a morte como um processo normal da vida.
3. Não acelerar nem adiar a morte.
4. Integrar aspectos psicológicos e espirituais no cuidado ao paciente.
5. Oferecer um sistema de suporte que possibilite ao paciente viver tão ativamente quanto possível, até o momento da morte.
6. Oferecer sistema de suporte que auxilie aos familiares enfrentar a doença do paciente e o luto.
7. Melhorar a qualidade de vida e influenciar positivamente o curso da doença.
8. Iniciar estes cuidados o mais precocemente possível, juntamente com outras medidas de prolongamento da vida, como quimioterapia e radioterapia, e incluir todas as investigações necessárias para melhor compreender e controlar situações clínicas existentes.

Do ponto de vista teórico, todos os pacientes portadores de doenças graves, incuráveis e progressivas, que ameacem a continuidade da vida, deveriam receber CP.¹³³ Se esta referência fosse assumida, o número de pacientes com indicação de CP seria enorme e não haveria como prestar este tipo de assistência a todos. Por este motivo, a Academia Nacional de Cuidados Paliativos (ANCP)¹³³ recomenda a adoção dos critérios utilizados no Medicare americano,¹³⁴ que estabelece o tempo de sobrevida esperado como um dos critérios para a indicação dos CP. Adaptando os critérios do Medicare, podemos sugerir as seguintes condições para a indicação dos CP:^{133,134}

Atualização

1. Paciente com expectativa de vida menor ou igual a 6 meses.
2. Diagnóstico de uma doença incurável e irreversível.
3. O paciente deve fazer a opção pelos CP, abrindo mão dos tratamentos de prolongamento de vida.
4. Deve haver disponibilidade operacional para a implementação dos CP.

A avaliação prognóstica de paciente em CP é um processo complexo que envolve julgamentos fisiológicos e sociais. A ANCP sugere alguns instrumentos para avaliação da funcionalidade do paciente, bem como a aferição de declínios funcionais e clínicos, como a escala de *performance status* de Karnofsky e a escala de *Performance Paliativa*. Estas escalas e seus métodos de avaliação estão detalhados no Manual de Cuidados Paliativos da ANCP, disponível na biblioteca virtual (<http://paliativo.org.br/>).¹³³

Em relação às DCV, sabemos que são a principal causa de morte no Brasil, bem como em diversas partes do mundo. Podem ocorrer em qualquer idade, mas têm prevalência maior com o envelhecimento.¹³³ Dentre as DCV, a IC representa um desafio na avaliação prognóstica, uma vez que muitos pacientes morrem subitamente, mesmo em classes funcionais iniciais. Diversos critérios têm procurado identificar pacientes com IC em risco de morte súbita, como: fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), peptídico natriurético do tipo B, diâmetro diastólico final do VE, presença de taquicardia ventricular não sustentada, diabetes melito, fenômenos tromboembólicos, história de parada cardiorrespiratória prévia e diagnóstico de AIDS.¹³³ A dificuldade de prognosticar os pacientes com IC torna a discussão com o paciente sobre suas preferências de cuidados difícil e, por este motivo, esses pacientes têm sido considerados os com menor compreensão de sua condição clínica e pouco envolvimento no processo decisório em relação a seus cuidados.¹³³ Os pacientes com DCV apresentam grande sofrimento e estão entre os que menos recebem assistência domiciliar e CP; por este motivo, esta Diretriz concorda que os CP devam ser considerados mais precocemente no decurso evolutivo das DCV e a prática incluída na rotina da cardiologia.

2. Coronariopatia Crônica

2.1. Peculiaridades do Diagnóstico da Doença Arterial Coronariana Crônica no Idoso

História clínica e exame físico detalhados são essenciais na avaliação do idoso com suspeita de DAC crônica; todavia, na prática cotidiana isto constitui um desafio, face à ocorrência de comorbidades, sintomas atípicos e alterações cognitivas e de locomoção. A apresentação de isquemia frequentemente acontece sob forma de equivalentes anginosos: fadiga, dispnéia, desconforto epigástrico, sendo incomum a presença de angina típica.¹³⁵ O exame físico, geralmente inespecífico, pode fornecer algumas pistas, tais como: HAS, anormalidades de ritmo (fibrilação atrial – FA) e doença arterial periférica.

O ECG de repouso pode ser inespecífico em 50% dos casos, mesmo na vigência de coronariopatia grave;¹³⁶ no

idoso são frequentes alterações como ondas Q patológicas, inversões da onda T, hipertrofia ventricular esquerda (HVE), bloqueios de ramo do feixe de His, FA. Tais alterações dificultam o diagnóstico. O ECG é particularmente útil, durante episódios de angina, quando pode ser constatada depressão do segmento ST ou pseudonormalização do mesmo, em até 50% dos casos.

A radiografia de tórax deve ser realizada quando coexistir suspeita de IC congestiva, valvopatia ou doença pulmonar.

O ecocardiograma transtorácico fornece informações relevantes para o diagnóstico e manuseio da DAC crônica: (a) estado do VE – funções sistólica e diastólica, mobilidade parietal e hipertrofia; (b) presença de valvopatias; (c) situação da raiz da aorta.

A utilização de testes funcionais para isquemia [TE, ecocardiografia sob estresse e cintilografia miocárdica de perfusão (CMP)] ou de testes anatômicos [angiotomografia de coronárias (ATC) e cineangiografiografia (CATE)] depende da estimativa pré-teste da probabilidade de DAC obstrutiva.¹³⁷ Quando a probabilidade for baixa (< 20%), é desnecessário prosseguir na investigação. Por outro lado, quando a probabilidade for alta (> 80%), resultados negativos de exames não invasivos podem não excluir DAC obstrutiva e, portanto, a estratégia invasiva pode ser considerada. Para aqueles com probabilidade pré-teste intermediária estaria indicado um exame de estresse.

No idoso, a sensibilidade e a especificidade diagnóstica do TE têm sido questionadas,¹³⁸ em decorrência da baixa capacidade de exercício (redução de massa muscular, descondicionamento, comorbidades) e da presença de alterações no ECG de base; todavia, esta metodologia pode ser útil no manuseio clínico, oferecendo informações relevantes sobre sintomas, capacidade de exercício, resposta cronotrópica, arritmias etc.

Tanto a estresse como a CMP podem ser utilizadas associadas ao TE para incrementar a sensibilidade e a especificidade para isquemia.^{139,140} A utilidade diagnóstica e prognóstica de ambas as modalidades é similar e a preferência por uma determinada metodologia depende de experiência e/ou equipamentos disponíveis em cada centro de investigação. Para os gerentes incapazes de realizar exercício, podem ser utilizados estresse farmacológico tanto na estresse (dobutamina) como na CMP (agentes vasodilatadores).

O ECC, obtido conjuntamente com a ATC, é útil na estratificação de risco de idosos assintomáticos, pelo seu alto valor preditivo negativo;¹⁴¹ todavia, naqueles sintomáticos, com suspeita de DAC, seu valor é limitado. Devido à alta prevalência de calcificação de coronárias em gerentes, a ATC tem se mostrado com acurácia reduzida na demonstração de DAC obstrutiva.¹⁴²

O CATE continua sendo o “padrão-ouro” para a avaliação definitiva de DAC epicárdica; geralmente é recomendado para pacientes cujas características clínicas e/ou resultados de testes não invasivos indiquem uma alta probabilidade de coronariopatia grave, com alto risco de eventos coronarianos ou morte. Apesar de bem tolerado, merece atenção pelo risco de sangramento, AVE, nefropatia por contraste.

2.2. Peculiaridades do Tratamento da Doença Arterial Coronariana Crônica no Idoso

Nas últimas décadas o tratamento da doença coronariana tem sido bem fundamentado em torno de medidas clínicas gerais relacionadas ao desenvolvimento de hábitos saudáveis, tais como: alimentação balanceada, controle do peso, prática regular de atividade física, cumprimento de programação vacinal, abolição do tabagismo, controle rigoroso da PA e uso apropriado de medicamentos antiateroscleróticos como estatina, antiplaquetário e atenuadores do sistema renina-angiotensina, além de antianginosos.¹⁴³⁻¹⁴⁵ Adicionalmente, em casos bem selecionados, com procedimentos de revascularização miocárdica, por meio de intervenção coronariana percutânea ou por cirurgia. Nos pacientes idosos esses princípios gerais são aplicáveis em boa parte com evidências possíveis de serem extraídas de estudos randomizados, que passaram a incluir em suas observações indivíduos idosos “jovens” – 60 a 75 anos de idade –, sendo que estas são menos avaliadas nos “idosos propriamente ditos” – 75 a 85 anos de idade –, e escassas nos “muito idosos” – mais de 85 anos.¹⁴³⁻¹⁴⁵

Em relação à dieta, os estudos Lyon, *Dietary Approaches to Stop Hypertension* (DASH) e, mais recentemente, o *Prevenção con Dieta Mediterránea* (PREDIMED) validam o conceito da dieta saudável e este último incluiu pacientes de até 80 anos de idade. O controle do peso oferece uma consideração particular no idoso pela aparente constatação do paradoxo do IMC com a idade.¹⁴⁶ Em uma análise mais conclusiva do assunto em DAC, a redução da obesidade se associa a melhores resultados.

A prática regular de atividades apropriadas para as condições físicas do idoso trazem incontáveis benefícios de ordem psicológica que impactam na melhoria dos cuidados gerais de saúde, e que justificam sua implementação.

Inflamação determinada por infecções desempenha um reconhecido papel no surgimento de complicações em doença coronariana, e vacinação contra *influenza* e pneumococos é medida recomendável no idoso coronariopata.¹⁴⁷

A análise do registro *Coronary Artery Study* (CASS) foi definitivo em demonstrar o benefício de abolir o tabagismo no coronariopata idoso.¹⁴⁸

No idoso tem-se estabelecida meta de controle de pressão arterial sistólica (PAS) < 140 mmHg. Recente estudo (*Systolic Blood Pressure Intervention Trial – SPRINT*) recomenda que mesmo no idoso com doença coronariana esta meta seja mais rigorosa (se tolerada, < 130 mmHg), não tendo sido verificada a curva J nem eventos indesejáveis relacionados à redução da PA diastólica. Cautela especial deverá ser tida nesta população com comorbidades.¹⁴⁹

As medicações antiateroscleróticas como as estatinas têm demonstração confirmada, em ensaios, até os 79 anos de idade. Se toleradas devem ser estimuladas a atingir metas de LDL-c de < 70 mg/dL. O ácido acetilsalicílico (AAS) é recomendado, assim como o emprego de inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) ou bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA), mesmo na ausência de HAS ou IC, embora ambas estas condições frequentemente estejam associadas a DAC no idoso.

As medicações anti-ischêmicas como betabloqueadores (e antagonistas de cálcio na sua impossibilidade ou em associação) para controle e nitrato para as crises, assim como novos medicamentos anti-ischêmicos, como trimetazidina, devem ser usados, com a devida cautela de doses progressivas, por conta da maior incidência de efeitos colaterais. Ivabradina pode ser considerada para controle da FC na impossibilidade de uso do betabloqueador.¹⁵⁰

Em relação à revascularização, tanto por intervenção percutânea como cirúrgica, no idoso sem fragilidade, deve ser considerada com vistas a controlar sintomas refratários ou em condições de grande carga isquêmica. Quanto à decisão de qual procedimento a ser realizado, intervenção percutânea ou cirurgia, tudo depende da factibilidade de emprego das duas técnicas, tendo a se considerar que a idade acrescenta um peso considerável ao risco de ambos os procedimentos e os escores que incluem comorbidades associadas tendem a afetar ainda mais o procedimento cirúrgico.¹⁵¹

Por fim, as recomendações terapêuticas devem levar em conta, além dos fatos mencionados anteriormente, outros tantos relevantes como aspectos biológicos de fragilidade, competência psicológica, suporte econômico, social, entre outros, que tornam a sua escolha um exemplo máximo de terapêutica personalizada voltada para o indivíduo idoso afetado por DAC.

2.3. Recomendações Gerais – Doença Arterial Coronariana Crônica no Idoso

Tratamento da doença coronariana crônica no idoso	
Medidas gerais	<ul style="list-style-type: none"> ● Alimentação balanceada ● Controle do peso ● Prática regular de atividade física ● Cumprimento de programação vacinal ● Abolição do tabagismo ● Controle rigoroso da pressão arterial
Medicamentos antiateroscleróticos	<ul style="list-style-type: none"> ● Estatina ● Antiplaquetário ● Atenuadores do sistema renina-angiotensina (IECA/BRA)
Medicamentos antianginosos	<ul style="list-style-type: none"> ● Betabloqueadores ● Antagonistas do cálcio ● Nitratos ● Trimetazidina
Revascularização miocárdica	<ul style="list-style-type: none"> ● Intervenção coronariana percutânea ● Cirurgia de revascularização miocárdica

BRA: bloqueador do receptor de angiotensina; IECA: inibidor da enzima conversora da angiotensina.

Indicação de revascularização nos idosos assintomáticos		
Acentuada carga isquêmica	Grau de Recomendação	Nível de Evidência
Intervenção percutânea	Ia	C
Cirurgia	Ia	C

Atualização

Avaliação diagnóstica de coronariopatia crônica no idoso

Método	Aspectos positivos	Possíveis limitações	Grau de recomendação	Nível de evidência
ECG	Fácil obtenção. Detecção de zonas inativas, distúrbios de condução	Pouca acurácia	I	B
Teste ergométrico	Disponibilidade. Acurácia moderada na detecção de isquemia	Dificuldades locomotoras Alterações electrocardiográficas no ECG de repouso	I	B
Eco de estresse (dobutamina, esforço ou dipiridamol)	Detecção e avaliação da extensão da isquemia. Avaliação de função de VE	Janela ecocardiográfica. Custo	I	B
Cintilografia	Detecção e avaliação da extensão da isquemia. Independente de alterações electrocardiográficas preexistentes. Avaliação de função de VE	Menor disponibilidade. Custo	I	B
Angiotomografia de coronárias	Detecção de obstruções	Calcificação no idoso diminui acurácia do diagnóstico	Ila	B
Angiorressonância magnética de coronárias	Detecção de obstruções	Menor Acurácia. Dificuldades de obtenção	Ilb	C
Ressonância magnética cardíaca	Função de VE Áreas de fibrose	Dificuldades de obtenção	Ilb	C

ECG: eletrocardiograma; VE: ventrículo esquerdo.

Recomendações para medidas gerais e uso de antiateroscleróticos

Procedimento/medicamento	Grau de recomendação	Nível de evidência
Alimentação balanceada	I	A
Controle de peso	I	B
Atividade física	I	B
Vacinação contra influenza	I	B
Abolição do tabagismo	I	A
Controle da PA < 140 mmHg	I	A
Controle da PA < 120 mmHg	Ila	B
Estatinas	I	A
Antiplaquetário	I	A
IECA/BRA	I	A

BRA: bloqueador do receptor de angiotensina; IECA: inibidor da enzima conversora da angiotensina; PA: pressão arterial.

Recomendações para antianginosos

Medicamento	Grau de recomendação	Nível de evidência
Betabloqueador	I	A
Antagonista de cálcio	Ila	B
Nitrato para crises anginosas	I	A
Nitrato para uso crônico	Ilb	B
Trimetazidina	Ila	B
Ivabradina	Ila	B

Indicação de revascularização nos idosos anginosos refratários ao tratamento clínico

IPC - Pacientes com angina	Grau de recomendação	Nível de evidência
IPC factível de fácil aplicação	I	C
Escore Syntax baixo	I	B
Escore Syntax elevado	Ilb	B
Cirurgia – Pacientes com angina	Grau de recomendação	Nível de evidência
Multivascular de baixo risco cirúrgico	I	B
Escore Syntax baixo a moderado e alto risco cirúrgico	Ilb	B

IPC: intervenção percutânea; Syntax: Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention with Taxus and Cardiac Surgery.

3. Coronariopatia Aguda

3.1. Peculiaridades no Diagnóstico

Idosos apresentam maior incidência de síndrome coronariana aguda (SCA) e apresentam pior prognóstico quando comparados aos mais jovens. Dentre as causas desta evolução desfavorável estão: (a) atraso na chegada ao hospital; (b) dificuldade diagnóstica; (c) menor probabilidade de receber tratamento intervencionista; (d) menor uso de betabloqueadores; (e) IC prévia; (f) comorbidades.¹⁵² À proporção que aumenta a idade, diminui a ação dos fatores de risco como hipertensão, diabetes e tabagismo e aumenta a importância das comorbidades associadas como o AVE, insuficiências renal e cardíaca.^{153,154} A apresentação atípica é

mais comum nesta faixa etária: dor torácica em 40% daqueles ≥ 80 anos quando comparados a 80% nos ≤ 65 anos de idade. Naqueles idosos com infarto, 8,4% apresentam-se sem dor precordial (43,3% nos ≥ 75 anos comparados a 29,4% dos ≤ 65 anos de idade). Sintomas mais comuns são: dispneia (29,4%), sudorese (26,2%), náuseas e vômitos (24,3%), síncope e pré-síncope (19,1%), denominados equivalentes isquêmicos.

Embora o exame físico possa ser normal, a presença ou ausência de sinais de hipoperfusão periférica, sinais vitais, presença ou ausência de pulsos arteriais, distensão venosa jugular, ausculta cardíaca (sopros, atritos, terceira bulha) e ausculta pulmonar com sinais de congestão são dados importantes a serem avaliados. ECG inicial é menos solicitado, além de mais tardio nos idosos: 40% dos ≥ 85 anos comparados a 25% dos ≤ 65 anos de idade não têm ECG diagnóstico. A presença de alterações eletrocardiográficas inespecíficas e bloqueios é mais frequente nos idosos, aumentando as dificuldades diagnósticas nesta faixa etária, especialmente a presença de bloqueio de ramo esquerdo.^{102,155} Elevações de marcadores de necrose miocárdica não relacionadas à SCA são comuns em outras situações: aumento dos níveis plasmáticos da porção N-terminal do pró-peptídeo natriurético cerebral (NT-pró-BNP), diabetes, insuficiência renal, anemia, desidratação, distúrbios metabólicos e hidreletrolíticos, infecções e anormalidades ecocardiográficas em cardiopatias crônicas.¹⁵⁶⁻¹⁵⁹

Os escores de risco, como o *Thrombolysis in Myocardial Infarction* (TIMI) Risk¹⁶⁰ e o *Global Registry of Acute Coronary Events* (GRACE),¹⁶¹ são importantes na estratificação de risco dos idosos com SCA, garantindo melhor estratégia na abordagem diagnóstica e terapêutica, aumentando o uso de antitrombóticos, anticoagulação e revascularização miocárdica com consequente redução do risco de morte, infarto e isquemia recorrente.^{162,163} Ter mais de 70 anos de idade confere um risco moderado (70 a 75 anos) a alto (> 75 anos) para doença coronariana.

Fragilidade é um preditor importante e independente de mortalidade, permanência hospitalar mais prolongada, aumento do risco de sangramento e morbidade na população idosa com SCA.^{164,165} O declínio funcional no idoso é preditor de má evolução.¹⁶⁶ O escore Gold Standards Framework (GSF), que associa critérios de fase final de doenças, se mostrou preditor independente de eventos não cardiovasculares em SCA, enquanto o escore GRACE demonstrou ser um ótimo preditor de eventos cardiovasculares nos idosos.¹⁶⁷ A radiografia de tórax, o ecocardiograma transtorácico em repouso, a cintilografia miocárdica, a angiotomografia coronária, a ressonância magnética cardíaca e a CATE seguem as mesmas indicações dos pacientes mais jovens para o diagnóstico da SCA neste grupo etário.^{156,157}

3.2. Peculiaridades no Tratamento

Embora os idosos representem a população que mais se beneficia com as estratégias mais agressivas, apresentam maior risco de sangramento, com o dobro da mortalidade dos mais jovens (< 75 anos de idade). Maior mortalidade intra-hospitalar bem como maior taxa de sangramento com a terapia trombolítica fazem parte deste cenário. A abordagem

da SCA em pacientes idosos deve ser individualizada, com base nos riscos de complicações, expectativa de vida estimada, comorbidades, qualidade de vida e desejo e preferência do paciente.^{153,154,156,157,168-170} Os pacientes idosos (> 75 anos de idade) com síndrome coronariana aguda com supradesnivelamento do segmento ST (SCACSST) e sem supradesnivelamento do segmento ST (SCASSST) devem seguir a mesma abordagem diagnóstica e terapêutica dos mais jovens, baseada em diretrizes e consensos, devendo-se avaliar particularidades de farmacocinética, sensibilidade e efeitos colaterais dos fármacos, considerando-se sempre o peso e o clearance de creatinina.^{102,153,154,156,157,168-170}

Nos últimos 15 anos houve um aumento significativo nas taxas de utilização da terapia farmacológica baseada em evidências para pacientes com SCA em todas as faixas etárias. No entanto, na SCACSST, os pacientes mais idosos apresentam menor chance de receber angioplastia primária, trombolise, assim como a prescrição de AAS, clopidogrel, betabloqueadores, estatinas ou IECA.¹⁷¹ O *Study of Global Ageing and Adult Health* (SAGE) comparou os efeitos da terapia intensiva (atorvastatina 80 mg) versus a terapia moderada (pravastatina 40 mg) com estatinas na redução da isquemia miocárdica em pacientes idosos entre 65 e 85 anos de idade. Ambos os regimes de estatina foram igualmente eficazes na redução da frequência e da duração da isquemia, porém a terapia intensiva com atorvastatina demonstrou ser mais eficaz na redução dos lipídios e na redução de morte por todas as causas quando comparada à pravastatina.^{170,172} Entretanto, devido à prevalência de efeitos colaterais e de intolerância ao medicamento nessa faixa etária, sugere-se estatina nas SCA em doses mais baixas até atingir um LDL-c < 70 mg/dL, mantendo-se a dose tolerada.

Acima dos 85 anos de idade, estudos sugerem benefício associado das estratégias de reperfusão na SCACSST. A escolha entre fibrinolíticos ou angioplastia é determinada pela presença ou ausência de choque cardiogênico, tempo de apresentação e comorbidades, que muitas vezes inclinam para angioplastia em idosos. A segurança e a eficácia da reperfusão, especificamente a terapia fibrinolítica, nos muito idosos (≥ 85 anos de idade) são questões que exigem investigação aprofundada.¹⁷³ O Eighty Study avaliou 457 pacientes com idade > 80 anos com SCASSST (IAM e angina instável) que foram randomizados para estratégia invasiva versus conservadora, sugerindo superioridade da terapia invasiva, com maior incidência de morte, infarto, revascularização de urgência e AVE no grupo de terapia conservadora. Os mesmos resultados foram obtidos no subgrupo dos idosos > 90 anos de idade.¹⁷⁴

3.3. Recomendações Gerais – Síndrome Coronariana Aguda nos Idosos

Idoso com SCA significa, para o cardiologista, enfrentar três grandes desafios:

1º Desafio: resumo dos desafios diagnósticos no idoso

Apresentação atípica: menos dor típica e mais equivalentes anginosos (dispneia, síncope, AVE, IC etc.)

Atualização

Maior gravidade: apresentam-se com mais IC e choque cardiogênico
 Maior prevalência de morbimortalidade: reinfarcto, AVE, hemorragias maiores e morte
 Menor ação dos fatores de risco e maior a importância das comorbidades
 ECG inespecífico em 43% dos idosos > 85 anos de idade
 Infarcto do miocárdio (SCACSST) deve ser fortemente suspeitado em mulheres, diabéticos e pacientes idosos com sintomas atípicos
 Devido à frequente apresentação atípica, pacientes idosos (> 75 anos de idade) devem ser investigados para SCACSST com baixo nível de suspeita

2º Desafio: resumo dos desafios de individualização da abordagem

População heterogênea
 Risco moderado a alto nos escores de estratificação de risco mais utilizados (TIMI, GRACE)
 Tratamento deve considerar saúde geral, comorbidades, estado cognitivo, expectativa de vida, fragilidade, desejos e preferências do paciente
 Atenção às alterações farmacocinéticas do idoso e sensibilidade para os fármacos hipotensivos

3º Desafio: resumo dos desafios de tratamento

Tratar pacientes idosos (≥ 75 anos de idade) com terapia medicamentosa, estratégia invasiva precoce e revascularização quando indicado, conforme diretrizes
 Deve-se ter atenção ao ajuste da dose dos antitrombóticos nos idosos e nos pacientes com insuficiência renal
 Recomenda-se adaptar o tratamento antitrombótico de acordo com o peso e o clearance de creatinina
 Estratégia medicamentosa intensiva e estratégia intervencionista de revascularização devem sempre ser consideradas, observando-se os efeitos adversos dessas terapias
 Ajuste de doses de betabloqueadores, IECA, BRA e estatinas devem ser considerados, visando diminuir ou evitar efeitos colaterais
 Considerar estratégia invasiva e, se apropriado, a revascularização, após avaliação cuidadosa de riscos e benefícios potenciais, expectativa de vida estimada, comorbidades, qualidade de vida, fragilidade e preferências do paciente
 É razoável escolher cirurgia de revascularização miocárdica à angioplastia em pacientes mais idosos, particularmente aqueles com diabetes ou doença de múltiplos vasos, devido ao aumento da sobrevida e redução dos eventos cardiovasculares

AVE: acidente vascular encefálico; BRA: bloqueador do receptor de angiotensina; GRACE: Global Registry of Acute Coronary Events; IC: insuficiência cardíaca; IECA: inibidor da enzima conversora da angiotensina; SCACSST: síndrome coronariana aguda com supradesnivelamento do segmento ST; SCACSST: síndrome coronariana aguda sem supradesnivelamento do segmento ST; TIMI: Thrombolysis in Myocardial Infarction.

Intervenção	Recomendação	Classe de recomendação	Nível de evidência
Oxigênio	Para pacientes com saturação arterial menor que 90%, na insuficiência respiratória ou naqueles com alto risco para hipoxemia, devendo ser mantido nas primeiras 6h ou até estabilização hemodinâmica	I	C
Nitrato	Na apresentação sublingual, é indicado para pacientes com dor torácica de tipo isquêmico. Pode ser utilizada na apresentação intravenosa naqueles idosos com dor persistente, além dos quadros associados a hipertensão e insuficiência cardíaca. Evitar nos quadros de hipotensão, infarcto de ventrículo direito e estenose aórtica grave	I	C
Morfina	Deve ser reservada para aqueles pacientes com um nível inaceitável de dor. Dose inicial de 2 a 4 mg, com incrementos de 2 a 8 mg repetidos em intervalos de 5 a 15 minutos	I	C
Betabloqueadores	Grandes benefícios quando comparado com grupo mais jovem na prevenção de SCA e morte. A administração por via intravenosa deve ser usada apenas em casos específicos	I	B
IECA	Benefícios especialmente em ICC ou disfunção do VE	I	A
Estatinas	O tratamento da dislipidemia no idoso até os 75 anos de idade deve seguir as mesmas orientações do não idoso	I	A
	Após os 75 anos, as doses de hipolipemiantes devem ser individualizadas de acordo com a presença de comorbidades, a expectativa de vida e o uso de polifarmácia	I	B
AAS	Indicada para todos os idosos se não houver contraindicações. Benefícios são maiores nos idosos	I	A
Clopidogrel	Indicado em idosos com SCA de alto risco, especialmente os que vão ser submetidos a angioplastia. A dose de ataque não é recomendada nos idosos elegíveis à terapia trombolítica	I	A
Ticagrelor	Evolução melhor do que com clopidogrel comparando acima e abaixo de 75 anos, sem diferenças de sangramento nos 2 grupos	I	B
Prasugrel	Contraindicado em pacientes com idade ≥ 75 anos, peso < 60 kg e história de AVE/AIT	III	A
Antitrombóticos	Devem ser administrados com cautela em pacientes com SCA. Enoxaparina pode ser administrada em dose reduzida para aqueles > 75 anos (0,75 mg/kg, SC, 12/12h)	I	A

Inibidor da glicoproteína IIb/IIIa	Indicado nos subgrupos dos mais idosos no momento da intervenção, excluindo insuficiência renal:	I	A
	SCASSST – Na estratégia intervencionista precoce quando não se administra tienopiridínico		
	SCASSST – Na estratégia conservadora	Ila	C
Trombolítico	Quando indicado, avaliar com atenção as contraindicações, pois estas são mais frequentes em idosos. Se utilizar tenecteplase em idosos > 75 anos, aplicar metade da dose	I	A
Angioplastia primária	Melhor risco x benefício comparado ao trombolítico	I	A
	Melhora da evolução a curto e longo prazos. Evidências de trabalhos randomizados e controlados são limitadas nos idosos e deve-se levar em conta o risco de sangramento. Faltam dados no subgrupo ≥ 80 anos	Ila	B
Cateterismo precoce	SCASSST – Pacientes idosos devem ser considerados para a estratégia invasiva precoce com a opção de possível revascularização		
	SCASSST – Pacientes idosos devem ser tratados com a terapia medicamentosa orientada nas diretrizes, estratégia invasiva precoce e revascularização quando indicado	I	A
Reabilitação cardíaca	Mesmos benefícios que no grupo mais jovem na prevenção da morte	I	B

AAS: ácido acetilsalicílico; AIT: ataque isquêmico transitório; AVE: acidente vascular encefálico; ICC: insuficiência cardíaca congestiva; IECA: inibidor da enzima conversora da angiotensina; SCA: síndrome coronariana aguda; SCACSST: síndrome coronariana aguda com supradesnivelamento do segmento ST; SCASSST: síndrome coronariana aguda sem supradesnivelamento do segmento ST; VE: ventrículo esquerdo.

