Cardiologia

Teoria e Prática

Volume 02

Organizadores:
Dr. Guilherme Barroso L. De Freitas
MSc. Guilherme Augusto G. Martins
MSc. Renan Monteiro do Nascimento

EDITORA
PASTEUR

CARDIOLOGIA TEORIA E PRÁTICA Volume 02

Organizadores:

Dr. Guilherme Barroso Langoni de Freitas

MSc. Renan Monteiro do Nascimento

MSc. Guilherme Augusto G. Martins

Editora Pasteur

Editor Chefe:

Dr Guilherme Barroso Langoni de Freitas

Corpo Editorial:

Dr. Alaércio Aparecido de Oliveira
Dra. Aldenora Maria Ximenes Rodrigues
Bruna Milla Kaminski
Dr. Daniel Brustolin Ludwig
Dr. Durinézio José de Almeida
Dr. Everton Dias D'Andréa
Dr. Fábio Solon Tajra
Francisco Tiago dos Santos Silva Júnior
Dra. Gabriela Dantas Carvalho
Dr. Geison Eduardo Cambri
MSc. Guilherme Augusto G. Martins
Dr Guilherme Barroso Langoni de Freitas
Dra. Hanan Khaled Sleiman
MSc. Juliane Cristina de Almeida Paganini
Dr. Lucas Villas Boas Hoelz
MSc. Lyslian Joelma Alves Moreira
Dra. Márcia Astrês Fernandes
Dr. Otávio Luiz Gusso Maioli
Dr. Paulo Alex Bezerra Sales
MSc. Raul Sousa Andreza
MSc. Renan Monteiro do Nascimento
Dra. Teresa Leal

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

(Editora Pasteur, PR, Brasil)

FR862c FREITAS, Guilherme Barroso Langoni de. Cardiologia Teoria e Pratica / Guilherme Barroso Langoni de Freitas- 1 ed. 2 vol - Irati: Pasteur, 2021. 1 livro digital; 404 p.; il.

Modo de acesso: Internet

https://doi.org/10.29327/537634

ISBN: 978-65-86700-35-0

1. Medicina 2. Cardiologia 3. Ciências da Saúde I. Título.

CDD 610

CDU 61

PREFÁCIO

Este livro traz trabalhos sobre um dos sistemas vitais para nossa vida, responsável pelas principais incidências de mortalidade e morbidades, o sistema cardiovascular. Ele possui o coração como ator principal, caracterizado por batidas e frequências graciosamente rítmicas para distribuir sangue e oxigênio a todos os outros órgãos e manter a pressão arterial, filtração glomerular e tantas outras tarefas vitais.

Até o final de 1800 a cirurgia cardíaca era algo impensado, entretanto, os avanços da ciência médica permitiu o advento de tratamentos eficientes, cirurgias minuciosamente realizadas de forma presencial e até remota, políticas públicas eficazes para prevenção, controle e tratamento das doenças cardiovasculares.

Muitos estudantes, profissionais da área e pesquisadores tornaram este livro possível. Portanto, a Editora Pasteur deixa aqui o seu muito obrigado a todos e deseja uma ótima leitura nesta coletânea de estudos sobre o campo da Cardiologia.

Dr Guilherme Barroso L. De Freitas

Professor da Universidade Federal do Piauí

Editor Chefe – Editora Pasteur

SUMÁRIO

Capítulo 1

DOENÇA DE CHAGAS E MIOCARDIOPATIAS 1

Capítulo 2

SÍNDROME DE WOLFF-PARKINSON-WHITE: UMA REVISÃO DE LITERATURA 16

Capítulo 3

INIBIDORES DA SGLT-2 NO MANEJO DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA 23

Capítulo 4

A ANATOMOPATOLOGIA DA VALVA MITRAL ACOMETIDA PELA DOENÇA REUMÁTICA 31

Capítulo 5

TELEMONITORAMENTO REMOTO CARDIOLÓGICO NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA 43

Capítulo 6

INSUFICIÊNCIA CARDÍACA: DIAGNÓSTICO, MANEJO CLÍNICO, TRATAMENTO E SUA RELAÇÃO COM A COVID-19 48

Capítulo 7

ACOMETIMENTOS CARDIOVASCULARES NO DIABÉTICO MELLITUS TIPO II 57

Capítulo 8

A AÇÃO DAS DAPAGLIFLOZINAS NO TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA 70

SUMÁRIO

Capítulo 9

CARDIOTOXICIDADE NA TERAPIA ONCOLÓGICA.....76

Capítulo 10

CORREÇÃO PRECOCE DA TETRALOGIA DE FALLOT: UMA REVISÃO INTEGRATIVA 89

Capítulo 11

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DA HIPERTENSÃO ARTERIAL RESISTENTE VS. REFRATÁRIA.....96

Capítulo 12

ABORDAGEM TERAPÊUTICA FARMACOLÓGICA EM ESTENOSE VALVAR MITRAL 101

Capítulo 13

IMPACTOS CARDIOVASCULARES EM PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE COVID-19.....110

Capítulo 14

CARDIOPATIAS CONGÊNITAS NAS SÍNDROMES CROMOSSÔMICAS: SÍNDROMES DE DOWN, EDWARDS, PATAU E TURNER 117

Capítulo 15

TAQUICARDIAS SUPRAVENTRICULARES: AVALIAÇÃO E CONDUTA.....133

SUMÁRIO

Capítulo 16

IMPORTÂNCIA DA MONITORIZAÇÃO AMBULATORIAL DA PRESSÃO ARTERIAL NO DIAGNÓSTICO DE HIPERTENSÃO ARTERIAL.....144

Capítulo 17

INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO: UMA REVISÃO DOS CASOS DE 2009 A 2019 NAS REGIÕES BRASILEIRAS....154

Capítulo 18

COVID-19 E ALTERAÇÕES CARDIOVASCULARES.....165

Capítulo 19

A VALSARTANA NA PREVENÇÃO DE DOENÇAS CORONARIANAS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA.....179

Capítulo 20

AVALIAÇÃO DA CARDIOTOXICIDADE DOS PACIENTES SUBMETIDOS À QUIMIOTERAPIA 186

Capítulo 21

IMPACTO FINANCEIRO DA CIRURGIA DE TETRALOGIA DE FALLOT EM CRIANÇAS E EM ADOLESCENTES NO PERÍODO DE JUNHO DE 2019 A JULHO DE 2020.....198

Capítulo 22

ALTERAÇÕES CARDÍACAS POR USO DE ANABOLIZANTES 203

SUMÁRIO

Capítulo 23

MIXOMA ATRIAL 211

Capítulo 24

ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO COMPARATIVO REFERENTE ÀS MORBIMORTALIDADES E ÀS INTERNAÇÕES HOSPITALARES OCASIONADAS POR DOENÇAS CARDIOVASCULARES ANTES E APÓS A COVID-19 NO BRASIL 217

Capítulo 25

ABORDAGEM INTEGRAL DO PACIENTE COM INFARTO DO MIOCÁRDIO 225

Capítulo 26

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E IMPACTOS NA QUALIDADE DE VIDA NAS CRIANÇAS PORTADORAS DA SÍNDROME DO QT LONGO: UMA REVISÃO INTEGRATIVA 238

Capítulo 27

PRÉ ECLÂMPSIA: DEFINIÇÃO AO TRATAMENTO 244

Capítulo 28

O IMPACTO DO USO DAS GLIFLOZINAS NO TRATAMENTO DE PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA: UMA REVISÃO DE LITERATURA..... 254

Capítulo 29

TRATAMENTO DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA COM FRAÇÃO DE EJEÇÃO REDUZIDA: O QUE FALAM OS ESTUDOS MAIS RECENTES? 262

SUMÁRIO

Capítulo 30

CARDIOMIOPATIA DE TAKOTSUBO (SÍNDROME DO CORAÇÃO PARTIDO) UMA SÍNDROME INDUZIDA POR ESTRESSE TRANSITÓRIO – ESTUDO COM ÊNFASE NO NOVO CORONAVÍRUS.....271

Capítulo 31

BENEFÍCIOS DA CIRURGIA DE REVASCULARIZAÇÃO DO MIOCÁRDIO SEM CIRCULAÇÃO EXTRACORPÓREA 278

Capítulo 32

TRATAMENTO DO INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO COM SUPRADESNIVELAMENTO DE ST.....285

Capítulo 33

O EFEITO DOS EXERCÍCIOS FÍSICOS SOBRE ECG E PULSO BASAL - RELATO DE EXPERIÊNCIA 299

Capítulo 34

CURCUMINA: DA CULINÁRIA PARA O TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA 305

Capítulo 35

FUNÇÃO VASCULAR E CÂNCER DE MAMA.....316

Capítulo 36

A TRANSPOSIÇÃO DE GRANDES ARTÉRIAS EM RECÉM-NASCIDOS 324

SUMÁRIO

Capítulo 37

ACONSELHAMENTO GENÉTICO NAS CARDIOMIOPATIAS HIPERTRÓFICAS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA 330

Capítulo 38

FEBRE REUMÁTICA E DOENÇA REUMÁTICA CARDÍACA: REVISÃO E ATUALIZAÇÃO 344

Capítulo 39

ATEROSCLEROSE: ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS E TERAPÊUTICOS 351

Capítulo 40

HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA (HAS) 358

Capítulo 41

EFICÁCIA DA MRPA NO DIAGNÓSTICO DE HIPERTENSÃO ARTERIAL 364

Capítulo 42

HIPERTENSÃO RENOVASCULAR: QUAL O MELHOR TRATAMENTO? 374

Capítulo 43

INCIDÊNCIA DE INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO EM JOVENS 381

Capítulo 44

ESTENOSE AÓRTICA EM PACIENTES IDOSOS 386

CAPÍTULO 1

DOENÇA DE CHAGAS E MIOCARDIOPATIAS

Palavras-chave: Miocardite Chagásica; Doença Cardíaca Crônica; Tripanossomíase americana

CINDY STEPHANIE ESTEVES DE LIMA[1]
GABRIEL ALVES MENDES DEMIAN[1]
GABRIEL COSTA CORDEIRO[1]
GABRIEL TRANCOSO DE LUCCA[1]
ISABELA ALMEIDA DE ASSIS[1]
JÚLIA SPINELLI ESTEVAM[1]
LORENA SOARES MAIA DE WERNA MAGALHÃES[1]
MARIA EDUARDA SOARES BARBOSA[1]
SOFIA BROGNARA CARAN MIRANDA[1]
VITOR COURI BLASSIOLI[1]

1. Discente - Medicina da Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais – FCMMG.

INTRODUÇÃO

A Doença de Chagas (DC) é uma doença parasitária causada pelo *Trypanossoma cruzi* e transmitida por insetos da família dos triatomíneos, em que os principais representantes são *Triatoma infestans* e *Panstronglylus megistus*. A transmissão é por via vetorial, materno-fetal, oral, por transfusão de sangue ou por transplante de órgãos contaminados. A DC crônica, se apresenta de quatro formas distintas: indeterminada, intestinal, mista ou cardíaca, essa última está presente em 25% a 35% dos casos, sendo a cardiopatia chagásica crônica (CCC) a forma mais grave da doença, além de ser uma das principais causas de morte súbita. Nas primeiras semanas após a infecção, é possível realizar o diagnóstico pela detecção da carga parasitária circulante ou do material genético, utilizando da hemocultura e da visualização direta no sangue periférico, por exemplo. Já na fase crônica, utiliza-se testes sorológicos, a radiografia de tórax, o Holter e o ecocardiograma, que permitem a visualização da cardiomegalia, arritmias e grau de acometimento do órgão, respectivamente. O tratamento da fase aguda e na reativação da DC consiste na diminuição da parasitemia com o uso do benzonidazol e da nifurtimox. Na CCC, o tratamento tem como objetivo controlar os sintomas, como a insuficiência cardíaca (IC) e arritmias. No Brasil, a DC é a quarta causa de morte entre as doenças infecto parasitárias e está associada a fatores ambientais, já que as mudanças antrópicas e as imigrações permitem migração do vetor para o meio urbano.

O objetivo deste estudo foi apresentar a doença de chagas junto a sua fisiopatologia, as manifestações clínicas com ênfase nas alterações cardíacas, relacionando-a as miocardiopatias e por fim as principais formas de diagnóstico e tratamento da patologia.

MÉTODO

O capítulo consiste em uma revisão literária realizada por um levantamento bibliográfico, utilizando das bases de dados MEDLINE, PubMed e Google Scholar, além da discussão e apresentação dos resultados entre os autores. Para a busca, foram utilizados os descritores “doença de chagas” e "miocardiopatia" juntamente com o operador booleano “AND”. Os artigos selecionados estão na íntegra, relacionados à temática de estudo e sem restrição de língua.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na DC, o protozoário se desenvolve no interior das células sendo liberados no sangue após essas se romperem. Na fase aguda podem surgir comprometimentos cardíacos que são associados à invasão e multiplicação parasitária no miocárdio além de alterações no eletrocardiograma como taquicardia sinusal, diminuição da amplitude do complexo QRS e bloqueio A-V de primeiro grau. Na CCC, há alterações (1) eletrocardiográficas parecidas com isquemia, que, em geral, os pacientes possuem inflamação, de forma crônica e normalmente de baixa intensidade, (2) degenerativas com destruição total progressiva, (3) fibróticas de forma extensa no coração e (4) remissão da parasitemia. Em algumas pesquisas foi apresentado que essas mudanças são amplificadoras dos efeitos inflamatórios que produzem uma isquemia miocárdica, e assim, com o progressivo dano, predispõe a IC com padrão dilatado e biventricular.

Definição e História Natural da Doença de Chagas

A tripanossomíase americana, mais conhecida como Doença de Chagas em homenagem ao descobridor Carlos Chagas, é uma das patologias de mais larga distribuição na América resultante da infecção pelo protozoário monoflagelado *Trypanosoma cruzi* e transmitido por insetos triatomíneos hematófagos estritos (VINHAES, 2000).

No início do século passado, em 1909, o médico Carlos Chagas viajou para o interior de Minas Gerais para combater a malária. Nessa época, Chagas analisava várias doenças e animais da região descobrindo assim alguns flagelados como o *Trypanosoma minasense* (que é exclusivo de micos) e principalmente o *T. cruzi*, transmitido por "barbeiros" que é um inseto hematófago muito frequente na região por conta da arquitetura das casas (COSTA, 2013).

Com a descoberta dessa flagelado, Chagas enviou amostras dos barbeiros para o laboratório Oswaldo Cruz localizado no Rio de Janeiro que comprovaram que o tripanossoma era uma espécie que circularia entre barbeiros, mamíferos e possivelmente humanos. Dessa forma, Chagas ao examinar uma criança febril identificou a presença do protozoário e a partir de então foi estudado pelo médico o ciclo evolutivo, insetos vetores e seus reservatórios, a clínica dos pacientes, patologia, epidemiologia, sintomatologia, tratamento e profilaxia da doença, gerando uma notabilidade e importância médica da doença (FIOCRUZ, 2017).

Anatomia e microscopia do coração chagásico

O coração humano é um órgão musculoso e tetracavitário, localizado no mediastino médio, entre os dois pulmões e atrás do esterno. O coração tem o formato de um cone invertido, com um ápice e uma base pesando em torno de 300 g. A principal função do coração é garantir o bombeamento do sangue para todos os tecidos do corpo, por esse motivo é um órgão com composição muscular muito bem desenvolvida e bastante específica para a formação de sincícios rítmicos de contração, o miocárdio (GARDNER, 1998).

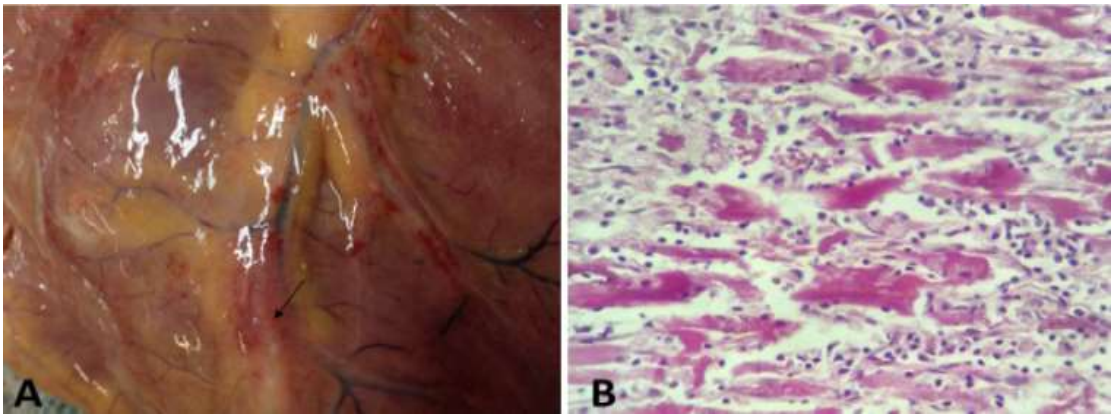
Gardner (1998) também descreve as camadas do coração, da mais interna para a mais externa: endocárdio, miocárdio e pericárdio. O endocárdio é semelhante a camada íntima dos vasos sanguíneos, epitélio simples e pavimentoso, conectado ao miocárdio por uma camada de tecido conjuntivo comumente denominada, camada subendocardial, por onde passam os vasos coronários, os nervos e as fibras do sistema de condução elétrico do coração. O miocárdio é a camada muscular do coração, portanto, a mais espessa delas, essa camada envolve as câmaras cardíacas como em um espiral, propiciando a contração harmônica do órgão. A grande diferença dessa camada muscular para as outras do nosso corpo são as junções comunicantes, que unem os cardiomiócitos, permitindo a passagem da onda de despolarização e consequente contração mucular em um sincício cardíaco. O pericárdio é formado por camadas de tecido conjuntivo frouxo e mesotélio, sendo o pericárdio dividido em visceral e parietal, o visceral também é chamado de epicárdio por ficar intimamente ligado às outras camadas do coração.

Conforme Simões *et al.* (2018), dos pacientes acometidos pelo *Trypanossoma cruzi*, cerca de 30 % acabam por desenvolver a forma cardíaca da Doença de Chagas, que pode apresentar diferentes alterações patológicas dependendo da fase em que se encontra a

doença, na fase aguda é chamada de Cardiopatia Chagásica Aguda (CCA) e na fase crônica é chamada de Cardiopatia Chagásica Crônica (CCC).

De acordo com Marin-Neto *et al.* (1999), a anatomia patológica da Doença de Chagas na fase aguda, é principalmente causada pela invasão dos cardiomiócitos pelos tripomastigotas, o que no coração, gera uma cardite, inflamação do coração, podendo evoluir para pancardite se atingir todas as três camadas do coração. Esse processo evolui concomitantemente com uma dilatação cardíaca global e derrame pericárdico (Figura 1.1A), caracterizado pelo extravasamento de um líquido no espaço pericárdico, entre o pericárdio visceral e parietal. A microscopia na CCA é marcada pelo intenso parasitismo das células cardíacas, sendo observados diversos ninhos de amastigota em diversas regiões do coração. Estão presentes grandes áreas de infiltrado inflamatório de células mono e polimorfonucleares (Figura 1.1B) e a formação de áreas de necrose miocitolítica, com edema e vasculite. A pancardite aumenta a possibilidade de trombose mural, que atinge o endocárdio complicando a inflamação e também o envolvimento de fibras de condução dos plexos nervosos intramurais do coração.

Figura 1.1. Imagem do aspecto macroscópico do coração com derrame pericárdico, aspecto flácido, globoso, liso e brilhante (A). Imagem do aspecto microscópico do infiltrado inflamatório, área de dissociação de fibras cardíacas e necrose (B)



Legenda: A: derrame pericárdico; B: infiltrado inflamatório da cardite chagásica. **Fonte:** SOUZA *et al.*, 2016.

Na fase crônica da cardiopatia chagásica existem diversas alterações morfológicas e histológicas descritas por Marin-Neto *et al.* (1999). A alteração mais evidente na CCC ao observarmos a macroscopia do coração chagásico, é a cardiomegalia, em que o coração apresenta tamanho e peso aumentados, até duas vezes o seu peso, em média, 575 g. A hipertrofia é percebida em todas as quatro câmaras cardíacas, tornando o aspecto do órgão mais arredondado.

Um estudo de Oliveira *et al.* (1981) demonstra uma lesão patognomônica da CCC, ou seja, quando observada é indicativo forte da doença, o aneurisma apical (Figura 1.2) é uma lesão que atinge o ápice da câmara cardíaca formando um aneurisma sem a formação fibrótica comum em aneurismas de origem isquêmica e com rara ocorrência de

rompimento. Apesar de não haver muitos rompimentos, o aneurisma apical é um fator de risco ainda maior para outra característica da cardiopatia chagásica crônica, a trombose mural, que é encontrada em metade dos pacientes com a doença, mesmo que não apresentem o aneurisma apical é comum observar trombos formados na parede interna do coração.

Marin-Neto *et al.* (1999) também descreve um estudo histológico que mostra a miocardite crônica com degeneração e necrose focal dos cardiomiócitos, muito por conta da redução da carga parasitária na fase crônica da doença. Outro acometimento que gera a visualização de arritmias e bloqueios no eletrocardiograma é a inflamação do sistema de condução elétrica do coração, principalmente do ramo direito e do feixe de Hiss. Por fim, o coração chagásico apresenta alterações vasculares como, diminuição do volume de capilares, espessamento da membrana basal vascular, epicardite crônica ou em rosário e edema intersticial.

Figura 1.2. Imagem de coração chagásico com cardiopatia chagásica crônica

Legenda: Coração chagásico hipertrofiado e com aneurisma apical grande (seta) **Fonte:** GRAZILO, 2007.

Epidemiologia

A doença de chagas (DC) é um problema de nível nacional, já que só na América Latina cerca de 12 a 14 milhões de pessoas estão infectadas por essa protozoose e por conta de inúmeras políticas de saúde pública e iniciativas multinacionais houve uma considerável queda nos níveis de transmissão da DC (SIMÕES *et al.*, 2018).

Em resultado a isso, o Brasil desde 2006, é considerado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) um país onde a transmissão da doença pelo vetor domiciliar mais importante *Triatoma infestans* está erradicada. Entretanto, mesmo com essa erradicação, em especial na região nordeste do país, inúmeras espécies silvestres do vetor se adaptaram ao meio rural, atraídos pela iluminação das moradias.

Além disso, a DC apresenta outros meios de transmissão, como o transfusional, a congênita, por leite materno e por erro laboratorial. Sendo que a transmissão por via transfusional está gradativamente crescendo no Brasil, devido ao aumento do êxodo rural atualmente acredita-se que 70% dos brasileiros contaminados estão vivendo na zona urbana (FIOCRUZ, 2017).

Na DC a forma cardíaca é a mais prevalente entre as demais, acredita-se que cerca de 30% dos pacientes em condição crônica irão desenvolver alterações cardíacas no Brasil, e a mais grave, sendo uma das principais responsáveis pela causa de insuficiência cardíaca e morte súbita na América Latina

Manifestações Clínicas

As manifestações clínicas da cardiopatia chagásica crônica agrupam-se em três síndromes: arrítmica, insuficiência cardíaca e tromboembólica. Essas síndromes podem apresentar-se isoladamente ou em associação

no mesmo caso, assim como associar-se a megaesôfago e/ou megacólon.

Certo número de chagásicos desenvolve após vários anos sintomatologia evidente. Esta pode ser caracterizada pelo predomínio das arritmias e/ou das manifestações de insuficiência cardíaca. Por vezes, a primeira manifestação da doença nos cardiopatas é a morte súbita inesperada.

Na gênese das arritmias parece exercer papel de importância a inflamação do miocárdio, podendo produzir focos geradores de mecanismos de reentrância ou aumento da automatização ventricular. A lesão do vórtex tem sido correlacionada com arritmias e, em algumas ocasiões, estas podem ser abolidas pela ressecção cirúrgica da lesão. O acometimento do sistema excito-condutor do coração pelas lesões já descritas poderia explicar os diferentes tipos de bloqueios.

No entender de alguns (BRASILEIRO FILHO, 2006), a diminuição da massa muscular miocárdica em consequência da inflamação e das lesões das fibrocélulas cardíacas (processos contínuos e progressivos) associada a interrupção de fibras e de fascículos miocárdios são os principais fatos anatômicos responsáveis pela insuficiência cardíaca congestiva nos cardiopatas chagásicos crônicos.

A interrupção de fibras e de fascículos deve-se ao exsudato inflamatório da miocardite e à fibrose, a qual leva à fixação das fibras e fascículos entre si e aos septos conjuntivos interfasciculares. Há, portanto, grande remodelação do estroma cardíaco no cardiopata chagásico crônico. Esta remodelação produz desarranjo do sincício eletrofisiológico, impede os movimentos de determinado número de fibras durante os batimentos cardíacos, reduz o tamanho das miocélulas cardíacas, diminuindo sua eficiência, retirando os pontos de apoio e formando outros desordenadamente. Além disto, obriga a fibra a tracionar, durante a contração, massa de conjuntivo adicional inelástico. Também, a interposição do edema das células do exsudato e da fibrose entre as fibrocélulas e os capilares dificulta as trocas de nutrientes e catabólicos entre a célula e o sangue.

Dentro deste pensamento, portanto, são as lesões miocárdicas as maiores responsáveis pela insuficiência cardíaca do chagásico crônico.

Para outros (KÖBERLE, 1968), entretanto, as manifestações do chagásico crônico e toda a patogenia da cardiopatia chagásica crônica seriam decorrentes, fundamentalmente, da destruição dos neurônios do SNAIC. A miocardite, neste pensamento, ficaria num plano secundário em face à destruição dos neurônios parassimpáticos. Discutível, entretanto, é o papel fisiopatológico das lesões do sistema nervoso autônomo no desencadeamento da cardiopatia, situação que, como veremos, contrasta com a verificada no tubo digestivo, no qual se admite a obrigatoriedade da desenervação no instalar-se dos megas (MENEGHELLI, 1985; ADAD *et al*., 1991).

Os dados conhecidos permitem estabelecer, ao que nos parece, que a desenervação cardíaca e consequente disautonomia neurovegetativa na DC atuariam retirando do coração um de seus principais mecanismos adaptativos-reguladores, o que pode explicar algumas dasmanifestações cardíacas do chagásico, mas não teria papel fundamental na instalação da insuficiência cardíaca e das arritmias do cardiopata tripanossomótico (JUNQUEIRA, 1991).

Eventos tromboembólicos sistêmicos e pulmonares são comuns na cardiopatia chagásica crônica, sendo os pulmonares

certamente subdiagnosticados quando considerados os resultados de estudos necroscópicos. Os eventos embólicos são favorecidos por combinação de vários fatores, sendo os mais relevantes a estase venosa, a redução do débito cardíaco e a trombose mural intracardíaca, favorecida pelas discinergias ventriculares localizadas (por exemplo, aneurisma apical), dilatação das câmaras cardíacas e fibrilação atrial em estádios mais avançados da cardiopatia.

Outra manifestação importante a considerar quanto ao cardiopata chagásico crônico é a morte súbita (MS), que pode ser de dois tipos: esperada e inesperada (PRATA *et al.*, 1986). Uma das características mais marcantes em qualquer dos tipos é a de que o óbito ocorre sempre de modo instantâneo, momentos após o início dos sintomas. Pelas observações conhecidas, sabe-se que a MS na DC é precedida, quase sempre, por fibrilação ventricular, a qual constitui a arritmia terminal (PRATA *et al.*, 1985).

Patogênese da Cardiomiopatia da Doença de Chagas

A patologia da doença de Chagas (DC) é complexa, heterogênea e dependente de muitas variáveis, como parasita, hospedeiros e suas determinantes de imunidade, e processos inflamatórios. O que se sabe hoje é que a inflamação no músculo cardíaco se desenvolve ao longo de anos a partir do contágio com o parasita em questão, *Trypanosoma cruzi* (BONNEY *et al.*,. 2019).

Conforme Simões *et al.* (2018), na fase aguda, o dano está intimamente associado à infestação e multiplicação parasitária no miocárdio. A parasitemia junto às reações inflamatórias de forma constante faz com que o indivíduo curse com a forma crônica da doença. Acredita que, desde a forma aguda, ocorre um processo de miocardite de baixa intensidade, mas incessante, que causa destruição de fibras e fibrose reparativa miocárdica progressivas. Isso provoca dano miocárdico com proporções cada vez maiores, o que resulta, posteriormente, em um quadro de miocardiopatia dilatada que geralmente é acompanhada de arritmias graves. Sabe-se que a miocardite crônica da DC se deva a dois processos patogenéticos fundamentais: dano miocárdico, associado diretamente à inflamação causada por parasitismo de fibras cardíacas pouco acentuado; e à agressão miocárdica causada por reação imune desfavorável e contínua e, ainda, parasitismo cardíaco persistente

Patologia da Cardiopatia Chagásica Aguda

Bonney *et al.* (2019) afirma que no mamífero hospedeiro, o *T. cruzi* passa por replicações próximas ao local de inoculação. Os tripomastigotas inoculados são capazes de infectar diferentes tipos de células, qualquer célula nucleada pode ser infectada pelo *T. cruzi*. O parasita tem tropismo particular para miofibras cardíacas estriadas, o que explica o motivo pelo qual o coração é órgão mais comumente acometido. O mecanismo oculto a este potencial tropismo não foi conclusivamente determinado, mas pode estar relacionado ao desenvolvimento de mecanismos de reparo da membrana plasmática que operam nessas células, o que facilita a entrada do parasita. Dependendo da combinação particular da cepa *T. cruzi* e variantes genéticas e imunológicas do hospedeiro, ocorre a replicação intracardíaca e o acúmulo de um grande número de formas amastigotas intracelulares. Outros fatores contribuem e exacerbam a resposta inflamatória, incluindo a produção local de citocinas, quimiocinas e seus receptores, a alta

regulação de moléculas de adesão, a ativação do complemento, agregação e adesão plaquetária, anticorpo e opsonização. Dentro de semanas, conforme a resposta imune adaptativa do hospedeiro se desenvolve, o número de parasitas intracelulares diminui dramaticamente, assim como a resposta das células inflamatórias, geralmente com resolução do tecido miocárdico para um estado quase normal. Anormalidades residuais de aguda miocardite incluem cicatrizes (fibrose intersticial) e hipertrofia da miofibra.

Patologia da Cardiopatia Chagásica Crônica

Existem três principais mecanismos patológicos pelos quais se desenvolve a cardiomiopatia chagásica crônica: disautonomia, distúrbios da microcirculação e danos teciduais causados por processos inflamatórios e imunológicos, sendo a última, a principal (SARQUIS *et al*., 2009). O processo inflamatório é clinicamente silencioso ininterrupto que ocorre durante anos em pacientes na fase crônica ou com a forma indeterminada da doença. A forma crônica cardíaca da doença de Chagas (DC) representa uma cardiomiopatia inflamatória e fibrosante que leva a arritmias, cardiomegalia e insuficiência cardíaca, como veremos a seguir.

Segundo Andrade *et al*. (2011), a cardiopatia chagásica crônica é, em sua essência, uma miocardiopatia dilatada em que uma inflamação crônica, de baixa intensidade, porém incessante, promove uma destruição progressiva e fibrótica extensa no coração. Vários mecanismos favorecem a formação das lesões cardíacas e a instalação dos distúrbios fisiopatológicos, conforme revisões recentes. Alterações inflamatórias, como dito anteriormente, é uma causa relevante que explica o acometimento cardíaco na DC. Com base em evidências experimentais, a literatura elucida a razão pela qual a patogenia da cardiopatia envolve uma inflamação que depende diretamente da persistência parasitária e de consequente reação imunopatológica adversa. Em síntese, a cardiopatia é, sobretudo, um processo inflamatório infeccioso que resulta em progressivo dano miocárdico. A fisiopatologia da cardiopatia crônica se dá por alterações inflamatórias, degenerativas e fibróticas que promovem disfunção sinusal, bloqueios atrioventriculares, arritmias ventriculares, dissinergias e, consequentemente, insuficiência cardíaca (IC).

As alterações inflamatórias crônicas são encontradas em todo o miocárdio, inclusive em regiões que abrigam fibras e nódulos condutores. Andrade *et al.* (2011) também descreve uma série de alterações inflamatórias microscópicas que podem ser encontradas, como escleroatrofia, fibrose e ectasia vascular no sistema de condução atrioventricular, e propõem uma relação causal direta com as anormalidades arrítmicas.

Na cardiopatia crônica há perda de cardiomiócitos e a sua substituição por tecido fibrótico. Isso induz desarranjos da estrutura e da função do miocárdio o que gera um imperfeito funcionamento do sincício fisiológico e predispõe ao desenvolvimento da insuficiência cardíaca, bloqueios intra e atrioventriculares, além de taquiarritmias ventriculares, como já citado anteriormente (LIMA *et al.*, 2019).

Fibrilação e suas consequências

A princípio, a fibrilação atrial normalmente está presente em pacientes com insuficiência cardíaca avançada, que cursam com uma frequência de ejeção ventricular relativamente baixa, relacionada à coexistência de distúrbios de condução ventricular. Nesse sentido, a

doença de Chagas é geralmente causa primária de bloqueio atrioventricular em países da América Latina, ocasionada por fibrose difusa e distal do sistema de condução (RIBEIRO *et al*., 2012).

Em adultos, a fibrilação atrial é a arritmia sustentada mais frequente, apresentando um risco aumentado de eventos cardiovasculares fatais, em especial acidente vascular cerebral embólico e insuficiência cardíaca (MAGALHÃES *et al*., 2016).

Assim, torna-se evidente que a presença de FA em aproximadamente 20% dos indivíduos portadores da forma crônica da cardiomiopatia chagásica representa um mau prognóstico (BARBOSA & FILHO, 2009).

Nesse cenário, Prata *et al*. (1993) demonstraram que a fibrilação atrial permanente foi um preditor de morte cardíaca. Ademais, a FA permanente tem sido considerada uma causa potencialmente reversível de disfunção sistólica do VE devido tanto ao encurtamento do intervalo sistólico quanto à perda do mecanismo de Frank-Starling mediado pela contração atrial (GENTLESK *et al*., 2007). Portanto, o desenvolvimento de FA na miocardiopatia chagásica é principalmente relacionada ao remodelamento do átrio esquerdo associado à disfunção ventricular progressiva (ENRIQUEZ *et al*., 2014).

Dilatação e suas consequências

A inflamação que acomete simultaneamente os três folhetos cardíacos, especialmente o miocárdio, faz com que um dos achados mais comuns da cardiomiopatia da Doença de Chagas seja a cardiomegalia devido à dilatação das cavidades cardíacas.

Histologicamente é verificado uma miocardite linfocitária difusa, ninhos de parasitas, fibrose intersticial difusa e atrofia dos miócitos. Esse panorama microscópico pode ser observado ao nível macroscópico pela presença de dilatação biventricular, adelgaçamento das paredes, lesão vorticilar ou aneurisma apical, áreas de endocardite mural e trombos cavitários (DIAS & COURA, 1997).

Na forma cardíaca crônica da Doença de Chagas existe, portanto, a inflamação incessante do tecido miocárdico, com progressivo remodelamento do miocárdio, com dilatação das câmaras cardíacas e consequente fibrose. Já na fase aguda, a patologia pode apresentar dilatação cardíaca global e derrame pericárdico.

Devido à dilatação das cavidades cardíacas e suas associações, o paciente chagásico poderá apresentar sintomas consequentes como insuficiência cardíaca, alterações de contratilidade e alterações eletrocardiográficas. Decorrentes mais especificamente da dilatação dos anéis atrioventriculares, sopros de insuficiência da valva tricúspide e mitral são alterações comuns (ALMEIDA *et al.*, 2004).

A análise do ecocardiograma, por fim, apresenta como padrão mais frequente a dilatação acentuada de ambos os ventrículos, déficit contrátil difuso, refluxo das valvas atrioventriculares e, menos acentuadamente, aumento dos átrios (DIAS & COURA, 1997).

Diagnóstico

O diagnóstico da Doença de Chagas pode ser feito por diferentes métodos e variam de acordo com a fase em que o paciente se encontra da doença. De maneira geral, é possível caracterizar a presença de três fases da doença, sendo estas, a aguda, a crônica indeterminada e a crônica determinada, sendo que, cada uma dessas fases possuem suas particularidades (COURA *et al*., 2010). Dessa forma, os métodos diagnósticos de cada fase variam em virtude de suas diferenças.

Fase Aguda

Na fase aguda da Doença de Chagas o diagnóstico é baseado na parasitemia, uma vez que durante esta fase o número de parasitos no sangue periférico é elevado. Para isso os métodos parasitológicos diretos são os mais utilizados, porém alguns métodos parasitológicos indiretos (xenodiagnóstico e hemocultura) também podem ser empregados (FERREIRA *et al*., 2018).

Para os métodos parasitológicos diretos o sangue deve ser colhido para a visualização do parasito ao microscópio ótico. Os seguinte métodos podem ser aplicados: **Pesquisa a fresco de tripanossomatídeos:** é utilizado como primeira alternativa por ser de fácil execução e simples. A situação ideal é a realização da coleta com o paciente febril e dentro de 30 dias de sintomas. Possui maior sensibilidade que o esfregaço corado (FERREIRA *et al*., 2018; DIAS *et al*., 2016); **Métodos de concentração:** Possui maior sensibilidade que os demais métodos parasitológicos diretos. É de rápida execução e baixo custo (FERREIRA *et al*., 2018; DIAS *et al*., 2016); **Lâmina corada de gota espessa ou de esfregaço sanguíneo:** Apresentam menor sensibilidade que os demais métodos parasitológicos diretos citados (FERREIRA *et al*., 2018; DIAS *et al*., 2016).

Fase Crônica

O diagnóstico da fase crônica da Doença de chagas se difere dos métodos da fase aguda, uma vez que não há parasitemia. Dessa forma, métodos parasitológicos diretos são ineficazes e métodos parasitológicos indiretos possuem baixa sensibilidade para a fase crônica. Sendo assim, os principais métodos diagnósticos para a fase crônica são sorológicos e tem como base a detecção de imunoglobulinas específicas contra o *T. cruzi* (FERREIRA *et al.*, 2018). Contudo, outros métodos diagnósticos complementares podem ser empregados a depender da presença de sintomas e da etiologia desses (MARIN-NETO *et al*., 1999).

Métodos parasitológicos indiretos (xenodiagnóstico e hemocultura) apresentam baixa sensibilidade para a identificação de *T. Cruzi*, mas pode ser aumentada com a repetição. Um exame negativo não afasta a possibilidade de infecção, mas um exame positivo tem valor diagnostico absoluto (DIAS *et al*., 2016).

Para métodos diagnósticos sorológicos na fase crônica da doença de chagas deve ser utilizado um teste com elevada sensibilidade (ELISA com antígeno total ou IFI) em conjunto com outro método de elevada especificidade (HAI). Outros testes podem ser utilizados em paralelo com outro teste convencional (ELISA com antígeno total, IFI ou HAI) (FERREIRA *et al.*, 2018; DIAS *et al*., 2016).

A tecnologia da PCR (*Polymerase Chain Reaction)* também pode ser utilizada no diagnóstico, no entanto a disponibilização comercial desses teste ainda não é muito ampla e são utilizados, em sua maioria em ambientes de pesquisa (COURA *et al*., 2008).

Tratamento

Atualmente, os principais medicamentos para o tratamento da Doença de Chagas são: Benznidazol e Nifurtimox (usado como alternativa em casos de intolerância ao Benznidazol). Ambos medicamentos são efetivos em reduzir a duração e a gravidade da doença (BRASIL, 2018). Embora haja divergências quanto o uso do tratamento antiparasitário nas diferentes fases da patologia, estudos comprovam que há utilidade destes em ambas as fases da doença e em todas as formas clínicas da infecção crônica, uma vez que as

lesões dependem, pelo menos em parte, da presença do parasita (DIAS, *et al*. 2016).

Os principais efeitos esperados com o tratamento antiparasitário são a redução da parasitemia e da reatividade da doença, melhora dos sintomas clínicos, aumento da expectativa de vida e da qualidade de vida (BRASIL, 2018). Dessa maneira, o tratamento etiológico visa curar a infecção, prevenir lesões ou as suas evoluções e diminuir a possibilidade de transmissão do *T. cruzi* (SOUZA *et al.*, 2016).

Quanto mais jovem o paciente e mais rápido o início do tratamento, maiores são as chances do tratamento levar a cura. No entanto, a eficácia do tratamento diminui à medida que a doença evolui e apresenta maiores efeitos colaterais em adultos (PEARSON, 2019). Sendo que as principais limitações das drogas são a necessidade de tempos longos de administração e seus efeitos colaterais (benznidazol - dermatite alérgica, neuropatia periférica, anorexia, perda ponderal e insônia; nifurtimox - anorexia, perda ponderal, polineuropatia, náuseas, vômitos, cefaleia, tontura e vertigem) (ARAÚJO *et al.*, 2000).

Tratamento na Fase Aguda

É de extrema importância que o tratamento da Doença de Chagas na forma aguda seja imediato após a confirmação do diagnóstico, independente da via de transmissão do parasito. Sendo a primeira opção o Benznidazol, uma vez que possui maior experiência de uso no mercado, maior disponibilidade e com apresentações pediátricas (BRASIL, 2018). Estudos comprovam que o percentual de cura com o uso dessa terapia é acima de 50% nessa fase da doença (DIAS *et al*., 2016).

Tratamento Fase Crônica

Recomenda-se o tratamento antiparasitário na forma crônica da patologia em crianças com idade igual ou inferior a 12 anos; adolescentes entre 13 e 18 anos que a fase aguda tenha ocorrido até 12 anos antes (infecção recente); adultos entre 19 e 50 anos, sem documentação de infecções recentes e sem apresentação de quadros de cardiopatias avançadas, sendo que o tratamento deve ser realizado de maneira individualizada; para indivíduos acima de 50 anos, não existem estudos que justificam o uso de antiparasitários para esse grupo. O tratamento parasitário deve ser evitado para indivíduos que apresentem formas cardíacas graves (DIAS *et al.* 2016).

No caso de pacientes adultos na fase crônica indeterminada, o benefício do tratamento é incerto, com aproximadamente 50% de chance de ocorrer eventos adversos e podendo promover impacto funcional e impacto na qualidade de vida (BRASIL, 2018).

Para mulheres em idade fértil, portadoras da doença, o tratamento antiparasitário pode trazer benefícios por diminuir potencialmente o risco de transmissão congênita (BRASIL, 2018).

Tratamento de Complicações Digestivas

As principais consequências do acometimento digestivo, causadas pela Doença de Chagas, são alterações nas funções motoras, sensoriais e absortivas devido à desenervação autonômica dos órgãos do trato gastrointestinal (BRASIL, 2018). Sendo que as complicações mais comuns são o megacólon e o megaesôfago (DIAS *et al.*, 2016).

Especificamente em relação ao tratamento clínico do megaesôfago são baseadas em: aconselhamento e educação em saúde; adequação dos hábitos alimentares; uso de fármacos - dinitrato de isossorbida ou nifedipina - que relaxam as fibras musculares lisas do esfíncter e aliviam os sintomas de disfagia; uso da toxina botulínica; dilatação por balão. Essa comorbidade também pode ser

tratada com procedimentos cirúrgicos (DIAS *et al.*, 2016).

Já o megacólon pode ser tratado clinicamente pelo aconselhamento e educação em saúde; pela adequação dos hábitos alimentares; explicar ao paciente que se deve atender sistematicamente ao desejo de evacuar e criar o hábito de evacuar em horas determinadas; laxativos; medicamentos potencialmente obstipantes - opioides, diuréticos, antidepressivos, anti-histamínicos, anticonvulsivantes, antiparkinsonianos, entre outros; remoção do fecaloma; lavagem intestinal. Os tratamentos cirúrgicos, hoje considerados padrão ouro, são a videolaparoscopia e a cirurgia de DuHamel (BRASIL, 2018).

Tratamento de Complicações Cardiovasculares

O comprometimento cardiovascular é a manifestação mais comum do quadro da Doença de Chagas. São patologias que apresentam um curso lento, sendo necessários alguns anos para a manifestação de sintomas (BRASIL, 2018). As principais complicações (DIAS *et al.*, 2016):

I. Arritmias ventriculares

O tratamento dessa complicação possui como objetivo principal controlar os sintomas e prevenir morte súbita. As arritmias ventriculares simples são tratadas apenas quando causam sintomas limitantes para os pacientes, com doses habituais de amiodarona, sotalol ou betabloqueadores. Já as arritmias potencialmente letais são tratadas com o antiarrítmico mais eficaz, amiodarona (seus efeitos colaterais podem desencadear bradiarritmias e, consequentemente, a necessidade do uso de um marca-passo definitivo)

II. Arritmias supraventriculares

Sendo a fibrilação atrial a mais sustentada na CCC, apresenta-se frequentemente associada a cardiomegalia pronunciada e é tratada principalmente pelo uso de fármacos que prolongam o período refratário do nó atrioventricular. Se estiver relacionado à insuficiência cardíaca, são utilizados de preferência digitálicos e betabloqueadores (metoprolol, carvedilol ou bisoprolol). Se não houver alteração ventricular usa-se ou bloqueadores convencionais (propranolol e atenolol) ou bloqueadores de canal de cálcio.