4. Insuficiência Cardíaca

4.1. Peculiaridades no Diagnóstico da Insuficiência Cardíaca no Idoso

Pacientes idosos podem ter apresentações atípicas da IC devido a alterações cognitivas, sedentarismo, limitações funcionais e presença de comorbidades. Esses fatores contribuem para um diagnóstico tardio, daí a importância dos exames complementares (Figura 1).¹⁷⁵ O uso de biomarcadores, tais como peptídeo natriurético cerebral (BNP), com valores ambulatoriais inferiores a 35 ng/mL exclui a presença de IC em indivíduos sintomáticos. Já em indivíduos com dispneia aguda na sala de emergência, valores de BNP superiores a 250 ng/mL ou de pró-BNP maiores que 1.800 ng/mL apontam para IC como a causa dos sintomas. Pacientes idosos apresentam níveis mais elevados de peptídeos natriuréticos bem como presença de comorbidades, por exemplo, insuficiência renal, que podem elevar os valores.¹⁷⁶ O resultado de um ECG normal pode ser útil para tornar a hipótese de IC menos provável, enquanto os achados de FA, bloqueio completo do ramo esquerdo, áreas inativas e hipertrofia do ventrículo esquerdo (VE) aumentam a probabilidade da doença.^{176,177} Alterações na geometria e estrutura cardíaca ocorrem com envelhecimento, há diminuição da base para ápice, desvio para direita, dilatação do anel aórtico e aumento da espessura do septo interventricular, levando ao chamado septo sigmoide que pode ocasionar obstrução via de saída.¹⁷⁶ Apesar de os pacientes com IC com fração de ejeção reduzida (ICFER) (FEVE < 40%) e IC com fração de ejeção preservada (ICFEp) (FEVE > 50%) estarem bem caracterizados, a incerteza existe nos pacientes idosos com IC moderada (FEVE 41% a 49%). Estudo recente demonstrou que esse perfil intermediário é uma entidade distinta e deve ser categorizada como ICFER devido à elevada prevalência de doença coronária e aos benefícios similares do tratamento padrão guiado por biomarcador.¹⁷⁸ O estudo ecocardiográfico permite uma

avaliação do volume indexado do átrio esquerdo (AE), a presença da hipertrofia de VE, a análise das pressões de enchimento (relação E/A, relação E/E' e do fluxo pulmonar), da função diastólica, a variação da veia cava inferior, a avaliação da PA pulmonar, o grau da regurgitação mitral e a presença ou não de estenose aórtica (EAo) (em particular o fenótipo de baixo fluxo, baixo gradiente e com fração de ejeção normal). Ao lado disso, a busca da etiologia, sendo a amiloidose senil, hoje, uma condição crescente nos indivíduos acima dos 70 anos de idade.^{176,177,179} Na prática clínica a avaliação do estado funcional utilizando ergoespirometria auxilia na avaliação prognóstica e no planejamento da reabilitação cardíaca. Presença de fibrose, hipertrofia cardíaca, dilatação das câmaras cardíacas, trombo intracardíaco, espessamento pericárdico, além de estudo da função do ventrículo direito (VD) podem ser avaliados pela ressonância cardíaca. Ela tem se tornado parte integrante na avaliação dos pacientes com doença miocárdica, identificando a causa – inflamação (miocardite), amiloidose, sarcoidose, doença de Chagas; cardiomiopatias e doença isquêmica.¹⁷⁶ A cintilografia miocárdica é um método útil em indivíduos com suspeita de cardiopatia isquêmica com disfunção sistólica; é solicitada para investigar isquemia e/ou viabilidade miocárdica. A cintilografia óssea pelo pirofostato de tecnécio pode ser útil no diagnóstico de amiloidose cardíaca por transtirretina em idosos com hipertrofia e IC.¹⁷⁶

4.2. Peculiaridades no Tratamento da Insuficiência Cardíaca no Idoso

IC é prevalente entre os idosos, afetando até 20% dos pacientes > 75 anos de idade.¹ Caracteriza-se por apresentar-se com disfunção sistólica (ICFER) ou disfunção diastólica (ICFEp) e com alta mortalidade (2 vezes o risco de morte por todas as causas ajustado pela idade e sexo e 4 vezes o risco de morte cardiovascular).^{180,181} Nas últimas duas décadas a apresentação de ICFEp tem se tornado o principal fenótipo clínico.²

Atualização

A polifarmácia é extremamente comum nesse contexto, com grande impacto das interações medicamentosas, taxas mais elevadas de efeitos adversos e má adesão; portanto, programas multidisciplinares e de adesão mostraram-se úteis nesse grupo de pacientes.¹⁸² O próprio exercício em comparação com os cuidados habituais, em doentes idosos com ICFer e classes funcionais II e III da *New York Heart Association* (NYHA), mostrou-se seguro, sem aumento de mortalidade e hospitalizações, com melhora do teste de caminhada.¹⁸³

Os objetivos do tratamento farmacológico da IC são: redução de mortalidade e internação; melhora da capacidade funcional e qualidade de vida; e inclui o uso de IECA, BRA, betabloqueadores e antagonistas da aldosterona. Os idosos têm sido frequentemente excluídos ou sub-representados nos estudos realizados em pacientes com IC.¹⁸⁴

Vários ensaios marcantes demonstraram a eficácia dos IECA em pacientes mais jovens (média de idade 60/66 anos), porém uma análise de subgrupos do estudo *Heart Outcomes Prevention Evaluation* (HOPE) demonstrou maior redução do risco em pacientes > 65 anos quando comparada ao grupo mais jovem.¹⁸⁴

Os BRA foram pouco avaliados em pacientes idosos, porém em subanálise do estudo *Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity* (CHARM-Alternative), com 23,3% da população do estudo em idade ≥ 75 anos, demonstraram-se benefícios semelhantes aos relatados para o grupo geral.¹⁸⁵

Quanto aos betabloqueadores, metanálise recente de 12.719 pacientes não encontrou diferença no benefício entre aqueles definidos como “idosos” nos ensaios constituintes e seus homólogos mais jovens. Importante ressaltar que o paciente mais velho nos ensaios individuais analisados tinha 71 anos de idade.⁵ O *Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors With Heart Failure* (SENIORS) demonstrou a eficácia do nebivolol em pacientes > 70 anos de idade com ICC. Subanálise do estudo *Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure* (OPTIMIZE-HF) evidenciou que os betabloqueadores podem estar associados a efeitos benéficos em pacientes ≥ 75 anos de idade.^{186,187}

O registro Euro HF I sugeriu que o uso de IECA e/ou betabloqueadores está associado a redução significativa na mortalidade a curto prazo em octogenários. No entanto, o Euro HF Survey II não mostrou melhora na mortalidade em um ano com o uso de betabloqueadores, possivelmente relacionado ao maior número de pacientes idosos com ICFer neste estudo.¹⁸⁸

Nos estudos mais importantes com antagonistas da aldosterona [*Randomized Aldactone Evaluation Study* (RALES) e *Epleronone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study* (EPHESUS)] a idade média dos pacientes era de, respectivamente, 67 e 64 anos. No entanto, seu uso em idosos deve ser cuidadosamente monitorado em função da disfunção renal e da interação medicamentosa subjacente. No estudo *Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure* (PARADIGM) a hipotensão sintomática em pacientes > 75 anos de idade foi mais frequente no grupo sacubitril/valsartana (18%) contra 12% grupo enalapril.¹⁸⁹

Em suma, as orientações atuais recomendam uma abordagem terapêutica semelhante à aplicada aos mais jovens para o tratamento da IC, com cuidado para interações e tolerabilidade.^{176,190}

4.3. Recomendações Gerais na Insuficiência Cardíaca no Idoso

Métodos complementares diagnósticos em ICC no idoso	Classe de recomendação	Nível de evidência
Eco transtorácico recomendado para avaliação de estrutura e função com IC e estabelecer o diagnóstico de ICFer e/ou ICFep	I	C
Eco transtorácico recomendado para avaliação para candidatos a ressinchronização/CDI	I	C
Repetir avaliação de função ventricular e medidas de remodelamento estrutural em pacientes com ICC e mudança de estado clínico ou em caso de descompensação	I	C
RM com realce tardio deve ser considerada em pacientes com miocardiopatia dilatada para diferenciar entre etiologia isquêmica e não isquêmica	Ila	C
RM recomendada na caracterização de tecido cardíaco na suspeita de miocardite, amiloidose, sarcoidose, miocárdio não compactado	I	C
Exames de imagens de estresse não invasivos (ressonância, eco, SPECT, PET) na avaliação de isquemia miocárdica e viabilidade em pacientes com DAC e ICC antes de decisão de revascularização	Ilb	B
Cinecoronariografia recomendada em pacientes com ICC e angina para diagnóstico de DAC	I	C
Angiotomografia coronária em pacientes com ICC e probabilidade pré-teste indicando risco baixo ou intermediário e em pacientes com exames não invasivos de estresse sugestivos de DAC com objetivo de excluir exames invasivos	Ilb	C
Hemograma, sódio, potássio, ureia, creatinina (<i>clearance</i>), função hepática, glicose, hemoglobina glicosilada, TSH, ferritina	I	C
Peptídeos natriuréticos	Ila	C
Eletrocardiograma recomendado para avaliação e ritmo, frequência cardíaca, morfologia e duração do QRS	I	C
Radiografia de tórax recomendada para excluir alterações pulmonares. Nos quadros de descompensação aguda para detectar edema/congestão pulmonar	I	C

Biópsia endomiocárdica deve ser considerada, para diagnóstico de causas específicas em casos de piora rápida e progressiva a despeito da terapêutica padrão

Ila C

CDI: cardioversor-desfibrilador implantável; DAC: doença arterial coronariana; IC: insuficiência cardíaca; ICC: insuficiência cardíaca congestiva; ICFeP: insuficiência cardíaca com fração de ejeção compensada; ICFeR: insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; PET: tomografia por emissão de pósitrons; RM: ressonância magnética; SPECT: tomografia computadorizada por emissão de fóton único; TSH: hormônio tireoestimulante.

Grau de recomendação tratamento farmacológico ICFeR CF II a IV

Recomendação	Classe de recomendação	Nível de evidência
IECA em conjunto a betabloqueador com objetivo de redução de mortalidade e hospitalização	I	A
BRA em conjunto com betabloqueador com objetivo de redução de hospitalização e mortalidade em pacientes intolerantes ao IECA	I	B
Adição do bloqueador da aldosterona em pacientes sintomáticos, com FEVE ≤ 35%, associado ao IECA (ou BRA) e betabloqueador	I	A
Diuréticos para melhora dos sintomas em pacientes com congestão	I	B
Bloqueador do receptor da angiotensina/neprilisina (sacubitril/valsartana), como substituto ao IECA para reduzir mortalidade e hospitalização em pacientes que se mantêm sintomáticos a despeito tratamento com IECA (ou BRA) e betabloqueador	I	B
Hidralazina e dinidrato de isossorbida em pacientes afro-americanos com FE < 35% ou FE < 45% com dilatação ventricular que se mantêm sintomáticos em CF III-IV a despeito do tratamento com IECA (ou BRA) e betabloqueador para reduzir mortalidade e hospitalização	Ila	B
Hidralazina e dinidrato em pacientes sintomáticos com ICFeR que não toleram IECA ou BRA para reduzir mortalidade	Ilb	B
Digoxina em pacientes sintomáticos em ritmo sinusal a despeito de tratamento com IECA (ou BRA) e betabloqueador para reduzir hospitalização	Ilb	B
Inibidor do canal de íons If (ivabradina) pode ser usado em pacientes sintomáticos em ritmo sinusal com FE < 35% e FC > 70 bpm a despeito de tratamento com IECA (ou BRA) e betabloqueador para reduzir hospitalização e mortalidade	Ila	B

BRA: bloqueador do receptor de angiotensina; CF: classe funcional da New York Heart Association; FC: frequência cardíaca; FE: fração de ejeção; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; ICFeR: insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; IECA: inibidor da enzima conversora da angiotensina.

Tratamento de comorbidades

Recomendação	Classe de recomendação	Nível de evidência
Deficiência de ferro – reposição de ferro IV em pacientes com ferritina < 100 ng/ml ou ferritina entre 100 e 199 ng/ml e saturação de transferrina < 20% com objetivo de melhorar sintomas e qualidade de vida	Ila	A
Diabetes – uso de metformina	Ila	C

IV: via intravenosa.

Fármacos disponíveis, doses iniciais e dose-alvo, ajuste da dose no idoso e segurança

Fármaco	Dose inicial	Dose máxima	Ajuste da dose no idoso	Segurança no idoso
Captopril	6,25 mg 3x/dia	50 mg 3x/dia	Nenhum	Aumento de hipotensão ortostática Tomar antes deitar à noite Diminuir diurético
Enalapril	2,5 mg 2x/dia	10-20 mg 2x/dia	Nenhum	Mais suscetível a disfunção renal
Lisinopril	2,5-5,0 mg 1x/dia	20-40 mg 1x/dia	Nenhum	Evitar uso de AINH
Perindopril	2,0 mg 1x/dia	8,0-16 mg 1x/dia	Nenhum	
Ramipril	1,25-2,5 mg 1x/dia	10 mg 1x/dia	Ajuste função renal	
Candesartana	4,0-8,0 mg 1x/dia	32 mg	Nenhum mas elevada AUC e C máx	Similar ao uso de IECA
Losartana	25 mg 1x/dia	50-100 mg	Nenhum	
Valsartana	40 mg 2x/dia	320 mg	Nenhum	
Bisoprolol	1,25 mg 1x/dia	10 mg 1x/dia		Retenção Líquido: - Monitorar peso diário - Ajuste de dose de diurético Risco de hipotensão e bradicardia: - Iniciar com dose baixa e titular progressivamente - Adequada hidratação Aumento da fadiga: - Melhora com tempo - Considerar comorbidades anemia
Carvedilol	3,12-5 mg 2x/dia	50 mg/dia	Nenhum	

Atualização

Metropolol, succinato	12,5-25 mg	200 mg/dia	Nenhum	
Nebivolol	1,25 mg	10 mg	Nenhum	
Espirolactona	12,5-25 mg	25-50 mg	Nenhum	Aumento do risco de hipercalemia e disfunção renal Monitorar K e creatinina
Furosemida	20-40 mg/dia 1 ou 2x/dia	600 mg (usual) 40-240 mg/dia	Iniciar 20 mg/dia	Monitoramento frequente Aumento do risco de alteração no balanço hídrico e distúrbio eletrolítico
Bumetamida	0,5-1 mg 1 ou 2x/dia	10 mg Usual (1-5 mg/dia)	Nenhum	Monitoramento frequente Aumento do risco de alteração no balanço hídrico e distúrbio eletrolítico
Hidroclortiazida	25 mg	200 mg/dia Usual (12,5-100 mg/dia)	Iniciar 12,5 mg-25 mg	Monitoramento do estado volêmico e eletrolítico
Clortalidona	12,5-25 mg	100 mg	Nenhum	Monitoramento do estado volêmico e eletrolítico

AINH: anti-inflamatório não hormonal; AUC: área sob a curva; IECA: inibidor da enzima conversora da angiotensina.

5. Hipertensão Arterial no Idoso

5.1. Peculiaridades no Diagnóstico

Estudo epidemiológico brasileiro EMI (Estudo Multicêntrico de Idosos atendidos em ambulatórios de cardiologia e geriatria de instituições brasileiras)¹⁹¹ demonstrou que a HAS é o principal FR entre os idosos brasileiros. Encontra-se presente em 65% dos idosos ambulatoriais e em 80% das mulheres > 75 anos de idade. O envelhecimento produz alterações vasculares, como: enrijecimento arterial, redução de elasticidade e complacência vascular, menor capacidade de vasodilatação, aumento da pressão arterial sistólica (PAS), menor sensibilidade a mudanças de volume, lentificação do relaxamento ventricular, maior trabalho cardíaco, perda de miócitos e hipertrofia compensatória.¹⁹² Essas alterações levam a peculiaridades no diagnóstico e tratamento da HAS no idoso.

5.1.1. Peculiaridades na Aferição da Pressão Arterial

A PA em idosos apresenta grande variabilidade e deve-se ter cuidados especiais em sua aferição, pela possibilidade a presença dos seguintes fatores:

a) HO: definida como a queda de PAS > 20 mmHg ou da pressão arterial diastólica (PAD) > 10 mmHg, após 3 minutos na posição ortostática. Recomenda-se a verificação da PA nas posições sentada, deitada e em pé, pois alterações

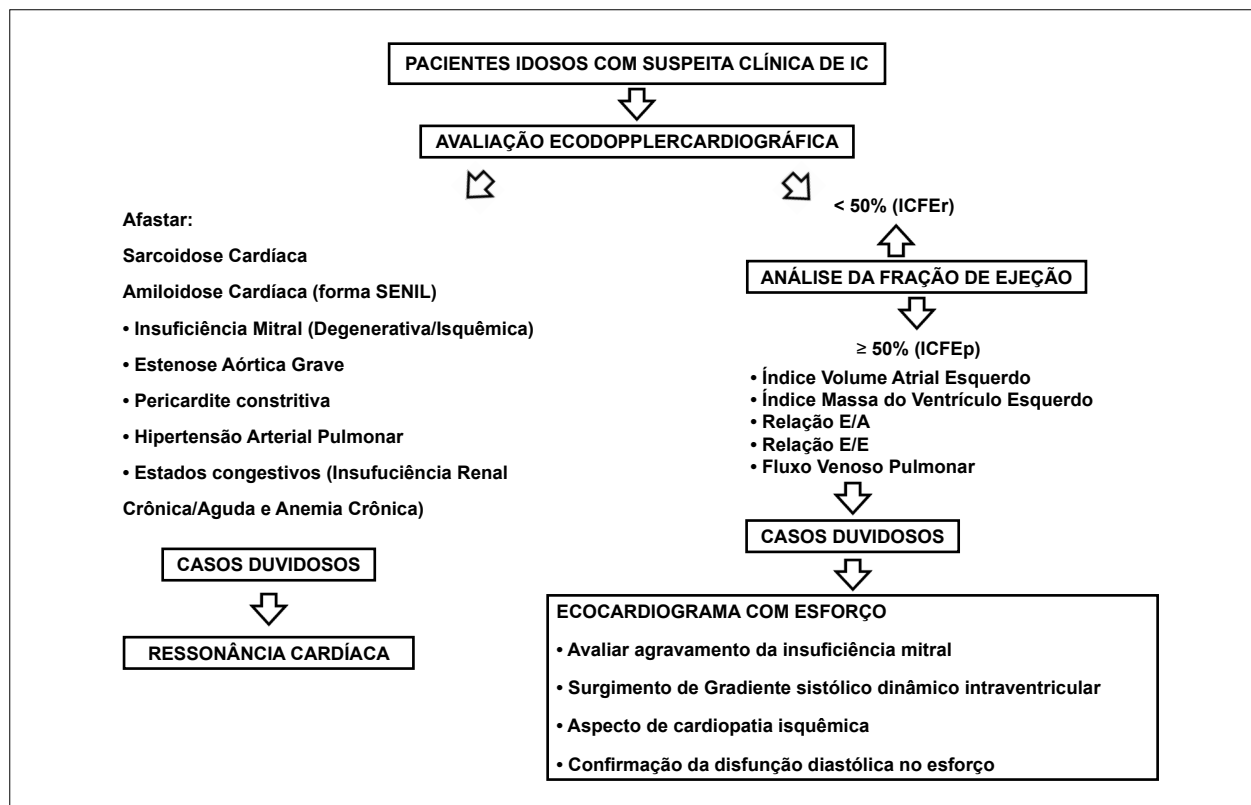


Figura 1 – Fluxograma diagnóstico. IC: insuficiência cardíaca; ICFEr: insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; ICFEp: insuficiência cardíaca com fração de ejeção compensada.

ateroscleróticas nas regiões dos seios carotídeos podem reduzir a sensibilidade dos barorreceptores, ocasionando redução dos reflexos posturais, predispondo à HO.³ Além disso, comorbidades como polineuropatia periférica, doença de Parkinson e uso de fármacos como diurético, antidepressivo, vasodilatador e betabloqueador podem também ocasionar HO em até 34% de idosos > 75 anos de idade.

b) Hiato auscultatório: situação em que, após ausculta do primeiro som de Korotkoff, ocorre desaparecimento total deste som, com reaparecimento após o decréscimo da PAS, mas antes do início da última fase dos sons de Korotkoff. Isso leva ao diagnóstico errôneo da PAS em nível mais baixo, falseando o diagnóstico de normotensão. Para evitar este erro de aferição, deve-se estimar a pressão sistólica pela técnica palpatória do pulso radial e inflar o manguito 20 a 30 mmHg acima deste ponto.¹⁹³

c) Pseudo-hipertensão: a pseudo-hipertensão pode surgir em idosos com arteriosclerose pronunciada, calcificação da parede arterial e enrijecimento dos vasos, situação em que a insuflação do manguito é insuficiente para colabar a artéria braquial.¹⁹³ Para identificação deste fato, utiliza-se a manobra de Osler, que consiste em inflar o manguito até níveis acima da pressão sistólica e, concomitantemente, palpar a artéria radial. A persistência da palpabilidade sugere rigidez da artéria e indica que o índice obtido pela ausculta não expressa a verdadeira PAS. Pode-se suspeitar também de pseudo-hipertensão arterial quando a PAS está elevada, porém o paciente não apresenta lesão em órgãos-alvo, ou diante de manifestações de hipertensão após tratamento com anti-hipertensivos em dose baixa.

d) Hipertensão arterial durante exercício: apesar de a PA habitualmente se elevar durante exercício físico, este aumento é maior em idosos, devido à rigidez arterial. Valores para diagnosticar HAS durante exercício não são claros. Pacientes fisicamente descondicionados respondem com maior aumento da PA que pacientes condicionados.

e) Hipertensão arterial do avental branco: ocorre quando a pressão se eleva no consultório, porém se mantém normal durante as atividades rotineiras. Pode ser melhor avaliada pela medida ambulatorial da pressão arterial (MAPA) de 24 horas ou medida residencial da pressão arterial (MRPA).¹⁹³ Essa condição pode ser minimizada por meio de aferições seriadas.

f) Hipertensão arterial mascarada: aqui ocorre o contrário da HAS do avental branco: a pressão se mantém alta nas atividades rotineiras e normal no consultório.¹⁹³ Pode também ser avaliada por MAPA 24h ou MRPA.

g) Hipertensão sistólica isolada (HSI) e pressão de pulso (PP): a HSI e a PP são fatores de risco cardiovascular em idosos.¹⁹¹ A HSI se deve a menores distensibilidade e elasticidade dos vasos de grande capacitância, como a aorta, resultando em aumento da velocidade da onda de pulso (VOP). O aumento da VOP é acompanhado de aumento da velocidade da onda reflexa, que retorna da periferia para a circulação central.^{191,192} Nos idosos, a onda reflexa atinge a aorta ascendente durante a sístole, levando a aumento ainda maior da PAS. A perda da onda reflexa na protodiástole faz com que a pressão diastólica permaneça igual ou diminua.¹⁹² O efeito final consiste no

aumento predominante da PAS, com PAD normal, ou até baixa. Características da HSI: PAS \geq 140 mmHg e PAD < 90 mmHg.¹⁹³ A PP é definida como a diferença entre a PAS e a PAD. Isto ocorre pela progressiva perda de elasticidade arterial, com consequente redução da complacência vascular. A PAD tende a ficar normal ou até baixa. Os limites para os valores da PP que seriam anormais ainda não estão definidos.¹⁹¹ O estudo de Framingham demonstrou maior risco cardiovascular associado a maior PP, em pacientes de 50 a 79 anos de idade, além da importância da PAD baixa nessa associação.³ Além dos fatores mencionados, deve-se pesquisar lesões em órgãos-alvo (alterações em fundo de olho, hipertrofia de VE, aterosclerose periférica e renal) e avaliar a possibilidade de HAS secundária. São fatores suspeitos:¹⁹³

- a) HAS de instalação abrupta ou piora aguda
- b) Sopro abdominal
- c) HAS resistente a três ou mais fármacos
- d) Aumento da creatinina acima de 30% com o uso de IECA ou de BRA
- e) Doença aterosclerótica sistêmica em dislipidêmicos e fumantes
- f) Edema pulmonar hipertensivo recorrente
- g) Feocromocitoma e hiperaldosteronismo devem ser adequadamente investigados com exames mais específicos pois, embora menos frequentes em idosos, uma vez diagnosticados e tratados, podem levar à cura do paciente.

Entre as causas secundárias de HAS, destacam-se insuficiência aórtica (IAo), hipertireoidismo, aterosclerose renovascular, uso de fármacos que elevam a pressão, como: anti-inflamatórios não hormonais, anti-histamínicos, descongestionantes, corticosteroides, IMAO, ADT.

5.1.2. Peculiaridades da Investigação Clínico-Laboratorial

A investigação clínico-laboratorial tem como objetivos confirmar elevação da PA, identificar causas da HAS, lesões em órgão-alvo, doenças associadas e estratificar risco cardiovascular. Além de história clínica, testes de cognição e exame físico, incluindo IMC e circunferência abdominal, deve-se realizar:

- a) ECG de repouso.
- b) Exame de urina (bioquímica e sedimento).
- c) Exames de sangue: hemograma, creatinina, potássio, glicemia de jejum, glicohemoglobina, colesterol total e frações, triglicerídeos, ácido úrico. Níveis sanguíneos de creatinina em idosos podem ser normais, apesar da queda da função renal. Este fato decorre da perda progressiva da massa muscular, principal determinante da produção de creatinina. Assim, níveis de creatinina > 1,5 mg/dL são considerados anormais em idosos. A fórmula mais utilizada para cálculo da taxa de filtração glomerular estimada (TFGE) é a de Cockcroft-Gault (mL/min): $(140 - \text{idade}) \times \text{peso (kg)} / \text{creatinina plasmática (mg/dL)} \times 72$ para homens e $0,85$ para mulheres. Interpretação: função renal normal, > 90 mL/min; disfunção renal leve, 60 a 90 mL/min; disfunção renal moderada, 30 a 60 mL/min; disfunção renal grave, < 30 mL/min.

Atualização

d) MAPA e MRPA, quando necessário para investigação da HAS do avental branco, HAS mascarada, em casos em que for necessário investigar episódios de hipotensão arterial ou mesmo para avaliação da eficácia terapêutica da HAS.¹⁹³

5.2. Peculiaridades no Tratamento

5.2.1. Metas Terapêuticas no Idoso

O tratamento da HAS no paciente idoso representa um grande desafio, uma vez que se trata de um grupo heterogêneo, com múltiplas comorbidades, problemas cognitivos, risco de queda, polifarmácia e síndrome da fragilidade. Portanto, no idoso, as metas terapêuticas devem ser individualizadas, baseadas no julgamento da equipe multidisciplinar e considerar suas preferências.^{193,194} Os ajustes de dose devem ser realizados a cada 4 semanas, para evitar reduções abruptas de PA. O estudo *Hypertension in the Very Elderly Trial* (HYVET),¹⁹⁴ randomizado controlado com placebo, incluiu 3.845 pacientes com mais de 80 anos, idade média de 83,6 anos, com HAS ≥ 160 mmHg. A meta pressórica utilizada foi 150/80 mmHg. Demonstrou que o tratamento com indapamida, com ou sem perindopril, foi benéfico em octogenários. Na análise baseada em intenção de tratar, ocorreu redução de 30% na taxa de AVE fatal ou não fatal, de 39% na taxa de morte por AVE, de 21% de morte por qualquer causa, de 23% de morte por causa cardiovascular e de 64% de IC. Poucos eventos adversos graves ocorreram no grupo de tratamento ativo (358 versus 448 no grupo placebo). Existem evidências de que baixar muito a PA em idosos pode ser prejudicial, fato este conhecido como curva em J ou em U.¹⁹¹ Estudo recente, o SPRINT,¹⁴⁹ procurou avaliar duas metas diferentes de PA. No grupo padrão, a meta era PAS < 140 mmHg e, no grupo tratamento intensivo, a meta era PA sistólica < 120 mmHg. O grupo tratamento intensivo apresentou redução significativa de eventos primários (infarto, outras síndromes coronarianas agudas, AVE, IC ou morte por causas cardiovasculares) quando comparado com o grupo tratamento padrão. Embora a impressão inicial seja a de que metas mais rigorosas podem ser mais benéficas, há de se levar em consideração que houve aumento no número de eventos adversos graves, como hipotensão, síncope, distúrbios eletrolíticos e insuficiência renal aguda, no grupo tratamento intensivo. Outro estudo importante foi o ACCORD.³⁵ Realizado em 10.251 diabéticos, de 40 a 79 anos de idade, sendo que 4.733 diabéticos foram também randomizados para redução de PA < 140 mmHg ou < 120 mmHg. Entretanto, a redução de PA a metas mais intensas não conseguiu reduzir significativamente o risco de desfecho primário do estudo (morte por doença cardiovascular, infarto não fatal, AVE não fatal). Assim, até o momento, a recomendação das III Diretrizes em Cardiogeriatría, para o idoso ≥ 65 anos de idade, sem critérios de fragilidade, considerado um idoso robusto, são de níveis de PAS ≤ 130 mmHg^{195,196} Para o paciente ≤ 80 anos de idade, sem fragilidade, pode-se considerar níveis pressóricos de PAS < 140 mmHg;¹⁹⁵ nos pacientes ≥ 80 anos e PAS ≥ 160 mmHg, pode-se admitir uma redução

inicial da PAS entre 150 e 140 mmHg;⁷ no idoso frágil ou com múltiplas comorbidades, a meta terapêutica deve ser individualizada e consideradas as relações riscos/benefícios em cada caso.¹⁹⁶

5.2.2. Tratamentos Não Medicamentoso e Medicamentoso

A redução do sal deve ser criteriosa e bem acompanhada pelo médico, pois a diminuição da sensibilidade gustativa do idoso pode fazer com que o alimento se torne menos saboroso, e o idoso passe a comer pouco, com risco de desnutrição. Deve-se também lembrar que o idoso raramente apresenta apenas uma doença crônica. A avaliação das multimorbidades geralmente define o melhor tratamento e qual o fármaco a ser evitado naquele idoso específico. O tratamento deve ser iniciado com baixas doses e o ajuste deve ser gradativo. A adesão deve ser estimulada, se possível, por controle mensal no início do tratamento e a cada ajuste de dose. Os fármacos mais comumente utilizados no idoso são:

a) Diuréticos: os tiazídicos e correlatos (hidroclorotiazida, clortalidona, indapamida) são considerados fármacos de primeira linha em idosos sem comorbidades. Apresentam uso preferencial em idoso com osteoporose, pois diminuem a excreção urinária de cálcio, e em fases iniciais da insuficiência cardíaca congestiva (ICC), por reduzirem pré-carga, volume e congestão pulmonar. Doses recomendadas de hidroclorotiazida: 6,25 mg a 25 mg/dia, em que a eficácia é mantida e os efeitos metabólicos adversos são reduzidos.¹⁹¹ Na maioria dos casos, os diuréticos são associados ao esquema terapêutico. Entretanto, devem ser evitados em idosos com incontinência urinária incipiente, gota (elevam o ácido úrico) e prostatismo.¹⁹¹ Deve-se ter atenção à glicemia em idosos com uso concomitante de tiazídicos e antidiabéticos orais ou insulina, pois os tiazídicos podem aumentar a glicemia e prejudicar o controle do diabético.

b) Antagonistas de canal de cálcio: compreendem os di-hidropiridínicos e os não di-hidropiridínicos. Os di-hidropiridínicos têm grande efeito vasodilatador e os de última geração provocam menos edema. São muito utilizados em idosos com HAS e doença coronariana sintomática. Já os não di-hidropiridínicos, em especial o verapamil, têm menor efeito vasodilatador e não costumam ser prescritos para idosos, pois podem alterar a condução atrioventricular do impulso elétrico. Verapamil pode ainda provocar obstipação intestinal.

c) IECA: mantêm eficácia em idosos, apesar da diminuição da renina com o envelhecimento. Diminuem eventos cardiovasculares e devem ser utilizados em idosos com HAS e IC ou disfunção ventricular assintomática. Como efeitos adversos, encontram-se a alteração do paladar, especialmente com o captopril, que pode reduzir a ingestão de alimentos, e tosse seca, que limitam seu uso. É fundamental o controle de potássio devido à função renal frequentemente reduzida.

d) Antagonistas de receptor de angiotensina II (ARA II): são eficazes na IC e apresentam ação protetora renal e cardíaca no diabético tipo 2 com nefropatia estabelecida.¹⁹¹ Os ARA II apresentam bom perfil de tolerabilidade, com poucos efeitos adversos (tontura ocasional e, raramente, reação de hipersensibilidade cutânea). Bem utilizados quando existe intolerância aos IECA.¹⁹³

e) Betabloqueador: não é usado como monoterapia inicial em idosos sem comorbidades por seu menor efeito em redução de PA, porém, em associação com diurético, apresenta bom resultado. É utilizado principalmente em idoso com HAS e insuficiência coronariana ou IC. Os betabloqueadores menos lipossolúveis, como atenolol, metoprolol e bisoprolol, são os recomendados em idosos por seu menor risco de efeito colateral no sistema nervoso central (depressão, sonolência, confusão, distúrbio do sono).¹⁹³

Em resumo, o idoso tem particularidades no diagnóstico e abordagem da HAS, em que devem ser consideradas as comorbidades e as particularidades de cada um, inclusive estado funcional, que podem ser determinantes nas metas da PA a serem alcançadas e na tomada de decisão para o idoso.

Recomendação	Grau de recomendação	Nível de evidência
PAS ≤ 130 mmHg para o idoso ≥ 65 anos, sem fragilidade	I	A
PAS < 140 mmHg para o idoso ≤ 80 anos, sem fragilidade	IIb	C
No idoso > 80 anos e PAS inicial ≥ 160 mmHg, redução inicial da PAS entre 150 e 140 mmHg	I	B
No idoso frágil ou com múltiplas comorbidades, a meta terapêutica deve ser individualizada e consideradas as relações riscos/benefícios	IIa	C

PAS: pressão arterial sistêmica.

6. Valvopatias

6.1. Estenose Mitral

6.1.1. Peculiaridades no Diagnóstico

A estenose mitral (EM) é rara entre os idosos (presente em 6% dos portadores de calcificação do anel mitral).¹⁹⁷

Etiologia – Sequela de cardite reumática ou calcificação do aparelho valvar mitral. Há relatos de cardite reumática em pacientes > 85 anos de idade.¹⁹⁸

Sintomas – Semelhantes aos observados em não idosos e podem estar ausentes. Os mais frequentes são dispneia e tosse, podendo ser acompanhadas de expectoração hemoptoica. Pode manifestar-se como embolia sistêmica ou FA.

Exame físico – Hiperfonese da primeira bulha e sopro mesodiastólico apical com frêmito podem estar ausentes. Estalido de abertura da valva mitral raramente é auscultado. A maioria dos pacientes > 80 anos de idade apresenta FA com elevada FC que, associada a maior diâmetro anteroposterior do tórax, dificulta a ausculta. Quanto mais fibrosada e calcificada a valva mitral, menos audíveis serão os sinais auscultatórios da EM, cuja suspeita diagnóstica pode ser estabelecida a partir dos sinais de hipertensão arterial pulmonar (hiperfonese de P2 na segunda bulha cardíaca, insuficiência ventricular direita, regurgitação pulmonar e tricúspide). Nos idosos com hipertensão

arterial pulmonar sem outra causa evidente, é importante investigar EM.¹⁹⁹⁻²⁰²

Exames complementares – ECG, radiografia do tórax e ecocardiograma são suficientes, na maioria dos casos, para confirmar o diagnóstico e estimar a gravidade. Ao ECG podem ser encontradas: sobrecarga atrial esquerda (SAE), hipertrofia ventricular direita e FA. Na radiografia do tórax: aumento do AE, calcificação da valva mitral e deslocamento posterior do esôfago contendo bário. Dados ecocardiográficos: calcificação do anel mitral (em 60% dos idosos > 85 anos de idade),⁴ avaliação da área (Tabela 8), da PA pulmonar e do estado do aparelho valvar (mobilidade, espessamento e acometimento subvalvar).⁵

6.1.2. Peculiaridades no Tratamento

Tratamento clínico – Os portadores de EM leve geralmente são assintomáticos e não necessitarão receber medicação,²⁰³ exceto se forem portadores de FA. Diferentemente dos pacientes jovens, os idosos portadores de EM que desenvolvem FA têm maior chance de apresentarem sintomas de IC, pela presença de disfunção diastólica concomitante. Assim, no caso de FA paroxística com piora hemodinâmica, mesmo se a EM for leve, está indicada a cardioversão elétrica. Os portadores de FA e EM, seja ela permanente, persistente ou paroxística, devem fazer uso constante de varfarina, independente da pontuação em escores de risco, visando manter a relação normatizada internacional (INR) entre 2 e 3, a menos que exista contra-indicação formal.²⁰⁴ Embora algumas publicações recomendem o uso dos novos anticoagulantes orais nesta situação, este dado ainda não foi avaliado em estudos comparativos.²⁰⁵ O achado de trombo atrial esquerdo ou o surgimento de um evento embólico sistêmico, mesmo na presença de ritmo sinusal (RS), também indicam o uso da anticoagulação. Na EM de etiologia reumática, não é necessária a profilaxia para febre reumática, visto que a recidiva desta doença é rara em idosos.²⁰⁶ Recomenda-se o tratamento precoce de infecções bacterianas, visando proteger o paciente do risco de endocardite infecciosa (EI). Não está indicada a quimioprofilaxia para EI na EM nos idosos.²⁰⁷ Nos pacientes sintomáticos, portadores de EM moderada a importante, os diuréticos de alça são a melhor opção para o controle da congestão pulmonar ou sistêmica, e os betabloqueadores estão indicados para reduzir a FC e facilitar o esvaziamento atrial. Não existem evidências do benefício do uso de betabloqueadores em pacientes em RS que não estejam com FC elevada.²⁰⁸ Na presença de FA com resposta ventricular

Tabela 8 – Gravidade da estenose mitral

	Gradiente pressórico (AE-VE) em mmHg	Área valvar mitral (cm ²)
Leve	< 5	> 1,5
Moderada	5 a 10	1 a 1,5
Grave	> 10	< 1

AE: átrio esquerdo. VE: ventrículo esquerdo.²⁰²

Atualização

elevada, os betabloqueadores são os fármacos de escolha para redução da FC. Em caso de contraindicação, pode-se usar bloqueadores de canais de cálcio não di-hidropiridínicos ou digital. Na presença de sinais de falência ventricular direita com hepatomegalia associada, devido à frequente coexistência de hiperaldosteronismo secundário, a utilização de espironolactona em doses elevadas (100 mg/dia) é uma opção.²⁰⁹ Deve-se ter cautela com risco de hipercalcemia.

Opções para correção da EM – Ao avaliarmos um idoso portador de EM com indicação para intervenção. Além da etiologia, se reumática ou degenerativa, a expectativa de vida do paciente, a avaliação da funcionalidade e a presença de multimorbidades devem ser consideradas e discutidas com o paciente e/ou familiares. Para corrigirmos a EM reumática temos duas opções: a valvoplastia mitral percutânea por cateter-balão (VMPCB) ou a cirurgia com circulação extracorpórea. Ensaios clínicos randomizados mostram que, em casos selecionados, a VMPCB oferece resultados imediatos e a longo prazo similares aos da comissurotomia cirúrgica aberta.²¹⁰ Para isto, é importante a presença de morfologia valvar favorável, avaliada por meio de vários critérios ecocardiográficos propostos, sendo os critérios de Wilkins e Block os mais utilizados.²¹¹ Além disto, devem ser respeitadas as contraindicações ao procedimento (presença de trombo em AE ou regurgitação mitral de grau maior que leve). Infelizmente, os pacientes idosos frequentemente apresentam morfologia valvar desfavorável a este procedimento, seja de etiologia reumática ou degenerativa.²¹² Neste último caso, pelo fato de não haver fusão comissural como ocorre na doença reumática, o sucesso da VMPCB fica restrito, sendo a cirurgia para troca valvar mitral o procedimento de escolha. Como os portadores de EM degenerativa frequentemente apresentam multimorbidades que elevam muito seu risco, deve-se tentar o tratamento clínico inicialmente, estando a troca valvar indicada apenas em casos não responsivos ao mesmo.²¹³ Existem relatos de pequenas séries de implante percutâneo de prótese mitral na EM degenerativa, com sucesso relativo.²¹⁴

Tratamento medicamentoso nos idosos com estenose mitral

Recomendação	Grau de recomendação	Nível de evidência
Portadores de EM independente da gravidade que apresentem FA seja ela paroxística, persistente ou permanente devem receber varfarina indefinidamente, visando manter INR entre 2 e 3, a menos que haja contraindicação à mesma	I	B
Portadores de EM com indicação para uso de varfarina podem fazer uso dos novos anticoagulantes orais	IIb	C
Idosos portadores de EM reumática devem fazer profilaxia para febre reumática	III	C
Idosos com EM com AVM menor ou igual a 1,5 cm ² , em CF II, III ou IV e/ou sinais de IVD devem receber diuréticos de alça para alívio dos sintomas	I	C

Idosos com EM com AVM menor ou igual a 1,5 cm ² , em CF II, III ou IV, em RS, que persistem sintomáticos apesar do uso de diuréticos, se FC acima de 60 bpm, devem receber betabloqueadores, a menos que haja contraindicação	IIa	B
Idosos portadores de EM mesmo leve que desenvolvam FA com resposta ventricular elevada devem receber betabloqueador para controle da resposta ventricular, a menos que haja contraindicação	IIa	C
Nos casos acima citados, pode-se utilizar bloqueadores dos canais de cálcio não di-hidropiridínicos ou digital, em caso de contraindicação aos betabloqueadores	IIa	C
Portadores de EM com sinais de IVD e hepatomegalia, sem resposta adequada a diuréticos de alça, devem receber espironolactona.	IIb	C

AVM: área valvar mitral; bpm: batimentos por minuto; CF: classe funcional da New York Heart Association; EM: estenose mitral; FA: fibrilação atrial; FC: frequência cardíaca; INR: relação normalizada internacional; IVD: insuficiência ventricular direita; RS: ritmo sinusal.

Indicações para intervenção em idosos com estenose mitral reumática

Recomendação	Grau de recomendação	Nível de evidência
Idosos portadores de EM reumática sintomática (CF II-IV), com AVM ≤ 1,5 cm ² , que apresentem morfologia valvar favorável e não apresentem contraindicação à VMPCB, devem submeter-se à mesma	I	A
Portadores de EM reumática que, embora sejam muito sintomáticos (CF III/IV) com AVM ≤ 1,5 cm ² , mas com morfologia valvar desfavorável ou contraindicação à VMPCB, sem elevado risco cirúrgico ou baixa expectativa de vida, devem ser encaminhados à cirurgia aberta para realizar valvoplastia ou troca valvar	I	B
Pacientes com EM reumática em CF II, AVM ≤ 1,5 cm ² , porém não candidatos à VMPCB, é prudente mantê-los em tratamento medicamentoso até que se tornem mais sintomáticos	IIb	C
Portadores de EM reumática com AVM ≤ 1,5 cm ² , com indicação para TVAO, cirurgia de aorta ascendente ou CRVM, também deverão realizar valvoplastia ou troca valvar mitral	I	C
Está indicada a VMPCB em portadores de EM reumática, com AVM ≤ 1,5 cm ² , mesmo que assintomáticos, porém que sejam portadores de hipertensão arterial pulmonar (PSAP > 50 mmHg), cuja provável etiologia seja a EM, quando a morfologia valvar for favorável, na ausência de contraindicação	IIa	C

Portadores de EM reumática grave (AVM $\leq 1,0$ cm ²), assintomáticos, com morfologia valvar favorável à VMPCB, sem contraindicação à mesma, devem realizar o procedimento	IIb	C
<p><i>AVM: área valvar mitral; CF: classe funcional da New York Heart Association; CRVM: cirurgia de revascularização do miocárdio; EM: estenose mitral; PSAP: pressão sistólica em artéria pulmonar; TVAO: troca de valva aórtica; VMPCB: valvoplastia mitral percutânea por cateter-balão.</i></p>		
Indicações para intervenção em idosos com estenose mitral degenerativa		
Recomendação	Grau de recomendação	Nível de evidência
TVM para idosos portadores de EM degenerativa sem resposta adequada ao tratamento clínico, com baixo risco cirúrgico e expectativa de vida elevada	IIa	C
VMPCB para portadores de EM degenerativa CF III/IV, sem resposta ao tratamento clínico, com elevado risco cirúrgico	IIb	C
Implante percutâneo de prótese mitral para pacientes muito sintomáticos, sem resposta ao tratamento clínico e não candidatos a cirurgia aberta ou VMPCB	IIb	C
<p><i>CF: classe funcional da New York Heart Association; EM: estenose mitral; TVM: troca valvar mitral; VMPCB: valvoplastia mitral percutânea por cateter-balão.</i></p>		

6.2. Insuficiência Mitral

6.2.1. Peculiaridades no Diagnóstico

Do ponto de vista etiológico, a insuficiência mitral (IM) pode ser: (a) primária: quando há alteração histológica na valva, por exemplo, degeneração mixomatosa, doença fibroelástica degenerativa, doença reumática, EI; ou (b) secundária: quando a IM é funcional e a valva é histologicamente normal, por exemplo, IM por má coaptação dos folhetos na miocardiopatia dilatada. A IM é comum em idosos, sendo a causa degenerativa a mais frequente, seguida da isquêmica e, menos frequentemente, por doença reumática e EI.^{215,216} A IM aguda está ligada principalmente à DAC por disfunção do músculo papilar ou rotura da cordoalha tendínea, com um quadro de IC aguda.

Sintomas – A sintomatologia na IM crônica está relacionada a gravidade, taxa de progressão da doença, PA pulmonar, presença de arritmias (p. ex., FA) e doenças associadas. Os sintomas mais comuns são a dispneia de esforço e a fadiga.

Exame físico – Apresenta sopro protossistólico em foco mitral, intensidade variável e íctus deslocado, com características de sobrecarga volumétrica. Deformidades torácicas, comuns nessa idade, como cifose ou cifoescoliose, podem modificar íctus, bulhas e sopros.^{102,202}

Exames complementares – Ao ECG as anormalidades frequentes são a SAE, FA e sobrecarga ventricular esquerda (SVE).²¹⁷ Na presença de IM isquêmica, podem-se encontrar sinais eletrocardiográficos de insuficiência coronária, como zonas eletricamente inativas e alterações da repolarização

ventricular.²¹⁸ Na IM aguda o ECG pode ser normal, ou mostrar apenas taquicardia sinusal.^{217,219} A radiografia de tórax auxilia na detecção de comorbidades, na avaliação de congestão pulmonar e na distinção entre casos agudos e crônicos. Na IM aguda, o coração pode ter dimensões normais, porém existe congestão pulmonar. Na IM crônica haverá aumento do átrio e ventrículo esquerdos.^{217,218,220} O ecocardiograma transtorácico é indispensável para diagnóstico e avaliação do grau de regurgitação mitral, tamanho das câmaras e função ventricular. De especial importância são as dimensões do átrio e ventrículo esquerdos e a medida da pressão da artéria pulmonar. Identificação da causa e avaliação detalhada do comprometimento do aparelho valvar, morfologia dos folhetos e mecanismo do refluxo são importantes para decidir o tratamento mais adequado, se troca ou plastia da valva mitral.^{202,221,222} O ecocardiografia transesofágico (ETE) pode ser utilizado quando existirem dificuldades técnicas de adequação da janela ecocardiográfica. O cateterismo cardíaco está indicado para diagnóstico de DAC nos pacientes encaminhados à cirurgia e em casos de dúvidas na gravidade da lesão.^{102,202,221,222} Os TE/ergoespirométrico podem ser usados para avaliar a reprodução de sintomas e as mudanças na tolerância ao exercício. São menos utilizados entre os muito idosos com limitações físicas.^{202,217,221,222} A ressonância magnética e a tomografia computadorizada não são utilizadas de rotina nos pacientes com doença mitral, mas podem ser indicadas quando a gravidade da IM ou a função ventricular esquerda não forem adequadamente avaliadas pelo ecocardiograma ou forem discrepantes.^{221,222}

6.2.2. Peculiaridades no Tratamento

O tratamento da IM deve considerar sua etiologia e a gravidade. A presença de FA, hipertensão pulmonar e sintomas é fator relevante no processo de tomada de decisão. Idosos > 75 anos de idade apresentam risco cirúrgico elevado. O manejo cirúrgico nesta faixa etária visa à melhora e à manutenção da qualidade de vida. Portanto, a presença de sintomas é fator determinante na indicação cirúrgica. Pacientes com disfunção ventricular, porém assintomáticos, são mantidos em tratamento clínico.²²¹ A decisão terapêutica da IM deve ser norteada pela sua apresentação (aguda ou crônica), pelo perfil clínico hemodinâmico e pela gravidade dos sintomas. Os parâmetros ecocardiográficos, como a FEVE, o diâmetro sistólico final de ventrículo esquerdo (DSFVE) e a presença de dispneia são indicativos de terapia cirúrgica (Ver quadro de recomendação a seguir). A plastia mitral é o tratamento cirúrgico preferencial. Atualmente o clip mitral é uma alternativa incipiente e promissora.^{221,223}

Tratamento da IM aguda – Nos pacientes com IM aguda e grave está recomendado o tratamento cirúrgico imediato. Alguns pacientes com IM moderada podem desenvolver compensação hemodinâmica devido à dilatação do VE, possibilitando uma pressão de enchimento menor e normalização do débito cardíaco. Nos casos de rotura de cordoalha tendínea, reparo mitral é preferido à troca valvar e o momento da cirurgia pode ser definido pelo estado clínico e hemodinâmico do paciente.^{221,223,224} O tratamento

Atualização

medicamentoso na IM aguda deve ser instituído como terapia de suporte para o procedimento cirúrgico da correção definitiva.²²¹ Na presença de quadros graves, como edema agudo de pulmão ou choque, há indicação de fármacos vasoativos, como vasodilatadores intravenosos, nitroprussiato de sódio, nitroglicerina, amins vasopressoras e balão intra-aórtico para suporte hemodinâmico até o procedimento cirúrgico indicado.²²³

Tratamento da IM crônica – Pacientes com IM crônica e assintomáticos, com FEVE normal, não apresentam indicação de tratamento medicamentoso. Não há evidência de que o tratamento com vasodilatadores a longo prazo apresente benefícios terapêuticos.²²¹ Nos sintomáticos, o tratamento deve ser instituído com IECA, betabeta-bloqueadores, como carvedilol, e diuréticos.^{224,225} O MP biventricular nos pacientes classificados como “respondedores” apresenta melhora da IM pela geometria reversa de VE.²²⁶ Pacientes com IM crônica primária sintomáticos deverão ser submetidos ao tratamento cirúrgico, preferencialmente plastia, independentemente da função ventricular esquerda. Pacientes assintomáticos, mas que apresentem progressiva disfunção (FEVE < 0,60) e/ou aumento dos diâmetros ventriculares (DSFVE > 45 mm), também devem ser considerados para cirurgia. A indicação cirúrgica valvar em idosos > 75 anos de idade não foi avaliada consistentemente em ensaios clínicos, devendo-se priorizar a presença de sintomas como indicação de intervenção invasiva. Na cirurgia de troca mitral, as biopróteses estão indicadas no idoso por menor taxa de disfunção protética e risco inerente à terapia anticoagulante.^{227,228}

Tratamento da IM por via percutânea – O tratamento percutâneo da IM tem sido realizado, especialmente na Europa. No Brasil, o dispositivo MitraClip® é o único comercialmente disponível e usado em casos selecionados, devido ao alto custo. A utilização desse dispositivo é indicada para pacientes com IM primária crônica de etiologia degenerativa nos quais o risco cirúrgico seja elevado ou proibitivo. Adicionalmente, pacientes com IM crônica, secundária à dilatação ventricular e refratários ao tratamento clínico otimizado e à ressincronização cardíaca, podem eventualmente se beneficiar desse procedimento. Em pacientes sintomáticos com IM grave por degeneração de biopróteses ou anéis valvares previamente implantados e risco cirúrgico proibitivo, a troca mitral percutânea por intermédio do procedimento valve-in-valve é uma alternativa em centros especializados. A troca mitral percutânea para pacientes sintomáticos com IM grave de valva nativa e risco cirúrgico proibitivo encontra-se em fase avançada de desenvolvimento e deverá estar disponível no Brasil nos próximos anos.²²⁹

Pacientes assintomáticos com IM primária crônica grave e disfunção ventricular esquerda (FE 30-60% e ou diâmetro sistólico final ≥ 40 mm)	I	B
Plastia é preferível à troca mitral em pacientes com IM primária crônica grave	I	B
Plastia ou troca mitral é indicada em pacientes com IM primária crônica grave em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca concomitante	I	B
Troca mitral é preferível à plastia em pacientes com IM secundária crônica de etiologia isquêmica	I	A
Plastia mitral pode ser considerada para pacientes com IM crônica primária (não reumática) e função ventricular normal e nova fibrilação atrial ou hipertensão pulmonar (PSAP em repouso > 50 mmHg)	Ila	B
Plastia ou troca mitral pode ser considerada em pacientes sintomáticos com IM primária crônica e FE ≤ 30%	Ilb	C
Plastia mitral por cateter pode ser considerada em pacientes sintomáticos (NYHA III/IV) com IM primária crônica com risco cirúrgico proibitivo	Ilb	B
Plastia mitral por cateter pode ser considerada em pacientes sintomáticos (NYHA III/IV) com IM secundária (funcional) crônica refratários ao tratamento clínico e à ressincronização cardíaca	Ilb	C
Pacientes sintomáticos com IM grave por degeneração de biopróteses ou anéis valvares previamente implantados e risco cirúrgico proibitivo, a troca mitral percutânea pode ser considerada, em centros especializados	Ilb	C
Pacientes assintomáticos com IM grave e função ventricular esquerda preservada (FEVE > 60% e diâmetro sistólico final < 40 mm)	III	C
Plastia ou troca mitral em pacientes com IM moderada submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio concomitante	III	A

FE: fração de ejeção; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IM: insuficiência mitral; NYHA: New York Heart Association; PSAP: pressão sistólica da artéria pulmonar.

Recomendação para cirurgia na IM

Recomendação	Grau de recomendação	Nível de evidência
Pacientes sintomáticos com IM aguda grave	I	C
Pacientes sintomáticos com IM primária crônica grave e função ventricular esquerda normal	I	B

6.3. Estenose Aórtica

6.3.1. Peculiaridades no Diagnóstico

Para o diagnóstico da EAo, valvopatia mais frequente em idosos, deve-se levar em consideração a história clínica, que nessa faixa etária pode ser difícil por possíveis alterações cognitivas ou sensoriais.

Sintomas – O paciente pode ser assintomático ou apresentar-se com dispneia, angina de peito ou síncope.

Exame físico – Podemos encontrar: (a) o *ictus cordis* do tipo impulsivo, que em idosos pode estar ausente em virtude

do aumento do diâmetro anteroposterior da caixa torácica; (b) o pulso *parvus et tardus* (amplitude reduzida e tempo de duração prolongado), característico da EAo nos jovens, pode estar ausente nos idosos, devido ao endurecimento das paredes arteriais que propicia o aumento da VOP, mascarando esse dado semiológico; (c) sopro mesossistólico em crescendo e decrescendo com irradiação para o pescoço e clavículas. Frequentemente auscultamos o fenômeno de “Gallavardin”, que é a irradiação do sopro da EAo para a região do ápice; (d) segunda bulha hipofonética.

Exames complementares – O ECG pode apresentar achados compatíveis com SAE e SVE. A radiografia de tórax pode apresentar-se normal, em cerca de metade dos idosos examinados, ou com aspecto de hipertrofia, podendo apresentar ou não dilatação aórtica pós-estenótica. A ecocardiografia é exame fundamental para o diagnóstico e a classificação dessa valvopatia. Utilizam-se mais frequentemente três parâmetros ecocardiográficos para classificação de gravidade na EAo: (a) velocidade do jato na raiz da aorta; (b) gradiente médio entre o VE e a raiz da aorta; (c) área valvar (Tabela 9). O TE tem sido indicado nos pacientes assintomáticos com EAo grave, a fim de verificar a resposta hemodinâmica ao esforço; no entanto, seu uso em idosos deve ser individualizado, pela presença de multimorbidades que possam impedir o procedimento.

6.3.2. Peculiaridades no Tratamento

Tratamento medicamentoso – A HAS é comum no idoso com EAo e contribui para aumento da pós-carga total, junto à obstrução, promovendo sobrecarga do VE. No idoso, deve-se iniciar os anti-hipertensivos com dose baixa e gradualmente titular a posologia. Cautela deve ser tomada com o uso de diuréticos, devido ao risco de hipotensão. Os IECA podem ser vantajosos devido à sua ação na fibrose ventricular, sendo os betabloqueadores apropriados em pacientes com DAC. O uso de estatinas não é indicado para prevenção da progressão da EAo.²⁰³ Na presença de IC, os betabloqueadores devem ser iniciados com doses baixas e os mesmos cuidados devem ser tomados na prescrição de antagonistas da aldosterona, IECA e BRA, e principalmente com o uso de digitálicos, por terem limiar tóxico próximo do terapêutico.²⁰³ Nos idosos é importante a avaliação do clearance de creatinina para ajuste da dosagem dos medicamentos, evitando intoxicação medicamentosa.