III. Síndrome de insuficiência cardíaca (IC)

O tratamento dessa comorbidade foca principalmente em reduzir os sintomas, retardar a evolução dos problemas ventriculares e prolongar a sobrevida, abrangendo medidas gerais (como por exemplo, dieta, controle da retenção hídrica, controle dos fatores agravantes, individualização das recomendações de repouso ou de atividades físicas), remoção dos fatores que possam agravar a IC e o tratamento da síndrome em si.

O tratamento medicamentoso de IC causada pela Doença de Chagas baseia-se na compilação dos medicamentos de classe: diuréticos, IECA ou BRA, Beta bloqueadores adrenérgicos (BB) e antagonistas de aldosterona. Para casos na fase terminas da IC, o tratamento aconselhado é o transplante cardíaco

Obs.: O uso de anticoagulantes sempre é considerado, uma vez que pacientes com cardiopatia chagásica possuem maior risco para desenvolvimento de embolias pulmonares ou sistêmicas, pela associação de fatores como

estenose venosa, baixo débito cardíaco e pela dilatação da câmara cardíaca (BRASIL, 2018).

Profilaxia

A profilaxia para a Doença de Chagas está diretamente relacionada a sua forma de contaminação, ou seja, aos insetos *Triatominae*, os "barbeiros", contaminados. Dessa maneira, a principal medida de controle desse inseto é impedindo sua proliferação nas moradias e em seus arredores (BRASIL, 2014). Para esse fim, é recomendado rebocar paredes e substituir telhados colmados ou borrifar inseticidas residuais repetidas vezes na casa (PEARSON, 2019). Além disso, pode-se usar mosquiteiros ou telas metálicas nas janelas, utilizar de medidas de proteção individual (repelentes, roupas de mangas longas, etc.) durante atividades noturnas em áreas de mata (Secretaria de Estado de Saúde, 2019). Outra medida de prevenção, contra a transmissão via oral, é consumir alimentos de origem vegetal preferencialmente pasteurizados e a ação efetiva da vigilância sanitária (LIMA *et al*., 2019).

Resultados

Na DC, o protozoário se desenvolve no interior das células sendo liberados no sangue após essas se romperem. Na fase aguda podem surgir comprometimentos cardíacos que são associados à invasão e multiplicação parasitária no miocárdio além de alterações no eletrocardiograma como taquicardia sinusal, diminuição da amplitude do complexo QRS e bloqueio A-V de primeiro grau. Na CCC, há alterações (1) eletrocardiográficas parecidas com isquemia, que, em geral, os pacientes possuem inflamação, de forma crônica e normalmente de baixa intensidade, (2) degenerativas com destruição total progressiva, (3) fibróticas de forma extensa no coração e (4) remissão da parasitemia. Em algumas pesquisas foi apresentado que essas mudanças são amplificadoras dos efeitos inflamatórios que produzem uma isquemia miocárdica, e assim, com o progressivo dano, predispõe a IC com padrão dilatado e biventricular.

CONCLUSÃO

Concluindo, a DC, apesar de, em algumas fases, ser assintomática, afeta de forma sistêmica a saúde do paciente, e consequentemente a sua qualidade e expectativa de vida. No Brasil, com a progressiva melhora no acesso à saúde e na economia, houve avanços significativos em relação aos pacientes com DC e tornando uma doença controlada no país.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALMEIDA, D.R. Insuficiência cardíaca na doença de Chagas. Revista Sociedade Brasileira de Cardiologia, v. 3, p. 1, 2004.

ALVES, D.F. *et al.* Métodos diagnósticos para a doença de Chagas: uma atualização. Revista Brasileira de Análises Clínicas, v. 50, p. 330, 2018.

ANDRADE, J.P. *et al.* I Diretriz Latino-Americana para o diagnóstico e tratamento da cardiopatia chagásica: resumo executivo. Arquivo Brasileiro de Cardiologia, v. 96, p. 434, 2011.

BARBOSA, P.R.B. *et al.* Mechanical cardiac remodeling and new-onset atrial fibrillation in long-term follow-up of subjectswithchronic Chagas' disease. Brazilian Journal of Medical and Biological Research, v. 42, p. 251, 2009.

BONNEY, K.M. *et al.* Pathology and Pathogenesis of Chagas Heart Disease**.** Annual Review of Pathology, v. 14, p. 421, 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde, Fundação Nacional de Saúde (Funasa). Manual de Orientações Técnicas para Elaboração de Projeto de Melhoria Habitacional para o Controle da Doença de Chagas. Brasília, 2014. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/funasa/chagas.pdf>. Acesso em: 06 abr. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Doença de Chagas. CONITEC, 2018. Disponível em:http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Relatorio_PCDT_Doenca_de_Chagas.pdf>. Acesso em: 06 abr. 2021.

BRASIL. Secretaria de Estado de Saúde. Doença de Chagas**.** Governo do Estado de Goiás, Goiânia, GO. 2019. Disponível em:<https://www.saude.go.gov.br/biblioteca/7585-doen%C3%A7as-de-chagas>. Acesso em: 06 abr. 2021.

COSTA, M. *et al.* Doença de Chagas: uma revisão bibliográfica. REFACER – Revista Eletrônica da Faculdade de Ceres, v. 2, p. 1, 2013.

DIAS, J.C.P. & COURA, J.R. Editora FIOCRUZ. Clínica e terapêutica da doença de Chagas: uma abordagem prática para o clínico geral. Rio de Janeiro 1997.

DIAS, J.C.P. *et al.* II Consenso Brasileiro em Doença de Chagas, 2015. Epidemiologia e Serviços da Saúde, v. 25, p. 7, 2016.

ENRIQUEZ, A. *et al.* Relation of Interatrial Block to New-Onset Atrial Fibrillation in Patients With Chagas Cardiomyopathy and Implantable Cardioverter-Defibrillators. The American Journal of Cardiology, v. 113, p. 1740, 2014.

FIOCRUZ - FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. Portal da Doença de Chagas. Ministério da Saúde, Brasil, 2017. Disponível em: <http://chagas.fiocruz.br/sessao/doenca/>. Acesso em: 05 abr. 2021.

GARDNER, E. Guanabara Koogan**.** Anatomia: Estudo Regional do Corpo Humano. Rio de Janeiro; 1998.

GENTLESK, P.J. *et al.* Reversão da disfunção ventricular esquerda após ablação da fibrilação atrial. Journal of Cardiovascular Electrophysiology, v. 18, p. 9, 2007.

GRAZILO, C.L. *et al.* Caso 2/2007 – Homem de 49 Anos de Idade, com Insuficiência Cardíaca após Infarto do Miocárdio. Arquivo Brasileiro de Cardiologia, v. 88, p. 361, 2007.

LIMA, R.S. *et al.* Doença de chagas: uma atualização bibliográfica. Revista Brasileira de Análises Clínicas, v. 51, p. 104, 2019.

MAGALHÃES, L.P. *et al.* II Diretrizes Brasileiras de Fibrilação Atrial. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 106, p. 1, 2016.

MARIN-NETO, J.A. *et al.* Estado da arte: Cardiopatia Chagásica. Arquivos. Brasileiros de Cardiologia, v. 72, p. 247, 1999.

OLIVEIRA, J.S.M. *et al.* Apical aneurysm of Chagas's heart disease. Brazilian Heart Journal, v. 46, p. 432, 1981.

PEARSON, R. Doença de Chagas (Tripanossomíase americana). MD, University of Virginia School of Medicine, 2019. Disponível em:<https://www.msdmanuals.com/pt-br/profissional/doen%C3%A7as-infecciosas/protozo%C3%A1rios-extraintestinais/doen%C3%A7a-de-chagas>. Acesso em: 06 abr. 2021.

PRATA, S.P. *et al.* Prevalence of electrocardiographic abnormalities in 2000 aged and non-aged chagasic patients. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 60, p. 369, 1993.

RIBEIRO, A.L. *et al.* Diagnosis and management of Chagas disease and cardiomyopathy. Nature reviews. Cardiology, v. 9, p. 576, 2012.

SARQUIS, O.L. *et al.* Avaliação epidemiológica e conhecimento sobre a Doença de Chagas e seus vetores, de uma comunidade de assentados em área endêmica do Nordeste Brasileiro. Revista Brasileira de Medicina Tropical, v. 42, p. 385, 2009.

SIMÕES, M. V. *et al.* Cardiomiopatia da Doença de Chagas. International Journal of Cardiovascular Sciences, v. 31, p. 173, 2018.

SOUZA, A. *et al.* Doença de Chagas: A Importância do Gerenciamento dos Profissionais da Saúde diante do Surto ocorrido no Município de Barcarena/PA ano 2016 [tese]. Belém. FAPEN, 2017.

SOUZA, D.S.M. *et al.* Aspectos Anatomopatológicos da Miocardite Chagásica Aguda por Transmissão Oral. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 107, p. 77, 2016.

VINHAES, C.M. *et al.* Doença de Chagas no Brasil. Cad. Saúde Pública, v. 16, p. 7, 2000.

CAPÍTULO 2

SÍNDROME DE WOLFF-PARKINSON-WHITE: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Palavras-chave: Cardiologia; Doença do Sistema de Condução Cardíaco; Taquicardia Paroxística Supraventricular

GABRIEL AMARAL DOS SANTOS[1]
MATEUS DE SOUZA SILVA PEREIRA[1]
MATHEUS MARTINS LANNA[1]
MIGUEL DE SOUSA E ANNUZZO[1]
THIAGO CHINCHILLA GONZAGA[1]
VICTOR SOUZA MARES[1]

1. Discente - Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais.

INTRODUÇÃO

A Síndrome de Wolff-Parkinson-White (WPW) configura-se como uma doença autossômica dominante caracterizada por um ritmo cardíaco alterado. Sua etiologia está relacionada a mutações no gene PRKAG2, que codifica a subunidade γ2 da proteína quinase adenosina monofosfato ativada (AMPK). Esta proteína é responsável pela regulação homeostática energética das vias de oxidação de ácidos graxos e de captação de glicose. Nesse sentido, as mutações do PRKAG2 acarretam uma miocardiopatia de armazenamento de glicogênio e, por conseguinte, os cardiomiócitos ingurgitados com este polissacarídeo alteram a condução elétrica do coração, gerando uma pré-excitação ventricular (GALAMBA, 2010).

Na síndrome de WPW, existem vias anormais de condução elétrica no coração, que conectam os átrios e/ou a junção atrioventricular aos ventrículos alternativamente à conexão estabelecida pelo sistema His-Purkinje. Consequentemente, ocorre a passagem de estímulos elétricos extras dos átrios para os ventrículos sem o retardo de condução do nó atrioventricular, o que gera a ativação precoce das câmaras ventriculares (CHHABRA *et al.*, 2020).

O padrão de condução WPW pode estar presente em pacientes assintomáticos ou sintomáticos. Os sintomas da síndrome devem-se, sobretudo, às taquiarritmias apresentadas pelos indivíduos portadores, sendo a principal delas a taquicardia paroxística supraventricular. A apresentação clínica sindrômica pode cursar com: palpitações leves, tontura, dispneia, pré-síncope, astenia, redução da tolerância ao esforço e desconforto torácico. Raramente, ocorrem casos de morte súbita cardíaca. Os episódios sintomáticos apresentam, majoritariamente, início e fim súbitos, com duração variável (de poucos segundos a horas). Na maioria das situações, as vias anômalas de condução estão associadas a arritmias cardíacas não letais. No entanto, elas podem ser consideradas fatores de risco para a deflagração de quadros de fibrilação atrial e de taquicardias irregulares com QRS alargado (CAMILO *et al.*, 2019).

À vista das características etiológicas e clínicas relatadas, o objetivo deste estudo foi realizar uma revisão bibliográfica acerca da Síndrome de Wolff-Parkinson-White, por meio da análise de diversos artigos científicos e capítulos de literatura relativos a esta patologia. Vale ressaltar a suma importância do tema, uma vez que a síndrome apresenta considerável prevalência em contexto global. Portanto, é fundamental que os profissionais de saúde saibam diagnosticar e conduzir os casos de maneira eficaz, tendo em vista que os prognósticos e condutas variam conforme as alterações eletrocardiográficas e as características dos sintomas apresentados pelos pacientes.

MÉTODO

Foi realizada uma revisão bibliográfica nos meses de março e abril de 2021, nas línguas inglesa e portuguesa, por meio das bases de dados UpToDate, SciELO, Google Acadêmico e MEDLINE. Foram incluídos artigos coerentes com a temática abordada, utilizando-se dos seguintes descritores: “Cardiologia”, “Taquicardia paroxística supraventricular”, “Síndrome de Wolff-Parkinsin White” e “Doença do sistema de condução cardíaco”. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, aqueles que não

abordavam diretamente a proposta estudada e que não satisfaziam as atribuições necessárias.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Epidemiologia

A síndrome de WPW corresponde à forma de pré-excitação cardíaca por via acessória mais incidente na população em geral, sendo a prevalência evidenciada em homens o dobro daquela evidenciada em mulheres. Ela pode estar presente em todas as idades, todavia, apresenta maior incidência no primeiro ano de vida e na adolescência. Estima-se que a prevalência do padrão de condução WPW na população geral esteja entre 0,01% e 0,31%, haja vista que existem consideráveis variações deste valor em diferentes estudos epidemiológicos. Pesquisas recentes indicam que tanto o padrão WPW evidenciado no eletrocardiograma quanto os sintomas característicos da síndrome podem regredir e, em alguns casos, desaparecer totalmente ao longo dos anos (GALAMBA, 2010).

Fisiopatologia

A síndrome de Wolff-Parkinson-White, por apresentar como principal forma de arritmia a taquicardia paroxística supraventricular, pode ser resumidamente explicada como um distúrbio de condutibilidade elétrica decorrente de uma comunicação anatomicamente anômala entre o miocárdio atrial e o miocárdio ventricular (GUYTON & HALL, 2011).

Esta comunicação permanece no indivíduo portador devido a uma falha em sua involução ao longo do crescimento fetal. Mais precisamente, entre a sétima e a décima segunda semanas de gestação, o tecido que vem a formar a junção atrioventricular (derivada do sulco entre os miocárdios atrial e ventricular em associação com coxins endocárdicos) não se fecha completamente, permitindo que cardiomiócitos permaneçam na linha de fusão mesmo após o nascimento do feto. Estas células cardíacas remanescentes permitem que impulsos elétricos acessórios derivados do nó sinoatrial interpassem ao redor do nó AV e estimulem a musculatura ventricular por uma via que não a His-Purkinje, gerando assim uma pré-excitação da musculatura do ventrículo subsequente (GALAMBA, 2010).

O mecanismo de impulso elétrico ao longo das vias acessórias pode ser classificado em: não decremental e anterógrado/retrógrado. Pelo fato de estas vias adicionais não possuírem um meio de controle da quantidade de impulsos elétricos que perpassam do musculo atrial ao ventricular, elas recebem a classificação de não decremental. Nesse sentido, elas são diferentes do nó AV, que consegue coordenar a condução de impulsos elétricos transmitidos por ele em uma unidade de tempo. No entanto, existem estudos que indicam que aproximadamente 7% dos pacientes que possuem a Síndrome de WPW apresentam vias acessórias decrementais, sendo estas similares ao nó AV (GALAMBA, 2010).

A classificação de anterógrada e retrógrada também varia conforme o paciente. Cerca de 15 a 42% dos pacientes com vias acessórias apresentam o modelo retrógrado de descarga elétrica, no qual o impulso segue uma direção contrária em relação à via inicial, isto é, do ventrículo para o átrio. Estas podem também ser denominadas vias ocultas, uma vez que não são visualizadas pré-excitações no ECG. A apresentação anterógrada, por sua vez, cursa com impulsos elétricos em ambas

as direções, a depender de fatores químicos para seu direcionamento, tais como liberação de catecolaminas por estresse, envelhecimento e fármacos (GALAMBA, 2010).

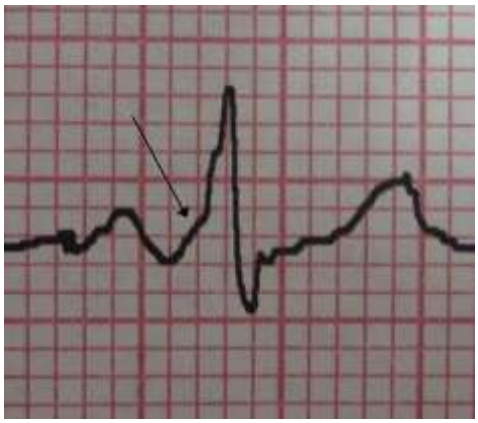
Existem diferentes tipos de vias acessórias que podem estar presentes na síndrome descrita. Determinados pacientes podem apresentar uma única comunicação entre o musculo atrial e ventricular, enquanto outros podem apresentar duas ou mais vias. Relatos com 1465 pacientes demonstram que até 4,5% destes apresentam múltiplas vias, enquanto cerca de 95,5% apresentam apenas uma. Todavia, nos casos de via única, havia variações quanto ao lado de presença da via no coração (direito ou esquerdo) e quanto ao posicionamento de saída do impulso no átrio e de chegada deste ao ventrículo (ATIÉ *et al.*, 2008).

Diagnóstico

A SWPW é considerada a mais frequente dentre as síndromes de pré-excitação, ocorrendo em menos de 1% da população e tendo a maior prevalência entre homens (CAMILO *et al.*, 2019). Apesar de ser assintomática em 60% a 70% dos casos, a WPW pode ocasionar palpitações rítmicas de início e término súbitos, com duração de horas e, por vezes, revertidas somente com medicamentos endovenosos ou cardioversão elétrica. É de extrema importância que o diagnóstico seja feito de forma precoce, uma vez que a WPW pode levar à morte súbita, sendo que pacientes assintomáticos apresentam um risco de 0,1% ao ano de apresentarem a morte súbita enquanto, em pacientes graves, este risco pode chegar a 0,56% ao ano (LLORET *et al.*, 2010).

O diagnóstico da Síndrome de Wolff-Parkinson-White é fundamentado na avaliação inicial de um eletrocardiograma. O ECG, na maioria dos casos, mostrará: intervalo PR curto (< 0,12 segundos); progressão lenta do segmento inicial do complexo QRS, conhecida como onda delta (Figura 2.1); complexo QRS alargado (> 0,12 segundos) e alterações secundárias de repolarização, que são refletidas no segmento ST e na onda T, que, por sua vez, são geralmente discordantes em relação à onda delta e ao complexo QRS (GALAMBA, 2010).

Figura 2.1. Onda delta (apontada pela seta) evidenciada no ECG. Achado característico de pacientes portadores da Síndrome de Wolff-Parkinson-White



Fonte: HEILMAN, 2017.

Desse modo, é importante levar em consideração que outras patologias, como bigeminismo ventricular e infarto do miocárdio, podem mimetizar ECGs de pacientes com pré-excitação, devendo ser considerados como diagnósticos diferenciais. Outros achados sugestivos de WPW que podem estar presentes no eletrocardiograma são: ritmo irregular, taquicardia de complexos QRS largos com rápida resposta ventricular

(>180 bpm) e morfologias bizarras e variáveis entre os complexos QRS.

Tratamento

O tratamento da Síndrome de Wolff-Parkinson-White tem como finalidades realizar um reestabelecimento do ritmo sinusal em um paciente com crise de taquicardia paroxística supraventricular e bloquear ou diminuir a passagem de estímulos elétricos pela via acessória (GARBELINI JUNIOR, 2012).

No caso de crise aguda de taquicardia paroxística supraventricular, se o paciente estiver hemodinamicamente instável, é indicada a cardioversão elétrica. Caso o paciente esteja hemodinamicamente estável, devem ser realizadas as manobras vagais e a administração de um antiarrítmico (adenosina endovenosa) para conversão ao ritmo sinusal (ROSNER, 1999).

Em demais casos, nos quais não há crises, o paciente portador da Síndrome de Wolff-Parkinson-White pode ser tanto assintomático quanto sintomático. Desse modo, os tratamentos devem ser individualizados. Em casos sintomáticos, o tratamento pode ser feito através da ablação por cateter com radiofrequência ou por meio de fármacos antiarrítmicos (GALAMBA, 2010).

A ablação por catéter com radiofrequência é o tratamento de primeira linha para portadores da síndrome e tem eficácia em 95% dos pacientes com quadro sintomático. A ablação configura-se como um procedimento invasivo realizado através de cateteres que entram no corpo por meio de uma artéria e/ou veia e que são levados até as câmaras cardíacas. As vias acessórias que induzem a taquicardia serão localizadas e, através de um gerador de radiofrequência, serão emitidas ondas com a finalidade de provocar lesões no endocárdio a fim de bloquear estas vias indutoras de alteração do ritmo sinusal (ROSNER, 1999).

Tabela 2.1. Relação entre estado clínico do paciente e possíveis tratamentos empregados

Clínica do Paciente	Tratamento(s)
Sintomático	Ablação por radiofrequência ou tratamento farmacológico
Assintomático	Monitoramento clínico vigilante ou ablação por radiofrequência
Crise aguda hemodinamicamente estável	Manobras vagais + Administração de adenosina endovenosa
Crise aguda hemodinamicamente instável	Cardioversão elétrica

Fonte: Adaptado de GALAMBA *et al.*, 2010.

O tratamento farmacológico é utilizado para uma prevenção em longo prazo da taquicardia. Entretanto, ele não é tão eficaz quanto a ablação por cateter com radiofrequência e, normalmente, é utilizado quando esta não obteve sucesso. A terapêutica utilizada é baseada em antiarrítmicos de diferentes classes: bloqueadores dos canais de cálcio, bloqueadores dos canais de sódio e betabloqueadores. Os reais efeitos destes antiarrítmicos ainda então sendo estudados e o que se pode afirmar é que há riscos de o paciente sofrer efeitos adversos, tais como: disfunção da tireoide, alterações neurológicas, alterações cardíacas e letargia. Eles são indicados para pacientes que não possuem um alto risco de fibrilação ventricular (GARBELINI JUNIOR, 2012).

Por outro lado, em relação à conduta fornecida a pacientes assintomáticos, são considerados desde apenas um

monitoramento clínico vigilante até a ablação por cateter com radiofrequência. É indicada a utilização de métodos não invasivos a princípio e, a partir dos dados obtidos e da avaliação do profissional responsável, é elaborada a terapêutica a ser seguida (GALAMBA, 2010).

CONCLUSÃO

A Síndrome de Wolff-Parkinson-White consiste em um distúrbio de condução cardíaco congênito que pode gerar diversos tipos de arritmias, incluindo circuitos de reentrada entre os átrios e ventrículos através do feixe acessório. Devido a isso, é extremamente importante rastrear arritmias nesses pacientes, uma vez que fibrilações atriais podem acarretar frequências ventriculares extremamente altas. Seu diagnóstico é essencialmente eletrocardiográfico, podendo ser identificada desde o nascimento. É encontrada, em média, em 1 a cada 1000 pessoas. Seu tratamento baseia-se no controle de arritmias, podendo ser temporário, através do uso de medicamentos, ou definitivo, quando é feita a ablação do feixe acessório.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ATIÉ, I. *et al.* Síndrome de Wolff-Parkinson-White e outras Vias Acessórias Atrioventriculares em 1465 Pacientes Submetidos à Ablação por Radiofrequência. Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio de Janeiro, v. 21, p. 387, 2008.