Tratamento cirúrgico – A indicação da abordagem cirúrgica, tanto a troca valvar aórtica como o implante transcaterter de valva aórtica (TAVI), depende de um conjunto de fatores como:

gravidade da lesão valvar, dados dos exames complementares, combinados à avaliação de multimorbidades, escores de risco, como o STS-score, e avaliação funcional (fragilidade e função cognitiva). Para a decisão do implante percutâneo, faz-se necessária uma equipe multidisciplinar para ações integralizadas.^{203,230} A primeira etapa de uma decisão cirúrgica é que o paciente possua uma lesão valvar aórtica grave, que associada à presença de sintomas apresente alto grau de recomendação. O tratamento cirúrgico pode ser ainda oferecido aos pacientes assintomáticos com disfunção ventricular (FEVE < 50%) ou já com programação de outra cirurgia cardíaca.²⁰³ Em relação ao risco do procedimento cirúrgico, os pacientes são classificados em risco baixo: STS < 4%, sem fragilidade, sem comorbidade; risco intermediário: STS 4% a 8%, fragilidade leve, comprometimento de um sistema orgânico; risco alto: STS > 8%, fragilidade moderada a grave, acometimento mais de dois sistemas orgânicos; risco proibitivo: risco pré-operatório > 50% em 1 ano ou comprometimento de três sistemas orgânicos ou fragilidade extrema.^{203,231} A decisão é, na maioria das vezes, complexa, sendo necessário envolvimento da família, da equipe médica e multidisciplinar, e principalmente respeitar o desejo do próprio paciente. Quando o benefício for considerado menor que o risco, o cuidado paliativo pode ser a melhor opção para o paciente.

Recomendações para tratamento medicamentoso na EAo

Recomendação	Grau de recomendação	Nível de evidência
Deve-se tratar a hipertensão arterial sistêmica em portadores de EAo assintomáticos, iniciando com dose baixa dos anti-hipertensivos e gradualmente titulando as doses conforme necessário e com acompanhamento clínico frequente	I	B
Terapia vasodilatadora pode ser utilizada em associação com monitoramento hemodinâmico invasivo no tratamento de pacientes com EAo grave descompensada, com sintomas de IC classe IV da New York Heart Association	IIb	C
O uso de estatinas não é indicado para prevenção da progressão da EAo em pacientes com lesões calcificadas leves a moderadas	III	A

EAo: estenose aórtica, IC: insuficiência cardíaca.

Recomendações para tratamento cirúrgico na EAo

Recomendação	Grau de recomendação	Nível de evidência
Pacientes sintomáticos com EAo grave	I	B
Pacientes assintomáticos, com EAo grave e FEVE < 50%	I	B
Pacientes com EAo grave que vão se submeter a outras cirurgias cardíacas	I	B

Tabela 9 – Diagnóstico e classificação de gravidade das estenoses aórticas

Indicador	Leve	Moderada	Grave
Velocidade do jato (m/s)	< 3,0	3,0 a 4,0	> 4,0
Gradiente médio (mmHg)	< 25	25 a 40	> 40
Área valvar (cm²)	> 1,5	1,0 a 1,5	< 1,0

Atualização

Pacientes assintomáticos, com EAo muito grave (velocidade de jato transvalvar aórtico $\geq 5,0$ m/s) e baixo risco cirúrgico	Ila	B
Pacientes assintomáticos, com EAo grave e diminuição da tolerância ao exercício ou hipotensão no esforço	Ila	B
Pacientes com EAo moderada que vão se submeter a outras cirurgias cardíacas	Ila	C
Pacientes assintomáticos, com EAo grave e rápida progressão da doença, com baixo risco cirúrgico	Ilb	C

EAo: estenose aórtica; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

Escolha entre troca valvar aórtica cirúrgica e TAVI

Recomendação	Grau de recomendação	Nível de evidência
Troca valvar aórtica cirúrgica é recomendada em pacientes que tenham indicações para o tratamento cirúrgico e que apresentem risco cirúrgico baixo ou intermediário	I	A
Para os pacientes que estejam sendo considerados para realizar TAVI ou os de alto risco cirúrgico para troca valvar, membros de um <i>Heart Team</i> devem colaborar para fornecer o melhor atendimento ao paciente	I	C
TAVI é recomendada em pacientes que tenham indicação para troca valvar aórtica cirúrgica, com risco cirúrgico proibitivo e expectativa de vida pós-TAVI maior que 12 meses	I	B
TAVI é uma alternativa razoável para a troca valvar aórtica cirúrgica em pacientes que preencham uma indicação para o tratamento cirúrgico e que apresentem alto risco cirúrgico	Ila	B
Valvuloplastia aórtica por cateter-balão pode ser considerada como uma ponte para troca valvar cirúrgica ou percutânea em pacientes severamente sintomáticos com estenose aórtica grave	Ilb	C
TAVI não é recomendada em pacientes nos quais as comorbidades existentes impediriam os benefícios esperados da correção da estenose aórtica	III	B

TAVI: implante transcatereter de valva aórtica.

6.4. Insuficiência Aórtica

6.4.1. Peculiaridades no Diagnóstico

A IAo é menos comum nos idosos do que a EAo e a IM.

Etiologia – As causas mais comuns de IAo crônica em idosos são a dilatação da aorta ascendente resultante da HAS, doença aórtica primária, doença valvar calcificada e, raramente, uma VAB. Outra causa é a doença cardíaca reumática (principalmente em países em desenvolvimento).²³²

Sintomas – A IAo crônica evolui na grande maioria dos casos de forma lenta e insidiosa, com morbidade muito baixa durante a fase assintomática. Após esta fase, alguns pacientes apresentam progressão da lesão regurgitante, com subsequente dilatação ventricular esquerda, disfunção sistólica e, eventualmente, IC.²³³ A taxa de mortalidade para os pacientes com IAo grave com sintomas da classe II da NYHA é de aproximadamente 6% ao ano e de quase 25% em pacientes nas classes III ou IV da NYHA.²³⁴

Exame físico – O sopro é diastólico, decrescente, aspirativo e de alta frequência, melhor audível no rebordo esternal esquerdo ou no foco aórtico. Sua gravidade se relaciona mais à duração do sopro e menos à sua intensidade. O íctus está deslocado, revelando sobrecarga volumétrica de VE, estando sua dimensão relacionada à gravidade da lesão. As alterações periféricas, características de gravidade em pacientes jovens (PP aumentada, pulsação arterial de artérias em pescoço e pulsação sistólica da cabeça), podem estar exacerbadas no idoso, já que as próprias alterações resultantes da perda de elasticidade das grandes artérias no idoso podem acentuá-las.

Exames complementares – O ECG é pouco específico na IAo, e o achado habitual é de SVE nos casos de longa duração. A radiografia de tórax auxilia na detecção de comorbidades, avaliação de congestão pulmonar e distinção entre casos agudos e crônicos. Nos casos agudos mostra congestão pulmonar e área cardíaca normal ou pouco aumentada. Nos casos crônicos, encontra-se aumento da área cardíaca secundário à dilatação do VE. Já a aorta ascendente dilatada sugere que a IAo seja secundária à dilatação aneurismática da aorta. A ecocardiografia é o pilar para monitoramento seriado e avaliação de pacientes com IAo crônica. Mostra-se útil em confirmar diagnóstico, avaliar causa e morfologia da valva, estimar gravidade da lesão, avaliar dimensões, massa e função sistólica do VE e dimensões da raiz da aorta.²⁰³ Para pacientes com suspeita de IAo moderada ou grave com achados ecocardiográficos inconclusivos, a ressonância magnética cardiovascular (RMC) fornece quantificação precisa do volume e fração regurgitante, além da medição precisa dos volumes e função do VE. RMC é particularmente útil quando o grau de dilatação do VE parece ser maior do que o esperado para a gravidade na ecocardiografia. O cateterismo cardíaco deve ser feito de rotina em todos os pacientes encaminhados para correção cirúrgica, para avaliação de doença coronária, ou quando os exames clínicos e laboratoriais são duvidosos ou discordantes quanto à gravidade da IAo.²⁰³

6.4.2. Peculiaridades no Tratamento

Na IAo grave aguda o tratamento cirúrgico deve ser instituído o mais precocemente possível, especialmente se existirem sinais e sintomas de baixo débito cardíaco. Nesses casos o tratamento clínico se mostra inferior ao tratamento cirúrgico. Fármacos inotrópicos e vasodilatadores podem auxiliar no controle clínico do paciente enquanto aguarda a cirurgia.^{203,235}

Tratamento clínico – O tratamento clínico de pacientes portadores de IAo com vasodilatadores se aplica àqueles com HAS associada e a pacientes com IAo grave sintomáticos de alto

risco para a cirurgia, principalmente devido a comorbidades, para alívio de sintomas. Não são recomendados rotineiramente para pacientes com IAo crônica leve, moderada ou grave assintomáticos e com função sistólica normal.^{203,235} Estudos não demonstraram eficácia desses fármacos no retardo de indicação de cirurgia na IAo e não substituem a cirurgia quando indicada.²³⁶

Tratamento cirúrgico – Pacientes com IAo grave sintomática e alguns assintomáticos têm reduzida qualidade e expectativa de vida sem o tratamento cirúrgico. A seleção do tempo adequado e do tipo de procedimento é primordial para um resultado cirúrgico satisfatório, obviamente respeitando a funcionalidade e as comorbidades associadas neste grupo de pacientes.²³⁵ O tratamento cirúrgico é indicado em pacientes com IAo grave sintomáticos ou naqueles assintomáticos com FEVE reduzida ou dilatação importante do VE.^{203,235} Recentemente tem-se especulado sobre o reparo valvar aórtico nesta patologia, pois complicações decorrentes do uso de anticoagulante em pacientes que recebem próteses mecânicas não são raras. Estudos científicos têm demonstrado que o reparo valvar é preditor independente de melhor sobrevida, com grande redução de necessidade de reoperação.²³⁷ No entanto, poucos centros têm experiência para sua realização e, no paciente idoso, são comuns os achados de folhetos espessados, deformados ou calcificados, que dificultam sua realização.²⁰³

Tratamento percutâneo – O implante percutâneo de valva aórtica é uma opção efetiva em pacientes com IAo e risco cirúrgico moderado ou alto para cirurgia de troca valvar convencional. Na IAo o uso da TAVI ainda é off-label, mas estudos demonstram ser factível e, em pacientes de alto risco, poderá ser uma alternativa de tratamento.²³⁸

Recomendações para tratamento cirúrgico na IAo

Recomendação	Grau de recomendação	Nível de evidência
Pacientes sintomáticos com IAo grave, independentemente da função sistólica ventricular esquerda	I	B
Pacientes assintomáticos, com IAo grave e FEVE < 50%	I	B
Pacientes com IAo grave que vão se submeter a outras cirurgias cardíacas	I	C
Pacientes assintomáticos, com IAo grave, função sistólica ventricular esquerda normal (FEVE ≥ 50%), com dilatação importante do VE (DSVE > 50 mm)	Ila	B
Pacientes com IAo moderada que vão se submeter a outras cirurgias cardíacas	Ila	C
Pacientes assintomáticos, com IAo grave e função sistólica ventricular esquerda normal (FEVE > 50%), porém com dilatação ventricular esquerda progressiva grave (DDVE > 65 mm), com baixo risco cirúrgico	Ilb	C

DDVE: diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo; DSVE: diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IAo: insuficiência aórtica; VE: ventrículo esquerdo.

6.5. Endocardite Infecçiosa

6.5.1. Peculiaridades no Diagnóstico

A EI, doença anteriormente prevalente em jovens e pacientes de meia-idade, pela associação à doença valvar reumática, tem aumentado progressivamente na população idosa,²³⁹ sendo que em países da Europa e nos Estados Unidos mais da metade dos casos ocorrem em pacientes > 60 anos de idade. O diagnóstico de EI nos idosos pode ser mais difícil devido ao fato de sinais e sintomas como confusão mental, fadiga, perda de peso e presença de sopro serem atribuídos à própria idade. As formas de apresentação da EI nos idosos, como quadro de AVE, IC, pneumonia e dor abdominal, também podem confundir o diagnóstico inicial. Em algumas casuísticas a febre aparece em somente 2% dos casos de idosos, diferente do que ocorre com pacientes < 60 anos de idade, nos quais é encontrada em 90% dos casos. Outros sintomas pouco específicos, como anorexia, perda de peso, artralgias, dispneia e cefaleia, têm aparecimento semelhante nos idosos. Sinais periféricos clássicos da EI como nódulos de Osler, manchas de Roth e petéquias são menos frequentes em idosos, sendo encontrados em 1% a 14% dos casos.²⁴⁰

Dados laboratoriais e ecocardiográficos – O hemograma pode ser normal ou apresentar leucocitose, com frequente presença de anemia normocrômica e normocítica. A velocidade de hemossedimentação (VHS) pode estar elevada em 90% dos casos. Fator reumatoide positivo é encontrado em 50% dos casos, e a maioria dos pacientes apresenta proteinúria e hematuria microscópica.²⁴¹ Hemoculturas: deve-se proceder à coleta de pelo menos três amostras de sangue nas primeiras 24 horas, com intervalos não menores que 15 minutos entre elas, devendo ser coletadas antes do início da antibioticoterapia, pois o seu uso representa a maior causa de não identificação do germe responsável pela endocardite. Nos países mais desenvolvidos as hemoculturas atingem 90% a 95% de positividade. Ecocardiograma: com o advento da ecocardiografia na década de 1980,²⁴² a probabilidade de diagnóstico da EI aumentou, pois a mesma é utilizada para confirmar a presença de vegetações, sendo considerada um dos três pilares no diagnóstico da EI, junto à identificação do germe pela hemocultura e aos sinais de comprometimento valvar como os sopros. Nos idosos a sensibilidade e a especificidade do ecocardiograma transtorácico é menor pela maior frequência de lesões calcificadas e próteses valvares, bem como pela presença de obesidade e deformidades torácicas.²⁴³ O ETE melhorou a precisão do diagnóstico, podendo ser realizado nos idosos com a mesma segurança que em pacientes mais jovens.

Crítérios diagnósticos – Em vários casos de EI, o diagnóstico é incerto devido à impossibilidade de demonstrar a existência de vegetações e pelas manifestações clínicas inespecíficas, resultando em erro diagnóstico. Os critérios da Duke University, modificados por Li et al.²⁴⁴ (Tabela 10), são os mais utilizados para estabelecer o diagnóstico da EI. Apesar de tudo, o diagnóstico da EI em idosos é um processo difícil, mas ao incluírem-se dados clínicos, laboratoriais e ecocardiográficos, reduz-se a possibilidade de erro.

Atualização

Tabela 10 – Critérios para diagnóstico de EI

Critérios maiores	
Microbiológico	Comentários
Microrganismo típico isolado de duas hemoculturas separadas: <i>Streptococcus viridans</i> , <i>Streptococcus bovis</i> , grupo HACEK, <i>Staphylococcus aureus</i> , ou bacteriemia por enterococos comunitários, na ausência de foco primário	Em pacientes com possível EI, pelo menos duas hemoculturas coletadas em veias diferentes devem ser obtidas nas primeiras 2 horas. Em pacientes com choque séptico, devem ser coletadas três hemoculturas em um intervalo de 5-10 min e, após, iniciar antibioticoterapia empírica
Ou	
Microrganismo consistente com EI isolado de hemoculturas persistentemente positivas	
Ou	
Uma hemocultura positiva para <i>Coxiella burnetii</i> ou título de anticorpos (IgG) > 1:800 para <i>C. burnetii</i>	<i>C. burnetii</i> não é cultivada na maioria dos laboratórios de análise
Evidências de envolvimento endocárdico	
Novas insuficiências valvares (aumento e mudanças em sopros preexistentes não são suficientes)	
Ou	
Ecocardiograma positivo (ETE recomendado em pacientes com próteses, com EI possível, baseado em critérios clínicos, ou com EI complicada)	Três achados do ETT considerados critérios maiores: discreta massa intracardiaca pedunculada, localizada na valva ou na estrutura subvalvar; abscesso perianular e nova deiscência de prótese valvar
Critérios menores	Comentários
Predisposição a EI, incluindo certas condições cardíacas e uso de agentes IV	Anormalidades cardíacas que estão associadas à EI são classificadas em três grupos: <ul style="list-style-type: none"> • Alto risco: EI prévia, doença valvar aórtica, doença valvar reumática, prótese valvar, coarctação de aorta e cardiopatias cianóticas complexas • Médio risco: prolapso de valva mitral com insuficiência ou espessamento de folhetos, estenose mitral isolada, valvopatia tricúspide, estenose pulmonar, cardiomiopatia hipertrófica • Baixo risco: CIA tipo ostium secundum, doença isquêmica, cirurgia de revascularização prévia e prolapso de valva mitral sem regurgitação prévia e prolapso de valva mitral sem regurgitação e com folhetos finos
Febre	Temperatura > 38° C
Fenômenos vasculares	Exceto petéquias e sufusões hemorrágicas Nenhuma das lesões periféricas é patognomônica de EI
Fenômenos imunológicos	Presença de fator reumatoide, glomerulonefrite, nódulos de Osler, manchas de Roth
Achados microbiológicos	Hemoculturas positivas que não preencham os critérios maiores. Evidências sorológicas de infecção ativa, isolamento de estafilococos coagulase-negativos e organismos que muito raramente causam EI são excluídos desta categoria
Os casos são definidos clinicamente como EI definitiva se preenchem dois critérios maiores, um maior e três menores ou cinco menores; EI possível, um maior e um menor, ou três menores.	

CIA: comunicação interatrial; EI: endocardite infecciosa; ETE: ecocardiograma transesofágico; ETT: ecocardiograma transtorácico; HACEK: *Haemophilus aphrophilus*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenellacorrodens* e *Kingella kingae*; IgG: imunoglobulina G; IV: via intravenosa.

6.5.2. Peculiaridades no Tratamento

Com o envelhecimento populacional a EI vem acometendo cada vez mais idosos. Mais de um terço dos pacientes com EI nos países ocidentais tem mais de 70 anos de idade.²⁴⁵ A mortalidade nos idosos também é maior quando comparada com a da população geral.²⁴⁶ O envelhecimento é um processo heterogêneo e é sempre recomendável a AGA, que considera os estados nutricional, funcional e cognitivo, para melhor se definir o prognóstico como também a opção de tratamento nesta população.²⁴⁷ A maior parte dos

pacientes idosos com EI apresenta multimorbidades e as portas de entrada da bactéria são mais frequentemente o trato digestivo e o trato urinário. Além disso, estes pacientes apresentam fatores predisponentes como EAO, próteses valvares e dispositivos intracardiacos.²⁴⁸ Na definição do tratamento a literatura internacional não faz considerações sobre a idade e suas consequências nas escolhas do tratamento.²⁴⁸⁻²⁵⁰ Dados da AGA e a presença da síndrome da fragilidade devem ser fatores a serem considerados na decisão sobre o tratamento proposto.^{207,240,250,251} A Tabela 11

exemplifica as possíveis adaptações nos idosos. Pacientes idosos apresentam, em sua maioria, declínio da função renal; portanto, os antibióticos nefrotóxicos devem ser usados com cuidado e em alguns casos até mesmo evitados nessa população.²⁵² O tratamento da EI costuma acarretar internação prolongada. Na população idosa a internação prolongada está associada a piora funcional e cognitiva. O uso de antibioticoterapia parenteral ambulatorial deve ser estimulado nessa população, evitando as complicações da internação prolongada; para isto, o paciente deve ter infecção controlada, quadro clínico estabilizado e um acesso venoso de longa permanência. No caso de idosos com dificuldades de acesso venoso, a via subcutânea ou até mesmo a oral podem ser consideradas, dependendo do antibiótico em uso.²⁵² No caso do tratamento cirúrgico, as indicações são as mesmas da população geral (lesão valvar grave com IC, vegetação grande com risco de embolia sistêmica e infecção não controlada), porém a AGA neste contexto ganha importância na decisão do tratamento cirúrgico pelos riscos de as multimorbidades existentes poderem interferir com os procedimentos planejados. Nesses casos, uma avaliação cuidadosa do risco/benefício dos procedimentos deve ser realizada de maneira individualizada.²⁵³ Esta decisão deve ser realizada de modo multidisciplinar e, quando possível, envolver a opinião de infectologista, cardiologista, cirurgião cardíaco, anestesiológico e geriatra, para se tentar definir com maior precisão os pacientes que se beneficiariam ou não de um procedimento cirúrgico, quando indicado.²⁵²

7. Arritmias Cardíacas

As arritmias e os distúrbios de condução são comuns no paciente idoso e configuram importante causa de atendimentos de urgência e hospitalização neste grupo etário.¹ Alterações estruturais no sistema cardiovascular, promovidas pelo envelhecimento, associadas à maior incidência de comorbidades como HVE, DAC, valvopatia degenerativa, HAS, disfunção ventricular esquerda, doenças pulmonares, além da polifarmácia, são responsáveis pela prevalência aumentada de arritmias nesta população.²⁵⁴⁻²⁵⁸ A avaliação clínica deve ser minuciosa, uma vez que muitos idosos apresentam manifestações atípicas como quedas inexplicadas, confusão mental intermitente,

eventos tromboembólicos, síncope ou mesmo cursam assintomáticos e são detectados casualmente em um ECG de rotina.²⁵⁷ A presença de multimorbidades, síndrome da fragilidade, comprometimento da funcionalidade e da função cognitiva interfere no manejo das arritmias neste grupo, que deve ser individualizado.

Nesta seção, serão discutidas as peculiaridades diagnósticas e do tratamento das principais arritmias cardíacas nos idosos.

7.1. Síncope e Bradiarritmias

7.1.1. Síncope e seus Diagnósticos Diferenciais no Idoso

A síncope no idoso tem etiologia multifatorial, sendo comum a hipotensão postural (ortostática; HO), secundária a medicações em uso e arritmias graves. Tem prevalência média de 6%, aumentando de forma exponencial com a idade.²⁵⁴ Tem taxa de recorrência de 25% a 30% ao ano, nos 2 primeiros anos.²⁵⁵ É preditor independente de morbimortalidade, redução da capacidade funcional e institucionalização,²⁵⁷ além de motivo frequente de admissões hospitalares. As síncope cardiogênicas são as de pior prognóstico, respondendo por até 20% dos casos no idoso.²⁵⁸ As bradiarritmias (doença do nó sinusal ou bloqueios atrioventriculares – BAV avançados) são comumente relacionadas a síncope no idoso. As taquiarritmias manifestam-se com síncope em menor frequência; são manifestações do tipo “liga-desliga”, de início súbito, sem pródromos de curta duração, sem relação com posição ortostática e de recuperação rápida. Lembrar da EAO como possível causa da síncope induzida por esforço induzida em idosos. São considerados como preditores da síncope cardiogênica, segundo o escore EGSYS 2 (Evaluation of Guidelines in SYNcope Study 2): presença de anormalidades ao ECG, cardiopatia estrutural, palpitações antecedendo a síncope, síncope ao esforço ou na posição deitada, ausência de pródromos autonômicos, ausência de fatores desencadeantes ou precipitantes (≥ 3 pontos sugerem síncope cardiogênica).²⁵⁹ A presença de dispnéia antecedendo a síncope também sugere etiologia cardiogênica.²⁵⁸ A síncope por hipotensão postural é comum em pacientes desidratados e com diminuição do volume

Tabela 11 – Adaptações das diretrizes de 2015 aos idosos de acordo com comorbidades e estado funcional²⁵²

	Diretrizes	Sugestões em idosos
Ecocardiograma transesofágico	Considerar em todos os casos de acordo com a suspeita	Avaliar risco/benefício do procedimento
Aminoglicosídeos	Combinados com penicilina ou vancomicina como primeira escolha	Evitar pela nefrotoxicidade. Avaliar alternativas
Vancomicina	Primeira linha de tratamento em alérgicos a betalactâmicos ou em casos de MRSA	Considerar daptomicina para evitar nefrotoxicidade
Monitoramento sérico de antibióticos	Vancomicina e aminoglicosídeos	Considerar também para betalactâmicos
Terapia intravenosa	Todos os casos	Considerar a via oral ou subcutânea
Terapia parenteral ambulatorial	Somente em pacientes colaborativos e que tenham facilidade de acesso ao hospital	Considerar em pacientes em que internação prolongada possa ser deletéria para os estados funcional e cognitivo

MRSA: *Staphylococcus aureus* resistente à metilicina. Adaptada de Forestier et al., 2016.²⁶²

Atualização

intravascular. Sua prevalência aumenta com a idade, variando de 6% em estudos populacionais a 70% em pacientes internados, institucionalizados e portadores de doença de Parkinson.²⁶⁰ Nas síndromes demenciais, 48% dos episódios de síncope ocorrem por HO.²⁶¹ Síncopes até 2 horas após uma refeição principal devem remeter ao diagnóstico de hipotensão pós-prandial. As síncopes neuromediadas são frequentes nos idosos. Dentre estas, as mais prevalentes são as situacionais (associadas a micção, defecação, tosse e hipersensibilidade do seio carotídeo).^{258,259} A presença de náuseas, visão borrada e sudorese sugere causa não cardiogênica (HO ou neurocardiogênica).²⁵⁸ A síncope de causa neurológica, por insuficiência vertebrobasilar bilateral preexistente, habitualmente acompanha-se de sintomas como vertigem e ataxia, tendo menor prevalência. Há ainda que se considerar a síncope como manifestação atípica de doenças graves como IAM, que ocorre em até 3% nos idosos > 65 anos,²⁶² sendo comum em idosos > 85 anos de idade, nos quais a prevalência chega a 20%,²⁶³ tromboembolismo pulmonar (TEP) (24% dos idosos > 65 anos)²⁶⁴ e dissecação aórtica aguda (5% a 10%).²⁶⁵

7.1.1.1. Estratificação do Risco de Morte

O *San Francisco Syncope Rules* (SFS) é uma regra simples que avalia o risco de eventos adversos em pacientes com síncope. Tem sensibilidade de 74% a 98% e especificidade de 56%.²⁶⁶ A baixa especificidade se deve ao fato de ser pouco específico para síncope cardiogênica, mas permite liberar pacientes de baixo risco e internar os de maior gravidade. O mnemônico do escore São Francisco para Síncope é o seguinte:

- C – História de ICC.
- H – Hematócrito < 30%.
- E – ECG anormal.
- S – Falta de ar.
- S – PAS na admissão < 90 mmHg.
- (A) – Idade > 75 anos.

Em um paciente com síncope, qualquer um dos achados anteriores é considerado de alto risco para eventos graves como morte, IAM, arritmia, TEP, AVE, hemorragia subaracnóideia, ou readmissão na emergência e internação relacionada a um novo episódio de síncope. Ao acrescentarmos a idade, a sensibilidade aumenta para 100%, embora reduza a especificidade.

Um outro escore útil que se soma ao anterior é o do *Short-Term Prognosis of Syncope (STePS) Study*,²⁶⁷ que avaliou o risco de eventos em 10 dias após a síncope. Inclui apenas quatro preditores independentes de risco:

- ECG anormal (melhor preditor).
- Traumatismo concomitante.
- Ausência de pródromos.
- Sexo masculino.

Preditores de mau prognóstico em longo prazo (1 ano) incluem: ECG anormal, arritmia ventricular, IC e idade > 45 anos. A taxa de eventos (arritmia grave ou morte) em 1 ano varia de 0% para pacientes sem nenhum dos 4 fatores de risco a 27% nos pacientes com ≥ 3 fatores.

Assim, podemos considerar como de alto risco de eventos em curto (7 e 10 dias) e longo prazos (1 ano) os idosos que apresentam síncope e:

- Gênero masculino.
- Sem pródromos e com traumatismo concomitante à síncope.
- Têm dispneia ou hipotensão mantida associadas ao evento sincopal.
- Com diagnóstico prévio de IC e/ou arritmias ventriculares.
- ECG alterado à admissão.

7.1.1.2. Recomendações Gerais

Idosos com relato de quedas recorrentes inexplicadas, não presenciadas por terceiros e associadas a traumatismo devem ser interpretados como apresentando possíveis síncopes cardiogênicas. A investigação deve ser em ambiente hospitalar para episódios ocorridos há < 1 semana, com traumatismo ou nos pacientes com cardiopatia conhecida. Pacientes com episódio único, ocorrido há > 1 semana, sem traumatismo, podem ser investigados ambulatorialmente. Todos os pacientes idosos > 75 anos de idade, com diagnóstico prévio de cardiopatia e ECG anormal, devem ser investigados em âmbito hospitalar, pela alta probabilidade de síncope cardiogênica. O fluxograma da Figura 2 sugere uma rota de investigação, com base em estratificação de risco, história clínica e exame físico, os quais irão definir a estratégia de investigação e tratamento.

7.1.2. Peculiaridades no Diagnóstico das Bradíarritmias

Os bloqueios atrioventriculares (BAV) de primeiro grau têm prevalência de 6% a 8% em indivíduos ≥ 70 anos de idade e, assim como os BAV de segundo grau tipo Mobitz I, não são preditivos para eventos cardiovasculares. Já o BAV de segundo grau tipo Mobitz II ou BAV de terceiro grau apresentam pior prognóstico e necessitam tratamento. A presença de bradicardia extrema (< 35 bpm), pausas sinusais > 2 segundos ou BAV avançado está associada a cardiopatia estrutural e, habitualmente, é sintomática. É comum a associação de bradicardia induzida por fármacos cronotrópicos negativos, inibidores da acetilcolinesterase ou anticolinesterásicos (rivastigmina, donepezila e galantamina) e alfabloqueadores centrais usados para sintomas prostáticos ou HAS. Muitos casos são assintomáticos, diagnosticados casualmente em consulta de rotina, principalmente nos pacientes sedentários ou com limitação funcional.²⁶⁸ Dentre os sintomas comuns estão a tontura não giratória e a dispneia ou fadiga induzidas por esforço, ocasionadas pelo déficit cronotrópico. Um sintoma de alerta é a clássica síncope do tipo “liga-desliga” (síndrome de Stokes-Adams), ocasionada pelo BAV total ou de alto grau intermitente.²⁶⁹ O diagnóstico pode ser realizado pelo ECG de 12 derivações, Holter 24h, monitor de eventos (Looper) e estudo eletrofisiológico (EEF). O Holter é indicado nos pacientes bradicárdicos que apresentam sintomas diários. O monitor de eventos (implantável ou portátil) é indicado para surpreender sintomas de ocorrência pouco frequente, porém com comprometimento hemodinâmico importante e duração prolongada que coloquem em risco

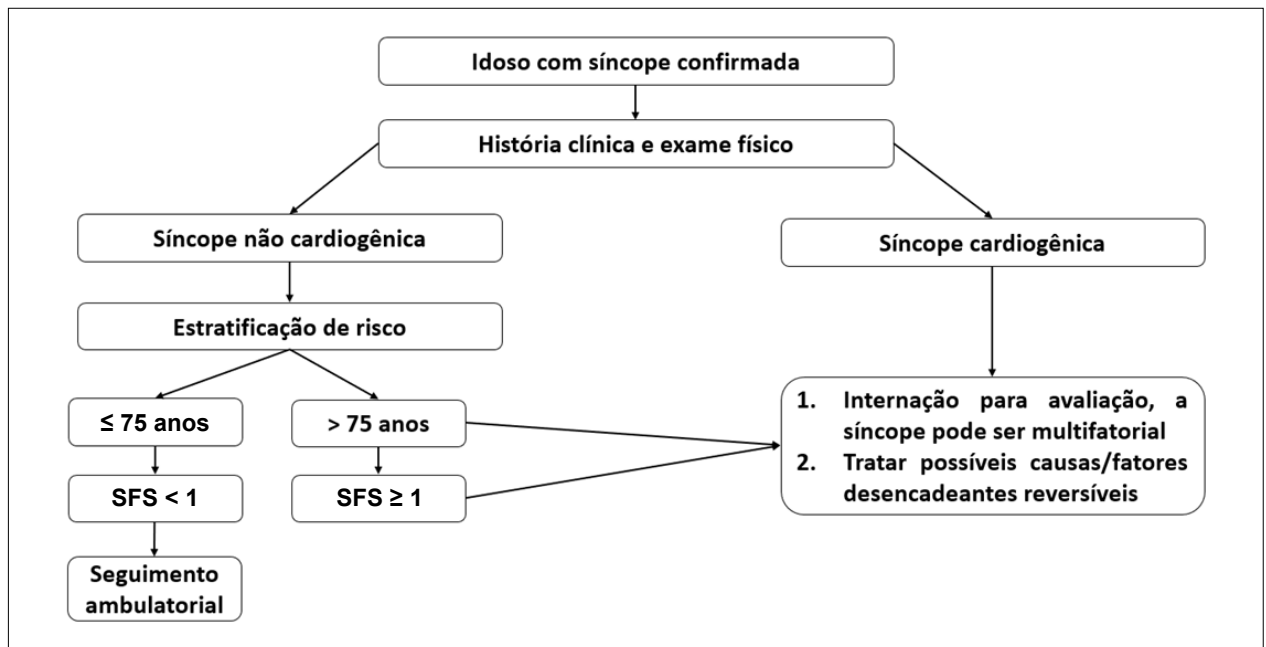


Figura 2 – Fluxograma para investigação de síncope em idosos. SFS: San Francisco Syncope Rules.

a vida do paciente idoso.²⁷⁰⁻²⁷⁴ Nos casos de sintomas induzidos por esforços, o TE em esteira pode esclarecer a suspeita diagnóstica (incompetência cronotrópica ou graus avançados de BAV). Nos pacientes com com Holter 24h ou Looper inconclusivos e síncope recorrente inexplicada, está indicada a realização de EEF.

Recomendações gerais quanto ao diagnóstico das bradiarritmias no idoso		
Recomendação	Grau de recomendação	Nível de evidência
ECG de 12 derivações para pacientes com suspeita de bradiarritmia	I	C
Investigar o uso de fármacos cronotrópicos negativos e sintomas ao esforço em assintomáticos com bradicardia	I	C
Holter 24h para correlação eletrocardiográfica de sintomas com a bradicardia (pré-síncope, síncope, palpitações, dispneia de esforço, fadiga desproporcional ao esforço ou tontura não giratória)	I	C
Holter 24h para pacientes com bradicardia sinusal de repouso, assintomáticos	IIb	C
Holter 24h para pacientes com bradicardia sinusal de repouso com sintomas ao esforço para avaliar graus avançados de bloqueio ou pausas	I	C
Holter 24h em paciente com BAV de alto grau ou BAV total intermitente, assintomático sem fármaco cronotrópico negativo	I	C

Holter 24h em pacientes com síncope, pré-síncope, tontura, em que a causa provável, à exceção de bradiarritmias, tenha sido identificada, mas com persistência dos sintomas mesmo com tratamento da provável causa e em recuperados de PCR	IIa	C
Holter 24h para correlação eletrocardiográfica de sintomas inespecíficos como tontura giratória, dispneia, sudorese em pacientes sem bradicardia documentada	III	C
Holter 24h para todos os pacientes com tontura	III	C
Looper ou Holter de 7 dias em pacientes com pré-síncope, síncope, palpitações, dispneia de esforço, fadiga desproporcional ao esforço ou tontura não giratória pouco frequentes	I	C
Looper ou Holter de 7 dias em pacientes com síncope, pré-síncope, tontura, em que a causa provável, à exceção de bradiarritmias, tenha sido identificada, mas com persistência dos sintomas mesmo com tratamento da provável causa, pouco frequentes	IIa	C
Looper ou Holter de 7 dias para correlação eletrocardiográfica de sintomas inespecíficos como tontura giratória, dispneia, sudorese em pacientes sem bradicardia documentada	III	C
Teste ergométrico em esteira para pacientes com sintomas induzidos por esforço e bradicardia sinusal de repouso para avaliação de incompetência cronotrópica	I	C

Atualização

Teste ergométrico em esteira para pacientes sem sintomas e bradicardia sinusal de repouso	Ila	C
Estudo eletrofisiológico em pacientes com suspeita clínica de bradiarritmia e exames não invasivos inconclusivos para medir intervalos AH, HV e de tempo de recuperação sinusal (investigação de doença do nó sinusal e nó atrioventricular degenerativa)	Ila	C

BAV: bloqueio atrioventricular; ECG: eletrocardiograma; PCR: parada cardiorrespiratória.

7.1.3. Peculiaridades no Tratamento

Tratamento da síncope – O tratamento da síncope no idoso deve ser multifatorial, com uma abordagem que alcance vários dos componentes que possam estar envolvidos com o evento sincopal. Os casos de síncope cardiogênica em nada diferem da abordagem nos pacientes mais jovens. Tratamento da doença cardíaca de base conforme as recomendações específicas, respeitando-se as especificidades do paciente idoso.²⁵⁴ Evitar hipovolemia e substituir medicamentos vasodilatadores que possam promover HO, por acentuar a resposta disautônômica como betabloqueadores de ação alfa e betabloqueadora, nitratos, bloqueadores dos canais de cálcio e alfabloqueadores centrais. Fármacos de ação central também estão associados a risco de síncope e devem ser substituídos (tricíclicos, fluoxetina, aceprometazina, haloperidol, L-dopa, entre outros).²⁷⁵ As medidas não farmacológicas comumente prescritas para tratamento das síncopes neuromediadas têm resultados conflitantes na população idosa, além da dificuldade de adesão. Liberar a ingestão de sódio e estimular a ingestão hídrica são eficazes, porém com baixa adesão.²⁷⁶ Evitar alimentação copiosa e em temperaturas elevadas, bem como levantar-se subitamente após as principais refeições pode reduzir a ocorrência de hipotensão pós-prandial. O tratamento medicamentoso clássico da síncope neuromediada também não se mostrou eficaz no idoso.²⁷⁷ Dos fármacos, a fludrocortisona tem eficácia comprovada nessa faixa etária, à custa de mais efeitos colaterais, principalmente edema, hipocalcemia, alcalose metabólica, ganho de peso e hipertensão supina.^{277,278} O tratamento das síncopes cardioinibitórias com marca-passo (MP) no idoso mostrou reduzir recorrência da síncope no único ensaio clínico randomizado realizado nesta população (5% versus 61% de recorrência nos grupos marca-passo e controle, respectivamente, $p = 0,00000$).²⁷⁹

Tratamento das bradiarritmias – O tratamento das bradiarritmias no idoso segue as mesmas recomendações dos mais jovens.^{280,281} A suspensão de fármacos cronotrópicos negativos é fundamental. Nos pacientes com bradicardia sinusal sintomáticos, FC < 40 bpm em repouso ou com pausas sintomáticas, a indicação de implante de MP definitivo reduz sintomas e melhora qualidade de vida, mas não interfere no prognóstico.^{282,283} Pacientes portadores de bradicardia sinusal e com quadro demencial que precisam iniciar inibidores da colinesterase, podem ter seu quadro de bradiarritmia agravado, sendo o efeito dose-dependente. A indicação de MP nesses pacientes deve ser individualizada,

uma vez que não existe evidência de eficácia quanto a esta abordagem. Nos pacientes com BAV avançado, a indicação de MP definitivo está associada a redução da mortalidade e deve seguir as mesmas indicações dos pacientes jovens.^{280,281}

Recomendações gerais – No que se refere ao tratamento de síncope e bradiarritmias no idoso, é importante a avaliação multiprofissional quanto ao aspecto funcional e prognóstico das comorbidades. De uma forma geral, não há especificidade quanto à eficácia do tratamento das intervenções no que diz respeito às bradiarritmias, devendo as recomendações de tratamento ser seguidas como nos mais jovens. Atentar para os fármacos com propriedades cronotrópicas negativas de uso não cardiovascular que podem agravar bradicardia preexistente.

7.2. Taquiarritmias no Idoso

7.2.1. Peculiaridades no Diagnóstico

Taquiarritmias supraventriculares (TSV) – As TSV são frequentes no idoso e sua prevalência aumenta com a idade. As mais comuns nesta faixa etária são: a taquicardia atrial, o flutter e a FA.²⁸⁴ As extrassístoles atriais (EA) em pacientes de 60 a 86 anos de idade têm prevalência aproximada de 80% e a taquicardia paroxística supraventricular (TPSV), de 10 a 15%. Nos indivíduos ≥ 80 anos de idade a prevalência de EA chega a 100% e a de TPSV, a 25% a 30%. As arritmias atriais induzidas por esforço nos pacientes > 80 anos de idade alcançam prevalência > 10%.^{285,286} Apesar da alta prevalência, as arritmias supraventriculares (exceto FA) não estão associadas a aumento da morbimortalidade.^{285,286} As EA e TSV não sustentadas (duração < 30 segundos) são pouco sintomáticas, notadas como palpitações, “cabeça leve”, tontura, batimentos no pescoço e “fôlego curto”. Ocasionalmente, dispneia, dor torácica e síncope podem ocorrer, especialmente naqueles com arritmias agudas sustentadas, disfunção diastólica importante, EAo grave, IC ou DAC. Quanto maior a FC, menos tolerada é a arritmia, em consequência à redução do débito cardíaco, que resulta nas manifestações de isquemia cerebral e miocárdica, hipotensão arterial e congestão pulmonar.²⁸⁷

No idoso, algumas arritmias são peculiares.^{288,289}

a) Taquicardia atrial com BAV: apresenta frequência atrial rápida associada a resposta ventricular lenta devido a um BAV. A intoxicação digitalica e a hipocalcemia são causas comuns.

b) Taquicardia atrial multifocal: comum na presença de DPOC.^{285,287} O tratamento é direcionado à doença de base, considerada um ritmo pré-fibrilatório.

c) Ritmo juncional acelerado: intoxicação digitalica e IAM de parede inferior são as causas mais comuns no idoso.^{285,287} O diagnóstico é sugerido por um ritmo regular bradicárdico, na presença de FA.

d) Flutter atrial: habitualmente indica cardiopatia estrutural. Entre os idosos as causas mais comuns são DAC e DPOC. Os idosos com flutter atrial têm maior chance de degeneração para FA, são de alto risco para eventos tromboembólicos e devem receber abordagem semelhante aos casos de FA.

Taquiarritmias ventriculares – As extrasístoles ventriculares são comuns no idoso, com incidência de 70% a 90%.^{284,287,288} Em geral não produzem sintomas, exceto quando muito frequentes. A sintomatologia é variada, percebidas como batimentos repetitivos ou sensação de que o “coração vai parar”, devido às pausas compensatórias. São associadas a risco de morte, na presença de cardiopatia estrutural. Contudo, tratar a arritmia de forma isolada não reduz o risco em idosos com DAC.^{286,289} Pré-síncope, síncope, baixo débito, congestão pulmonar, distúrbio do comportamento e desorientação são manifestações clínicas de mau prognóstico. Taquicardia ventricular (TV) frequentemente está associada a cardiopatia estrutural. HVE é um importante determinante de arritmia ventricular,²⁸⁷ assim como a presença de IC, que aumenta a incidência de TV de 2% a 4% naqueles sem IC para 20% a 80%.²⁸⁷ Nestes, a presença de arritmia ventricular complexa está associada a aumento de mortalidade total, cardíaca e morte súbita. Quanto pior a disfunção ventricular, mais complexa e grave será a arritmia ventricular. Assim, pacientes com disfunção ventricular esquerda ou HVE com arritmia ventricular complexa devem ser considerados de alto risco para morte súbita, mesmo assintomáticos. Em idosos sem cardiopatia o achado de taquiarritmias ao Holter não apresenta implicação prognóstica.²⁸⁶

Com base nestas premissas, no que diz respeito à avaliação diagnóstica de taquiarritmias no paciente idoso esta diretriz recomenda:

Recomendação	Grau de recomendação	Nível de evidência
Inquérito sobre todas as medicações em uso e análise do risco de indução de arritmias ou prolongamento do QT	I	C
ECG de 12 derivações em todos os pacientes a cada consulta, mesmo na ausência de sintomas	I	C
Cálculo do intervalo QTc para todos os pacientes com queixa de palpitação	I	C
Cálculo do intervalo QT para todos os pacientes com TV polimórfica	I	B
Holter 24h para avaliação de sintomas de palpitação, síncope e quedas inexplicadas no idoso	I	B
Holter 24h para assintomáticos com função de VE normal e ECG com HVE	Ila	B
Holter 24h para assintomáticos com função de VE deprimida e ECG com HVE	I	A
Holter 24h para pacientes recuperados de FV/TV antes da alta hospitalar	Ila	C
Holter 24h para pacientes recuperados de FV/TV durante o acompanhamento ambulatorial para avaliação de eficácia terapêutica	Ilb	C
Holter 24h para pacientes assintomáticos com arritmia ventricular simples em exame inicial, com função VE normal e ECG com HVE, durante o acompanhamento ambulatorial para avaliação de eficácia terapêutica	III	C

Holter 24h para pacientes assintomáticos com arritmia ventricular complexa em exame inicial, com função VE normal e ECG com HVE, durante o acompanhamento ambulatorial para avaliação de eficácia terapêutica	Ilb	C
Holter 24h para pacientes assintomáticos com arritmia ventricular simples em exame inicial, com função VE deprimida e ECG com HVE, durante o acompanhamento ambulatorial para avaliação de eficácia terapêutica	III	C
Holter 24h para pacientes assintomáticos com arritmia ventricular complexa em exame inicial, com função VE deprimida e ECG com HVE, durante o acompanhamento ambulatorial para avaliação de eficácia terapêutica	Ila	C
Holter 24h para assintomáticos com função de VE e ECG normais	III	B
Teste ergométrico em pacientes sem contra-indicação ao método e com palpitações induzidas pelo esforço	I	C
Teste ergométrico em pacientes sem contra-indicação ao método e com palpitações associadas a angina do peito	I	C
Teste ergométrico em pacientes sem contra-indicação ao método, com palpitações de repouso	III	C
Teste ergométrico em pacientes sem contra-indicação ao método, assintomáticos, para investigação de arritmia	III	C
Ecocardiograma em todos os pacientes com palpitações	Ilb	B
Ecocardiograma em pacientes com HVE no ECG, assintomáticos	Ila	B
Ecocardiograma em pacientes com palpitação e dispneia	I	B
Ecocardiograma em pacientes com HVE e sopros cardíacos, assintomáticos	I	B
Investigação de etiologia isquêmica em todos os pacientes com taquicardia supraventricular	III	C
Investigação de etiologia isquêmica em todos os pacientes com taquicardia supraventricular e angina	I	C
Investigação de etiologia isquêmica em todos os pacientes com taquicardia ventricular complexa	I	C
Ressonância magnética em pacientes com arritmia ventricular complexa e demais exames normais, na pesquisa de displasia arritmogênica do VD, fibrose miocárdica e hipertrofia assimétrica apical	I	C
Ressonância magnética em todos os pacientes com TV	III	C
Ressonância magnética em todos os pacientes com TSV	III	C

Atualização

EEF em pacientes de alto risco de MS (síncopa inexplicada e arritmia ventricular complexa ao Holter ou bloqueio trifascolar – para esclarecimento da etiologia da síncopa)

I C

ECG: eletrocardiograma; EEF: estudo eletrofisiológico; FV: fibrilação ventricular; HVE: hipertrofia de ventrículo esquerdo; MS: morte súbita; TSV: taquiarritmia supraventricular; TV: taquicardia ventricular; VD: ventrículo direito; VE: ventrículo esquerdo.

7.2.2. Peculiaridades no Tratamento

Os princípios do tratamento das taquiarritmias no idoso são semelhantes aos dos mais jovens; contudo, mais frequentemente o tratamento é influenciado pela presença de cardiopatia de base como DAC, disfunção ventricular esquerda, HVE e comorbidades como insuficiência renal crônica (IRC) e DPOC.²⁹⁰ As arritmias atriais não sustentadas (ESV e taquicardias atriais) em geral não necessitam tratamento. Na maioria das vezes, estão associadas a doença pulmonar de base e o tratamento desta, associado ao afastamento de estimulantes como cafeína, cigarro, refrigerantes, chá-preto e fármacos beta-agonistas de ação rápida, costuma ser suficiente para a redução do número de eventos e sintomas. Caso contrário, o uso de bloqueadores dos canais de cálcio nos pacientes com DPOC (contraindicados se disfunção houver ventricular esquerda) ou betabloqueadores (em baixas doses e seletivos como bisoprolol ou metoprolol) naqueles sem contraindicação, pode ser indicado. As TPSV usualmente são causadas por mecanismo reentrante e podem ser interrompidas por manobras vagais como manobra de Valsalva, tosse e vômito. A massagem do seio carotídeo, devido ao risco de embolia arterial em pacientes com doença carotídea significativa, deve ser evitada em idosos (exceto se excluída sua presença). Se as tentativas com manobras vagais falharem em reverter a arritmia, deve-se tentar a cardioversão química. O fármaco de escolha inicial deve ser a adenosina, sob monitoramento eletrocardiográfico. Em segunda linha estão os bloqueadores dos canais de cálcio (verapamil, diltiazem), se a função ventricular esquerda for normal, betabloqueadores, na presença de DAC. Digoxina deve ser restrita aos pacientes com função ventricular deprimida. Nos casos irresponsivos aos agentes de primeira e segunda escolha, antiarrítmicos classe III (amiodarona ou sotalol) devem ser usados. Betabloqueadores e bloqueadores dos canais de cálcio são igualmente eficazes em manter o RS e evitar recorrência da arritmia²⁹⁰ (Tabela 12). Se houver hipotensão, sinais de baixo fluxo cerebral, congestão pulmonar ou angina do peito, deve-se realizar cardioversão elétrica com 50 a 75J. A ablação por cateter para o tratamento da TPSV sustentada cujo mecanismo seja a reentrada nodal ou uma via acessória é tão eficaz no idoso quanto nos jovens, com índice de sucesso > 95%.²⁹¹⁻²⁹⁵ Idosos são de maior risco de complicações como perfuração, lesão vascular, insuficiência renal, maior propensão a desenvolver FA e eventos tromboembólicos após o procedimento. Contudo, complicações maiores ocorrem em < 3% dos idosos.^{292,293} Deve ser considerado como tratamento de escolha nos pacientes com episódios frequentes (> 2 eventos/ano, apesar do tratamento medicamentoso) ou naqueles em que

haja contraindicação ao uso dos fármacos anteriormente citados como bradicardia sinusal, hipotensão, broncospasmo, disfunção ventricular esquerda grave ou por opção do paciente de não querer fazer o tratamento medicamentoso.

Recomendações gerais – Tratamento das taquiarritmias no idoso: o tratamento das taquiarritmias em idosos deve ser semelhante ao dos pacientes mais jovens, principalmente naqueles entre 65 e 75 anos de idade. Naqueles > 75 anos de idade, recomenda-se individualização da conduta com avaliação multiprofissional que considere não só a idade, como comorbidades, função cognitiva, capacidade funcional, preferências do paciente e gravidade dos sintomas.^{296,297}

7.3. Fibrilação Atrial

7.3.1. Peculiaridades no Diagnóstico

A FA é a arritmia persistente mais comum no idoso.²⁹⁸ Sua prevalência e sua incidência dobram a cada década acima de 60 anos, chegando a acometer 8% a 10% dos pacientes > 80 anos e 27% daqueles > 90 anos de idade.²⁸⁷⁻³⁰¹ Pode ocorrer isoladamente em consequência das alterações morfológicas e eletrofisiológicas próprias do envelhecimento no miocárdio atrial e nó sinusal – a chamada FA isolada ou *lone atrial fibrillation*. Contudo, a verdadeira FA isolada no idoso é rara.³⁰² Em geral, associa-se a cardiopatia estrutural: DAC, HAS, valvopatia mitral e IC.³⁰³ O hipertireoidismo subclínico triplica o risco de FA.³⁰⁰ Aqueles com hipertireoidismo clínico podem cursar com episódios de FA paroxística. Outras causas de FA no idoso são: a síndrome da apneia-hipopneia obstrutiva do sono (comumente FA paroxística),³⁰³ a doença do nó sinusal e a miocardiopatia dilatada – estas em geral associadas a FA com baixa resposta ventricular. Especial atenção deve ser dada à doença do nó sinusal representada pela síndrome taquicardia-bradicardia, em que se observa FA paroxística recorrente com término espontâneo seguida de longa pausa ou mesmo assistolia, causa frequente de síncopa inexplicada no idoso. Após ajuste para DCV coexistentes, a mortalidade no paciente com FA é 1,5 a 1,9 vez a de pacientes sem FA da mesma idade.²⁹⁹ A maior mortalidade deve-se primariamente ao aumento em 4 a 5 vezes na ocorrência de AVE, risco este que aumenta proporcionalmente com a idade após os 50 anos (< 1,5% nos < 50 anos e aproximadamente 23,5% nos pacientes > 80 anos de idade).^{304,305} O diagnóstico de FA no idoso é realizado inicialmente por meio de exame físico, anamnese e ECG. Até 20% dos diagnósticos de FA no idoso ocorrem de forma casual, em consultório, sem queixas, particularmente naqueles com FA permanente e resposta ventricular < 100 bpm, que ocorre por conta de doença nodal A-V concomitante ou uso de betabloqueador.²⁸⁷ Os sintomas mais frequentes no idoso são: dispnéia, astenia, tontura, fadiga fácil, diminuição da tolerância ao exercício, sudorese, poliúria, síncopa e palpitação. A FA permanente está relacionada a eventos tromboembólicos silenciosos que, associados à diminuição crônica do fluxo cerebral e às alterações cerebrovasculares próprias da idade, são responsáveis por déficits cognitivos e motores inicialmente discretos, mas progressivos, como lentificação, incoordenação motora e demência, que podem passar despercebidos e retardar o diagnóstico.³⁰⁶

Tabela 12 – Fármacos de uso para tratamento das TPSV no idoso²⁹⁰

Cardioversão na emergência					
	Fármaco	Dose inicial	Repetir	Dose total	Precauções
1ª escolha	Adenosina	6 mg IV em <i>bolus</i> rápido de 10 segundos	12 mg cada 15 minutos	30 mg	Pacientes com DAC e asma brônquica ativa
2ª escolha	Verapamil	5 mg IV em 3 a 5 minutos	5 mg após 15 minutos	10 mg	Disfunção de VE e hipotensão
Pacientes com disfunção grave do VE	Amiodarona	300 mg IV em 30 minutos diluídos em soro fisiológico a 0,9% ou Soro glicosado a 5% 100 a 250 mL	-	300 mg em <i>bolus</i> e 900 a 1.200 mg nas 24h subsequentes	Pode ser associada a digital IV para melhor controle da FC
Fármacos para manutenção após reversão a ritmo sinusal					
Bloqueadores canais de cálcio	Diltiazem (iniciar com formulações de meia-vida curta), se tolerado, trocar por formulações de liberação prolongada, após o ajuste posológico)	30 mg 3x/dia	Aumentar a dose em 50% a cada 14 dias, se bem tolerado, até alcançar FC desejada (60 a 70 bpm em repouso)	180 a 240 mg/dia	Cuidado com síndrome taquicardia-bradicardia e disfunção de VE
	Verapamil	120 mg/dia	Idem	240 mg/dia	Idem
	Metoprolol	50 mg/dia			200 mg/dia
	Atenolol	25 mg/dia			200 mg/dia
Betabloqueadores	Propranolol (Nesta ordem de preferência por conta da lipossolubilidade)	40 mg/dia		Dobrar a dose até alcançar FC desejada de 60 a 70 bpm	240 mg/dia
	Carvedilol	3,125 mg 2x/dia		Dobrar a dose cada 2 semanas	25 mg 2x/dia
Digoxina	Preferencial nos pacientes com IC	0,125 mg/dia	Cuidado com pacientes > 75 anos e creatinina > 1,5 mg/dL		0,25 mg/dia (nos pacientes mais idosos, debilitados ou com IRC, a dose deve ser titulada de acordo com a resposta e mantida em doses menores (até 0,125 mg 2 a 3x/semana)
Amiodarona	Atenção para efeitos colaterais, principalmente tiroidianos	600 mg/dia por 10 dias	Reduzir para 400 mg/dia por 10 dias e manter 200 mg/dia	Monitorar função hepática, tiroidiana, intervalo QTc e fundo de olho cada 6 meses	Manter 100 a 200 mg/dia

DAC: doença arterial coronariana; FC: frequência cardíaca; IC: insuficiência cardíaca; IRC: insuficiência renal terminal; IV: via intravenosa; TPSV: taquicardia paroxística supraventricular; VE: ventrículo esquerdo.

Recomendações gerais quanto ao diagnóstico da FA no idoso		
Recomendação	Grau de recomendação	Nível de evidência
Inquérito sobre todas as medicações em uso e análise do risco de indução de arritmias ou prolongamento do QT	I	C
ECG de 12 derivações em todos os pacientes com ritmo irregular para diagnóstico de FA, mesmo na ausência de sintomas	I	C

ECG de 12 derivações em todos os pacientes com diagnóstico de FA, a cada consulta	IIb	C
Holter 24h para avaliação de controle da FC	IIa	B
Holter 24h para acompanhamento após controle do ritmo, em assintomáticos	IIa	C
Holter 24h para pacientes com queixa de palpitação e em ritmo sinusal após controle do ritmo	I	C

Atualização

Holter 24h para pacientes em ritmo sinusal, após AVE, para investigação de FA paroxística	I	C
Ecocardiograma transtorácico em todos os pacientes com FA, sem diagnóstico prévio de ICC	I	C
Ecocardiograma transtorácico em todos os pacientes com FA	Ila	C
Ecocardiograma transesofágico em pacientes com FA > 48h, para reversão a RS	I	C
Ecocardiograma transesofágico em pacientes com FA, após AVE para pesquisa de foco emboligênico	Ilb	C

AVE: acidente vascular encefálico; ECG: eletrocardiograma; FA: fibrilação atrial; FC: frequência cardíaca; ICC: insuficiência cardíaca congestiva; RS: ritmo sinusal.