CAMILO, G.F. e*t al.* Síndrome de Wolff Parkinson Whitte: Relato de caso. Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research, v. 28, p. 36, 2019.

CHHABRA, L. *et al.* Wolff Parkinson White Syndrome. Illinois, 2020. Disponível em: Wolff Parkinson White Syndrome – Stat Pearls - NCBI Bookshelf (nih.gov). Acesso em: 5 abr. 2021.

GALAMBA, C.S.O. Síndrome de Wolff-Parkinson-Whitte: Artigo de Revisão. 2010. 72 p. Dissertação de (Mestrado em Medicina) - Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra. 2010

GARBELINI JUNIOR, B. Ablação por cateter versus tratamento farmacológico para pacientes com síndrome de Wolf-Parkinson-White: revisão sistemática. 2012. 69 f. Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista Julio de Mesquita Filho, Faculdade de Medicina de Botucatu, 2012.

.

GUYTON, A.C. & HALL, J.E. Arritmias Cardíacas e sua Interpretação Eletrocardiográfica. In: Hall J.E.; Guyton A.C. GUYTON & HALL: Tratado De Fisiologia Médica. 12. ed. Mississippi: ELSEVIER, 2011. p-153-164.

HEILMAN, J. Delta Wave. Wiki media commons, 2017. Disponível em: File: DeltaWave09.JPG – Wiki media Commons, Acesso em: 14 abr. 2021.

LLORET, R.R. *et al.* Síndrome de Wolff-Parkinson-White e morte súbita. Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba. v. 12, p. 21, 2010.

ROSNER, M. H. *et al.* Electrocardiography in the patient with the wolff-parkinson-white syndrome: Diagnostic and initial therapeutic issues. The American Journal of Emergency Medicine, v. 17 p. 705, 1999.

CAPÍTULO 3

INIBIDORES DA SGLT-2 NO MANEJO DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

Palavras-chave: Heart Failure; SGLT-2 Inibitor; Cardiovascular Diseases

BRENDA PEREIRA NOGUEIRA SANTOS[1]
DANIELLE ELEUTERIO BATISTA[1]
JOÃO GABRIEL MEDINA DENIZAR[1]
MARIANA TONELLI RICCI[1]
PAULO VITOR KELMON SILVA DE OLIVEIRA[1]
JOSÉ MARIA PEIXOTO[2]

1. Discente - Medicina da Universidade José do Rosário Vellano, Belo Horizonte - MG.
2. Docente - Medicina da Universidade José do Rosário Vellano, Belo Horizonte - MG.

INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca (IC) é definida pela incapacidade do coração em manter um débito cardíaco que atenda às necessidades tissulares com aumento das pressões de enchimento ventricular, devido a alterações funcionais ou estruturais. Esta patologia pode ser classificada de diversas formas como: (1) Classificação pela fração de ejeção (FE): IC com fração de ejeção reduzida do ventrículo esquerdo (FE < 40%), conhecida como ICFEr e IC com FE normal do VE (FE ≥ 50%), a ICFEp; (2) Classificação funcional de NYHA utilizada para caracterizar o grau dos sintomas do paciente (ROHDE *et al.*, 2018). A pesquisa da etiologia é essencial para o prognóstico e tratamento da IC. As causas mais frequentes atualmente são a doença arterial coronariana (DAC), seguida da hipertensão arterial sistêmica (HAS) (BOCCHI *et al.*, 2009).

A IC é considerada um grande problema de saúde pública em países desenvolvidos e em desenvolvimento, como o Brasil, além de ser também uma das principais causas de internações hospitalares recorrentes e óbito em todo mundo. Além do mau prognóstico, é uma das patologias mais dispendiosas em países da Europa e nos Estados Unidos, em que é responsável por 1-2% do orçamento geral da saúde. Estudos epidemiológicos apontam que aproximadamente 23 milhões de pessoas são acometidas mundialmente, sendo o grupo mais afetado os idosos com idade acima de 65 anos. A sobrevida após 5 anos de diagnóstico pode ser de apenas 35%, com prevalência que aumenta conforme a faixa etária, aproximadamente de 1% em indivíduos com idade entre 55 e 64 anos, chegando a 17,4% naqueles com idade maior ou igual a 85 anos (ROHDE *et al.*, 2018).

O tratamento da IC objetiva a redução da morbimortalidade, entretanto, a despeito dos avanços terapêuticos alcançados, estes ainda são incapazes de reduzir expressivamente a gravidade e a prevalência da doença no mundo. Estudos recentes apontam que inibidores do co-transportador de sódio-glicose (SGLT2i), prescritos para o DM2, demonstraram benefícios na prevenção e redução da morbimortalidade em pacientes com IC, sendo uma alternativa promissora para seu tratamento (ROHDE *et al.*, 2018).

Sendo assim, o objetivo deste estudo foi demonstrar os benefícios de três SGLT2i no tratamento de um paciente com IC, seja ele diabético ou não.

MÉTODO

Optou-se pela realização de uma revisão narrativa, que é uma metodologia apropriada para discutir os aspectos teóricos do desenvolvimento ou “estado da arte” de um assunto, em curto espaço de tempo (ROTHER, 2007). Essa revisão foi baseada na análise de artigos encontrados nas bases de dados PubMed e SciELO, e selecionados a partir dos filtros “Free full text”, “10 years” e "Systematic Review”, além de artigos publicados pelas principais instituições de cardiologia do mundo: American College of Cardiology (ACC), European Society of Cardiology e Sociedade Brasileira de Cardiologia.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os co-transportadores sódio-glicose-2 (SGLT2) estão situados nos túbulos contorcidos proximais e atuam na reabsorção da glicose do líquido renal. Os inibidores da SGLT2, que também são conhecidos como

glicosúricos, por sua vez, compreendem uma classe de anti-hiperglicemiantes orais que atuam impedindo que ocorra essa reabsorção da glicose, gerando consequentemente: uma diminuição do limiar de reabsorção renal de glicose, diminuição do limiar da glicosúria e/ou aumento da excreção urinária de glicose (SILVA *et al.*, 2015).

A redução dos desfechos cardiovasculares, com redução da taxa de mortalidade e do número de internações por insuficiência cardíaca tem sido o grande destaque quanto aos SGLT2 no tratamento do DM2 (SILVA *et al.*, 2015). Visto isso, diversas teorias estão sendo propostas para explicar os benefícios do fármaco na insuficiência cardíaca. De acordo com alguns estudos, os SGLT2i possuem diversos mecanismos que atuam na proteção cardiovascular. Dentre esses efeitos benéficos estão : 1) diminuição da pressão arterial; 2) aumento da natriurese e diurese; 3) melhora do metabolismo energético cardíaco; 4) ação anti- inflamação; 5) perda de peso; 6) melhora do controle de glicose; 7) inibição do sistema nervoso simpático ; 8) prevenção contra remodelamento cardíaco; 9) prevenção contra lesão isquêmica; 10) inibição do trocador cardíaco Na+/H+; 11) inibição da SGLT1; 12) redução da hiperuricemia; 13) aumento da autofagia e degradação lisossomal; 14) diminuição da gordura epicárdica ; 15) aumento dos níveis de eritropoetina (EPO); 16) aumento de células progenitoras circulantes 17) diminuição do estresse oxidativo; 18) melhora da função vascular (VERMA & LOPASCHUK, 2020) (Figura 3.1).

Desta forma, serão abordados de forma mais detalhada abaixo os resultados encontrados nos estudos mais relevantes referentes à empagliflozina, dapagliflozina e canagliflozina.

Figura 3.1. Impactos dos SGLTi além da glicosúria

Fonte: SILVA *et al.*, 2015.

Empaglifozina

A empaglifozina possui dois grandes estudos que foram capazes de elucidar os benefícios desse fármaco no tratamento da ICFEr. Tais estudos foram o *EMPA-REG OutcomeTrial* e o *Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure*. Ambas as pesquisas demonstraram grandes efeitos positivos relacionados com a adição da empaglifozina no tratamento da ICFEr. Desse modo, essa revisão narrativa busca abordar tal medicamento, a fim de demonstrar sua eficácia nesses estudos e o porquê dele estar inserido no novo documento do ACC de 2021 como um dos medicamentos para tratamento da ICFEr, independente do paciente possuir DM2 (MADDOX *et al.*, 2021).

O estudo *EMPA-REG OutcomeTrial* teve como objetivo examinar os efeitos da empaglifozina na morbidade e mortalidade cardiovascular em pacientes com DM2 e com alto risco de eventos cardiovasculares, em comparação com o grupo placebo. Esse trabalho foi um ensaio randomizado, duplo-cego, controlado por grupo placebo. Foram empregadas 4687 pessoas no grupo da empagliflozina, que foi subdividido em indivíduos que receberam dose de 10 mg ou 25 mg e foi composto por 2333 pessoas no grupo placebo (ZINMAN *et al.*, 2015).

Com relação aos desfechos primários, estes que eram compostos por morte de causas cardiovasculares, IAM não fatal ou AVC não fatal, ocorreram em uma menor porcentagem de pacientes no grupo empaglifozina (490 de 4687 [10,5%]) em relação ao grupo placebo (282 de 2333 [12,1%]) (razão de risco no grupo empaglifozina 0,86; 95,02 de intervalo de confiança [IC], 0,74 a 0,99; P <0,001 para não inferioridade e P = 0,04 para superioridade). Outro importante resultado foi que a empaglifozina resultou em um risco significamente menor de morte por causas cardiovasculares (razão de risco, 0,62; IC 95%, 0,49 a 0,77; P <0,001) e hospitalização por IC em comparação com o grupo placebo (razão de risco, 0,65; IC 95%, 0,50 a 0,85; P = 0,002) (ZINMAN *et al.*, 2015).

Já no estudo *Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure*, o qual, teve como população de estudo adultos com ICFEr que utilizavam tratamento apropriado para a IC. Foram designados aleatoriamente para receber a empaglifozina, em dose de 10mg, 1863 pacientes e o grupo placebo foi composto por 1867 pacientes. Um importante resultado desse trabalho foi a morte por causas cardiovasculares ou hospitalização por IC que ocorreu em 19,4% dos pacientes no grupo empaglifozina e 24,7% dos pacientes no grupo placebo (razão de risco, 0,75; 95% IC, 0,65 a 0,86; P <0,001). Além disso, o número total de hospitalizações por IC foi menor no grupo da empaglifozina do que no grupo placebo, em que houve 388 eventos nos tratados e 553 eventos no placebo (razão de risco, 0,70; IC 95%, 0,58 a 0,85; P <0,001) (PACKER *et al.*, 2020).

Desse modo, entre os pacientes que receberam tratamento recomendado para IC, aqueles presentes no grupo empaglifozina tiveram um risco menor de morte cardiovascular ou hospitalização por IC, independente da presença ou ausência de DM2 (PACKER *et al.*, 2020). Além disso, pacientes com DM2 e com alto risco de eventos cardiovasculares que receberam a empaglifozina tiveram uma taxa menor de desfecho cardiovascular primário, em comparação com o grupo placebo (ZINMAN *et al.*, 2015). Posto isso, tal fármaco se mostra eficaz e seguro para a manutenção da IC, tanto em pacientes com DM2 quanto aqueles sem essa comorbidade (Tabela 3.1).

Tabela 3.1. Resultados obtidos sobre o número de desfechos primários em pacientes com uso de SGLT2i em relação ao placebo nos estudos DAPA-HF (2019), PACKER *et al.* (2020) e EMPA-REG OutcomeTrial (2015)

Estudo	DAPA-HF		PACKER		EMPA-REG	
Participantes	2373	2371	1863	1867	4.687	2.333
Desenho	Dapaglifozina	Placebo	Empaglifozina	Placebo	Empaglifozina	Placebo
Desfecho primário	386 (16,3%)	502 (21,2%)	361 (19.4%)	462 (24.7%)	490 (10,5%)	282 (12,1%)

Fonte: MCMURRAY *et al*., 2019; PACKER *et al*., 2020; ZINMAN *et al*., 2015.

Dapaglifozina

A dapaglifozina é um potente e seletivo hipoglicemiante, com eficiente ação sobre os altos níveis de glicemia, restabelecendo o equilíbrio glicêmico em poucas semanas e o controle da excreção na urina. Sua efetividade é autossuficiente em relação à resistência à insulina e lesões das células-β pancreáticas. Além disso, ela auxilia na perda de tecido adiposo e pressão arterial (DUARTE *et al.*, 2018).

A dapagliflozina, além de ter a eficácia na contenção dos níveis glicêmicos, também demonstrou benefícios em relação aos fatores de risco cardiovasculares, englobando melhoria nas fases de remodelação da vasculatura (DUARTE *et al.*, 2018).

No estudo *DAPA-HF Trial* foi analisada a eficácia e a segurança do medicamento em pacientes com ICFEr, independente de possuir DM2, com duração média de 18,2 meses, tendo variação de 0 a 27,8. Nesse ensaio observou-se dois desfechos, sendo o primário o agravamento da IC ou morte por outros motivos cardiovasculares, o qual no grupo da dapagliflozina foi de 386 pacientes (16,3%) e 502 pacientes (21,2%) no grupo placebo (razão de risco, 0,74; intervalo de confiança de 95% IC, 0,65 a 0,85; P <0,001). Já o desfecho secundário foi a hospitalização por IC ou morte cardiovascular, em que os dados mostraram baixo número no grupo dapagliflozina em relação ao placebo, 340 hospitalizações por IC e 227 mortes cardiovasculares contra 469 hospitalizações por IC e 273 por motivos cardiovasculares, respectivamente (razão de risco, 0,75; IC de 95%, 0,65 a 0,85; P<0,001) (MCMURRAY *et al.*, 2019). Os resultados sobre desfecho primário deste estudo são descritos na Tabela 3.1, juntamente com os resultados dos estudos sobre empaglifozina.

Ademais, revelou elevação na escore total de sintomas no Questionário de Cardiomiopatia de Kansa City (KCCQ) no grupo dapagliflozina, apontando menos sintomas (MCMURRAY *et al.*, 2019). O tratamento com essa medicação potencializou de forma positiva a melhora dos sintomas, função orgânica e qualidade de vida dos pacientes, tendo impactos clínicos significativos, observado pela análise do KCCQ (KOSIBOROD *et al.*, 2020).

Diante disso, os resultados desse estudo revelaram que o grupo dapagliflozina tem números menores em relação ao grupo placebo nos seus desfechos. Ainda mais, verificou sua eficácia em 55% tanto nos indivíduos com DM2 quanto os que não possuem diabetes. Com isso, observa-se que a dapagliflozina proporciona base de vantagens

para além do seu efeito principal, diminuição dos níveis glicêmicos, tendo uma ampliação de sua ação terapêutica além dos que possuem DM2 (MCMURRAY *et al.*, 2019).

Canagliflozina

Outro medicamento inserido na classe do SGLT2i que possui características um pouco promissoras no tratamento da IC é a canagliflozina. Esse medicamento foi analisado no estudo *CANVAS*, ensaio-clínico randomizado comparado com placebo, no qual designou 10.142 participantes com DM2 para serem divididos em dois grupos, sendo o primeiro uma coorte de prevenção primária que avaliou sua eficácia em 3486 indivíduos, sendo eles ≥ 50 anos de idade e com ≥ 2 fatores de risco para eventos cardiovasculares, mas sem evento cardiovascular prévio; já a coorte de prevenção secundária foi composta por 6656 indivíduos com ≥ 30 anos de idade com um evento cardiovascular prévio (MAHAFFEY *et al.*, 2018).

Neste estudo, o desfecho primário foi composto por morte cardiovascular, IAM não fatal ou AVC não fatal, sendo que tal desfecho foi reduzido com canagliflozina em comparação com o placebo com base na coorte total, ou seja, nos dois grupos de prevenção (26,9 versus 31,5 / 1000 pacientes-ano; HR, 0,86; IC de 95%, 0,75 0,97; P <0,001 para não inferioridade, P = 0,02 para superioridade). Além disso, não foi encontrada evidência estatística significativa de diferença entre os grupos de prevenção primária (HR, 0,98; IC 95%, 0,74-1,30) e prevenção secundária (HR, 0,82; IC 95%, 0,72-0,95 (MAHAFFEY *et al.*, 2018) (Tabela 3.2).

Outro ponto positivo do seu uso apresentado neste estudo foi a redução nos desfechos renais a partir do uso da canagliflozina, ou seja, redução de 40% na taxa de filtração glomerular estimada (eTGF), necessidade de terapia de substituição renal ou morte renal (HR, 0,59; IC 95%, 0,44-0,79) em comparação com o placebo (MAHAFFEY *et al.*, 2018).

Contudo, é importante salientar que houve um aumento estatisticamente significativo de 2 vezes na amputação de membros inferiores com canagliflozina em relação ao placebo, embora poucos eventos tenham sido relatados. Sendo assim, seu uso deve ser realizado com cautela por meio de uma decisão clínica compartilhada entre médicos e pacientes com DM2 e que possuem maiores riscos de amputações, haja vista que, os benefícios cardiovasculares e renais são muito superiores ao número de amputações (MAHAFFEY *et al.*, 2018).

Sendo assim, devido a esse efeito adverso a canagliflozina não se enquadra como um dos SGLT2i indicados no tratamento da IC na diretriz brasileira de IC, uma vez que, os outros medicamentos da mesma classe, como a empagliflozina e a dapaglifozina, demonstraram os mesmos efeitos positivos, porém, sem esse efeito grave efeito colateral (ROHDE *et al.*, 2018).

Tabela 3.2. Redução de Morte cardiovascular, IAM não fatal ou AVC não fatal a cada 1000 pacientes-ano no estudo *CANVAS* (2018)

Desfechos primários / 1000 pacientes-ano			
	Prevenção primária	Prevenção secundária	População total
Número de participantes	215	796	1011
Canagliflozina	15.8	34.1	26.9
Placebo	15.5	41.3	31.5

Fonte: MAHAFFEY *et al.*, 2018.

CONCLUSÃO

Os estudos descritos para analisar a eficácia dos SGLT2i com relação aos desfechos cardiovasculares demonstraram grandes benefícios em acrescentar tais medicamentos no tratamento da ICFEr. Posto isto, o ACC atualizou recentemente suas recomendações para o tratamento da ICFEr, incluindo o uso de SGLT2i independentemente do diagnóstico do DM2.

Os SGLT2i recomendados pelo documento, incluem a empaglifozina e a dapaglifozina, ambas em dose de 10mg uma vez ao dia. Neste documento o ACC recomenda o início de um SGLT2i nos pacientes que, apesar do uso otimizado de um betabloqueador, associado a um inibidor da neprilisina e um inibidor do receptor da angiotensina caso permaneçam sintomáticos (MADDOX *et al*., 2021). Estudos futuros poderão investigar a melhor sequência de prescrição destes fármacos em pacientes com ICFEr.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BOCCHI, E.A. *et al*. Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica. Arquivo Brasileiro de Cardiologia, v. 93, p. 1, 2009.

DUARTE, R. *et al*. Perfil clínico da Dapagliflozina: um novo paradigma no tratamento da diabetes tipo 2. Revista Portuguesa de Diabetes, Lisboa, v. 13, p. 119, 2018.

KOSIBOROD, M.N. *et al*. Effects of dapagliflozin on symptoms, function, and quality of life in patients with heart failure and reduced ejection fraction. Circulation, v. 141, p. 90, 2020.

MADDOX, T.M. *et al*. 2021 update to the 2017 ACC expert consensus decision pathway for optimization of heart failure treatment: Answers to 10 pivotal issues about heart failure with reduced ejection fraction: a report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. Journal of the American College of Cardiology, v. 77, p.772, 2021.

MAHAFFEY, K.W. *et al*. Canagliflozin for primary and secondary prevention of cardiovascular events: results from the CANVAS program (canagliflozin cardiovascular assessment study). Circulation, v.137, p. 323, 2018.

MCMURRAY, J.J.V. *et al*. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. New England Journal of Medicine, v. 381, p. 1995, 2019.

PACKER, M. *et al*. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. New England Journal of Medicine, v. 383, p. 1413, 2020.

ROHDE, L.E.P. *et al*. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. Arquivo Brasileiro de Cardiologia, v. 111, p. 436, 2018.

ROTHER, E.T. Revisão sistemática X revisão narrativa. Acta Paulista de Enfermagem, v. 20, p. 5, 2007.

SILVA, D. *et al*. Inibidores do cotransportador de sódio e glicose do tipo 2: efeitos além da glicosúria. Brasília Médica, v. 52, p. 116, 2015.

VERMA S. & LOPASCHUK G. Mechanisms of cardiovascular benefits of sodium glucose co-transporter 2 (sglt2) inhibitors: a state-of-the-art review. Journal of the American College of Cardiology, v. 5, p. 632, 2020.

ZINMAN, B. *et al.* Empagliflozin, cardiovascular outcomes, andmortality in type 2 diabetes. New England Journal of Medicine, v. 373, p. 2117, 2015.

CAPÍTULO 4

A ANATOMOPATOLOGIA DA VALVA MITRAL ACOMETIDA PELA DOENÇA REUMÁTICA

Palavras-chave: Valva Atrioventricular Esquerda; Reumatismo; Doença Cardíaca

CINDY STEPHANIE ESTEVES DE LIMA[1]
ISABELA ALMEIDA DE ASSIS[1]
GUSTAVO RYAN MARTINS SANTOS[1]
HUGO ANTONIO GONÇALVES PIRES[1]
JOÃO HENRIQUE CARVALHO ZACOUR ALMEILDA GUSMÃO[1]
JÚLIA SPINELLI ESTEVAM[1]
MARIA EDUARDA SOARES BARBOSA[1]
SOFIA BROGNARA CARAN MIRANDA[1]
SOPHIA FRAGA WALDOLATO ALVARES[1]
VITOR COURI BLASSIOLI[1]

1. Discente - Medicina da Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais.

INTRODUÇÃO

A Febre Reumática (FR) é uma patologia inflamatória autoimune em resposta ao estreptococo beta-hemolítico do grupo A de Lanciefield, a qual é predisposta por fatores genéticos. A cardiopatia reumática (CR) é o sinal mais grave da FR, decorrente de uma reação cruzada entre os antígenos estreptocócicos e a proteína do hospedeiro, por isso é o principal determinante do prognóstico de pacientes. Tanto a FR e CR são complicações não supurativas da faringoamigdalite causada por esse agente etiológico (WHO, 2004).