7.3.2. Peculiaridades no Tratamento

O tratamento da FA em idosos não difere do aplicado a pacientes jovens. A anticoagulação oral (salvo contraindicação) e a eliminação de fatores precipitantes ou reversíveis da indução de FA paroxística ou da perda de controle da frequência ventricular nos pacientes com FA persistente ou permanente, constituem a base do tratamento da FA no idoso.^{307,308} A decisão pelo controle da FC ou do RS deve ser individualizada, porém como uma estratégia inicial de rotina, não há benefício do controle do ritmo sobre o controle de FC em assintomáticos nessa faixa etária.^{309,310}

7.3.2.1. Controle da Frequência Cardíaca

A estratégia leniente de controle da FC (FC basal-alvo < 110 bpm) é tão eficaz para o controle de sintomas como o controle restrito de FC (FC de repouso-alvo < 80 bpm), exceto em situações de disfunção ventricular, com o cuidado de evitarem-se bradicardias significativas (FC < 50 bpm).^{311,312} Os betabloqueadores isoladamente conseguem controle adequado da FC em 42% dos idosos³¹² e devem ser o fármaco de escolha para este fim. A combinação com os bloqueadores dos canais de cálcio não di-hidropiridínicos deve ser usada com precaução e apenas nos pacientes sem disfunção ventricular esquerda. Atenção para piora ou surgimento de constipação com o seu uso, notadamente o verapamil, além de bradicardia e edema de membros inferiores. A digoxina é menos eficaz quando usada isoladamente no controle da FC durante o esforço, sendo uma escolha aceitável para pacientes fisicamente inativos, > 80 anos de idade, naqueles em que outros tratamentos são ineficazes ou contraindicados e com a devida cautela.^{311,313} Na síndrome de taquicardia-bradicardia e naqueles que não toleram o controle farmacológico da FC, o implante de MP ou a ablação do nó atrioventricular seguida de implante de MP pode ser indicado.^{314,315} O controle do ritmo deve ser reservado para circunstâncias específicas, em particular quando os sintomas não podem ser contidos por meio do controle da FC, pois está relacionado a maior número de internações em virtude de efeitos colaterais dos fármacos antiarrítmicos (FAA) e a complicações dos procedimentos invasivos, principalmente na FA persistente de longa duração. A estratégia de controle

do ritmo não dispensa a anticoagulação.³¹⁶ O controle pode ser feito por meio de FAA, cardioversão elétrica ou procedimentos intervencionistas. A cardioversão elétrica restaura o RS e está indicada nos quadros agudos de FA que não respondem a terapia farmacológica e que se apresentam com instabilidade hemodinâmica. A base de escolha dos antiarrítmicos tanto para cardioversão química como para manutenção do ritmo depende da doença cardíaca de base e das comorbidades, levando-se em consideração a ocorrência de maior efeito colateral dos mesmos, devido à diminuição das funções fisiológicas e à interação com múltiplas medicações simultâneas comuns nos idosos. A propafenona, o sotalol e a amiodarona para pacientes com mínima ou nenhuma doença cardíaca estrutural podem ser usadas, lembrando-se do maior risco de efeitos colaterais e proarrítmicos entre idosos com os dois primeiros. Para os pacientes com cardiopatia estrutural (HVE com septo interventricular > 12 mm ou doença coronariana) está indicado sotalol ou amiodarona. Reserve-se a amiodarona para idosos com IC e FEVE reduzida.³¹⁷ A ablação por cateter pode ser útil, com segurança e eficácia aceitáveis para idosos hígidos sintomáticos, sem muitas comorbidades, sem doenças cardíacas subjacentes, com paroxismos de FA, com refratariedade ao tratamento ou que não desejem fazer uso de FAA e sem disfunção renal, realizadas em centros com grande experiência.³¹⁸

7.3.3. Anticoagulação Oral no Idoso com Fibrilação Atrial

A complicação mais temida da FA é o evento tromboembólico, notadamente o AVE, cuja incidência e gravidade aumentam com a idade.³¹⁹ É a causa de até 25% dos AVE em idosos.³²⁰ A terapia de anticoagulação oral reduz em 64% o risco de ocorrência de AVE nos pacientes com FA não valvar, superior à aspirina, que reduz em apenas 22%, não sendo esta mais recomendada para a prevenção de AVE em FA.^{319,320} A dupla antiagregação plaquetária não demonstrou benefício para a prevenção de eventos tromboembólicos em pacientes com FA e não é recomendada.³²¹ O risco de tromboembolismo na FA pode ser calculado por meio de escores baseados em fatores de risco.³²² Para avaliação do risco tromboembólico, o escore Congestive Heart Failure, Hypertension, Age over 75 Years, Diabetes Mellitus, and a Previous Story of Stroke (CHA₂DS₂VASc) tem sido o mais usado e tem como variáveis a idade (≥ 75 anos) e a presença de comorbidades (IC, HAS, diabetes melito e história de tromboembolismo prévio). Cada variável tem pontuação 1 e história prévia de tromboembolismo, 2 pontos. Indica-se anticoagulação naqueles com pontuação ≥ 2, por serem de alto risco de eventos.³²³ Em 2010, surgiu a proposta do CHA₂DS₂VASc considerando o maior risco do sexo feminino em idosos com 65 anos ou mais e a presença de doença arterial periférica (1 ponto para cada uma das variáveis = IC, Hipertensão, idade de 65 a 74 anos, diabetes mellitus e doença arterial periférica; 2 pontos para idade de 75 anos ou mais e evento tromboembólico prévio), resultando em maior pontuação aos mais idosos, mulheres e portadores de doença arterial periférica. Esta diretriz, seguindo as recomendações dos Guidelines^{324,325} mais recentes para o tratamento da FA, recomenda o uso do CHA₂DS₂VASc como escore clínico para definição do início da anticoagulação – homens com escore

maior ou igual a 2 e mulheres com escore maior ou igual a 3. Nos pacientes de baixo risco (homens com escore 0 e mulheres com escore 1), recomendamos a utilização de parâmetros ecocardiográficos como aumento de AE e velocidade de fluxo de auricúleta, presença de contrastação espontânea moderada a acentuada ou trombo em auricúleta/AE como estratificação adicional ao CHA₂DS₂VASc. Se presente qualquer destes achados, está indicada a anticoagulação.^{326,327} Após definição do risco de evento tromboembólico, faz-se necessária a estratificação quanto ao risco de sangramento, antes do início da terapia anticoagulante. O escore de risco para sangramento com anticoagulação mais empregado é o HAS-BLED, cuja pontuação > 3 indica maior risco de hemorragia pelo anticoagulante oral e inclui, além da faixa etária (idade > 65 anos), variáveis como HAS com PAS > 160 mmHg (1 ponto), disfunção renal ou hepática (1 ponto cada), história de AVE (1 ponto), sangramento (1 ponto), labilidade da INR (1 ponto) e uso de drogas ou álcool (1 ponto cada).³²⁸ Os dados sobre a influência da idade isoladamente no risco de sangramento são conflitantes, motivo pelo qual não deve ser usada para contraindicar o início da anticoagulação.³²⁹ Os antagonistas da vitamina K, principalmente a varfarina, são o pilar da anticoagulação oral em pacientes com FA, reduzindo significativamente o AVE e a mortalidade atribuída à FA.³³⁰ A variabilidade da INR com o uso da varfarina depende não somente da dosagem utilizada, mas, também, da interação com outras medicações e com certos tipos de alimentos.³³¹ A labilidade da INR é descrita em 21,3% dos pacientes de estudo observacional, de 40 a 89 anos de idade,^{328,329} segundo o qual o risco de INR ≥ 5 aumenta em 15% a cada incremento de 10 anos. Deste maior risco, surge a necessidade de monitoramento mais regular e a menores intervalos da INR em idosos (especialmente naqueles > 75 anos de idade) (grau de recomendação I, nível de evidência B). Esta diretriz recomenda o uso de baixa dose inicial para idosos < 85 anos (3 a 4 mg) e 2,5 mg para idosos ≥ 85 anos de idade, para aqueles com síndrome de fragilidade, desnutrição ou doença hepática e insuficiência renal moderada a avançada (clearance de creatinina < 30 mL/min). Primeira INR com 3 dias e nova dosagem com 7 dias, se houver ajuste da dose, e 14 dias, se a dose permanecer estável. Semanal durante os primeiros 90 dias em pacientes de maior risco, quais sejam, aqueles > 85 anos de idade, frágeis, com insuficiência renal

ou hepática, histórico de quedas, déficit cognitivo, baixo nível educacional e tratamento inicial. Nos demais, a avaliação da INR pode ser quinzenal nos primeiros 90 dias de tratamento e depois mensal, nos casos de INR estável. Assim, é segura a anticoagulação oral em idosos com varfarina, respeitados os cuidados na indicação e acompanhamento. A varfarina é o anticoagulante oral de menor custo, cujo antagonista (a vitamina K), é amplamente disponível para reversão do efeito anticoagulante do fármaco.

Recentemente, surgiram os anticoagulantes não antagonistas da vitamina K, que têm as vantagens de não necessitarem de monitoramento constante da coagulação sanguínea e apresentarem menos interação medicamentosa. Dentre eles estão os inibidores diretos da trombina (dabigatrana) e os inibidores diretos do fator Xa (rivaroxabana, apixabana e edoxabana). Metanálise dos principais ensaios clínicos randomizados com anticoagulantes não antagonistas da vitamina K³³⁰ mostrou risco de AVE ou embolia sistêmica significativamente menor do que com varfarina (risco relativo [RR] = 0,81, intervalo de confiança de 95% [IC 95%] = 0,73 a 0,91), assim como menor risco de sangramento intracraniano (RR = 0,48, IC 95% = 0,39 a 0,59), mas não de sangramento maior (RR = 0,86, IC 95% = 0,73 a 1,00). Achados foram similares aos descritos em segunda metanálise³³¹ com participantes ≥ 75 anos de idade. Apesar do claro benefício dos anticoagulantes não antagonistas da vitamina K e de estes serem mais seguros quanto ao sangramento intracraniano, as taxas desta complicação são relativamente baixas (< 1%/ano), mesmo com varfarina (0,76% a 0,85% com varfarina e 0,26% a 0,49% com não antagonistas).³³¹ Os novos anticoagulantes orais, portanto, são a opção de anticoagulação mais segura em idosos com maior risco de sangramento, nos pacientes com dificuldade de adesão ao monitoramento da INR, em uso de múltiplas medicações ou por opção individual, devendo, contudo, ter suas doses ajustadas à função renal e idade (< ou > 75 anos)^{330,331} (grau de recomendação I, nível de evidência B). Até recentemente havia preocupações devido à falta de antídoto específico para reversão dos efeitos anticoagulantes dos não antagonistas da vitamina K, entretanto, houve a introdução do idarucizumabe, recentemente licenciado para uso em humanos, para reversão dos efeitos da dabigatrana.³³²

Doses recomendadas para idosos

	Dabigatrana	Rivaroxabana	Apixabana	Endoxabana
Apresentação comercial	150 mg 110 mg	20 mg 15 mg 10 mg	5 mg 2,5 mg	30 mg 60 mg
	150 mg Cl Cr > 50 ml/min	20 mg Cl Cr > 50 ml/min	5 mg Cl Cr > 30 ml/min	60 mg Cl Cr > 50 ml/min
Dose	110 mg Cl Cr entre 30 e 50 ml/min	15 mg Cl Cr entre 30 e 50 ml/min	2,5 mg Cl Cr 15-30 ml/min ou Dois dos critérios abaixo: ≥ 80 anos Peso ≤ 60 kg Creatinina ≥ 1,5 mg	30 mg Cl Cr 15-50 ml/min ou peso ≤ 60 Kg
Posologia	2 x ao dia	1 x dia	2 x dia	1 x dia

Atualização

Particularidades	Comum dispepsia	Maior risco de sangramento GI que warfarina		
	Evitar se Cl Cr < 30 ml/min), AVC recente e doença hepática grave ativa	Evitar se Cl Cr < 15 ml/min) e doença hepática grave ativa	Evitar se Cl Cr < 15 ml/min) ou Creatinina > 2,5 mg e doença hepática grave ativa	Evitar se Cl Cr < 15 ml/min ou doença hepática grave.

AVC: acidente vascular cerebral; ClCr: clearance de creatinina; GI: gastrointestinal. Fonte: *European Heart Journal*.³²⁴

7.3.3.1. Recomendações Gerais

1. Exceto se contraindicação formal à anticoagulação, os idosos com FA devem ser anticoagulados, se CHADS₂VASC₂ ≥ 2 para homens e ≥ 3 para mulheres (grau de recomendação I, nível de evidência A).^{324,325} Se CHADS₂VASC₂ < 2 para homens ou < 3 para mulheres, avaliar tamanho do AE > 5,0 cm (ou área indexada pela superfície corpórea > 30 mm/m²) ao ecocardiograma transtorácico também devem ter iniciada a anticoagulação (grau de recomendação IIa, nível de evidência B). Idosos com idade < 65 anos, com CHADS₂VASC₂ = 0 para homens ou 1 para mulheres só devem ser anticoagulados se AE > 5,0 cm, presença de contraste espontâneo moderado a severo ou trombo ao ecocardiograma transesofágico (grau de recomendação IIa, nível de evidência B).

2. O escore de risco para sangramento com anticoagulação recomendado é o HAS-BLED (grau de recomendação I, nível de evidência B). São considerados de maior risco os idosos > 85 anos, frágeis, com insuficiência renal ou hepática, portadores de déficit cognitivo moderado a grave, baixo nível educacional e durante os primeiros 90 dias de tratamento com anticoagulantes. Recomendam-se anticoagulação com ajuste da dose e acompanhamento mais regular nestes pacientes, porém não deve ser contraindicada (grau de recomendação I, nível de evidência C).

3. Em paralelo, o controle da HAS e do risco de quedas pode adicionalmente reduzir o risco de complicações hemorrágicas, assim como a atenção quando da introdução de novos fármacos em associação como antiplaquetários e antibióticos que possam interferir nos níveis séricos ou potencializar o risco de sangramento.

4. Em usuários de warfarina, recomenda-se a dosagem de INR 5 a 7 dias após o início de antibioticoterapia (grau de recomendação I, nível de evidência C).

5. Quanto a escolha do anticoagulante, as evidências atuais demonstram que os anticoagulantes inibidores diretos orais (DOAC) são preferidos sobre a warfarina, exceto para pacientes com EM moderada a grave e portadores de prótese valvar (grau de recomendação I, nível de evidência A).^{324,325} No entanto, essa diretriz também recomenda o uso da warfarina, em situações de disponibilidade ou preferência, pelo fato de ser um fármaco oral, conhecido, de baixo custo e amplo acesso aos pacientes da rede pública no Brasil, além de possuir um antagonista (a vitamina K) disponível para reversão de seu efeito anticoagulante (grau de recomendação I, nível de evidência A).

6. Os DOAC são opção de anticoagulação segura em idosos com maior risco de sangramento, nos pacientes com dificuldade de adesão à monitorização do INR, em uso de múltiplas medicações ou por opção individual, devendo, contudo, terem suas doses ajustadas à função renal e idade^{330,331} (grau de recomendação I, nível de evidência A). Dentre estes, o rivaroxaban e o edoxaban são os DOAC de escolha por sua praticidade de uso (uma vez ao dia). Nos pacientes com dispepsia, evitar o dabigatran. (grau de recomendação I, nível de evidência B). Nenhum dos DOAC foram testados na insuficiência renal grave.³²⁴ desta forma esta Diretriz não recomenda seu uso em pacientes com clearance de creatinina < 30 ml/min, nestes preferir a warfarina (grau de recomendação I, nível de evidência B).

Referências

- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. (IBGE). Pesquisa Nacional de Saúde (PNS). Rio de Janeiro; 2013.
- Brasil. Ministério da Saúde. Sistema de informação sobre a mortalidade. Brasília; 2013.
- Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J et al. Frailty in older adults evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001;56(3):M146-56.
- Fried LP, Ferrucci L, Darer J, Williamson JD, Anderson G. Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2004;59(3):255-63.
- Morley JE, Vellas B, van Kan A, Anker SD, Bauer JM, Bernabei R et al. Frailty consensus: a call to action. *J Am Med Dir Assoc*. 2013;14(6):392-7.
- Collard RM, Boter H, Schoevers RA, Oude Voshaar RC. Prevalence of frailty in community-dwelling older persons: a systematic review. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60(8):1487-92.
- Afilalo J, Alexander KP, Mack MJ, Maurer MS, Green P, Allen LA et al. Frailty assessment in the cardiovascular care of older adults. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(8):747-62.
- Puts MT, Toubasi S, Andrew MK, Ashe MC, Ploeg J, Atkinson E et al. Interventions to prevent or reduce the level of frailty in community-dwelling older adults: a scoping review of the literature and international policies. *Age Ageing*. 2017;46(3):383-92.
- Rockwood K, Mitnitski A. Frailty in relation to the accumulation of deficits. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2007;62(7):722-7.

10. Demougeot L, van Kan GA, Vellas B, de Souto Barreto P. Frailty detection with the G erontop ole Frailty Screening Tool (GFST). *J Frailty Aging*. 2013;2(3):150-2.
11. Abellan van Kan G, Rolland YM, Morley JE, Vellas B. Frailty: toward a clinical definition. *J Am Med Dir Assoc*. 2008;9(2):71-2.
12. Steverink N, Slaets JJP, Schuurmans H, van Lis M. Measuring frailty: development and testing of the Groningen Frailty Indicator (GFI). *Gerontologist*. 2001;41:236-7.
13. Santiago LM, Luz LL, Mattos IE, Gobbens RJ. Adapta  o transcultural do instrumento Tilburg Frailty Indicator (TFI) para a população brasileira. *Cad Saúde Pública*. 2012;28(9):1795-801.
14. Ra che M, H ebert R, Dubois MF. PRISMA-7: a case-finding tool to identify older adults with moderate to severe disabilities. *Arch Gerontol Geriatr*. 2008;47(1):9-18.
15. Saliba D, Elliott M, Rubenstein LZ, Solomon DH, Young RT, Kamberg CJ et al. The Vulnerable Elders Survey: a tool for identifying vulnerable older people in the community. *J Am Geriatr Soc*. 2001;49(12):1691-9.
16. Fabr cio-Wehbe SC, Cruz IR, Haas VJ, Diniz MA, Dantas RA, Rodrigues RA. Adapta  o cultural e validade da Edmonton Frail Scale - EFS em uma amostra de idosos brasileiros. *Rev Lat Am Enferm*. 2009;17(6):1330-6.
17. Chen MA. Frailty and cardiovascular disease: potential role of gait speed in surgical risk stratification in older adults. *J Geriatr Cardiol*. 2015;12(1):44-56.
18. Alfredsson J, Stebbins A, Brennan JM, Matsouaka R, Af lalo J, Peterson ED et al. Gait speed predicts 30-day mortality after transcatheter aortic valve replacement: results from the Society of Thoracic Surgeons / American College of Cardiology Transcatheter Valve Therapy Registry. *Circulation*. 2016;133(14):1351-9.
19. Ramos LR, Toniolo J, Cendoroglo MS, Garcia JT, Najas MS, Perracini M et al. Two-year follow-up study of elderly residents in S. Paulo, Brazil: methodology and preliminary results. *Rev Saúde Pública*. 1998;32(5):397-407.
20. Smith SM, Soubhi H, Fortin M, Hudon C, O'Dowd T. Managing patients with multimorbidity: systematic review of interventions in primary care and community settings. *BMJ*. 2012 Sep 3;345:e5205.
21. Studenski S, Perera S, Patel K, Rosano C, Faulkner K, Inzitari M et al. Gait speed and survival in older adults. *JAMA*. 2011;305(1):50-8.
22. Freitas EV, Costa EF, Galera CS. Avaliação geri trica ampla. In: In: Freitas EV, Py L. Tratado de geriatria e gerontologia. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2016. p. 152-66.
23. Wajngarten M. Geriatric cardiology: a subspecialty or a need? *Arq Bras Cardiol*. 2006;87(3):e 8-9.
24. Lucchetti G, Novaes PH, Lucchetti AL. Polifarmácia e adequação do uso de medicamentos. In: Freitas EV, Py L. Tratado de geriatria e gerontologia. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2016. p. 1024-30.
25. Bavishi C, Bangalore S, Messerli FH. Outcomes of intensive blood pressure lowering in older hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(5):486-93.
26. Bansilal S, Castellano JM, Garrido E, Wei HC, Freeman A, Spettell C et al. Assessing the impact of medication adherence on long-term cardiovascular outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(8):789-801.
27. American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2015 updated Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2015;63(11):2227-46.
28. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. [Internet]. [Cited in 2016 Sep 10]. Available from: <https://www.guidelinescentral.com/summaries/American-geriatrics-society-2015>.
29. Shehab N, Lovegrove MC, Geller AI, Rose KO, Weidle NJ, Budnitz DS. US Emergency Department Visits for Outpatient Adverse Drug Events, 2013-2014. *JAMA*. 2016;316(20):2115-25.
30. Betz JK, Katz DF, Peterson PN, Borne RT, Al-Khatib SM, Wang Y et al. Outcomes among older patients receiving implantable cardioverter-defibrillators for secondary prevention: from the NCDR ICD Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(3):265-74.
31. Kirkman MS, Briscoe VJ, Clark N, Florez H, Haas LB, Halter JB et al. Diabetes in older adults. *Diabetes Care*. 2012;35(12):2650-64.
32. American Diabetes Association. 11. Older adults. *Diabetes Care*. 2017;40(Suppl 1):S99-104.
33. Turner RC, Holman RR, Cull CA, Stratton IM, Matthews DR, Frighi V et al.; UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS33). *Lancet*. 1998;353(9131):837-53.
34. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359(15):1577-89.
35. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB et al.; Action to control cardiovascular risk in diabetes study group: effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2545-59.
36. Milleer ME, Bonds DE, Gerstein HC, Seaquist ER, Bergenstal RM, Calles-Escandon J et al.; ACCORD Investigators. The effects of baseline characteristics, glycaemia treatment approach, and glycated haemoglobin concentration on the risk of severe hypoglycaemia: post hoc epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ*. 2010 Jan 8;340:b5444.
37. Patel A, Mac Mahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M et al.; ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2560-72.
38. Duckworth W, Abraira C, Moritz TE, Reda D, Emanuele N, Reaven PD et al.; VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009;360(2):129-39. Erratum in: *N Engl J Med*. 2009;361(10):1028.
39. Currie CJ, Peters JR, Tynan A, Evans M, Heine RJ, Bracco OL et al. Survival as a function of HbA(1c) in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2010;375(9713):481-9.
40. Huang ES, Liu JY, Moffer HH, John PM, Karter AJ. Glycemic control, complications, and death in older diabetic patients: the Diabetes and Aging Study. *Diabetes Care*. 2011;34(6):1329-36.
41. Sociedade Brasileira de Diabetes. Atualização Brasileira sobre Diabetes. Síndrome metabólica. Rio de Janeiro: Diagraphic; 2005.
42. Little D'A. A review of smoking in the elderly. *Geriatrics & Aging*. 2002;5(9):11-4.
43. Siegel D, Kuller L, Lazarus NB, Black D, Feigal D, Hughes G et al. Predictors of cardiovascular events and mortality in the Systolic Hypertension in the Elderly Program Pilot Project. *Am J Epidemiol*. 1987;126(3):385-99.
44. Kawachi I, Colditz GA, Speltzer FE, Manson JE, Stampfer MJ, Willett WC et al. A prospective study of passive smoking and coronary artery disease. *Circulation*. 1997;95(10):2374-9.
45. Jajich CL, Ostfeld AM, Freeman DH Jr. Smoking and CHD: mortality in the elderly. *JAMA*. 1984;252(20):2831-4.
46. World Health Organization (WHO). Tobacco knowledge summaries: tobacco and dementia. Geneva; 2014.
47. Dwyer J. Exposure to environmental tobacco smoke and coronary risk. *Circulation*. 1997;96(5):1367-9.

Atualização

48. Hall SM, Humfleet GL, Gorecki JA, Muñoz RF, Reus VI, Prochaska JJ. Older versus younger treatment-seeking smokers: differences in smoking behavior, drug and alcohol use, and psychosocial and physical functioning. *Nicotine Tob Res.* 2008;10(3):463-70.
49. 2008 PHS Guideline Update Panel, Liaisons, and Staff. Treating tobacco use and dependence: 2008 Update U.S. Public Health Service Clinical Practice Guideline executive summary. *Respir Care.* 2008;53(9):1217-22.
50. Bratzler DW, Oehlert WH, Austelle A. Smoking in the elderly – it’s never too late to quit. *J Okla State Med Assoc.* 2002;95(3):185-91.
51. Buckland A, Connolly MJ. Age-related differences in smoking cessation advice and support given to patients hospitalized with smoking-related illness. *Age Ageing.* 2005;34(6):639-42.
52. Andrews JO, Heath J, Graham-Garcia J. Management of tobacco dependence in older adults: using evidence-based strategies *J Gerontol Nurs.* 2004;30(12):13-24.
53. Tait RJ, Hulse GK, Waterreus A, Flicker L, Lautenschlager NT, Jamrozik K et al. Effectiveness of a smoking cessation intervention in older adults. *Addiction.* 2007;102(1):148-55.
54. Burton LC, Paglia MJ, German PS, Shapiro S, Damiano AM. The effect among older persons of a general preventive visit on three health behaviors: smoking, excessive alcohol drinking, and sedentary lifestyle. The Medicare Preventive Services Research Team. *Prev Med.* 1995;24(5):492-7.
55. Morgan GD, Noll EL, Orleans CT, Rimer BK, Amfoh K, Bonney G. Reaching midlife and older smokers: tailored interventions for routine medical care. *Prev Med.* 1996;25(3):346-54.
56. World Health Organization (WHO). The challenge of obesity in the WHO European region and the strategies for response. Denmark: World Health Organization; 2007. p. 1-59.
57. Eiben G, Dey DK, Rothenberg E, Steen B, Björkelund C, Bengtsson C et al. Obesity in 70-year-old Swedes: secular changes over 30 years. *Int J Obes (Lond).* 2005;29(7):810-7.
58. McTigue K, Larson JC, Valoski A, Burke G, Kotchen J, Lewis CE et al. Mortality and cardiac and vascular outcomes in extremely obese women. *JAMA.* 2006;296(1):79-86.
59. Freedman DM, Ron E, Ballard-Barbash R, Doody MM, Linet MS. Body mass index and all-cause mortality in a nationwide US cohort. *Int J Obes (Lond).* 2006;30(5):822-9.
60. Pischon T, Boeing H, Hoffmann K, Bergmann M, Schulze MB, Overvad K et al. General and abdominal adiposity and risk of death in Europe. *N Engl J Med.* 2008;359(20):2105-20. Erratum in: *N Engl J Med.* 2010;362(25):2433.
61. Janssen I, Katzmarzyk PT, Ross R. Body mass index is inversely related to mortality in older people after adjustment for waist circumference. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53(12):2112-8.
62. Grabowski DC, Ellis JE. High body mass index does not predict mortality in older people: analysis of the Longitudinal Study of Aging. *J Am Geriatr Soc.* 2001;49(7):968-79.
63. Guallar-Castillon P, Balboa-Castillo T, Lopez-Garcia E, León-Muñoz LM, Gutiérrez-Fisac JL, Banegas JR et al. BMI, waist circumference, and mortality according to health status in the older adult population of Spain. *Obesity (Silver Spring).* 2009;17(12):2232-38.
64. Zamboni M, Mazzali G, Zoico E, Harris TB, Meigs JB, Di Francesco V et al. Health consequences of obesity in the elderly: a review of four unresolved questions. *Int J Obes (Lond).* 2005;29(9):1011-29.
65. Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2013;309(1):71-82.
66. McGee DL; Diverse Populations Collaboration. Body mass index and mortality: a meta-analysis based on person-level data from twenty-six observational studies. *Ann Epidemiol.* 2005;15(2):87-97.
67. Janssen I, Mark AE. Elevated body mass index and mortality risk in the elderly. *Obes Rev.* 2007;8(1):41-59.
68. World Health Organization (WHO). Consultation on obesity. Geneva; 1999. (WHO technical report series; 894).
69. Martínez-González MA, García-Arellano A, Toledo E, Bes-Rastrollo M, Bulló M, Corella D et al. Obesity indexes and total mortality among elderly subjects at high cardiovascular risk: The PREDIMED Study. *PLoS One.* 2014;9(7):e103246.
70. de Hollander EL, Bemelmans WJ, Boshuizen HC, Friedrich N, Wallaschofski H, Guallar-Castillón P et al; WC elderly collaborators. The association between waist circumference and risk of mortality considering body mass index in 65- to 74-year-olds: a meta-analysis of 29 cohorts involving more than 58 000 elderly persons. *Int J Epidemiol.* 2012;41(3):805-17.
71. Dhana K, Koolhaas CM, van Rossum EF, Ikram MA, Hofman A, Kavousi M et al. Metabolically healthy obesity and the risk of cardiovascular disease in the elderly population. *PLoS One.* 2016;11(4):e0154273.
72. Thompson PD, Arena R, Riebe D, Pescatello LS; American College of Sports Medicine. ACSM new preparticipation health screening recommendations from ACSM’s Guidelines for Exercise Testing and Prescription. Ninth edition. *Curr Sports Med Rep.* 2013;12(4):215-7.
73. Whaley MH, Brubaker PH, Otto RM, Armstrong LE. ACSM’S guidelines for exercise testing & prescription. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
74. Canada Public Health Agency of Canada. Physical activity tips for older adults (65 years and older). [Internet]. [Cited in 2017 Dec 10]. Available from: <https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspx/migration/>
75. US Department of Health and Physical Activity Guidelines Advisory Committee. Report 2008. [Internet]. [Cited in 2017 Dec 10]. Available from: <https://health.gov/paguidelines/report/pdf/committeeReport.pdf>.
76. Gravina, CF, Crespan SM, Araújo N. Envelhecimento e risco cardiovascular. In: Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo (SOCESP). *Tratando de Cardiologia da Socesp.* São Paulo: Manole; 2009.
77. Janssen I, Jolliffe CJ. Influence of physical activity on mortality in elderly with coronary artery disease. *Med Sci Sports Exerc.* 2006;38(3):418-7.
78. World Health Organization (WHO). Physical activity and older adults. [Cited in 2017 Feb 16]. Available from: <http://www.who.int/dietphysicalactivity/factsheet-olderadults/en>.
79. Meneghello RS, Araújo CG, Stein R, Mastrocolla LE, Albuquerque PF, Serra SM et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia. [III Guidelines of Sociedade Brasileira de Cardiologia on the exercise test]. *Arq Bras Cardiol.* 2010;95(5 Suppl 1):1-26.
80. Freitas EV, Py L. *Tratado de geriatria e gerontologia.* 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2016. p. 667-74.
81. Price GM, Uauy R, Breeze E, Bulpitt CJ, Fletcher AE. Weight, shape and mortality risk in older persons: elevated waist-hip ratio, not high body mass index, is associated with a greater risk of death. *Am J Clin Nutr.* 2006;84(2):449-60.
82. Costa RC, Carrera MA. *Ergometria, ergoespirometria, cintilografia e ecocardiografia de esforço.* São Paulo: Atheneu; 2007. p. 59-64.
83. Moreira MC, Montenegro ST, Paola AA. *Livro texto da Sociedade Brasileira de Cardiologia.* 2. ed. Barueri (SP): Manole; 2015. p.128.65.
84. American College of Sports Medicine. ACSM’s Guidelines for exercise testing & prescription. 7. ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
85. Katzel LI, Blumenthal J, Sorkin JD, Goldberg AP. Dyslipoproteinemia. In: Halter JB, Ouslander JG, Tinetti ME et al. (editors). *Hazzard’s geriatric medicine and gerontology.* 6. ed. New York: McGraw-Hill; 2009. p. 1325-42.
86. Long SB, Blaha MJ, Blumenthal RS, Michos ED. Clinical utility of rosuvastatin and other statins for cardiovascular risk reduction among the elderly. *Clin Interv Aging.* 2011;6:27-35.

87. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM et al. PROSPER study group. PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (Prosper): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002;360(9346):1623-30.
88. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O et al.; European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) 2008-2010 and 2010-2012 Committees. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2011;32(14):1769-818.
89. Nasser FJ, Almeida MM, Silva LS, Almeida RC, Barbirato GB, Mendlowicz MV et al. Psychiatric disorders and cardiovascular system: heart-brain interaction. *Int J Cardiovasc Sci*. 2016;29(1):65-75.
90. Paják A, Jankowski P, Kotseva K, Heidrich J, de Smedt D, De Bacquer D et al.; EUROASPIRE Study Group. Depression, anxiety, and risk factor control in patients after hospitalization for coronary heart disease: the EUROASPIRE III Study. *Eur J Prev Cardiol*. 2013;20(2):331-40.
91. Whooley MA. To screen or not to screen? Depression in patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(10):891-3.
92. Gale CR, Batty GD, Osborn DP, Tynelius P, Rasmussen F. Mental disorders across the adult life course and future coronary heart disease: evidence for general susceptibility. *Circulation*. 2014;129(2):186-93. Erratum in: *Circulation*. 2015;131(20):e501.
93. Gustad LT, Laugsand LE, Jaszky I, Dalen H, Bjerkeset O. Symptoms of anxiety and depression and risk of acute myocardial infarction: the HUNT 2 study. *Eur Heart J*. 2014;35(21):1394-403.
94. Lichtman JH, Froelicher ES, Blumenthal JA, Carney RM, Doering LV, Frasure-Smith N et al.; American Heart Association Statistics Committee of the Council on Epidemiology and Prevention and the Council on Cardiovascular and Stroke Nursing. Depression as a risk factor for poor prognosis among patients with acute coronary syndrome: systematic review and recommendations: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2014;129(12):1350-69.
95. Messerli-Bürgy N, Molloy GJ, Poole L, Wikman A, Kaski JC, Steptoe A. Psychological coping and recurrent major adverse cardiac events following acute coronary syndrome. *Br J Psychiatry*. 2015;207(3):256-61.
96. Yekehtaz H, Farokhnia M, Akhondzadeh S. Cardiovascular considerations in antidepressant therapy: an evidence-based review. *J Tehran Heart Cent*. 2013;8(4):169-76.
97. Noordam R, Aarts N, Leening MJ, Tiemeier H, Franco OH, Hofman A et al. Use of antidepressants and the risk of myocardial infarction in middle-aged and older adults: a matched case-control study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2016;72(2):211-8.
98. Pizzi C, Rutjes AW, Costa GM, Fontana F, Mezzetti A, Manzoli L. Meta-analysis of selective serotonin reuptake inhibitors in patients with depression and coronary heart disease. *Am J Cardiol*. 2011;107(7):972-9.
99. Hare DL, Toukhsati SR, Johansson P, Jaarsma T. Depression and cardiovascular disease: a clinical review. *Eur Heart J*. 2014;35(21):1365-72.
100. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr et al.; National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003;289(19):2560-72. Erratum in: *JAMA* 2003;290(2):197.
101. Kim SY, Guevara JP, Kim KM, Choi HK, Heitjan DF, Albert DA. Hyperuricemia and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62(2):170-80.
102. Gravina CF, Franken R, Wenger N, Freitas EV, Batlouni M, Rich M et al.; Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Guidelines of Brazilian Society of Cardiology in geriatric cardiology. *Arq Bras Cardiol*. 2010;95(3 Suppl 2):e16-76.
103. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM et al. PROSPER study group. PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (Prosper): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002;360(9346):1623-30.
104. Monteiro Júnior FC, Mandarino N, Salgado JV, Lages JS, Salgado Filho N. Vitamin D deficiency: a new cardiovascular risk factor? *Rev Bras Cardiol*. 2014;27(5):356-65.
105. Martins D, Wolf M, Pan D, Zadshir A, Tareen N, Thadhani R et al. Prevalence of cardiovascular risk factors and the serum levels of 25-hydroxyvitamin D in the United States: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med*. 2007;167(11):1159-65.
106. Anderson TJ, Grégoire J, Hegele RA, Couture P, Mancini GB, McPherson R et al. 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. *Can J Cardiol*. 2013;29(2):151-67.
107. Wang L, Song Y, Manson JE, Pilz S, März W, Michaëlsson K et al. Circulating 25-hydroxy-vitamin D and risk of cardiovascular disease. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012;5(6):819-29.
108. Bautista-Niño PK, Portilla-Fernandez E, Vaughan DE, Danser AH, Roks AJ. DNA damage: a main determinant of vascular aging. *Int J Mol Sci*. 2016;17(5). pii: E748.
109. Kuller LH, Arnold AM, Psaty BM, Robbins JA, O'Leary DH, Tracy RP et al. 10-year follow-up of subclinical cardiovascular disease and risk of coronary heart disease in the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med*. 2006;166(1):71-8.
110. Mozaffarian D, Furberg CD, Psaty BM, Siscovick D. Physical activity and incidence of atrial fibrillation in older adults: the cardiovascular health study. *Circulation*. 2008;118(8):800-7.
111. Wang TJ, Gona P, Larson MG, Tofler GH, Levy D, Newton-Cheh C et al. Multiple biomarkers for the prediction of first major cardiovascular events and death. *N Engl J Med*. 2006;355(25):2631-9.
112. Rich MW, Chyun DA, Skolnick AH, Alexander KP, Forman DE, Kitzman DW et al. Knowledge gaps in cardiovascular care of older adults: a scientific statement from the American Heart Association, American College of Cardiology, and American Geriatrics Society: executive summary. *J Am Geriatr Soc*. 2016;64(11):2185-92.
113. 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):2873-926.
114. Boodhwani M, Andelfinger G, Leipsic J, Lindsay T, McMurtry MS, Therrien J et al.; Canadian Cardiovascular Society. Canadian Cardiovascular Society position statement on the management of thoracic aortic disease. *Can J Cardiol*. 2014;30(6):577-89.
115. Rooke TW, Hirsch AT, Misra S, Sidawy AN, Beckman JA, Findeiss L et al.; American College of Cardiology Foundation Task Force; American Heart Association Task Force. Management of patients with peripheral artery disease (Compilation of 2005 and 2011 ACCF/AHA Guideline Recommendations). A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(14):1555-70.
116. Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, Bersin RM, Carr VF, Casey DE Jr et al.; 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; Society for Vascular Medicine. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM Guidelines for the diagnosis

Atualização

- 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. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(14):e27-129. Erratum in: *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(11):1039-40.
117. Brott TC, Hobson RW 2nd, Howard G, Roubin GS, Clark WM, Brooks W et al.; CREST Investigators. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. *N Engl J Med.* 2010;363(1):11-23. Erratum in: *N Engl J Med.* 2010;363(2):198. *N Engl J Med.* 2010;363(5):498.
 118. Brott TC, Howard G, Roubin GS, Meschia JF, Mackey A, Brooks W et al.; CREST Investigators. Long-term results of stenting versus endarterectomy for carotid-artery stenosis. *N Engl J Med.* 2016;374(11):1021-31.
 119. Rosenfield K, Matsumura JS, Chaturvedi S, Riles T, Ansel GM, Metzger DC et al.; ACT I Investigators. Randomized trial of stent versus surgery for asymptomatic carotid stenosis. *N Engl J Med.* 2016;374(11):1011-20.
 120. Spence JD, Naylor AR. Endarterectomy, stenting, or neither for asymptomatic carotid-artery stenosis. *N Engl J Med.* 2016;374(11):1087-8.
 121. Naylor AR. Why is the management of asymptomatic carotid disease so controversial? *Surgeon.* 2015;13(1):34-43.
 122. Brott TC, Halperin JL, Abbara S, Bacharach JM, Barr JD, Bush RL et al. 2011 ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS Guideline on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Stroke Association, American Association of Neuroscience Nurses, American Association of Neurological Surgeons, American College of Radiology, American Society of Neuroradiology, Congress of Neurological Surgeons, Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of NeuroInterventional Surgery, Society for Vascular Medicine, and Society for Vascular Surgery. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(8):e16-94. doi: 10.1016/j.jacc.2010.11.006. Erratum in: *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(6):566. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(23):2379.
 123. Tendera M, Aboyans V, Bartelink ML, Baumgartner I, Clément D, Collet JP et al.; ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2011;32(22):2851-906.
 124. Rich MW, Chyun DA, Skolnick AH, Alexander KP, Forman DE, Kitzman DW et al.; American Heart Association Older Populations Committee of the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and Stroke Council; American College of Cardiology; and American Geriatrics Society. Knowledge Gaps in Cardiovascular Care of the Older Adult Population: A Scientific Statement From the American Heart Association, American College of Cardiology, and American Geriatrics Society. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(20):2419-40.
 125. Finlayson EV, Birkmayer JD. Operative mortality with elective surgery in older adults. *Eff Clin Pract.* 2001;4(4):172-7. Erratum in: *Eff Clin Pract.* 2001;4(5):235.
 126. Herrera AP, Snipes AS, King DW, Torres-Vigil I, Goldberg DS, Weinberg AD. Disparate inclusion of older adults in clinical trials: priorities and opportunities for policy and practice change. *Am J Public Health.* 2010;100 Suppl 1:S105-12.
 127. Baquero GA, Rich MW. Perioperative care in older adults. *J Geriatr Cardiol.* 2015;12(5):465-9.
 128. Conselho Federal de Medicina (CFM). Determinações para consentimento informado. [Internet]. [Citado em 2017 dez 10]. Disponível em: <https://portal.cfm.org.br/index.php?>
 129. Wijeyesundera DN, Duncan D, Nkonde-Price C, Virani SS, Washam JB, Fleischmann KE et al. Perioperative beta blockade in noncardiac surgery: a systematic review for the 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(22):2406-25.
 130. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B et al.; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. ACCF/AHA/SCA guideline for percutaneous coronary intervention: report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(24):e44-122.
 131. Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIm). Guia de vacinação [internet]. [Citado em 2018 jan 10]. Disponível em <http://sbim.org.br/images/files/guia-geriatria-sbim-sbagg-3a-ed-2016-2017-160525-web.pdf>
 132. World Health Organization (WHO). Planning and implementing palliative care services: a guide for programme managers. Geneva; 2016.
 133. Carvalho RT, Parsons HA. Manual de cuidados paliativos da Academia Nacional de Cuidados Paliativos (ANCP). 2. ed. Porto Alegre: Meridional; 2012.
 134. Fine, P. MacLow C. Hospice referral and care: practical guidance for clinicians. [Internet]. [Cited in 2017 Dec 10]. Available from: <http://cme.medscape.com/viewarticle/487401>.
 135. Wei JY, Gersh BJ. Heart disease in the elderly. *Curr Probl Cardiol.* 1987;12(1):1-65.
 136. Molander U, Dey DK, Sundh V, Steen B. ECG abnormalities in the elderly: prevalence, time and generation trends and association with mortality. *Aging Clin Exp Res.* 2003;15(6):488-93.
 137. Diamond GA, Forrester JS. Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary-artery disease. *N Engl J Med.* 1979;300(24):1350-8.
 138. Katsikis A, Theodorakos A, Kouzoumi A, Papaioannou S, Drosatos A, Koutelou M. Prognostic value of the Duke treadmill score in octogenarians undergoing myocardial perfusion imaging. *Atherosclerosis.* 2014;236(2):373-80.
 139. Rai M, Baker WL, Parker MW, Heller GV. Meta-analysis of optimal risk stratification in patients > 65 years of age. *Am J Cardiol.* 2012;110(8):1092-9.
 140. Oliveira JL, Góes TJ, Santana TA, Silva IS, Travassos TF, Teles LD et al. Exercise stress echocardiography in the identification of coronary artery disease in the elderly with chronotropic incompetence. *Arq Bras Cardiol.* 2007;89(2):100-6, 111-8.
 141. Tota-Maharaj R, Blaha MJ, McEvoy JW, Blumenthal RS, Muse ED, Budoff MJ, et al. Coronary artery calcium for the prediction of mortality in young adults < 45 years old and elderly adults > 75 years old. *Eur Heart J.* 2012;33(23):2955-62.
 142. Chan W, Liew C, Chin S, Sim KH. Feasibility and accuracy of coronary imaging in elderly patients using the 64-row multidetector computed tomography: a correlation study with conventional coronary angiography. *J Geriatr Cardiol.* 2006;3(1):9-14.
 143. de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation.* 1999;99(6):779-85.
 144. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D et al.; DASH-Sodium Collaborative Research Group. Effects on blood pressure of

- reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med*. 2001;344(1):3-10.
145. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, Covas MI, Corella D, Arós F et al.; PREDIMED Study Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med*. 2013;368(14):1279-90. Erratum in: *N Engl J Med*. 2014;370(9):886.
 146. Akin I, Tölg R, Hochadel M, Bergmann MW, Khattab AA, Schneider S et al. DES.DE (German Drug-Eluting Stent) Study Group. No evidence of "obesity paradox" after treatment with drug-eluting stents in a routine clinical practice: results from the prospective multicenter German DES.DE (German Drug-Eluting Stent) Registry. *JACC Cardiovasc Interv*. 2012;5(2):162-9.
 147. Gnanasekaran G, Biedenbender R, Davidson HE, Gravenstein S. Vaccinations for the older adult. *Clin Geriatr Med*. 2016;32(3):609-25.
 148. Hermanson B, Omenn GS, Kronmal RA, Gersh BJ. Beneficial six-year outcome of smoking cessation in older men and women with coronary artery disease. Results from the CASS registry. *N Engl J Med*. 1988;319(21):1365-9.
 149. Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV et al.; SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2103-16.
 150. Dai X, Busby-Whitehead J, Forman DE, Alexander KP. Stable ischemic heart disease in the older adults. *J Geriatr Cardiol*. 2016;13(2):109-14.
 151. Pfisterer M, Buser P, Osswald S, Allemann U, Amann W, Angehrn W et al.; Trial of Invasive versus Medical therapy in Elderly patients (TIME) Investigators. Outcome of elderly patients with chronic symptomatic coronary artery disease with an invasive versus optimized medical treatment strategy: one-year results of the randomized TIME trial. *JAMA*. 2003;289(9):1117-23.
 152. Metha RH, Rathore SS, Radford MJ, Wang Y, Krumholz HM. Acute myocardial infarction in the elderly: differences by age. *J Am Col Cardiol*. 2001;38(3):736-41.
 153. Alexander KP, Newby LK, Cannon CP, Armstrong PW, Gibler WB, Rich MW et al.; American Heart Association Council on Clinical Cardiology; Society of Geriatric Cardiology. Acute coronary care in the elderly: part I: Non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology: in collaboration with the Society of Geriatric Cardiology. *Circulation*. 2007;115(19):2549-69.
 154. Alexander KP, Newby LK, Cannon CP, Armstrong PW, Gibler WB, Rich MW et al.; American Heart Association Council on Clinical Cardiology; Society of Geriatric Cardiology. part II: ST-segment-elevation myocardial infarction: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology: in collaboration with the Society of Geriatric Cardiology. *Circulation*. 2007;115(19):2570-89.
 155. Saunderson CE, Brogan RA, Simms AD, Sutton G, Batin PD, Gale CP. Acute coronary syndrome management in older adults: guidelines, temporal changes and challenges. *Age Ageing*. 2014;43(4):450-5.
 156. Piegas LS, Timerman A, Feitosa GS, Nicolau JC, Mattos LAP, Andrade MD et al.; Sociedade Brasileira de Cardiologia. V Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre tratamento do infarto agudo do miocárdio com supradesnível do segmento ST. *Arq Bras Cardiol*. 2015;105(2):1-105.
 157. Nicolau JC, Timerman A, Marin-Neto JA, Piegas LS, Barbosa CJ, Franci A; Sociedade Brasileira de Cardiologia. [Guidelines of Sociedade Brasileira de Cardiologia for unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction (II edition, 2007) 2013-2014 update]. *Arq Bras Cardiol*. 2014;102(3 Suppl 1):1-61.
 158. Zhang SJ, Wang Q, Cui YJ, Wu W, Zhao QH, Xu Y, et al. High-sensitivity cardiac troponin T in geriatric inpatients *Arch Gerontol Geriatr*. 2016 Jul-Aug;65:111-5.
 159. Dai X, Busby-Whitehead J, Alexander KP. Acute coronary syndrome in older adults *J Geriatr Cardiol*. 2016;13(2):101-8.
 160. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA*. 2000;284(7):835-42.
 161. Backus BE, Six AJ, Kelder JH, Gibler WB, Moll FL, Doevendans PA. Risk scores for patients with chest pain: evaluation in the emergency department. *Curr Cardiol Rev*. 2011;7(1):2-8.
 162. Angeli F, Cavallini C, Verdecchia P, Morici N, Del Pinto M, Petronio AS et al. A risk score for predicting 1-year mortality in patients ≥ 75 years of age presenting with non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Am J Cardiol*. 2015;116(2):208-13.
 163. Roe MT, Chen AY, Thomas L, Wang TY, Alexander KP, Hammill BG et al. Predicting long-term mortality in older patients after non-ST-segment elevation myocardial infarction: the CRUZADE long-term mortality model and risk score. *Am Heart J*. 2011;162(5):875-83.
 164. Ekerstad N, Swahn E, Janzon M, Alfredsson J, Löfmark R, Lindenberger M et al. Frailty is independently associated with short-term outcomes for elderly patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Circulation*. 2011;124(22):397-2404.
 165. Ariza-Sole A, Formiga F, Lorente V, Sánchez-Salado JC, Sánchez-Elvira G, Roura G et al. Efficacy of bleeding risk scores in elderly patients with acute coronary syndromes. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2014;67(6):463-70.
 166. Decourcelle V, Marecaux S, Pinçon C, Barrailler S, Le Jemtel TH, Ennezat PV. Impact of functional decline on outcome in elderly patients with acute coronary syndromes. *Am J Crit Care*. 2013;22(1):e1-11.
 167. Moretti C, Quadri G, D'Ascenzo F, Bertaina M, Giusto F, Marra S et al. THE STORM (acute coronary syndrome in patients end of life and risk assesment) study. *Emerg Med J*. 2016;33(1):10-6.
 168. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE Jr, Chung MK, de Lemos JA et al.; American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;127(4):e362-425.
 169. Roffi 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(3):267-315.
 170. Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blomstrom-Lundqvist C, Borger MA et al.; Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2012;33(20):2569-619.
 171. Gale CP, Cattle BA, Woolston A, Baxter PD, West TH, Simms AD et al. Resolving inequalities in care? Reduced mortality in the elderly after acute coronary syndromes. The Myocardial Ischaemia National Audit Project 2003-2010. *Eur Heart J*. 2012;33(5):630-9.
 172. Deedwania P, Stone PH, Bairey Merz CN, Cosin-Aguilar J, Koynan N, Luo D et al. Effects of intensive versus moderate lipid-lowering therapy on myocardial ischemia in older patients with coronary heart disease: results of the Study Assessing Goals in the Elderly (SAGE). *Circulation*. 2007;115(6):700-7.
 173. Carro A, Kaski JC. Myocardial infarction in the elderly. *Aging Dis*. 2011;2(2):116-37.
 174. Tegn N, Abdelnoor M, Aaberge L, Endresen K, Smith P, Aakhus S et al.; After Eighty study investigators. Invasive versus conservative strategy in

Atualização

- patients aged 80 years or older with non ST elevation myocardial infarction or unstable angina pectoris (after Eighty Study); an open-label randomised trial. *Lancet*. 2016;387(10023):1057-65.
175. Bader F, Atallah B, Brennan LF, Rimawi RH, Khalil ME. Heart failure in the elderly: ten peculiar management considerations. *Heart Fail Rev*. 2017;22(2):219-28.
 176. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AS et al.; ESC Scientific Document Group. 2016. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-200.
 177. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH et al.; American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;128(16):e240-327.
 178. Rickenbacher P, Kaufmann BA, Maeder MT, Bernheim A, Goetschalckx K, Pfister O et al.; TIMI-CHF Investigators. Heart failure with mid-range ejection fraction: a distinct clinical entity? Insights from the Trial of Intensified versus standard Medical therapy in Elderly patients with Congestive Heart Failure (TIMI-CHF). *Eur J Heart Fail*. 2017;19(12):1586-96.
 179. Bocchi EA, Marcondes-Braga FG, Bacal F, Ferraz AS, Albuquerque D, Rodrigues Dde A et al. [Updating of the Brazilian guideline for chronic heart failure – 2012]. *Arq Bras Cardiol*. 2012;98(1 Suppl 1):1-33.
 180. Vetrano DL, Lattanzio F, Martone AM, Landi F, Brandi V, Topinkova E et al. Treating heart failure in older and oldest old patients. *Curr Pharm Des*. 2015;21(13):1659-64.
 181. Upadhyay B, Taffet GE, Cheng CP, Kitzman DW. J Heart failure with preserved ejection fraction in the elderly: scope of the problem. *J Mol Cell Cardiol*. 2015 Jun;83:73-87.
 182. Krueger K, Botermann L, Schorr SG, Griese-Mammen N, Lauf U, Schulz M. Age-related medication adherence in patients with chronic heart failure: a systematic literature review. *Int J Cardiol*. 2015 Apr 1;184:728-35.
 183. Chen YM, Li Y. Safety and efficacy of exercise training in elderly heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract*. 2013;67(11):1192-8.
 184. Chin KL, Skiba M, Tonkin A, Reid CM, Liew D, Krum H et al. The treatment gap in patients with chronic systolic heart failure: a systematic review of evidence-based prescribing in practice. *Heart Fail Rev*. 2016;21(6):675-97.
 185. Anguita Sánchez M, Jiménez-Navarro M, Crespo M, Alonso-Pulpón L, de Teresa E, Castro-Beiras A et al.; OBELICA study researchers. Effect of a training program for primary care physicians on the optimization of beta-blocker treatment in elderly patients with heart failure. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63(6):677-85.
 186. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J et al.; SENIORS Investigators. 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(3):215-25.
 187. Rossi JS, Flaherty JD, Fonarow GC, Nunez E, Gattis Stough W, Abraham WT et al. Influence of coronary artery disease and coronary revascularization status on outcomes in patients with acute heart failure syndromes: a report from OPTIMIZE-HF (Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure) *Eur J Heart Fail*. 2008;10(12):1215-23.
 188. Komajda M, Hanon O, Hochadel M, Lopez-Sendon JL, Follath F, Ponikowski P et al. Contemporary management of octogenarians hospitalized for heart failure in Europe: Euro Heart Failure Survey II. *Eur Heart J*. 2009;30(4):478-86.
 189. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR et al.; PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371(11):993-1004.
 190. Edelmann F, Musial-Bright L, Gelbrich G; CIBIS-ELD Investigators and Project Multicenter Trials in the Competence Network Heart Failure. Tolerability and Feasibility of Beta-Blocker Titration in HFpEF Versus HFrEF: Insights From the CIBIS-ELD Trial. *JACC Heart Fail*. 2016;4(2):140-9.
 191. Taddei CF, Ramos LR, Moraes JC, Wajngarten M, Libberman A, Santos SC et al. Multicenter study of elderly patients in outpatient clinics of cardiology and geriatric Brazilian institutions. *Arq Bras Cardiol*. 1997;69(5):327-33.
 192. Strait JB, Lakatta EG. Aging-associated cardiovascular changes and their relationship to heart failure. *Heart Fail Clin*. 2012;8(1):143-64.
 193. Malachias MV, Póvoa RM, Nogueira AR, Souza D, Costa LS, Magalhães ME; Sociedade Brasileira de Cardiologia. 7ª Diretriz Brasileira de hipertensão arterial. *Arq Bras Cardiol*. 2016;107(3 supl 3):1-83.
 194. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D et al.; HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med*. 2008;358(18):1887-98.
 195. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013;34(28):2159-219.
 196. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(19):e127-248.
 197. Desai MY, Gerstenblith G. Contemporary cardiology: cardiovascular disease in the elderly. New Jersey: Humana Press; 2010. p. 247-50.
 198. Harris R. Clinical geriatric cardiology. 2nd ed. Philadelphia: JB Lippincott Company; 1970.
 199. Cheitlin MD. Valve disease in octogenarian. In: Wenger NK. (editor). Cardiovascular disease in the octogenarian and beyond. London: Martin Dunitz; 1999. p. 255-66.
 200. Sharma S, Maron DJ, Figueiredo VM, Pressman GS, Talavera F, Selpazuk L et al. Mitral annular calcification. [Internet]. [Cited in 2017 Jan 30]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/1967024-overview>.
 201. Meneghelo ZM. Doença valvar no idoso. In: Borges JL. ed. Manual de Cardiogeriatría. São Paulo: Lemos Editorial; 2012. p. 138-41.
 202. Tarasoutchi F, Montera MW, Grinberg M, Piñeiro DJ, Sánchez CR, Bacelar AC et al. [Brazilian Guidelines for Valve Disease – SBC 2011 /1 Guideline Inter-American Valve Disease – 2011 SIAC]. *Arq Bras Cardiol*. 2011;97(5 Suppl 1):1-67.
 203. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Guyton RA 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. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(22):2489.
 204. Wann LS, Curtis AB, January CT, Ellenbogen KA, Lowe JE, Estes NA 3rd et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (updating the 2006 guideline). A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(2):223-42.
 205. Martins RP, Galand V, Colette E, Behar N, Pavin D, Leclercq C et al. Defining nonvalvular atrial fibrillation: a quest for clarification. *Am Heart J*. 2016 Aug;178:161-7.