Essa doença inicia um processo inflamatório preferencialmente em indivíduos de 5 a 18 anos e não apresenta distinções entre a incidência entre homens e mulheres, no entanto, o desenvolvimento de CR é de 1,6 a 2,0 vezes maior no sexo feminino. Essa enfermidade está relacionada a questões socioeconômicas, fatores ambientais e qualidade do serviço de saúde e apresenta uma distribuição mundial com maiores taxas de incidência em países em desenvolvimento. No Brasil, a FR é a principal causadora de valvopatias, sendo responsável por aproximadamente 70% dos casos que acometem crianças e jovens (WHO, 2004; BARBOSA *et al.*, 2009).

A resposta autoimune dessa patologia é causada principalmente pelo antígeno do estreptococo ser similar a estrutura proteica do tecido cardíaco. Desse modo, essa característica do agente etiológico faz com que os anticorpos reconheçam o tecido cardíaco como invasor e, consequentemente, gera uma inflamação sistêmica (OLIVEIRA, 1997).

O processo inflamatório, provocado durante a fase aguda da FR, gera a cardite reumática e suas lesões permanentes, principalmente valvares que caracterizam a fase crônica da doença. Essas lesões valvares podem também provocar modificações funcionais pulmonares, além de alterações no átrio esquerdo e no ventrículo direito (SOUZA, 2006; DIAMANT, 1980).

As manifestações clínicas da CR são variadas, uma vez que a forma de acometimento valvar e sua gravidade diferenciam o grau da manifestação, sendo os sintomas mais frequentes são palpitação, fadiga, dispneia, dor no peito, síncope e edema. Além disso, CR apresenta uma predisposição para a endocardite infeciosa, o que justifica o uso da antibioticoterapia de forma prévia (ZHANG *et al.*, 2013; MAGALHÃES *et al.*, 2016).

Diante do exposto, esse capítulo tem por objetivo apresentar a fisiopatologia da valva mitral acometida pela doença reumática, suas manifestações clínicas além de suas complicações e tratamento, considerando que essa doença possui relevância no país e diferentes alterações e quadros sintomatológicos que afetam a saúde pública.

MÉTODO

O capítulo consiste em uma revisão literária realizada por um levantamento bibliográfico, utilizando das bases de dados MEDLINE, PubMed e Google Scholar, além da discussão e apresentação dos resultados entre os autores. Para a busca, foram utilizados os descritores “Valva mitral”, “Febre Reumática” e “Cardiopatia” juntamente com o operador booleano “AND”. Os artigos selecionados estão na íntegra, relacionados à temática de estudo e sem restrição de língua.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

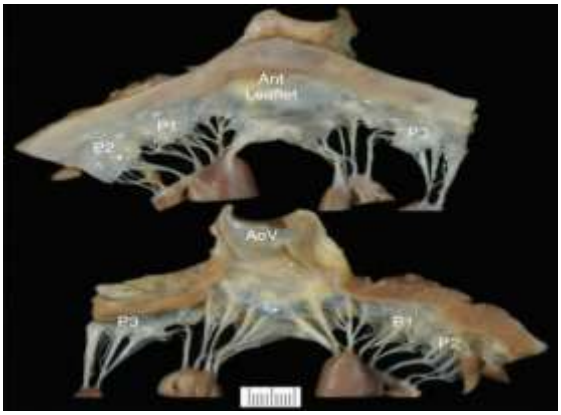
Anatomia da Valva Mitral

Os aspectos anatômicos normais da valva mitral, também conhecida como válvula bicúspide ou valva atrioventricular esquerda, é a valva que separa o átrio esquerdo do ventrículo esquerdo. É uma estrutura complexa que possui um anel, dois folhetos, cordas tendíneas e dois músculos papilares (o anterior e o posterior), os quais apresentam forma cônica e cujas bases são implantadas na parede ventricular (Figura 4.1) (ALMEIDA, 2008).

Os dois folhetos são: anterior, também chamada direita, interna, maior, aórtica, septal e anteroseptal, e a posterior, também designada como esquerda, externa, mural, menor ou posterolateral e cada válvula é dividida em três scallops (A1, A2, A3 e P1, P2, P3). Os pontos de união entre os folhetos no anel são chamados de comissuras e ambas as válvulas se ligam ao anel mitral nas extremidades. Os folhetos ou válvulas possuem bordas livres que se prendem aos músculos papilares através da cordoalha (conjunto de cordas tendíneas ou tendinosas) e possuem duas zonas, uma lisa ou clara que é translúcida à transluminação que é a face atrial e uma zona rugosa ou áspera que é opaca à transluminação e áspera à palpação por ser um local de inserção de cordas tendíneas (GRAY, 2010).

As cordas tendíneas são estruturas fibrosas em que cada corda da zona áspera se divide em outras após sua origem do músculo papilar. Duas das cordas são grandes e espessas chamadas de cordas de reforço em que uma surge do músculo papilar anterolateral e outra posteromedial. O músculo papilar posteromedial tem suprimento sanguíneo único da artéria coronária direita e o anterolateral suprido pela artéria descendente anterior e artéria circunflexa (GARDNER, 1971).

Figura 4.1. Valva mitral normal



Legenda: Valva mitral normal com os finos folhetos translúcidos, cordas e músculos papilares visualizados do lado atrial (topo) e o lado ventricular (inferior). Os dois folhetos e os três *scallops*. **Fonte:** Otto & Bonow, 2014.

Microscopia da Valva Mitral

As microscopias de todas as valvas são basicamente iguais em que o tecido conjuntivo denso é revestido por endocárdio. Histologicamente, a valva mitral é formada por células intersticiais entremeadas por três lâminas de tecido: (1) camada fibrosa, (2) camada de tecido esponjoso e (3) camada atrial (GOMES, 2017).

A camada fibrosa ou zona rugosa é localizada na borda livre da cúspide, é espessa e rica em glicosaminoglicanos, além de fibras colágenas densas. A camada de tecido esponjoso, também chamada de zona lisa é translucida e localizada centralmente no folheto, composta por uma rede de colágeno fina e proteoglicanos dispostos frouxamente que sintetizam a matriz extracelular. Por fim, a camada atrial ou zona de transição anel-folheto, é composta por fibras elásticas, miócitos atriais e vasos sanguíneos além de possuir terminações nervosas que mantém a continuidade eletrofisiológica das estruturas cardíacas (TIVERON, 2015).

A parte de tecido conjuntivo é avascular com fibras colágenas e elásticas, contém fibroblastos e células musculares lisas, diferentemente do músculo cardíaco, que são nutridas diretamente pelo contado com o sangue nas câmaras (TIVERON, 2015).

Figura 4.2. Histologia da valva mitral

Legenda: As lesões apresentam uma deposição de fibrinóide em focos e tecido de granulação exuberante. A valva está espessada e a celularidade muito aumentada. Este tecido de granulação se organizará, indo a fibrose, levando a espessamento e encurtamento das lacínias e disfunção funcional. **Fonte:** ANATPAT,

Epidemiologia

No Brasil, aproximadamente 0,3% a 3% dos casos de faringoamigdalite estreptocócica podem evoluir para febre reumática, doença com incidência estimada de 1 caso para 1000 crianças no Brasil. Segundo projeção da Organização Mundial da Saúde (OMS) e de acordo com o último censo do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), estima-se que anualmente no país ocorram cerca de 10 milhões de faringoamigdalites estreptocócicas, perfazendo o total de trinta mil novos casos de febre reumática, dos quais aproximadamente metade poderiam evoluir com acometimento cardíaco (BERTOLETTI, 2004; BARBOSA *et al.*, 2009).

A febre reumática aguda (FRA) possui uma distribuição mundial, porém suas taxas de incidência são maiores em países em desenvolvimento e constitui a principal causa de cardiopatia adquirida em crianças e adultos jovens dessa população. O pico da incidência da FRA é entre 5 e 15 anos de idade e, em regiões endêmicas, aproximadamente 60% dos indivíduos acometidos desenvolvem cardiopatia reumática. A incidência da FRA, em homens e mulheres, é similar, entretanto o risco de desenvolvimento da CR é 1,6 a 2,0 vezes maior nas mulheres (GOMES, 2017).

O acometimento cardíaco, caracterizado por uma pancardite, tem como principal apresentação a valvulite e, no Brasil, a FR é a principal etiologia das valvopatias em crianças e adultos jovens, sendo responsável por até 70% dos casos. A valva mais comumente acometida é a valva mitral, em 65-70% dos pacientes, sendo a lesão regurgitativa a mais predominante. Lesões estenóticas podem surgir após décadas, em decorrência do processo de cicatrização na fase crônica da cardite reumática. Com relação à mortalidade, no Brasil, segundo dados do DATASUS, houveram 1.925 óbitos por CR em 2015 e, em 2005, a OMS estimou 233.000 mortes diretamente atribuíveis à CRC a cada ano no mundo (GOMES, 2017; BARBOSA *et al.*, 2009).

Definição e História Natural

A febre reumática pode apresentar envolvimento cardíaco, articular, neurológico e cutâneo, sendo a cardite a manifestação mais grave da FR, tendo em vista que pode deixar graves sequelas e levar ao óbito (WHO, 2004).

Essa enfermidade está corriqueiramente relacionada às condições socioeconômicas. Dessa maneira, apesar da relevante redução apresentada na incidência da FR em países desenvolvidos, a FR continua sendo um grande problema de saúde pública, especialmente nas nações em desenvolvimento e, consequentemente, também há maior prevalência da CR (LAWRENCE *et al.*, 2013; GENEVA, 2001).

O ataque cardíaco se dá pela pancardite, na qual a valvulite é a apresentação mais comum, sendo caracterizada por ampla variação em relação a gravidade, indo de quadros leves subclínicos a casos graves que geram insuficiência cardíaca congestiva e até mesmo a morte. As lesões, em especial as regurgitativas, causadas pelo intenso processo inflamatório da FR atinge principalmente na valva mitral, seguidamente da valva aórtica e da tricúspide. As lesões estenóticas, entretanto, são características da fase crônica da doença, mais tardiamente e se manifestam devido ao processo cicatricial. A cicatrização que ocorre na cardite reumática desencadeia fibrose e também dano valvar. O tempo necessário para que haja dano valvar permanente é cerca de 2 a 10 anos após o quadro de FR, sendo que episódios recorrentes podem ocasionar danos progressivos nas valvas (BARBOSA *et al.*, 2009; MEIRA, 2005; TUBRIDY-CLARK & CARAPETIS, 2007).

Fisiopatologia

Na cardite reumática os anticorpos reativos ao tecido cardíaco devido a sua reação cruzada com antígenos dos estreptococos tendem a se fixar na parede do endotélio valvar. Essa fixação se dá pelo aumento na expressão das moléculas de adesão, atraindo quimiocinas específicas que favorecem a infiltração celular por neutrófilos, macrófagos e linfócitos T, predominando os T CD4, gerando uma inflamação e, consequentemente, necrose, dano tecidual e cicatrização da valva (BARBOSA *et al.*, 2009).

A presença de reatividade cruzadas são a decorrência da semelhança entre epítopo do antígeno envolvido na reação cruzada com o do antígeno imunizador (multiespecificidade) (MAYER, 2019).

Existem diversas semelhanças entre os antígenos do estreptococos com os tecidos humanos, por exemplo existem estudos que afirmam a capacidade de reatividade cruzada entre a proteína M e a tropomiosina, entre o carboidrato C e glicoproteínas do endotélio valvular, entre membrana protoplasmática e sarcolema miocárdico, núcleo caudado talâmico e subtalâmico e entre ácido hialurônico da cápsula da bactéria e tecido das articulações, com a estreptolisina O de mediador não antigênico dessas relações. Essa lisina tem a capacidade de destruir membranas celulares com desgranulação de lisossomas dos fagócitos, gerando reações inflamatórias e citotóxicas (OLIVEIRA, 1997).

Têm sido isolados em aproximadamente 75% dos portadores da doença reumática uma proteína celular caracterizada como um marcador de risco para a doença. Sendo que os indivíduos suscetíveis não apresentam IgA dessa proteína, o que facilita a adesão do estreptococo à membrana celular do hospedeiro. A constituição antigênica mais vulnerável para a doença seria o complexo HLA-B (*human leukocyte antigen*), que é um gene que ajuda o organismo a diferenciar suas próprias proteínas das proteínas invasoras. Estes indivíduos, também tendem a apresentar redução dos complementos séricos de C1q, C3e e C4 no tecido articular. Desse modo, essa conformação antigênica tende a facilitar a

relação entre os antígenos da bactéria e os linfócitos B e T via regiões do complexo HLA. Os indivíduos com a doença reumática mostram números reduzidos de linfócitos T8 (que são supressores) e um aumento de T4 (que são o auxílio), ou seja, aumentam a probabilidade de formação de clones com lesão celular em vasos, coração e articulações (OLIVEIRA, 1997).

O estreptococo apresenta uma estrutura muito favorável para o seu desenvolvimento no hospedeiro. Sua primeira camada é envolta de ácido hialurônico o que propicia ao patógeno a capacidade de resistir à fagocitose (fator de virulência) e a parte que realiza as reações cruzadas com complexos do tipo proteína e polissacarídeo. A segunda camada apresenta a proteína M (principal antígeno da bactéria), R e T - formada pela sequência repetida de 7 aminoácidos que se parecem esdruxulamente com proteínas do tecido humano como tropomiosina, miosina e vimentina - e são exatamente essas semelhanças que favorecem as reações cruzadas imunes-humorais e celulares em pacientes geneticamente suscetíveis e determinam a alta antigenicidade, que leva a formação de anticorpos. Os estreptococos podem ser divididos em pelo menos 80 sorotipos patogênicos de acordo com a proteína M. No estudo da doença percebeu-se que outros fatores, além de características do hospedeiro e antígeno da doença, podem afetar o favorecimento da doença como fatores ambientais e socioeconômicos (RACHID, 2003; OLIVEIRA, 1997).

Indivíduos que apresentam anticorpos anti-M conseguem se proteger contra reinfecções homólogas, no entanto ainda está vulnerável contra infecções heterólogas de variantes da proteína M. A proteína M ao bloquear a produção de C3, incapacita essa via, permitindo a oponização do Streptococcus do grupo A, facilitando a fagocitose. Estudos recentes afirmam que existem dois tipos de grupos de proteína M. O grupo I, patogênico, que possuem grupo antigênico com sequência semelhante de peptídeos ao tecido cardíaco em sua superfície. Já no grupo II, não patogênico, as proteínas M não possuem sequência repetida, produzindo opacidade e sem causar doença reumática. Por fim, a parede celular do Streptococcus possui diversos antigênicos parecidos com o tecido cardíaco humano, núcleo caudado, músculos lisos, vasos e membrana basal glomerular, gerando as dúvidas da patogênese e morbilidade da doença reumática (OLIVEIRA, 1997).

A FR, durante a fase aguda, provoca um processo inflamatório cardíaco denominado de cardite reumática e as suas lesões permanentes geram a sua forma crônica, cardiopatia reumática (SOUZA, 2006).

Durante a fase aguda, a fragmentação das fibras colágenas, edemas, infiltração celular e degradação fibrinoide provocam lesões nas linhas de fechamento denominadas verrugas ou vegetações róseas acinzentadas. Além disso, é observado a formação de nódulos de Aschoff (Figura 4.3), que consiste em uma área central fibrinoide circundada por linfócitos, plasmócitos e células gigantes devido à degeneração difusa e, às vezes, necrose dos

Figura 4.3. Nódulos de Aschoff

Legenda: A imagem demonstra o nódulo de Aschoff composto por macrófagos multicelulares. **Fonte:** ANATPAT, (2006).

cardiomiócitos e lesões inflamatórias perivasculares (PEIXOTO, 2011).

Os processos descritos na cardiopatia reumática podem provocar um espessamento dos folhetos valvares, tornando as valvas espessas e rígidas, uma fusão das comissuras e um encurtamento, espessamento e funcionamento das cordoalhas tendinosas, provocando, dessa maneira, uma maior dificuldade no movimento valvar. Tais modificações anatomopatológicas, que podem ocorrer em conjunto ou não, permitem o desenvolvimento da estenose valvar, sendo a valva mitral a mais acometida (DIAMANT, 1980).

Figura 4.4. Ecocardiograma de um coração acometido pela FR

Legenda: O ecocardiograma em corte apical apresentado demonstra um quadro de endocardite mitral, em que é possível observar um nódulo algodonoso no folheto anterior da valva mitral. **Fonte:** ARRUDA FILHO, 2003.

As modificações morfo patológicas ocorridas na estenose mitral, causada pelos episódios de FR, podem provocar um fenômeno descrito no ecocardiograma de "boca de peixe", devido à similaridade da valva com uma boca de peixe (Figura 4.5) (BOLETO, 2008).

Figura 4.5. Peça anatómica do átrio esquerdo aberto

Legenda: Essa imagem mostra a valva mitral com a presença de uma fusão das comissuras, principalmente na porção póstero medial, provocando o fenômeno ´´ boca de peixe``. **Fonte:** LIMA, 2014.

Dentre essas modificações, vale elucidar que a retração máxima do aparelho subvalvar ocorre quando existe um contato direto dos folhetos valvares com a cabeça do músculo papilar, levando o aparelho subvalvar a adotar um formato de funil. Os processos anatomopatológicos ocorridos provocam a diminuição do orifício valvar, sendo que o paciente só começa a ter manifestações clínicas quando o orifício perde no mínimo 50% de sua área (ESTEVES, 2002; DIAMANT, 1980). Modificações Funcionais:

I. Pulmão

Uma das consequências da estenose mitral é o aumento da pressão no átrio esquerdo, devido à obstrução do fluxo de sangue em trânsito para o ventrículo esquerdo. Com isso, existe uma transmissão retrógrada dessa pressão ao leitovascular do pulmão por meio do aumento de pressão nas veias pulmonares, causando assim, uma congestão pulmonar que pode levar

ao desenvolvimento de edema do interstício e hipertensão pulmonar (FARIA, 2016; VIANA FILHO, 2020).

Esse processo ocorre uma vez que a pressão exercida nos capilares pulmonares é maior que a pressão oncótica, favorecendo a migração de líquidos para o espaço intersticial e para o interior dos alvéolos o que dificulta a troca gasosa. Além disso, as veias pulmonares tornam-se ingurgitadas, favorecendo a obstrução brônquica e varicosas, logo mais capazes de se romper e causar um quadro de hemoptise (DIAMANT, 1980).

II. Átrio Esquerdo

A maior dificuldade de esvaziamento da câmara e o aumento da pressão interna provoca uma hipertrofia e, em seguida, uma dilatação. Vale dizer que as lesões cicatriciais da FR, em conjunto às modificações já citadas, podem levar ao desenvolvimento da fibrilação atrial. Esse processo torna a contração atrial menos eficaz, aumentando ainda mais a pressão interna, e favorece a formação de trombos murais e valvares. Tais trombos, ao se desprenderam, podem provocar um quadro de embolia arterial periférica ou, dependendo do seu tamanho, obstrução do orifício mitral e, assim, agravar o quadro já existente (DIAMANT, 1980).

III. Ventrículo Direito

O quadro de hipertensão pulmonar venosa existente na estenose mitral reumática provoca uma hipertensão pulmonar arterial. Com isso a direta no ventrículo direito sofre com o aumento de sua pressão sistólica que predispõe um desenvolvimento de uma hipertrofia seguida de dilatação e, em alguns casos, uma insuficiência da valva tricúspide (DIAMANT, 1980).

Figura 4.6. Peça anatômica do coração afetado pela FR

Legenda: A figura demonstra trombos grandes de cor rósea na superfície interna do átrio esquerdo. Além disso, é possível constatar o espessamento das cordoalhas tendínease a fusão das comissuras, expondo assim um quadro de estenose mitral reumática. **Fonte:** ANATPAT, 2006.

Manifestações Clínicas

A princípio, a CR possui manifestações clínicas de espectro variável, que se estendem desde valvopatias subclínicas até sintomas incapacitantes como a insuficiência cardíaca. Concomitantemente, destacam-se enquanto demais complicações da CR a fibrilação atrial (FA), acidente vascular cerebral (AVC), além da endocardite infecciosa. Para avaliar desfechos de tais complicações, foi realizado um estudo que confirmou a alta incidência de IC, FA e endocardite infeciosa. Nesse sentido, as manifestações clínicas da CR variam de acordo com a forma de acometimento valvar bem como sua gravidade, sendo que, dentre os sintomas, os mais frequentes são, em ordem decrescente: palpitação, fadiga, dispneia, dor no peito, seguidos por síncope e edema, além de endocardite infecciosa. As palpitações relacionam-se com a presença de FA, especialmente em casos de estenose da valva

mitral, diferentemente da dor torácica e síncope, predominantes em distúrbios da valva aórtica. Ademais, também é possível estar presente a hipertensão pulmonar, hemorragias graves e raramente embolia periférica (CARAPETIS *et al.*, 2016; HE *et al.*, 2016; WATKINS *et al.*, 2017; ZHANG *et al.*, 2013; ZÜHLKE *et al.*, 2015).

Em relação à fatores de risco, distúrbios valvares constituem fatores de risco para o surgimento de FA, que, por sua vez, é a principal causa de AVC (até 30%). Relata-se ainda uma ocorrência simultânea de IC e FA em uma parcela significativa de pacientes, equivalente a no mínimo 20% (MAGALHÃES *et al.*, 2016; KIRCHHOF *et al.*, 2016).

Portanto, é possível destacar a importância das manifestações clínicas da CR, dado que fundamentam a base para o diagnóstico da doença, haja visto a inexistência de um sinal patognomônico ou exame específico (PEREIRA *et al.*, 2017).

Diagnósticos

O diagnóstico da FR é clínico, não existindo um exame específico e assim utilizando exames laboratoriais que sustentam o diagnóstico de processo inflamatório e de infecção estreptocócica. Atualmente, o diagnóstico é feito baseado nos critérios de Jones, estabelecidos em 2015, sendo considerados "padrão ouro" para o diagnóstico do primeiro surto e recidivas da FR (Tabela 4.1). A divisão dos critérios em maiores e menores é baseada na especificidade e não na frequência da manifestação. Outros sinais e sintomas, como epistaxe, dor abdominal, anorexia, fadiga, perda de peso e palidez podem estar presentes, mas não estão incluídos entre as manifestações menores dos critérios de Jones (SILVA, 2017).

Tabela 4.1. Critérios de Jones modificados para o diagnóstico de FR

Critérios maiores	Critérios menores
Cardite	Febre
Artrite	Artralgia
Coreia de Sydenham	Elevação dos reagentes da fase aguda (VHS, PCR)
Eritema Maligno	Intervalo PR prolongado no ECG
Nódulo subcutâneo	

Legenda: Evidência de infecção pelo estreptococo do grupo A por meio da cultura de orofaringe; teste rápido par EBGA e elevação dos títulos de anticorpos (ASLO).
Fonte: Adaptado de DAJANI *et al.*, 1992.