206. Barbosa PJ, Müller RE, Latado AL, Achutti AC, Ramos AI, Weksler C et al. Diretrizes Brasileiras para Diagnóstico, Tratamento e Prevenção da Febre Reumática da Sociedade Brasileira de Cardiologia, da Sociedade Brasileira de Pediatria e da Sociedade Brasileira de Reumatologia. *Arq Bras Cardiol.* 2009;93(3 supl.4):1-18.
207. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta JP, Del Zotti F et al.; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J.* 2015;36(44):3075-128.
208. Monmeneu Menadas JV, Marín Ortuño F, Reyes Gomis F, Jordán Torrent A, García Martínez M, Bodí Peris V et al. Betablockade and exercise capacity in patients with mitral stenosis in sinus rhythm. *J Heart Valve Dis.* 2002;11(2):199-203.
209. Teresa E. Tratamiento diurético de la insuficiencia cardíaca. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2007;7:34F-44F.
210. Bouleti C, lung B, Laouénan C, Himbert D, Brochet E, Messika-Zeitoun D et al. Late results of percutaneous mitral commissurotomy up to 20 years development and validation of a risk score predicting late functional results from a series of 912 patients. *Circulation.* 2012;125(17):2119-27.
211. Wilkins GT, Weyman AE, Abascal VM, Block PC, Palacios IF. Percutaneous balloon dilatation of the mitral valve: an analysis of echocardiographic variables related to outcome and the mechanism of dilatation. *Br Heart J.* 1988;60(4):299-308.
212. Chmielak Z, Klopotoski M, Demokow M, Konka M, Hoffman P, Kukula K et al. Percutaneous mitral balloon valvuloplasty beyond 65 years of age. *Cardiol J.* 2013;20(1):44-51.
213. Sud K, Agarwal S, Parashar A, Raza MQ, Patel K, Min D et al. Degenerative mitral stenosis unmet need for percutaneous interventions. *Circulation.* 2016;133(16):1594-604.
214. Guerrero M, Dvir D, Himbert D, Urena M, Eleid M et al. Transcatheter mitral valve replacement in native mitral valve disease with severe mitral annular calcification: results from the First Multicenter Global Registry. *JACC Cardiovasc Interv.* 2016;9(13):136-71.
215. Singh JP, Evans JC, Levy D, Larson MC, Freed LA, Fuller DL et al. Prevalence and clinical determinants of mitral, tricuspid and aortic regurgitation (The Framingham Heart Study). *Am J Cardiol.* 1999;83(6):897-902. Erratum in: *Am J Cardiol.* 1999;84(9):1143.
216. Bell MH, Mintz GS. Mitral valve disease in the elderly. *Cardiovasc Clin.* 1986;16(2):313-24.
217. Huep JC, Gonçalves RS, Ferreira RM. A importância do eletrocardiograma, da radiografia de tórax e dos testes de capacidade funcional na avaliação das valvopatias mitrales. *Rev Soc Cardiol Estado São Paulo.* 2008;18(4):319-27.
218. Rossi EG. Insuficiência mitral. In: Grinberg M, Sampaio RO. *Doença Valvar.* São Paulo: Manole; 2006.
219. Moffa PJ, Sanches PCR, Uchida A. Eletrocardiologia: utilidade do eletrocardiograma em repouso. In: Grinberg M, Sampaio RO. *Doença Valvar.* São Paulo: Manole; 2006.
220. Lucarelli C. Radiologia convencional. In: Grinberg M, Sampaio RO. *Doença Valvar.* São Paulo: Manole; 2006.
221. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Barón-Esquivias G, Baumgartner H et al.; Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J.* 2012;33(19):2451-96.
222. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Guyton RA et al.; ACC/AHA Task Force Members. 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. *Circulation.* 2014;129(23):e521-643. Erratum in: *Circulation.* 2014;130(13):e120. *Circulation.* 2014;129(23):e651.
223. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, de Leon AC Jr, Faxon DP, Freed MD et al.; American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease); Society of Cardiovascular Anesthesiologists. ACC/AHA 2006 guidelines 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 (writing Committee to Revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease) developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(3):e1-148. Erratum in: *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(9):1014.
224. Borer JS, Bonow RO. Contemporary approach to aortic and mitral regurgitation. *Circulation.* 2003;108(20):2432-8.
225. Sampaio RO, Grinberg M, Leite JJ, Tarasoutchi F, Chalela WA, Izaki M et al. Effect of enalapril on left ventricular diameters and exercise capacity in asymptomatic or mildly symptomatic patients with regurgitation secondary to mitral valve prolapse or rheumatic heart disease. *Am J Cardiol.* 2005;96(1):117-21.
226. Reuter S, Garrigue S, Barold SS, Jais P, Hocini M, Haissaguerre M et al. Comparison of characteristics in responders versus nonresponders with biventricular pacing for drug-resistant congestive heart failure. *Am J Cardiol.* 2002;89(3):346-50.
227. Lazam S, Vanoverschelde JL, Tribouilloy C, Grigioni F, Suri RM, Avierinos JF et al.; MIDA (Mitral Regurgitation International Database) Investigators. Twenty-year outcome after mitral repair versus replacement for severe degenerative mitral regurgitation: analysis of a large, prospective, multicenter, international registry. *Circulation.* 2017;135(5):410-22.
228. Prendergast BD, De Bonis M. Valve repair: a durable surgical option in degenerative mitral regurgitation. *Circulation.* 2017;135(5):423-5.
229. Muller DW, Farivar RS, Jansz P, Bae R, Walters D, Clarke A et al.; Tendyne Global Feasibility Trial Investigators. Transcatheter mitral valve replacement for patients with symptomatic mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(4):381-91.
230. Edwards FH, Cohen DJ, O'Brien SM, Peterson ED, Mack MJ, Shahian DM et al.; Steering Committee of the Society of Thoracic Surgeons/American College of Cardiology Transcatheter Valve Therapy Registry. Development and validation of a risk prediction model for in-hospital mortality after transcatheter aortic valve replacement. *JAMA Cardiol.* 2016;1(1):46-52.
231. Rolfson DB, Majumdar SR, Tsuyuki RT, Tahir A, Rockwood K. Validity and reliability of the Edmonton Frail Scale. *Age Ageing.* 2006;35(5):526-9.
232. Enriquez-Sarano M, Tajik AJ. Clinical practice: aortic regurgitation. *N Engl J Med.* 2004;351(15):1539-46.
233. Gaasch WH, Sundaram M, Meyer TE. Managing asymptomatic patients with chronic aortic regurgitation. *Chest.* 1997;111(6):1702-9.
234. Bonow RO, Lakatos E, Maron BJ, Epstein SE. Serial long-term assessment of the natural history of asymptomatic patients with chronic aortic regurgitation and normal left ventricular systolic function. *Circulation.* 1991;84(4):1625-35.
235. Lancellotti P, Rosenhek R, Pibarot P, lung B, Otto CM, Tornos P et al. ESC Working Group on Valvular Heart Disease position paper--heart valve clinics: organization, structure, and experiences. *Eur Heart J.* 2013;34(21):1597-606.
236. Evangelista A, Tornos P, Sambola A, Permanyer-Miralda G, Soler-Soler J. Long-term vasodilator therapy in patients with severe aortic regurgitation. *N Engl J Med.* 2005;353(13):1342-9.
237. de Meester C, Pasquet A, Gerber BL, Vancraeynest D, Noirhomme P, El Khoury G et al. Valve repair improves the outcome of surgery for chronic

Atualização

- severe aortic regurgitation: a propensity score analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;148(5):1913-20.
238. Testa L, Latib A, Rossi ML, De Marco F, De Carlo M, Fiorina C et al. CoreValve implantation for severe aortic regurgitation: a multicentre registry. *EuroIntervention.* 2014;10(6):739-45.
 239. Hogevik H, Olaison L, Anderson R, Lindberg J, Alestig K. Epidemiologic aspects of infective endocarditis in an urban population. A 5-years prospective study. *Medicine (Baltimore).* 1995;74(6):324-39.
 240. Terpenning MS, Buggy BP, Kauffman CA. Infective endocarditis: clinical features in young and elderly patients. *Am J Med.* 1987;83(4):626-34.
 241. Selton-suty C, Hoen B, Grentzinger A, Houplon P, Maignan M, Juillière Y et al. Clinical and bacteriological characteristics of endocarditis in the elderly. *Heart.* 1997;77(3):260-3.
 242. Stewart JA, Silimperi D, Harris P, Wise NK, Fraker TD Jr, Kisslo JA. Echocardiographic documentation of vegetative lesions in infective endocarditis: clinical implications. *Circulation.* 1980;61(2):374-80.
 243. Pedersen WR, Walker M, Olson JD, Gobel F, Lange HW, Daniel JA et al. Value of transesophageal echocardiography as an adjunct to transthoracic echocardiography in evaluation of native and prosthetic valve endocarditis. *Chest.* 1991;100(2):351-6.
 244. Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler VG Jr, Ryan T et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis.* 2000;30(4):633-8.
 245. Ślipczuk L, Codolosa JN, Davila CD, Romero-Corral A, Yun J, Pressman GS et al. Infective endocarditis epidemiology over five decades: a systematic review. *PLoS One.* 2013;8(12):e82665. Erratum in: *PLoS One.* 2014;9(10):e111564.
 246. Durante-Mangoni E, Bradley S, Selton-Suty C, Tripodi MF, Barsic B, Bouza E et al.; International Collaboration on Endocarditis Prospective Cohort Study Group. Current features of infective endocarditis in elderly patients: results of the International Collaboration on Endocarditis Prospective Cohort Study. *Arch Intern Med.* 2008;168(19):2095-103.
 247. High KP, Bradley S, Loeb M, Palmer R, Quagliarello V, Yoshikawa T. A new paradigm for clinical investigation of infectious syndromes in older adults: assessment of functional status as a risk factor and outcome measure. *Clin Infect Dis.* 2005;40(1):114-22.
 248. Remadi JP, Nadji G, Goissen T, Zomvuama NA, Sorel C, Tribouilloy C. Infective endocarditis in elderly patients: clinical characteristics and outcome. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009;35(1):123-9.
 249. Baddour LM, Epstein AE, Erickson CC, Knight BP, Levison ME, Lockhart PB et al.; American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee; Council on Cardiovascular Disease in Young; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Clinical Cardiology; Interdisciplinary Council on Quality of Care; American Heart Association. Update on cardiovascular implantable electronic device infections and their management: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2010;121(3):458-77.
 250. Gould FK, Denning DW, Elliott TS, Foweraker J, Perry JD, Prendergast BD et al.; Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. Guidelines for the diagnosis and antibiotic treatment of endocarditis in adults: a report of the Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67(2):269-89. Erratum in: *J Antimicrob Chemother.* 2012;67(5):1304.
 251. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG Jr, Tleyjeh IM, Rybak MJ et al.; American Heart Association Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and Stroke Council. Infective endocarditis in adults: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation.* 2015;132(15):1435-86. Erratum in: *Circulation.* 2015;132(17):e215. *Circulation.* 2016;134(8):e113.
 252. Forestier E, Fraisse T, Roubaud-Baudron C, Selton-Suty C, Pagani L. Managing infective endocarditis in the elderly: new issues for an old disease. *Clin Interv Aging.* 2016 Sep 2;11:1199-206.
 253. Afilalo J, Mottillo S, Eisenberg MJ, Alexander KP, Noiseux N, Perrault LP et al. Addition of frailty and disability to cardiac surgery risk scores identifies elderly patients at high risk of mortality or major morbidity. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2012;5(2):222-8.
 254. Moya A, Sutton R, Ammirati F, Blanc JJ, Brignole M, Dahm JB et al. Task Force for the Diagnosis and Management of Syncope; European Society of Cardiology (ESC); European Heart Rhythm Association (EHRA); Heart Failure Association (HFA); Heart Rhythm Society (HRS). Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009). *Eur Heart J.* 2009;30(21):2631-71.
 255. Ungar A, Galizia G, Morrione A, Mussi C, Noro G, Ghirelli L et al. Two-year morbidity and mortality in elderly patients with syncope. *Age Ageing.* 2011;40(6):696-702.
 256. Kenny RA, Bhangu J, King-Kallimanis BL. Epidemiology of syncope/collapse in younger and older Western patient populations. *Prog Cardiovasc Dis.* 2013;55(4):357-63.
 257. Soteriades ES, Evans JC, Larson MG, Chen MH, Chen L, Benjamin EJ et al. Incidence and prognosis of syncope. *N Engl J Med.* 2002;347(12):878-85.
 258. Galizia G, Abete P, Mussi C, Noro G, Morrione A, Langellotto A et al. Role of early symptoms in assessment of syncope in elderly people: results from the Italian group for the study of syncope in the elderly. *J Am Geriatr Soc.* 2009;57(1):18-23.
 259. Del Rosso A, Ungar A, Maggi R, Giada F, Petix NR, De Santo T et al. Clinical predictors of cardiac syncope at initial evaluation in patients referred urgently to a general hospital: the EGSYS score. *Heart.* 2008;94(12):1620-6.
 260. Huff JS, Decker WW, Quinn JV, Perron AD, Napoli AM, Peeters S et al. Clinical policy: critical issues in the evaluation and management of adult patients presenting to the emergency department with syncope. *Ann Emerg Med.* 2007;49(4):431-44.
 261. Ungar A, Mussi C, Ceccofiglio A, Bellelli G, Nicosia F, Bo M et al. Etiology of syncope and unexplained falls in elderly adults with dementia: syncope and dementia (SYD) study. *J Am Geriatr Soc.* 2016;64(8):1567-73.
 262. Woon VC, Lim KH. Acute myocardial infarction in the elderly - the differences compared with the young. *Singapore Med J.* 2003;44(8):414-8.
 263. Bayer AJ, Chadha JS, Farag RR, Pathy MS. Changing presentation of myocardial infarction with increasing old age. *J Am Geriatr Soc.* 1986;34(4):263-6.
 264. Timmons S, Kingston M, Hussain M, Kelly H, Liston R. Pulmonary embolism: differences in presentation between older and younger patients. *Age Ageing.* 2004;32(6):601-5.
 265. Nallamothu BK, Mehta RH, Saint S, Llovet A, Bossone E, Cooper JV et al. Syncope in acute aortic dissection: diagnostic, prognostic, and clinical implications. *Am J Med.* 2002;113(6):468-71.
 266. Martin TP, Hanusa BH, Kapoor WN. Risk stratification of patients with syncope. *Ann Emerg Med.* 1997;29(4):459-66.
 267. Costantino G, Perego F, Dipaola F, Borella M, Galli A, Cantoni G et al.; STEPS Investigators. Short- and long-term prognosis of syncope, risk factors, and role of hospital admission results from the STEPS (Short-Term Prognosis of Syncope) study. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(3):276-83.
 268. Di Marco JP, Philbrick JT. Use of ambulatory electrocardiographic (Holter) monitoring. *Ann Intern Med.* 1990;113(1):53-68.
 269. Bigger JT, Rolnitzky LM, Leahey EB, LaPook JD. Duration of recording; activity protocol. In: Wenger NK, Nock MB and Ringquist I. Chicago: Year Book Medical. Publishers Inc; 1981. p. 87-102.

270. Zeldis SM, Levine BJ, Michelson EL, Morganroth J. Cardiovascular complaints: Correlation with cardiac arrhythmias on 24-hour electrocardiographic monitoring. *Chest*. 1980;78:456-61.
271. Clark PI, Glasser SP, Spoto E Jr. Arrhythmias detected by ambulatory monitoring: lack of correlation with symptoms of dizziness and syncope. *Chest*. 1980;77(6):722-5.
272. Zimetbaum PJ, Josephson ME. Evaluation of patients with palpitations. *N Engl J Med*. 1998;388(19):1369-73.
273. Kus T, Nadeau R, Costi P, Molin F, Primeau R. Comparison of the diagnostic yield of Holter versus transtelephonic monitoring. *Can J Cardiol*. 1995;11(10):891-4.
274. Kinlay S, Leitch JW, Neil A, Chapman BL, Hardy DB, Fletcher PJ. Cardiac event recorders yield more diagnoses and are more cost-effective than 48-hour Holter monitoring in patients with palpitations. A controlled clinical trial. *Ann Intern Med*. 1996;124(1 Pt 1):16-20.
275. Cherin P, Colvez A, Deville de Periere G, Sereni D. Risk of syncope in the elderly and consumption of drugs: a case-control study. *J Clin Epidemiol*. 1997;50(3):313-20.
276. Volkert D, Kreuel K, Stehle P. Fluid intake of community-living, independent elderly in Germany--a nationwide, representative study. *J Nutr Health Aging*. 2005;9(5):305-9.
277. Chen LY, Shen WK. Neurocardiogenic syncope: latest pharmacological therapies. *Expert Opin Pharmacother*. 2006;7(9):1151-62.
278. Hood R. Syncope in the elderly. *Clin Geriatr Med*. 2007;23(2):351-61.
279. Sutton R, Brignole M, Menozzi C, Raviele A, Alboni P, Giani P et al. Dual-chamber pacing in treatment of neurally-mediated tilt-positive cardioinhibitory syncope. Pacemaker versus no therapy: a multicentre randomized study. The Vasovagal Syncope International Study (VASIS) Investigators. *Circulation*. 2000;102(3):294-9.
280. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, Estes NA 3rd, Freedman RA, Gettes LS et al.; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices); American Association for Thoracic Surgery; Society of Thoracic Surgeons. ACC/AHA/HRS 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices). *Circulation*. 2008;117(21):e350-408. Erratum in: *Circulation*. 2009;120(5):e34-5
281. Scanavacca MI, de Brito FS, Maia I, Hachul D, Gizzi J, Lorga A et al. [Guidelines for the evaluation and treatment of patients with cardiac arrhythmias]. *Arq Bras Cardiol*. 2002;79 Suppl 5:1-50.
282. Lamas GA, Knight JD, Sweeney MO, Mianulli M, Jorapur V, Khalighi K et al. Impact of rate-modulated pacing on quality of life and exercise capacity: evidence from the Advanced Elements of Pacing Randomized Controlled Trial (ADEPT). *Heart Rhythm*. 2007;4(9):1125-32.
283. Gammage M, Schofield S, Rankin I, Bennett M, Coles P, Pentecost B. Benefit of single setting rate responsive ventricular pacing compared with fixed rate demand pacing in elderly patients. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1991;14(2 Pt 1):174-80.
284. Berry C, Rankin AC, Brady AJ. Bradycardia and tachycardia occurring in older people: an introduction. *Br J Cardiol*. 2004;11(1):61-4.
285. Arrhythmias and conduction disturbances. In: *The Merck Manual of Geriatrics*. [Internet]. [Cited in 2018 Jan 10]. Available from: http://www.merck.com/mrkshared/mm_geriatrics/sec11/ch91.jsp.
286. Fleg JL, Kennedy HL. Cardiac arrhythmias in a healthy elderly population: detection by 24-hour ambulatory electrocardiography. *Chest*. 1982;81(3):302-7.
287. Andrén B, Lind L, Hedenstierna G, Lithell H. Impaired systolic and diastolic function and ventricular arrhythmia are common in normotensive healthy elderly men with left ventricular hypertrophy. *Coron Artery Dis*. 1999;10(2):111-7.
288. Savioli Neto FS, Batlouni M, Guedes Mdo C, Armaganijan D, Faludi AA. [Cardiac arrhythmia in healthy elderly subjects: detection by dynamic electrocardiography]. *Arq Bras Cardiol*. 1988;51(5):373-5.
289. Chandra VS, Purday JP, Macmillan NC, Taylor DJ. Rhythm disorders in healthy elderly people. *Geriatr Cardiovasc Med*. 1988;1:263-6.
290. Tresch DD. Evaluation and management of cardiac arrhythmias in the elderly. *Med Clin North Am*. 2001;85(2):527-50.
291. Ojeda LAL. Arritmias cardiacas en los ancianos. *Arch Cardiol (Mexico)*. 2002;72(supl):S106-S110.
292. Dreifus LS, Pollak SJ. Ablation therapy of supraventricular tachycardia in elderly persons. *Am J Geriatr Cardiol*. 2005;14(1):20-5.
293. Haghjoo M, Arya A, Heidari A, Fazelifar AF, Sadr-Ameli MA. Electrophysiologic characteristics and results of radiofrequency catheter ablation in elderly patients with atrioventricular nodal reentrant tachycardia. *J Electrocardiol*. 2007;40(2):208-13.
294. Zado ES, Callans DJ, Gottlieb CD, Kutalek SP, Wilbur SL, Samuels FL et al. Efficacy and safety of catheter ablation in octogenarians. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35(2):458-62.
295. Kihel J, Da Costa A, Kihel A, Roméyer-Bouchard C, Thévenin J, Gonther R et al. Long-term efficacy and safety of radiofrequency ablation in elderly patients with atrioventricular nodal re-entrant tachycardia. *Europace*. 2006;8(6):416-20.
296. Page RL, Joglar JA, Caldwell MA, Calkins H, Conti JB, Deal BJ et al. 2015 ACC/AHA/HRS Guideline for the Management of Adult Patients With Supraventricular Tachycardia: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(13):e27-115.
297. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J et al.; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J*. 2015;36(41):2793-867.
298. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study. *N Engl J Med*. 1982;306(17):1018-22.
299. Cheitlin MD, Zipes DP. Cardiovascular Disease in the Elderly. In: Braunwald heart disease. a textbook of cardiovascular medicine. 6th ed. New York: Elsevier; 2001. p. 2019-37.
300. Vlietstra RE. Optimal investigation of the elderly and very elderly patient with atrial fibrillation: what must be done? *Am J Geriatr Cardiol*. 2002;11(6):376-9.
301. Dayer M, Hardman SM. Special problems with antiarrhythmic drugs in the elderly: safety, tolerability, and efficacy. *Am J Geriatr Cardiol*. 2002;11(6):370-5.
302. Berry C, Rae A, Taylor J, Brady AJ. Atrial fibrillation in the elderly. *Br J Cardiol*. 2003;10:373-8.
303. Cintra FD, Leite RP, Storti LJ, Bittencourt LA, Poyares D, Castro LD et al. Sleep apnea and nocturnal cardiac arrhythmia: a populational study. *Arq Bras Cardiol*. 2014;103(5):368-74.
304. Podrid PJ. Atrial fibrillation in the elderly. *Cardiol Clin*. 1999;17(1):173-88.

Atualização

305. Ruigómez A, Johansson S, Wallander MA, Edvardsson N, García Rodríguez LA. Risk of cardiovascular and cerebrovascular events after atrial fibrillation diagnosis. *Int J Cardiol.* 2009;136(2):186-92.
306. Aronow WS. Management of the older person with atrial fibrillation. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2002;57(6):M352-63.
307. Desai Y, El-Chami MF, Leon AR, Merchant MF. Management of atrial fibrillation in elderly adults. *J Am Geriatr Soc.* 2017;65(1):185-93.
308. Patel PA, Ali N, Hogarth A, Tayebjee MH. Management strategies for atrial fibrillation. *J R Soc Med.* 2017;110(1):13-22.
309. Van Gelder IC, Rienstra M, Crijns HJ, Olshansky B. Rate control in atrial fibrillation. *Lancet.* 2016;388(10046):818-28.
310. Piccini JP, Fauchier L. Rhythm control in atrial fibrillation. *Lancet.* 2016;388(10046):829-40.
311. Mulder BA, Van Veldhuisen DJ, Crijns HJ, Tijssen JG, Hillege HL, Hillege HL, et al; RACE II Investigators. Lenient vs. strict rate control in patients with atrial fibrillation and heart failure: a post-hoc analysis of the RACE II Study. *Eur J Heart Fail.* 2013;15(11):1311-8.
312. Van Gelder IC, Groeneweld HF, Crijns HJ, Tuininga YS, Tijssen JG, Alings AM, et al; RACE II Investigators. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2010;362(15):1363-73.
313. Magalhães LP, Figueiredo MJ, Cintra FD, Saad EB, Kuniyishi RR, Teixeira RA, et al. II Diretrizes brasileiras de fibrilação atrial. *Arq Bras Cardiol.* 2016;106(4 Supl. 2):1-22.
314. Marshall HJ, Harris ZI, Griffith MJ, Gammage MD. Atrioventricular nodal ablation and implantation of mode switching dual chamber pacemakers: effective treatment for drug refractory paroxysmal atrial fibrillation. *Heart.* 1998;79(6):543-7.
315. Ganesan AN, Brooks AG, Roberts-Thomson KC, Lau DH, Kalman JM, Sanders P. Role of AV nodal ablation in cardiac resynchronization in patients with coexistent atrial fibrillation and heart failure: a systematic review. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(8):719-26.
316. Olshansky B, Rosenfeld LE, Warner AL, Solomon AJ, O'Neill G, Sharma A et al.; AFFIRM Investigators. The atrial fibrillation follow-up investigation of rhythm management (AFFIRM) study: approaches to control rate in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(7):1201-8.
317. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr et al.; ACC/AHA Task Force Members. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: Executive Summary: a Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation.* 2014;130(23):2071-104.
318. Calkins H, Kuck KH, Cappato R, Brugada J, Camm AJ, Chen SA et al. 2012 HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design: a report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation. Developed in partnership with the European Heart Rhythm Association (EHRA), a registered branch of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Cardiac Arrhythmia Society (ECAS); and in collaboration with the American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and the Society of Thoracic Surgeons (STS). Endorsed by the governing bodies of the American College of Cardiology Foundation, the American Heart Association, the European Cardiac Arrhythmia Society, the European Heart Rhythm Association, the Society of Thoracic Surgeons, the Asia Pacific Heart Rhythm Society, and the Heart Rhythm Society. *Heart Rhythm.* 2012;9(4):632-96.
319. Lip GY, Skjøth F, Nielsen PB, Larsen TB. Non-valvular atrial fibrillation patients with none or one additional risk factor of the CHA2DS2-VASc score. A comprehensive net clinical benefit analysis for warfarin, aspirin, or no therapy. *Thromb Haemost.* 2015;114(4):826-34.
320. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2007;146(12):857-67.
321. Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, Chrolavicius S et al.; ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2006;367(9526):1903-12.
322. Piccini JP, Hammill BG, Sinner MF, Jensen PN, Hernandez AF, Heckbert SR et al. Incidence and prevalence of atrial fibrillation and associated mortality among Medicare beneficiaries: 1993-2007. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2012;5(1):85-93.
323. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boehler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA.* 2001;285(22):2864-70.
324. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L et al. ESC Scientific Document Group. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *European Heart Journal.* 2018;39(16):1330-1393.
325. January CT, Wann LS, Calkins H, Field ME, Chen LY, Furie KL et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. *Heart Rhythm.* 2019.
326. Lee JM, Shim J, Uhm JS, Kim YJ, Lee HJ, Pak HN et al. Impact of increased orifice size and decreased flow velocity of left atrial appendage on stroke in nonvalvular atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2014;113(6):963-9.
327. Gupta DK, Shah AM, Giugliano RP, Ruff CT, Antman EM, Grip LT et al.; Effective aNticoagulation with factor xA next GEneration in AF-Thrombolysis In Myocardial Infarction 48 Echocardiographic Study Investigators. Left atrial structure and function in atrial fibrillation: ENGAGE AF-TIMI 48. *Eur Heart J.* 2014;35(22):1457-65.
328. Lip GY. Stroke and bleeding risk assessment in atrial fibrillation: when, how, and why? *Eur Heart J.* 2013;34(14):1041-9.
329. Ansell J, Hirsh J, Dalen D, Bussey H, Anderson D, Poller L et al. Managing oral anticoagulant therapy. *Chest.* 2001;119(1 Suppl):225-385.
330. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2014;383(9921):955-62.
331. Sharma M, Cornelius VR, Patel JP, Davies JG, Molokhia M. Efficacy and harms of direct oral anticoagulants in the elderly for stroke prevention in atrial fibrillation and secondary prevention of venous thromboembolism: systematic review and meta-analysis. *Circulation.* 2015;132(3):194-204.
332. Pollack CV Jr, Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA et al. Idarucizumab for dabigatran reversal. *N Engl J Med.* 2015;373(6):511-20.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons

Edição de Outubro de 2012, vol. 99(4), supl. 1, pág. 1-10

Nas “Diretrizes Brasileiras para Direção Veicular em Portadores de Dispositivos Cardíacos Eletrônicos Implantáveis e Arritmias Cardíacas”, pág. 2, segundo parágrafo, considerar correto para a frase “suspensão da direção por seis meses” 3 meses em substituição a 6 meses.

DOI: 10.5935/abc.20190091



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons

Calendário

31º Congresso de Cardiologia do Estado da Bahia

01 a 04 de maio de 2019

A definir

36º Congresso da SOCERJ

08 a 10 de maio de 2019

Centro de Eventos SulAmérica

IX Congresso Piauiense de Cardiologia

09 a 11 de maio de 2019

Blue Tree Towers Rio Poty

Congresso SOCERGS 2019

23 a 25 de maio de 2019

Hotel Serrano em Gramado

Congresso SOLACI & SBHCI 2019

01 a 03 de agosto de 2019

São Paulo

XVI Congresso Catarinense de Cardiologia

02 a 03 de agosto de 2019

Centro de Eventos da Associação Catarinense de Medicina

XVIII Congresso Brasileiro de Insuficiência Cardíaca

08 a 10 de agosto de 2019

Centro de Eventos do Ceará

Internacional Cardiology Meeting & 46º Congresso Paranaense de Cardiologia

08 a 10 de agosto de 2019

Expo Unimed Curitiba

25º Congresso Cearense de Cardiologia

22 e 23 de agosto de 2019

Faculdade Unichristus

XXXIX Congresso Norte Nordeste de Cardiologia

28 a 30 de agosto de 2019

HANGAR - Centro de Conveções da Amazônia

XXVIII Congresso Paraense de Cardiologia

28 a 30 de agosto de 2019

HANGAR - Centro de Conveções da Amazônia

Congresso Alagoano de Cardiologia 2019

17 a 19 de outubro de 2019

Hotel Ritz Lagoa da Anta

XI Congresso Amazonense de Cardiologia

31 de outubro e 01 de novembro de 2019

A definir

Vol. 112, Nº 6, Junho 2019

Coronariopatia Aguda

Significado Clínico do Volume Plaquetário e Outros Parâmetros Plaquetários no Infarto Agudo do Miocárdio e Doença Arterial Coronariana Estável

Fan-Li Hua

Dislipidemia

Relação entre Dislipidemia, Fatores Culturais e Aptidão Cardiorrespiratória em Escolares

Cézane Priscila Reuter, Caroline Brand, Priscila Tatiana da Silva, Éboni Marília Reuter, Jane Dagmar Pollo Renner, Sílvia Isabel Rech Franke, Elza Daniel de Mello, Leandro Tibiriçá Burgos, Letícia de Borba Schneiders, Miria Suzana Burgos

Insuficiência Cardíaca

Desequilíbrio Simpático-Vagal está Associado com Sarcopenia em Pacientes do Sexo Masculino com Insuficiência Cardíaca

Guilherme Wesley Peixoto da Fonseca, Marcelo Rodrigues dos Santos, Francis Ribeiro de Souza, Marcel Jose A. da Costa, Stephan von Haehling, Liliam Takayama, Rosa Maria R. Pereira, Carlos Eduardo Negrão, Stefan D. Anker, Maria Janieire de Nazaré Nunes Alves

Arritmia Clínica

Disfunção Tireoidiana Subclínica não foi Associada com Arritmias Cardíacas em Análise Transversal do Estudo ELSA-Brasil

Kamilla Maria Araújo Brandão Rajão, Antônio Luiz Pinho Ribeiro, Valéria Maria Azeredo Passos, Isabela Judith Martins Benseñor, Pedro Guatimosim Vidigal, Cleber Pinto Camacho, Maria de Fátima Houeisen Sander Diniz