A probabilidade de FR é alta quando há evidência de infecção estreptocócica anterior, determinada pela elevação dos títulos da antiestreptolisina O (ASLO), além da presença de pelo menos dois critérios maiores ou um critério maior e dois menores. Com as sucessivas modificações, os critérios melhoraram em especificidade e perderam em sensibilidade devido à obrigatoriedade de comprovação da infecção estreptocócica (SILVA, 2017).

Embora não se possa afirmar que haja um quadro clínico típico de febre reumática, as formas mais comuns de acometimento são:

Artrite - grandes articulações como joelhos, cotovelos, punhos e tornozelos são as mais afetadas. O padrão de envolvimento é migratório e pode ser totalmente resolvido. A resposta às drogas inflamatórias não esteroidais é excelente, com remissão dos sintomas em 48–72 horas (SILVA, 2017).

Cardite - o folheto afetado é o endocárdio em mais de 90% dos casos, que se expressa como regurgitação mitral, manifestando-se como sopro sistólico apical. Em cerca de 50% dos casos, pode ser acompanhado de sopro diastólico basal, decorrente de regurgitação

aórtica. A concomitância de regurgitação mitral e aórtica em um paciente previamente saudável é altamente sugestiva de febre reumática (SILVA, 2017).

Coreia - movimentos desordenados, involuntários e abruptos de grupos de músculos estriados esqueléticos. As reclamações incluem tropeços durante a deambulação, fala arrastada, queda ou lançamento de objetos como pratos, xícaras, cadernos e caligrafia ruim. Há uma considerável labilidade emocional, alternando facilmente entre choro e riso (SILVA, 2017).

Eritema marginatum e nódulos subcutâneos - são raros, mas altamente específicos para a febre reumática. O eritema marginatum é uma lesão macular rósea com margem arredondada e centro pálido. Geralmente não é pruriginoso e poupa o rosto. Os nódulos subcutâneos são indolores e geralmente estão localizados nas superfícies extensoras das articulações e ao longo dos tendões. Estão associadas à presença de cardite (SILVA, 2017).

Exames complementares:

Há aumento da concentração de proteínas séricas que são denominados reagentes de fase aguda, velocidade de hemossedimentação e proteína C reativa, sendo manifestações menores da doença. Leucocitose e anemia leve são achados inespecíficos frequentes (SILVA, 2017).

Estreptolisina anti-O - o método mais vulgarmente usado no nosso país para demonstrar uma infecção anterior pelo grupo A β-hemolítica *Streptococcus*. A antidesoxirribonuclease B - como a anti-estreptolisina O, é outro anticorpo contra o produto estreptocócico, mas persiste em níveis mais elevados por períodos mais longos no soro de pacientes com febre reumática. Ecocardiograma Doppler - é consideravelmente mais sensível que a ausculta para detectar lesões valvares cardíacas na fase aguda da doença (SILVA, 2017).

Tratamento e Profilaxia

As estratégias para evitar infecções por estreptococos, como melhora de condições de moradia e higiene pessoal, são consideradas como profilaxia primordial. O tratamento específico da faringite estreptocócica, com finalidade de erradicação da infecção, é a profilaxia primária da febre reumática. Esse tratamento é realizado através de uma antibioticoterapia com Penicilina Benzatina, Penicilina V ou Ampicilina, sendo o primeiro mais eficiente nesses casos. Outros antibióticos como as Cefalosporinas de primeira e segunda geração, podem ser opções, porém têm um maior custo e são pouco usados. A Azitromicina pode ser administrada para maiores de 16 anos e as sulfas, tetraciclinas e o cloranfenicol são contraindicados para a profilaxia primária. Quando já houver o diagnóstico de febre reumática o paciente deve seguir o tratamento crônico, com um rigoroso esquema de antibioticoterapia, para evitar a recidiva da doença, compondo a profilaxia secundária da febre reumática. A profilaxia terciária é realizada através de intervenções cirúrgicas antes da ocorrência de comprometimento funcional do ventrículo direito e instalação de arritmias (GOMES, 2017; BERTOLETTI, 2004).

Nos casos de cardiopatia reumática a abordagem e o acompanhamento dos pacientes visam prevenir episódios de febre reumática aguda, monitorar os sintomas e avaliar lesões valvares, bem como função ventricular. Na cardite moderada e grave indica-se o tratamento com corticoide para reduzir o processo inflamatório, reduzindo o tempo da inflamação. Quando há um acometimento valvar mais

grave, a intervenção cirúrgica se faz opção, com troca valvar e implante de prótese valvar (BERTOLETTI, 2004).

O acometimento da valvar por CR avançada, com manifestações clínicas, exige intervenção e as indicações são baseadas na presença desses sintomas e em critérios ecocardiográficos de gravidade da lesão. No caso de estenose da valva mitral, a valvoplastia mitral percutânea com balão é o procedimento de escolha e, quando o grau de deformidade da valva impossibilita a reconstituição ou o reparo valvar, a retirada da valva e implante da prótese se faz necessário (GOMES, 2017).

CONCLUSÃO

Conclui-se com a análise dos dados descritos, que a FR merece de fato uma atenção notória voltada para a saúde pública. Afinal, apenas em 2005, 233000 mortes foram atribuídas à CR no mundo, demonstrando o significativo impacto deixado por uma enfermidade com tanto potencial para estudo. Focar na pesquisa relacionado à CR é focar na prevenção de vários óbitos que poderiam ocorrer ano após ano. Percebe-se que o entendimento mais amplo, assim como mais específico, se mostra necessário para contornar agravadores desta patologia (BARBOSA *et al.*, 2009).

Com diagnóstico ainda pouco específico e últimas mudanças realizadas em 2015, nota-se também que a FR ainda se mostra como uma patologia pouco explorada e com bastante potencial de estudo. Tendo em vista a sua gravidade, percebe-se a necessidade do preparo de profissionais da saúde para lidar com esses casos, buscando maior eficiência na precocidade de identificação do problema para não gerar sequelas que afetam de forma significativa a qualidade de vida do paciente (SILVA, 2017).

Por fim, ressalta-se a importância do estudo voltado ao tratamento da FR, tendo em vista uma atenção secundária e terciária mais eficaz promovendo assim uma redução em casos de óbitos. Por ser um grande problema de saúde pública para o Brasil, sendo um país em desenvolvimento, as medidas profiláticas são mais eficazes para a diminuição da ocorrência dessa enfermidade a partir de uma melhora nas medidas sanitárias e um maior acesso à saúde (GOMES, 2017).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALMEIDA, A.F.S. Estudo anatômico do aparelho subvalvar da valva atrioventricular esquerda de corações humanos. Doutorado em Cirurgia Torácica e Cardiovascular - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2008.

ARRUDA FILHO, M.B. *et al*. Tratamento cirúrgico de ruptura traumática da valva aórtica e do septo interatrial, após traumatismo fechado do tórax: revisão da literatura e apresentação de um caso raro. Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular, v. 18, p. 181, 2003.

BARBOSA, P. *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. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 93, p. 1, 2009.

BERTOLETTI, J.C. Profilaxia da febre reumática: quando e como fazer. Revista da Sociedade de Cardiologia do Rio Grande do Sul. v. 1, p. 1, 2004.

BRANCO, C.E.B. *et al*. Febre Reumática: Doença Negligenciada e Subdiagnosticada. Novas Perspectivas no Diagnóstico e Prevenção. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 107, p. 482, 2016.

BRASILEIRO FILHO, G. Bogliolo: Patologia. 7. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006. p. 1472.

CARAPETIS, J.R. *et al*. "Acute rheumatic fever and rheumatic heart disease". Nature reviews. Disease primers, v. 2, p. 15084, 2016.

GARDNER, E. Coração e pericárdio. Editora Guanabara Koogan; 1971. Cap. 30.

GOMES, N.F.A. Estudo anatomopatológico da Valva Mitral acometida pela Doença Reumática. Dissertação de Mestrado da Faculdade Federal de Medicina de Minas Gerais. UFMG, Belo Horizonte, Minas Gerais, 2017.

GRAY, H. Coração e mediastino. Editora Elsevier; 2010. Cap.55.

HE, V.Y.F. *et al*. Long-term outcomes from acute rheumatic fever and rheumatic heart disease: A data-linkage and survival analysis approach. Circulation, v. 134, p. 222, 2016.

KIRCHHOF, P. *et al*. ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. European Heart Journal, v. 37, p. 2893, 2016.

LAWRENCE, J.G. *et al*. Acute Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease: Incidence and Progression in the Northern Territory of Australia, 1997 to 2010. Circulation, v. 128, p. 492, 2013.

MAGALHÃES, L.P. *et al*. II Diretrizes Brasileiras de Fibrilação Atrial. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 106, p. 1, 2016.

MEIRA, Z.M. A. Long term follow up of rheumatic fever and predictors of severe rheumatic valvar disease in Brazilian children and adolescents. Heart, v. 91, p. 1019, 2005.

OLIVEIRA, J. *et al*. Doença Reumática Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 69, 1997.

PEREIRA, B.Á.F. *et al*. Febre reumática: atualização dos critérios de Jones à luz da revisão da American Heart Association-2015. Revista Brasileira de Reumatologia, v. 57, p. 364, 2017.

RACHID, A. Etiopatogenia da febre reumática. Revista Brasileira de Reumatologia, v. 43, p. 232, 2003.

TIVERON, M.G. Estudo biomolecular de produtos de Chlamydophila pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae e Borrelia burgdorferi na etiopatogenia da degeneração mixomatosa da valva mitral. 2015. Tese (Doutorado em Cirurgia Torácica e Cardiovascular) - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2015.

TUBRIDY-CLARK, M. & CARAPETIS, J.R. Subclinical carditis in rheumatic fever: A systematic review. International Journal of Cardiology, v. 119, v. 54, 2007.

WATKINS, D.A. *et al*. Global, Regional, and National Burden of Rheumatic Heart Disease, 1990- 2015. The New England journal of medicine, v. 377, p. 713, 2017.

WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION. Rheumatic fever and rheumatic heart disease: report of a WHO expert consultation on rheumatic fever and rheumatic heart disease. World Health Organization 2004.

ZHANG, W. *et al*. "Presenting features of newly diagnosed rheumatic heart disease patients in Mulago Hospital: a pilot study." Cardiovascular Journal of Africa, v. 24, p. 28, 2013.

ZÜHLKE, L. *et al*. "Characteristics, complications, and gaps in evidence-based interventions in rheumatic heart disease: the Global Rheumatic Heart Disease Registry (the REMEDY study)." European Heart Journal, v. 36, p. 1115, 2015.

CAPÍTULO 5

TELEMONITORAMENTO REMOTO CARDIOLÓGICO NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

Palavras-chave: Geriatria; Cardiopatia; Telemedicina

ADMARDO RANIERE DE ASSIS CUNHA JÚNIOR[1]
AMANDA DE CÁSSIA DUTRA MANSUR[1]
ANNA LAURA FRANÇA GONTIJO MENDES[1]
ÉRIKA ESTHER TEIXEIRA MORAIS[1]
ISABELA CAMPOS OLIVEIRA DE ÁVILA[1]
ISADORA TEIXEIRA ISSA[1]
JÚLIA PALMA AVELAR RIBEIRO[1]
KARENN TAVARES KIEPPER[1]
MARIANNE NETO RODRIGUES[1]
TAMARA ARAÚJO PEREIRA CAMPOS[1]

1. Discente - Medicina da Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais.

INTRODUÇÃO

A Insuficiência Cardíaca (IC) é caracterizada como uma síndrome por disfunção cardíaca, apresentando-se com sinais e sintomas como dispneia, fadiga, edema, ascite, entre outros (MOSTERD & HOES, 2007). Segundo as diretrizes do American College of Cardiology e da American Heart Association, a IC, considerando sua fisiopatologia, ainda pode ser classificada, em quatro estágios (A, B, C e D). Além disso, essa condição é a via final comum de várias outras doenças cardíacas que afetam indivíduos com fatores de risco. Dessa maneira, essa associação com outras cardiopatias acarreta aumento das internações hospitalares, redução da expectativa de vida, repercussões negativas na qualidade de vida, além de ser uma sobrecarga para a família e o coletivo (AREND & HOES, 2007).

Diante desse cenário, a IC tem prevalência e incidência em crescimento, devido ao envelhecimento populacional, sendo a maior causa de hospitalização de idosos, tornando-se responsável por 21% das hospitalizações no Brasil (FERNANDES *et al.*, 2020). No mundo, aproximadamente 26 milhões de adultos sofrem dessa doença, sendo que estudos apontam um aumento em 25% na prevalência até o ano de 2030 (MESQUITA *et al.*, 2019).

Nesse sentido, o telemonitoramento é compreendido como o gerenciamento nos quais dados fisiológicos são obtidos e transmitidos remotamente aos prestadores de cuidados, em situações nas quais a equipe especialista em saúde e o paciente não se localizam no mesmo local (HORWITZ *et al.*, 2019). Evidencia-se, assim, que a tecnologia discutida nesse texto apresenta potencial para identificar alterações precoces e permitir intervenções que previnam ou abordem episódios de descompensação da IC fora do contexto hospitalar (ESTRADA, 2015).

Portanto, o objetivo deste estudo é discutir a abordagem do telemonitoramento cardíaco remoto de idosos portadores de IC, como recurso terapêutico, evidenciando a diminuição de hospitalizações devido a essa condição através desse recurso.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão sistemática realizada no período de 20/05/2020 até 10/04/2021. por meio de pesquisas de dados PubMed, SciELO, Bireme, CABI - Global Health e UptoDate, sendo selecionadas publicações dos últimos 15 anos. Foram utilizados descritores: “idosos”, “cardiologia”, “insuficiência cardíaca” e “telemonitoramento”, com o operador booleano AND. Desta busca foram encontrados artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão: artigos nos idiomas inglês e português; publicados no período de 2007 a 2020 e que abordavam a temática proposta para esta pesquisa, estudos do tipo revisão, disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão. Os critérios de e os exclusão foram: artigos duplicados e que não se enquadram nos critérios de inclusão anteriormente citados.

Após os critérios de seleção restaram 10 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Ao evitar o tratamento hospitalar, além de melhorias no prognóstico da doença e diminuição da exposição à infecções, há consequente redução dos gastos relacionados à hospitalizações por IC, os quais representaram, para o Brasil 68% dos custos com hospitalizações no ano de 2015.

Os estudos que contemplam o telemonitoramento no contexto amplo de gerenciamento, abrangendo a maior parte dos grupos funcionais da IC são escassos e apresentam poucas conclusões. Desse modo, consideraram-se então, a meta-análise de 11 ECRs, que inclui 2710 pacientes com Insuficiência Cardíaca, na qual constatou que o telemonitoramento reduziu as hospitalizações relacionadas à IC (RR 0,79, IC 95% 0,67-0,94) (Tabela 5.1). Mas, esses estudos incluídos foram majoritariamente pequenos e de qualidade baixa a moderada (HORWITZ *et al.*, 2019).

Além disso, a análise do Ministério da Saúde na publicação de um de seus Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas sobre IC abordou a revisão sistemática realizada por Inglis *et al.* (2015). Tal revisão incluiu 18 estudos e após a atualização foram incluídos mais 1, totalizando 19 estudos para análise final. Avaliando a mortalidade geral, observou-se uma redução de 18% do risco de óbito ao receber telemonitoramento, em comparação com os cuidados usuais (RR 0,82, IC95% 0,73-0,93, qualidade de evidência alta). Ao avaliarmos a hospitalização por IC, foram incluídos 13 estudos. O telemonitoramento reduziu o risco de hospitalização por IC em 23% (RR 0,77, IC95% 0,68-0,88, qualidade de evidência moderada) (INGLIS *et al.*, 2015).

Desse modo, as evidências do benefício do telemonitoramento na insuficiência cardíaca foram confirmadas recentemente pela publicação do estudo *Telemedical Interventional Management in Heart Failure II* (TIM-HF2). Na qual se utilizou um ensaio clínico multicêntrico, prospectivo, randomizado, em que constava com 1.571 pacientes com insuficiência cardíaca na classe II ou III da NYHA ou internados no hospital por insuficiência cardíaca no período de um ano antes da randomização e com fração de ejeção de 45% ou menor foram aleatoriamente designados para gerenciamento remoto ou apenas para o cuidado usual, com seguimento máximo de 393 dias (LOPES *et al.*, 2019). O percentual de dias perdidos devido a internações hospitalares cardiovasculares não planejadas e morte por todas as causas foi de 4,88% no grupo de controle remoto de pacientes e 6,64% no grupo de cuidados habituais (p = 0,04). Os pacientes designados para o manejo remoto perderam uma média de 17,8 dias por ano, em comparação com 24,2 dias por ano para pacientes designados para o tratamento usual. A taxa de mortalidade por todas as causas apresentou *harzardratio* (HR) 0,70 (IC 95% 0,50-0, 96; p = 0,0280) favorável no grupo da teleconsultoria.

Ademais, outra revisão sistemática, de Cochrane, que constou com 41 estudos, o telemonitoramento reduziu a mortalidade por todas as causas (RR 0,80, IC 95% 0,68-0,94; n = 3.740) e hospitalizações relacionadas à insuficiência cardíaca (RR 0,71, IC 95% 0,60-0,83; n = 2.148), ambos com evidências de qualidade moderada (LOPES *et al.*, 2019).

Tabela 5.1. Comparativo entre os estudos relacionados ao telemonitoramento cardiológico

Estudo	Análise realizada	Redução de mortalidade	Redução de hospitalização
Metanálise de Cochrane DatabaseSyst	Análise de 11 ECRs (Ensaios Clínicos randomizados)	-	RR:0,79: IC 95% 0,67-0,94
Revisão sistemática realizada por Inglies *et al*. (2015)	Análise de 19 estudos	18%: RR 0,82, IC95% 0,73-0,93	23%: RR 0,77, IC95% 0,68-0,88,
Estudo Telemedical Interventional Management in Heart Failure II (TIM-HF2)	Ensaio clínico multicêntrico, prospectivo, randomizado,	harzardratio (HR) 0,70: IC 95% 0,50-0, 96; p = 0,0280	-
Revisão sistemática, de Cochrane	Análise de 41 estudos	RR 0,80: IC 95% 0,68-0,94; n = 3.740	RR 0,71: IC 95% 0,60-0,83; n = 2.148

Com base nos resultados acima, é válido ressaltar as considerações feitas pelos pesquisadores: a recomendação deve ser direcionada para os pacientes que potencialmente obteriam maior benefício como, pacientes em período vulnerável após alta hospitalar, de classe funcional III ou IV e aqueles que possuem dificuldade de locomoção. As orientações devem ser preferencialmente realizadas por profissionais com curso superior, com foco em orientações clínicas e educacionais que possuem conhecimento sobre: IC, autocuidado, monitorização de sinais e sintomas, orientações sobre uso de medicamentos e cuidados não farmacológicos. Não há um consenso na literatura sobre a frequência das ligações e a maneira correta de monitorar o paciente. É preferível ocupar equipes já instaladas, aproveitando a estrutura já existente das unidades de atenção básica. Para implementação adequada deste tipo de estratégia, o treinamento das equipes de saúde pode ser necessário.

CONCLUSÃO

Apesar de evidências variáveis, os benefícios são significativos no âmbito das hospitalizações, tornando o telemonitoramento promissor em países com envelhecimento populacional e que necessitam de redução de gastos com saúde pública. Contudo, tal ferramenta apresenta resultados apenas para alguns grupos de paciente, sendo indicadas, principalmente para aqueles em período vulnerável pós alta hospitalar, de classe funcional III ou IV e aqueles com dificuldade de locomoção.

Torna-se necessário, portanto, maiores investimentos em pesquisas que viabilizem o uso do telemonitoramento cardiológico remoto em mais idosos portadores de IC, podendo abranger pacientes de todas as classes funcionais da doença.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AREND, M. & HOES, A.W. Clinical epidemiology of heartfailure. Heart, v. 93, p. 1137, 2007.

ESTRADA, A. Telemonitoramento Cardiológico: Proposta De Atenção Humanizada e com Redução de Custos para Pacientes com Insuficiência Cardíaca. Rio de Janeiro: Congresso Nacional de Excelência em Gestão, 13 ago. 2015. Disponível em: http://www.inovarse.org/sites/default/files/T_15_005 M.pdf. Acesso em: 13 jul. 2020.

FERNANDES, A. *et al.* Insuficiência cardíaca no brasil subdesenvolvido: Análise de tendência de dez anos. 2. ed. Sociedade Brasileira de Cardiologia, v. 114, p. 222, 2020.

HORWITZ, L. *et al*. Systems-based strategies reduce hospitalizations in patients with heartfailure. [S. l.]: Sharon A Hunt, 2019. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/systems-based-strategies-to-reduce-hospitalizati ons-in-patients-with-heart-failure. Acesso em: 15 jul. 2020.

INGLIS, S.C. *et al*. Structured Telefone Support or Non-invasive Telemonitoring for Patients with Heartfailure. Revista Cochrane DatabaseSyst, 2015.

LOPES, M. *et al.* Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Telemedicina na Cardiologia Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 113, p. 1006, 2019.

MESQUITA, E.T. *et al.* Dia de Alerta da Insuficiência Cardíaca: Um Tributo ao Gênio Carlos Chagas. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 113, p. 5, 2019.

CAPÍTULO 6

INSUFICIÊNCIA CARDÍACA: DIAGNÓSTICO, MANEJO CLÍNICO, TRATAMENTO E SUA RELAÇÃO COM A COVID-19

Palavras-chave: Insuficiência Cardíaca; COVID-19; Diagnóstico e Tratamento

CARLA MIRANDA MARCONDES[1]
ISABELLA RESCK BRAOIOS[1]

1. Discente - Medicina da Universidade José do Rosário Vellano- Belo Horizonte

INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca (IC) se caracteriza pela incapacidade do coração em manter um débito cardíaco que atenda às necessidades tissulares sem elevação das pressões de enchimento. A IC é classificada de acordo com sua função em: IC com fração de ejeção reduzida (ICFER) e IC com fração de ejeção preservada (ICFEP). Com isso, o paciente apresenta sintomas que podem ser dispneia aos esforços, ortopneia e edema periférico em membros inferiores, porém é necessário classificar esses pacientes na escala de Framingham para que seja feito individualmente o diagnóstico, manejo clínico e seu prognóstico. A IC é a via final da maioria das cardiopatias e sendo uma das principais causas de hospitalização em adultos no Brasil, essa tem-se tornado uma doença de alta prevalência. Com a pandemia da COVID-19, pessoas com essa enfermidade se tornaram um grupo de risco, pois foi observado uma relação com a desregulação do sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA); uma vez que estudos demonstraram os receptores de ECA-2 como alvo de entrada para infecção do SARS-CoV-2, promovendo elevação dos níveis plasmáticos de angiotensina 2 que possui uma relação diretamente proporcional à carga viral e injúria pulmonar.

O objetivo desse estudo foi descrever os mecanismos fisiopatológicos e manejo clínico da insuficiência cardíaca além de sua consequência com a infecção causada pelo Sars-CoV-2.

MÉTODO

O método utilizado para o capítulo foi o de revisão bibliográfica onde utilizamos sete referências nas plataformas SciELO e PubMed com o enfoque em insuficiência cardíaca correlacionada à COVID-19.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Pacientes mais idosos possuem uma alta prevalência de comorbidades, entre elas a insuficiência cardíaca. Dessa forma, sabe-se que a infecção pelo SARS-CoV-2 aumenta o risco desses pacientes de desenvolverem a forma mais grave. Devido a isso, é estudado como a COVID-19 pode desenvolver nesses pacientes e, muitas vezes, levá-los à hospitalização.

Fisiopatologia

Com danos no miocárdico, haverá diminuição no débito cardíaco, o que levará ao desencadeamento de diversos mecanismos na tentativa de recuperar a perfusão tecidual. Sendo assim, haverá uma disfunção dos reflexos cardiovasculares que irá provocar uma vasoconstrição com aumento de resistência periférica e, consequentemente, ativação dos mecanismos neurohumorais para o equilíbrio do débito cardíaco.

No Sistema Nervoso Simpático, imediatamente há o aumento de contratilidade miocárdica, frequência cardíaca e resistência periférica, o que em curto prazo redistribui melhor o fluxo sanguíneo. No entanto, há o maior gasto energético da fibra cardíaca e aumento da pós- carga, o que sobrecarrega o VE. Assim, há hipertrofia das fibras miocárdicas e isquemia, ocasionando arritmias. Com o decorrer do tempo, há diminuição no número e na sensibilidade dos receptores b1-adrenérgicos do miocárdio, causando uma resposta contrátil menor, além de induzir a elevação de citocinas pró inflamatórias, como fator de TNF-a, IL-1, IL-6 que contribuem para

decréscimo maior da contração cardíaca, aumento das câmaras e piora da IC.

No Sistema Renina Angiotensina Aldosterona, há uma maior liberação de renina pela diminuição do débito cardíaco, o que faz com que ocorra maior conversão de Angiotensina II, potente vasoconstritor que redistribui o fluxo sanguíneo, porém aumentando muito a resistência periférica, causando mais trabalho para o VE. Paralelamente, a angiotensina II estimula a produção de aldosterona pela suprarrenal, causando maior retenção de sódio e água, aumento da volemia e intensificação do retorno venoso (pré-carga). O aumento da volemia faz com que eleve também o volume ventricular, o que aumenta o volume sistólico, por maior estiramento da fibra miocárdica. No entanto, há um limite de dilatação ventricular, e ao alcançar esse limite, o estiramento não refletirá em maior contração. Com esse crescimento progressivo, a câmara ventricular se transforma em uma esfera, elevando o gasto energético pelo aumento da força tangencial da contração. A angiotensina II também causa hipertrofia da fibra miocárdica, apoptose e fibrose intersticial

A endotelina é um peptídeo com potente ação vasoconstritora, com produção estimulada pela angiotensina II, pela IL-1 e pela vasopressina. Ela ajuda no remodelamento cardíaco, e aumenta a ativação de fibroblastos. Além disso, ela está correlacionada com a PA pulmonar e com a resistência vascular pulmonar. Quando aumentada, é sinal de mau prognóstico. Na IC, a vasopressina está muito aumentada, principalmente nos pacientes sintomáticos e em casos secundários de infarto agudo do miocárdio.

Quando há resposta inflamatória sistêmica provocada pela COVID-19, é observado concentrações mais altas de citocinas que estão relacionadas à injúria do sistema cardiovascular. O aumento de troponina é acompanhado de elevação de outros marcadores inflamatórios, como dímero-D, ferritina, interleucina-6 (IL-6), desidrogenase láctica (DHL), proteína C reativa, procalcitonina e contagem de leucócitos.

Além da elevação dos marcadores inflamatórios, nos pacientes com COVID-19 também se observa aumento nos níveis de BNP ou NT-proBNP, marcadores de disfunção miocárdica. Pacientes com injúria miocárdica tiveram níveis mais altos de NT-proBNP. Esse achado reforça que aqueles que apresentam injúria miocárdica estão mais propensos a desenvolver comprometimento da função cardíaca.

Quadro clínico

A IC pode ser dividida em anterógrada, quando há aumento da resistência periférica (pós-carga), e retrógrada, quando há aumento do retorno venoso (pré-carga).

Na anterógrada, os sintomas são cansaço, diminuição do volume de urina e sudorese fria; com sinais de PA convergente, palidez, sudorese fria e diminuição de volume urina.

Na anterógrada, pode se dividir em IC direita, quando há elevação da pressão venosa da grande circulação (sistêmica), e esquerda, quando há elevação da pressão venosa da pequena circulação (pulmonar). Na esquerda, os sintomas são falta de ar, ortopneia, dispneia paroxística noturna; com sinais de ortopneia e estertoração pulmonar.

Na direita, os sintomas são inchaço nas pernas e aumento do volume abdominal; com sinais de estase jugular a 45º, hepatomegalia dolorosa, edema dos MMII e ascite.

Ainda considerando os sinais e sintomas, a IC pode ser classificada funcionalmente, de acordo com a *New York Heart Association* (NYHA) (Tabela 6.1).

Tabela 6.1. Classificação de NYHA

CLASSE NYHA	DEFINIÇÃO	LIMITAÇÃO	EXEMPLO
I	Atividade física comum não provoca fadiga excessiva, dispneia ou palpitação.	NENHUMA	Pode completar qualquer atividade que exija ≤ 7 MET: - Andar/correr lentamente a 8 km/h - carregar 11 kg por até 8 passos
II	Atividade física comum provoca fadiga, dispneia palpitação ou angina.	LEVE	Pode completar qualquer atividade que exija ≤ 5 MET: - jardinagem - subir um lance de escadas em ritmo normal sem sintomas
III	Confortável em repouso; menos que a atividade física normal causa fadiga, dispneia, palpitação ou angina.	MODERADA	Pode completar qualquer atividade que exija ≤ 2 MET: - tomar banho ou vestir-se sem interrupção - desfazer e arrumar a cama
IV	Sintomático em repouso; qualquer atividade física aumenta o desconforto.	GRAVE	Não consegue realizar ou completar qualquer atividade que exija ≥ 2 MET; não pode realizar qualquer uma das atividades anteriormente descritas

Abordando a Covid-19, e por ser uma doença recente, sabe-se que o vírus se manifesta de diversas formas podendo ser: injúria miocárdica, IC, síndrome de Takotsubo (ST), arritmias, miocardite e choque. Assim, como há acometimento do sistema cardiovascular, esse pode resultar tanto de um desequilíbrio entre alta demanda metabólica e baixa reserva cardíaca quanto de uma inflamação sistêmica e trombogênese. Por fim, sabe-se que esses danos acometem principalmente em pacientes com fatores de risco (idade avançada, hipertensão, diabetes) ou com doença cardiovascular prévia.

Diagnóstico

Para um diagnóstico ideal de insuficiência cardíaca, é necessária uma anamnese bem feita, focando em aspectos que podem se relacionar com o sistema cardiovascular, e um exame físico bem detalhado, como: aumento da frequência cardíaca, hepatomegalias, refluxo hepatojugular, desvio e extensão do ictus, sopros e sinais e fibrilação atrial. Além disso, são necessários alguns exames para a confirmação da ICC que são: ecocardiograma e dosagem de peptídeo natriurético.

O ecocardiograma é um exame de imagem de escolha pois ele permite que seja visualizado a função ventricular sistólica direita e esquerda, função diastólica, espessuras parietais, tamanho das cavidades, função valvar, além de fazer uma estimativa hemodinâmica não invasiva e avaliar as doenças do pericárdio. Quando não há um resultado satisfatório, a segunda opção é a ressonância magnética e tomografia computadorizada.

Já o BNP é um marcador importante, porém não é considerado padrão-ouro. devido ao fato de estar alterado em outras doenças. Porém, são extremamente importantes na exclusão de diagnóstico quando há dúvidas de ICC.

Por fim, para os pacientes que testaram positivo para o COVID-19 a avaliação cardiológica tem que ser realizada por história clínica, exame físico, dosagem de troponina e eletrocardiograma (ECG). Com alterações no ECG e elevados níveis de troponina é possível identificar o risco cardiovascular e auxiliar na decisão de internação.

Já o ecocardiograma transtorácico deve ser o primeiro método de escolha para avaliação de função cardíaca. Sendo assim, a avaliação inicial deve ser feita com ECG, gasometria arterial com lactato, dímero-D, hemograma completo, avaliação de função renal e hepática, fatores de coagulação, troponina, creatinofosfoquinase, ferritina, DHL, IL-6 e eletrólitos (sódio, magnésio, potássio e cálcio). Além disso, deve-se fazer raio X de tórax e a tomografia computadorizada deve ser considerada em alguns casos.

Tratamento

I. Betabloqueadores

São utilizados para reduzir a estimulação simpática, que consiste em elevação da frequência cardíaca, aumento do consumo de oxigênio, apoptose de miócitos cardíacos, efeito arritmogênico e ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona. Sendo assim, os BB também são considerados fármacos de primeira linha no tratamento da ICFEr, pois determinam benefícios clínicos na mortalidade global, na morte por IC e por morte súbita, além de melhorarem sintomas e reduzirem taxas de re-hospitalizações por IC. Dessa forma, são recomendados carvedilol, bisoprolol e succinato de metoprolol. O nebivolol, foi estudado e mostrou que reduziu o desfecho clínico primário (mortalidade total e hospitalização cardiovascular), porém sem impacto estatisticamente significativo em mortalidade total isoladamente.

Em relação ao uso de BB na ICFEr sintomática sabe-se que o remodelamento reverso e aumento da FEVE e a melhora dos sintomas de IC ocorrem apenas algumas semanas ou meses após o início do uso. Desta forma, o tratamento deve ser iniciado com doses baixas, de aumento progressivo a cada 2 semanas, sendo necessário monitoração de bradicardia ou piora dos sintomas de IC. Caso tenha acentuação dos sintomas, é necessário ajuste de diuréticos e vasodilatadores antes de redução da dose. Por fim, os BB também são indicados em pacientes com disfunção de VE assintomática, além de serem considerados fármacos de escolha para o controle de frequência ventricular em pacientes com ICFEr e FA crônica.

II. Inibidores da enzima conversora da angiotensina e bloqueadores dos receptores de angiotensina

Os IECA são fármacos com comprovados benefícios na evolução de pacientes com ICFEr, tanto em relação à morbidade, como à mortalidade, além de conferirem melhora na qualidade de vida. Eles inibem a enzima e fazem o bloqueio da cininase plasmática, o que impede a degradação da bradicinina e aumenta os níveis circulantes desse vasodilatador, como consequência, ocorre vasodilatação arteriolar e venosa e menor retenção de sódio e água. Sendo assim, o IECA é utilizado para diferentes etiologias, como disfunção ventricular esquerda pós infarto, disfunção de VE assintomática (estágio B).

Já os bloqueadores dos receptores de angiotensina são recomendados como um tratamento alternativo para aqueles que possuem intolerância à classe dos inibidores de enzima conversora de angiotensina. Esses são uma alternativa com eficácia comparável aos IECA, e estão indicados em pacientes intolerantes ou com alergia documentada a esta classe de fármacos.

O uso concomitante de IECA implica aumento discreto, mas significativo de efeitos adversos. Porém, foi estudado que há redução do desfecho combinado de mortalidade

cardiovascular e hospitalização por IC. No entanto, a associação do IECA ao BRA deve ser evitada nos pacientes já em uso de antagonista mineralocorticoide pelo risco aumentado de hiperpotassemia e eventos adversos.

III. Diuréticos

Esses possuem uma capacidade de aumentar a excreção urinária de sódio e, por meio disso, diminuir os sinais clínicos de retenção. Por conta disso, nota-se uma melhora de sintomas e da tolerância em relação à prática de exercícios. Com isso, os diuréticos são a classe terapêutica que mais são utilizadas em pacientes com IC sintomático para alívio de congestão, porém não possuem comprovação de redução de mortalidade, apenas melhora clínica.

Desta forma, o uso de diurético é recomendado sempre na menor dose terapêutica necessária. Ainda assim, é necessária atenção com a possibilidade de azotemia pré-renal e progressão de síndrome cardiorrenal.

IV. Digitálicos

Na insistência cardíaca há uma inibição da bomba de sódio/potássio que gera um aumento de cálcio intracelular e da força de contração miocárdica. Para isso, a digoxina é importante pois ela age na ação inotrópica positiva. Com isso, ela melhora os sintomas, a qualidade de vida, a tolerância aos exercícios e a hospitalização, porém ainda não se mostrou eficaz na redução da mortalidade. Porém há controvérsias de que esse medicamento é um bom medicamento para tratamento da IC.

V. Hidralazina e nitrato

Foi relatada como inferior ao uso de IECAs porém, o estudo A-HeFT (*African-American Heart Failure Trial*) demonstrou a associação nitrato-hidralazina melhorou a qualidade de vida e reduziu em 33% a taxa de hospitalizações por IC e em 43% a mortalidade total em pacientes autodeclarados negros em classe funcional III-IV da NYHA, já em tratamento clínico otimizado.

Além disso, essa associação pode ser indicada para pacientes que apresentam piora da função renal e/ou hipercalemia com uso de IECA/BRAs, para pacientes que não evoluem bem na vigência do tratamento medicamentoso otimizado ou que persistem com sinais de resistência periférica elevada.

VI. Antagonista dos receptores mineralocorticoides

Esses medicamentos (espironolactona/eplerenona) são indicados para pacientes sintomáticos com disfunção sistólica do VE, em classes funcionais II a IV da NYHA, porém, precisam ser associados ao tratamento padrão. Portanto, a esplerenona não está disponível no Brasil, mas foi comprovado que a espirolactona tem os mesmos efeitos e está disponível no Brasil.

VII. Inibidores de neprisilina e dos receptores de angiotensina (sacubitril/valsartana)

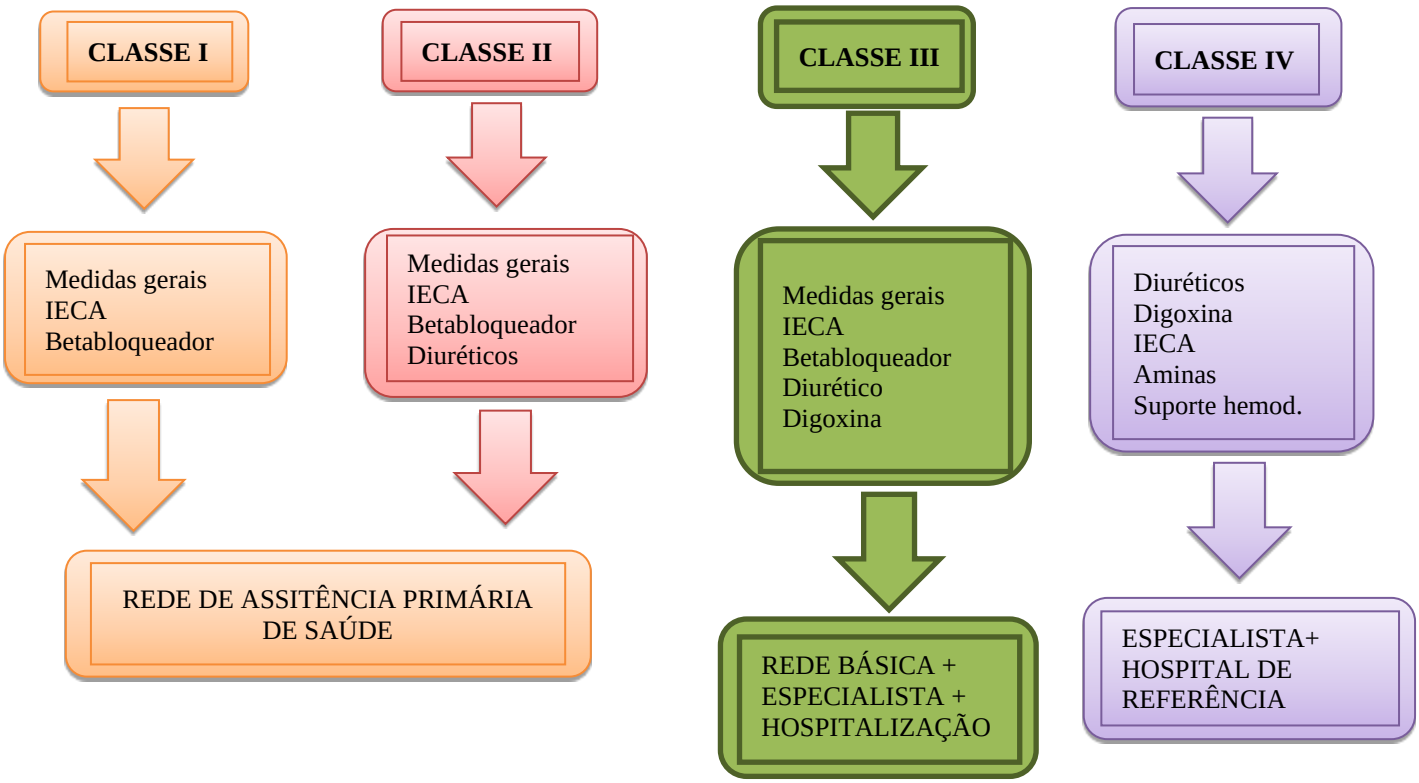
O sacubitril/valsartana são uma nova classe terapêutica, que atua no sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e na endopeptidase neutra (inibidor da neprilisina e do receptor da angiotensina − INRA). Com isso, foi feito um estudo (PARADIGM-HF) que recomenda a troca de IECA/BRA nos pacientes com ICFEr que persistem sintomáticos, mesmo que tenha feito uso de doses dos bloqueadores neuro-homonais.

VIII. Ivabradina

Na IC pode acarretar em aumento da frequência cardíaca (FC) e, com isso, a ivabradina pode ser importante nesse contexto pois ela age inibindo a corrente if no tecido do nó sinoatrial e, consequentemente, reduzindo a FC. No estudo SHIFT (*Ivabradine and outcomes in chronic heart failure*), a ivabradina, quando adicionada ao tratamento medicamentoso usual em pacientes em ritmo sinusal, sintomáticos, com FC ≥ 70 bpm e FEVE ≤ 35% teve como resultado a redução do desfecho combinado de morte cardiovascular ou hospitalização por IC, redução de hospitalização total, redução de hospitalização por IC e morte por IC. Porém, não foi observado estudo significativo sobre mortalidade por qualquer causa. Além disso, ela também possui benefícios como na doença pulmonar obstrutiva quando BB foi menos prescrito, com melhora de remodelamento reverso; nos pacientes sem adequada adesão ao tratamento; nos pacientes que não utilizavam BB, com sugestão de redução de mortalidade naqueles com FC ≥ 75 bpm; 223 e em pacientes chagásicos, com melhora da classe funcional, com relação de risco/benefício favorável.

Assim, de acordo com a classificação de NYHA, o tratamento e manejo pode ser feito da seguinte maneira (Figura 6.1):

Figura 6.1. Fluxograma de tratamento de acordo com NYHA



Considerando as seguintes classes de tratamento, a Tabela 6.2 aborda alguns exemplos:

Tabela 6.2. Tratamento proposto segundo a classe

Droga	Dose-inicial	Dose-alvo	Droga	Dose-inicial	Dose-alvo
IECA			**Betabloqueadores**		
Captopril	6,25 mg; 3x/dia	50 mg; 3x/dia	Bisoprolol	1,25 mg; 1x/dia	10 mg, 1x/dia
Enalapril	2,5 mg; 2x/dia	10-20 mg; 2x/dia	Carvedilol	3,125; 2x/dia	50 mg, 2x/dia
BRA			**INRA**		
Losartana	25-50 mg; 1x/dia	100-150 mg; 1x/dia	Sacubitril/valcartana	24/26 mg; 2x/dia	97/103 mg; 2x/dia
Candesartana	4-8 mg; 1x/dia	32 mg; 1x/dia	**Ivabradina**	5 mg; 2x/dia	7,5 mg; 2x/dia
Antagonista de Aldosterona			**Hidralazina**	25 mg; 3x/dia	100 mg; 3x/dia
Espirolactona	25 mg; 1x/dia	25-50 mg; 1x/dia			

Fonte: Adaptado de COMITÊ COORDENADOR DA DIRETRIZ DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA, 2018.

A cerca da COVID-19, pela falta de comprovação cientifica, há muitos tratamentos empíricos para manejo desses pacientes, que incluem antibioticoterapia, corticoterapia, anticoagulantes; no entanto como ainda não há evidência científica comprovada sobre o tratamento, não abordaremos nesse contexto.

CONCLUSÃO

A IC, por sua longevidade, vem se tornando um problema de saúde pública, o que faz com que um adequado manejo e tratamento tenha alto impacto na morbidade do país. Ademais, com a pandemia do SARS-Cov-2, o conhecimento das repercussões fisiopatológicas do vírus sobre o sistema cardiovascular, contribui para um melhor prognóstico desta infecção nestes pacientes contribuindo, dessa forma, para uma redução da mortalidade.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

COMITÊ COORDENADOR DA DIRETRIZ DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. Arquivos Brasileiros de Cardiologia. v. 11, p. 436. 2018.

CAPÍTULO 7

ACOMETIMENTOS CARDIOVASCULARES NO DIABÉTICO MELLITUS TIPO II

Palavras-chave: Diabetes Mellitus; Doenças Cardiovasculares; Glicemia

CAROLINA DE PAULA ANDRADE[1]
ANA CECÍLIA JOHAS MARQUES DA SILVEIRA LEÃO VAZ[2]
PAULO SÉRGIO MOURA DE SOUZA[1]
THAYNARA STEFANINNE LIMA DE ASSIS HENRIQUE[3]
ISADORA MOTA FERREIRA[1]
ELISA BORGES CORTEZ[4]
JORDANA BORGES CORTEZ[4]
MARIA EDUARDA MARTINS CRUVINEL[5]
AMANDA SILVA LIMA[1]
BEATRIZ CABRAL FRANÇA[1]
MICAELA TEODORO OLIVEIRA[1]

1. Discente - Medicina da Universidade de Rio Verde. – Rio Verde-GO.
2. Graduada em Medicina pela Universidade Estácio de Sá do Rio de Janeiro (2015) . Residência Médica em Medicina de Família e Comunidade pela Prefeitura do Rio de Janeiro. Pós graduada em Endocrinologia e Metabologia pela Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro.
3. Discente - Medicina na Universidad Privada del Este – Paraguai.
4. Discente - Medicina da Universidade de Rio Verde. – Aparecida de Goiânia- GO.
5. Discente - Medicina na Unifimes, Centro Universitário de Mineiros – Mineiros-GO.

INTRODUÇÃO

A diabetes mellitus (DM) faz parte de um grupo de doenças crônicas metabólicas tendo como característica uma deformidade na secreção e/ou ação da insulina. Ela é considerada uma epidemia mundial, sendo que, cerca de 80% dos indivíduos com DM vivem em países em desenvolvimento, além do mais, a porcentagem de indivíduos portadores dessa doença tende a aumentar devido ao envelhecimento populacional, a obesidade e ao sedentarismo (LYRA *et al*., 2019).

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS) e a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) a diabetes mellitus é classificada em quatro classes clínicas, sendo elas:

Tipo I: na qual ocorre a destruição da célula beta, acarretando deficiência absoluta de insulina. Ela pode ser de natureza autoimune ou idiopática.

Tipo II: pode ter uma resistência insulina ou não.

Diabetes gestacional: diagnosticado normalmente no segundo ou terceiro trimestre de gestação, sem relação anterior a gravidez da doença.

Outros tipos específicos: são incluídas a doença do pâncreas exócrino, endocrinopatias, induzida por fármacos ou agentes químicos, infecções, diabetes neonatal e síndrome diabética monogênica.

De modo que, a diabetes mellitus do tipo II é a mais comum, sendo encarregada por cerca de 90% dos casos. Tem como perfil epidemiológico indivíduos entre 35-40 anos de idade, contudo, pode ocorrer em outras faixas etárias e pessoas com sobrepeso ou obesos (LYRA *et al*., 2019).

Além disso, a DM2 possui como fatores de risco:

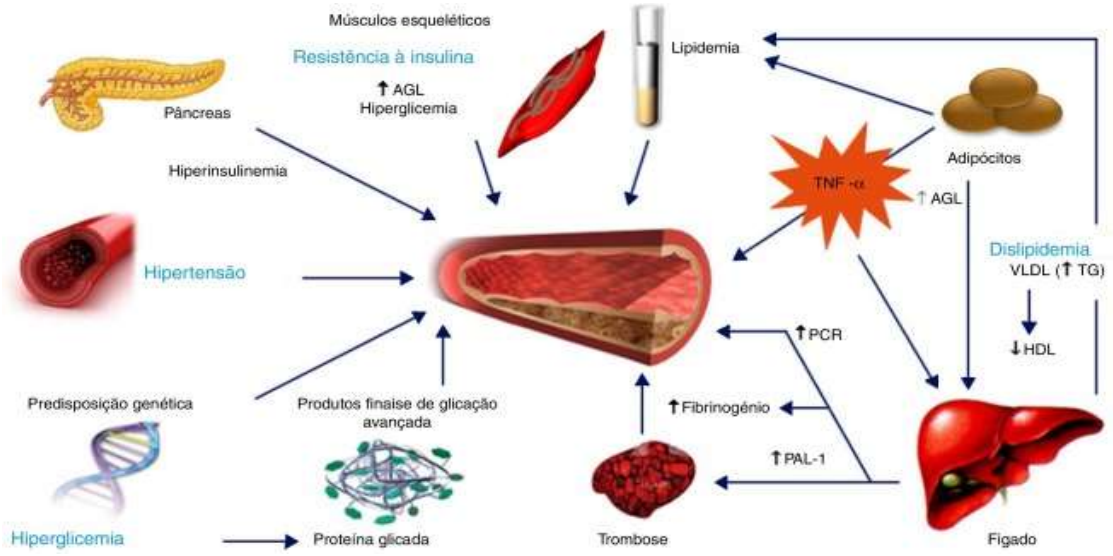
- Indivíduos pré diabéticos;
- Etnia negra, hispânicos ou índios Pima;
- Histórico de doença cardiovascular;
- Colesterol HDL <35 mg e/ ou triglicérides >250 mg/dL;
- Síndrome dos ovários policísticos
- Acantose nigricans;
- Idade maior que 45 anos;
- Histórico familiar de DM;
- Excesso de peso, com IMC ≥25 kg/m^2
- Sedentarismo;
- Hipertensão arterial;
- Diabetes mellitus gestacional prévio;
- Macrossomia ou história de abortos de repetição;
- Uso de fármacos hiperglicemiantes.

A diabetes *mellitus* se não tratada adequadamente pode acarretar em diversas complicações, podendo comprometer tanto a qualidade de vida como pode levar o indivíduo à óbito. Ela é uma das patologias crônicas mais prevalentes no século XXI, constituindo uma doença metabólica com consequências vasculares por aceleração dos processos ateroscleróticos. O risco de desenvolver disfunções cardíacas é maior em pacientes DM tipo II (DM2), em virtude da elevação da glicemia e a resistência à insulina nesses pacientes levarem à inflamação crônica das artérias, predispondo à aterosclerose. Esses pacientes têm maior carga de placa aterosclerótica, maior volume de ateroma e menor diâmetro luminal das artérias coronárias do que os doentes não diabéticos. A aterosclerose coronariana é frequente na DM2, mesmo sem manifestações clínicas sugestivas de isquemia miocárdica.

As doenças cardiovasculares (DCV) representam a principal causa de morte na DM2. Tem sido demonstrado que o acréscimo

do risco cardiovascular (RCV) no diabético é de etiologia multifatorial, incluindo hiperglicemia, insulino-resistência ou hiperinsulinemia, dislipidemia, *stress* oxidativo, inflamação vascular com calcificação, disfunção endotelial, e a hipercoagulabilidade também podem contribuir diretamente para o desenvolvimento da DCV (Figura 7.1). Mais de 70% dos pacientes com DM2 morrem de doenças cardiovasculares (AGUIAR *et al.*, 2019).

Figura 7.1. Fatores de influência no risco cardiovascular em pacientes acometidos por DM2



Fonte: AGUIAR *et al.*, 2019.

Nos pacientes com DM2, a resistência à insulina também está associada ao aumento de níveis de ácidos graxos no plasma, levando ao aumento da produção hepática de glicose, de insulina, e das reservas de triglicérides. Assim, a presença de altos níveis de triglicérides induzida pela resistência à insulina interliga a DM ao risco aumentado de ocorrência de dislipidemia aterogênica, outro fator de risco partilhado entre DM2 e DCV (AGUIAR *et al.*, 2019).

O estado inflamatório envolvido na DM2 é caracterizado pelas altas concentrações de proteína C reativa e juntamente com a história familiar, são considerados fatores preditivos de risco cardiovascular. A diretriz brasileira para a prevenção de DCV no DM de 2017 propôs a estratificação de risco, com base em idade, presença dos fatores de risco, existência de marcadores de aterosclerose subclínica e ocorrência de eventos cardiovasculares.

O impacto do DM na saúde do indivíduo, principalmente em relação aos eventos cardiovasculares, repercute altos custos econômicos para o sistema de saúde, além de gerar um grave comprometimento na qualidade de vida diante das suas complicações. A complexidade do quadro clinico, associada à irregularidade na adesão ao tratamento, podem exigir hospitalizações e intervenções, como angioplastia, cateterismo cardíaco, bypass, transplante, entre outros (LYRA *et al.*, 2019).

O objetivo desse estudo foi descrever que, a diabetes mellitus associada as complicações afetam a produtividade, a qualidade de vida desse indivíduo, além de gerar altos custos ao

estado com tratamentos. Dessa forma, é necessário atentar-se para os fatores de risco e adquirir uma vida mais saudável, afim de evitar uma futura hiperglicemia e complicações advindas dela.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Encontram-se na literatura vários conceitos importantes a respeito das alterações cardiovasculares em decorrência da Diabetes Mellitus tipo II descompensada. Os estudos são pautados na epidemiologia, pois a tendência mundial vem demonstrando um aumento significativo dos casos de diabetes mellitus pelo mundo todo por consequências de fatores genéticos, da má alimentação, sedentarismo, tabagismo e entre outras causas. No âmbito de maior destaque na atualidade os estudos mostraram uma forte prevalência de morbimortalidade das doenças cardiovasculares por associação ao DM tipo II (LYRA *et al.*, 2019).

A Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), em 2014, desde o primeiro posicionamento já mostrou extremas preocupações em conhecer melhor as Doenças cardiometabólicas em decorrência da diabetes mellitus tipo II, e importantes trabalhos vêm sendo publicados mostrando a importância da detecção precoce da diabetes, além de focar na prevenção de doenças cardiovasculares e na estratificação de abordagens terapêuticas (FALUDI *et al.*, 2017).

Diagnóstico geral – DM2 e pré-diabetes

O paciente considerado pré-diabético é aquele no qual apresenta valores glicêmicos acima dos valores de referência (Glicose plasmática de jejum ≥ 100 mg/dL e <126 mg/dL), mas ainda abaixo dos valores diagnósticos de DM (Glicose plasmática de jejum ≥ 126 mg/dL). Nesta fase, já existem alterações fisiológicas como a resistência à insulina e se medidas preventivas não forem adotadas terá uma grande probabilidade de evolução para a DM, e assim potencializando o risco para as doenças cardiovasculares (LYRA *et al.*, 2019).

Para o diagnóstico correto tanto da diabetes quanto da pré-diabetes, alguns procedimentos são recomendados como: medida da glicose no plasma ou no soro que no pré-diabético estará entre ≥100 mg/dL e <126 mg/dL e no diabético ≥ 126 mg/dL, jejum necessário de 8 a 12 horas; quando a glicose de jejum vier entre 100 e 125mg/dL a sociedade brasileira de diabetes (SBD) recomenda a utilização do teste de tolerância a glicose oral (TTGO), onde é utilizado 75 g de glicose anidra ou dextrosol por via oral, se recomenda fazer a dosagem em dois momentos, no primeiro minuto e após 2 horas da ingestão da glicose, considera- se pré diabetes (se glicemia pós-ingestão entre 140 e 199 mg/dL) ou diabetes (se glicemia pós-ingestão >200 mg). Há também a utilização de hemoglobina glicada (HbA1c) no diagnóstico, sendo considerados os seguintes valores na pré-diabetes (entre 5,7 a 6,4) e na diabetes (≥6,5) (LYRA *et al.*, 2019).

Resumindo a sequência do protocolo de avaliação: se a glicemia de jejum estiver ≥ 126 mg/dL, deve-se realizar uma nova dosagem. Caso o valor esteja alterado na segunda dosagem, o diagnóstico de diabetes é confirmado. Se houver uma glicemia esporádica (a qualquer momento do dia) ≥ 200 mg/dL, acompanhada dos achados clássicos, o diagnóstico estará estabelecido. Importante reforçar que a determinação glicêmica é feita preferencialmente no plasma, o uso das tiras reagentes convencionais não é adequado para o diagnóstico (LYRA *et al.*, 2019).

Outros perfis metabólicos podem ser úteis para um diagnóstico precoce de distúrbios glicêmicos como os aminoácidos, carboidratos, lipídeos e outros metabólitos. Além disso, há marcadores não clássicos usados como ferramentas aditivas que avaliam tempos mais curtos de exposição à glicose do que a hemoglobina glicada, incluindo a Frutosamina, 1,5-anhidroglucitol e albumina glicada (BERGMAN *et al.*, 2020).

Doença aterosclerótica e síndrome metabólica

Observa-se que as Doenças Crônicas não transmissíveis se constituem por um conjunto de doença que provocam alto índice de mortalidade nos países desenvolvidos e em desenvolvimento._Dentre as doenças crônicas não transmissíveis mais prevalentes na sociedade, pode-se salientar a Hipertensão Arterial, Diabetes Mellitus, Doença Cardiovascular Aterosclerótica, doenças osteoarticulares e o Câncer (FERREIRA *et al.*, 2018).

Pesquisas mostram uma forte associação entre o peso corporal em excesso com a presença de Diabetes Mellitus e Hipertensão (FERREIRA *et al.*, 2018).

Dessa forma, é essencial que a população mude seu estilo de vida saúde, com uma alimentação balanceada e a realização de exercício físicos regulares, com intuito de diminuir o aparecimento de doenças como por exemplo a Diabetes (FERREIRA *et al.*, 2018).

Nota-se que a hipertensão arterial, dislipidemia, síndrome metabólica, tabagismo, são fatores de risco para o desenvolvimento de Diabetes. Com isso, pode-se observar uma forte associação entre o Diabetes e as doenças cardiovasculares. Nota-se que muitos pacientes com DM apresentam alguma doença DCV associada. Nessas pessoas que possuem ambas comorbidades constata-se uma piora na sua sobrevida e um alto índice de mortalidade (LYRA *et al.*, 2019).

Constata-se que a resistência à insulina uma das principais manifestações presentes do Diabetes Mellitus (resistência à insulina é definida como a incapacidade da insulina presente no organismo em elevar a obtenção e uso de glicose), pode ser uma causa ou fator determinante na fisiopatologia da Síndrome Metabólica na população (LYRA *et al.*, 2019).

Disfunções endoteliais

Ocorre nos países atualmente, uma mudança no cenário da morbimortalidade da população, em que as doenças crônicas não transmissíveis passam a concentrar maiores incidências, incluindo as doenças metabólicas.

Entre as doenças metabólicas, o Diabetes Mellitus tipo II destaca-se como problema de saúde pública não apenas em decorrência do número de indivíduos afetados, mas também pelo grave comprometimento da qualidade de vida diante das suas complicações e pelo ônus governamental ao sistema de saúde (FERREIRA *et al.*, 2018).

A conjuntura do envelhecimento da população aliado à obesidade corrobora para o surgimento da DM2 bem como suas comorbidades cardiovasculares e disfunções endoteliais.

Um dos estímulos que desencadeia a formação de novos vasos nos diversos órgãos e tecidos é a hipóxia, este estímulo deve-se em parte à ativação do fator de transcrição *Hypoxia Inducible Factor 1 alpha (HIF1A)*. No contexto da diabetes, a modificação de proteínas por açúcares, devido à elevada concentração intracelular de glicose, leva à formação de *Advanced Glycation End Products (AGE)* que no caso do fator de transcrição *Hypoxia*

Inducible Factor 1 alpha (HIF1A), podem inibir o seu funcionamento. Por sua vez, o metilglioxal (MGO) é um subproduto da glicose que tem uma reatividade cerca de 20 000 superior à glicose e que está presente em maiores concentrações em doentes com diabetes. Neste contexto, vários estudos descrevem diferentes mecanismos relacionados com a modificação por MGO como sendo responsáveis pela inibição da ação do HIF1A. No entanto, é provável que a desestabilização do HIF1A na diabetes envolva a modificação direta do fator de transcrição pela glicose ou pelo MGO (FERREIRA, 2017).

Diante disso, é perceptível a importância do dano que a diminuição de HIF1A acarreta quando ocorre hipóxia nos tecidos de doentes diabéticos, principalmente devido às comorbidades cardiovasculares adquiridas por essa população, que pode desencadear isquemia e consequente necessidade de fatores de transcrição e MGO que estarão diminuídos.

A autofagia mediada por chaperones (AMC) segundo alguns autores parece agir como um mecanismo passível de ser manipulado para resgatar de forma mais eficiente a atividade HIF1A na diabetes. No futuro, será importante avaliar o papel da AMC na degradação do HIF1A em hiperglicemia, tanto em culturas celulares como em modelos animais de diabetes. Alguns compostos que inibem vias degradativas dependentes do lisossoma, como a AMC, são bem conhecidos e compostos adicionais têm vindo a ser desenvolvidos (FERREIRA, 2017).

As complicações diabéticas macrovasculares são decorrentes da exposição prolongada à hiperglicemia associada a outros fatores de risco como hipertensão arterial, dislipidemia e suscetibilidade genética. Já os efeitos prejudiciais da glicose ocorrem com níveis glicêmicos abaixo do limiar para o diagnóstico de diabetes, desde o pré-diabetes até o diabetes e o risco cardiovascular.

A disglicemia precoce causada pela resistência à insulina e/ou à secreção deteriorada de insulina, é responsável por alterações funcionais e estruturais da parede do vaso, culminando em complicações vasculares diabéticas. O gatilho inicial, em que altas concentrações de glicose alteram a função vascular, é o desequilíbrio entre o Óxido Nítrico (ON) em que altas concentrações de espécies reativas de oxigênio (ROS), que levam a disfunção endotelial. De fato, a superprodução de ROS induzida pela hiperglicemia desencadeia a produção de vários mecanismos celulares de agressão (LYRA *et al.*, 2019).

Assim sendo, é observado diversos meios pelos quais é desencadeada disfunções vasculares. Entre eles podemos citar a ativação da proteína quinase C (PKC) que induz aumento da produção de endotelina 1, favorecendo a vasoconstrição e agregação plaquetária.

Resistência à insulina e aterotrombose

A resistência à insulina está relacionada com o mecanismo de aumento da glicemia sanguínea nos portadores de DM2, assim como, ao aumento da predisposição a eventos aterogênicos em pacientes com alteração do perfil lipídico. Associado à isso, evidencia-se também a relação da obesidade com o possível desenvolvimento de uma resistência insulínica que ocorre, sobretudo, por eventos moleculares que acarretam na redução da regulação de transportadores GLUT-4 (LYRA *et al.*, 2019).

Nesse contexto, percebe-se nos pacientes com resistência insulínica associada a DM2 que ocorre a oxidação intracelular dos AGL armazenados gera ROS, também há uma redução da síntese de óxido nítrico, levando a

inflamação vascular, síntese de AGE, gerando a ativação da PKC e a redução da atividade da PG12 sintase (LYRA *et al.*, 2019).

Associado à isso, percebe-se que o estado de resistência à insulina pode acarretar na predisposição a formação de aterotrombose, sendo relacionado a alteração das concentrações plasmáticas, de lipídios, como por exemplo, o aumento dos triglicerídeos e redução do HDL colesterol. O evento fisiopatológico evolvido nessa correlação seria a transformação de determinados lipídios com menor capacidade aterogênica em lipídios com maior capacidade aterogênica. Além disso, a resistência à insulina por meio do mecanismo de elevação da síntese de PAI-1, redução do fator de ativação do plasminogênio tecidual bem com aumento do fibrinogênio facilitaria a aterotrombose. Nesse contexto, a dislipidemia aterogênica seria um preditor para o aumento do risco cardiovascular do paciente (LYRA *et al.*, 2019).

Hipertensão arterial

A Hipertensão Arterial é na atualidade uma patologia de elevada prevalência entre os indivíduos e essa geralmente vem associada a condições como diabetes, sobrepeso e obesidade. De acordo com a 7ª Diretriz de Hipertensão Arterial da Sociedade Brasileira de Cardiologia, a hipertensão arterial em indivíduos com idade superior a 18 anos e realizada por meio da medição casual ou em consultório seria definida como a presença, em duas ou mais medidas, de uma pressão arterial sistólica igual ou superior a 140 mmHg e uma pressão arterial diastólica igual ou superior a 90 mmHg. Nesse contexto, evidencia-se a hipertensão arterial como um fator de risco para o desenvolvimento de doenças relacionadas ao coração e aos vasos sanguíneos, bem como, sua associação com o Diabetes Mellitus auxiliaria para aumentar ainda mais esse risco de eventos cardiovasculares, sobretudo do AVC e IAM bem como ao aumento da taxa de mortalidade por outras doenças (LYRA *et al.*, 2019).

A fisiopatologia que envolveria o aumento do risco da ocorrência de doença arterial coronariana em pacientes com hipertensão arterial bem como diabetes mellitus seria mediante a associação de mecanismo complexos que envolveriam, por exemplo, aumento da atividade do sistema renina angiotensina aldosterona. Além disso, pode-se

citar também como uma condição que contribuiria para o aumento do risco cardiovascular em pessoas com DM e ou hipertensão arterial sistêmica (HAS), a resistência à insulina a qual poderia estar relacionada a mecanismos que acarretam em inflamação sistêmica, aumento da retenção de sódio pelos rins, elevação da atividade do sistema nervoso simpático e remodelamento dos vasos sanguíneos e a vasoconstrição. Além disso, evidencia-se também envolvendo a fisiopatogênese da HAS ao DM a disfunção endotelial na qual observa-se uma diminuição da produção de óxido nítrico gerando, por conseguinte, o aumento do estresse oxidativo (LYRA *et al.*, 2019).

Associado à isso, percebe-se que a obesidade, a qual seria uma manifestação comum apresentada por indivíduos com HAS e/ou DM, como uma condição importante para o desenvolvimento da síndrome metabólica e, assim, para aumento do risco do desenvolvimento de DCV. Isso aconteceria pela alteração da liberação de diversos hormônios pelo tecido adiposo como, por exemplo, as adipocinas (leptina, adiponectina e resistina) e adipocitocinas, o que influenciaria no aumento da atividade inflamatória, de processos de resistência à insulina e do estresse oxidativo (LYRA *et al.*, 2019).

Prevenção de doenças cardiovasculares em pacientes diabéticos

O risco cardiovascular no diabético, tanto do tipo I quanto do II, é divido em quatro categorias, conforme Tabela 7.1.

Tabela 7.1. Categorias de risco cardiovascular em pacientes com diabetes

Categoria de risco	Taxa de evento de DAC em 10 anos (%)	Idade (anos)	Condição
Baixo	<10	Homem <38	Sem ER, DASC E DACL
Baixo	<10	Mulher<46	Sem ER, DASC E DACL
Intermediário	10-20	Homem 38-49	Sem ER, DASC E DACL
Intermediário	10-20	Mulher 46-56	Sem ER, DASC E DACL
Intermediário	10-20	Homem >49	Sem ER, DASC E DACL
Alto		Mulher >56 ou qualquer idade se ER ou DACL	ER, DASC sem DACL
Muito alto		Qualquer idade se DACL	

Legenda: DAC: doença arterial coronária; ER: estratificadores de risco; DASC: doença aterosclerótica subclínica; DACL: doença aterosclerótica clínica. **Fonte:** FALUDI *et al.*, 2017.

Além disso, temos uma estratificação de risco, sendo composta pelos seguintes pontos (Quadro 7.1):

Quadro 7.1. Estratificação de risco (ER)

Idade >49 anos para homens ou >56 anos para mulheres
Duração do diabetes superior a 10 anos
História familiar de doença coronariana prematura
Presença de síndrome metabólica definida pela IDF
Hipertensão arterial tratada ou não tratada
Tabagismo vigente
Taxa de filtração glomerular estimada abaixo de 60 mL/mim/1,73 m²
Albumina >30 mg/g de creatinina
Neuropatia autonômica
Retinopatia diabética

Fonte: FALUDI *et al.*, 2017.

Desta forma, incluímos dois tipos de doenças cardiovasculares mais frequentes associadas a esses fatores de risco, sendo elas, a doença aterosclerótica subclínica (DASC) e a doença aterosclerótica clínica (DACL) (FALUDI *et al.*, 2017).

Na doença aterosclerótica subclínica temos (FALUDI *et al.*, 2017):

- Escore de cálcio arterial coronário >10 U Agatston
- Placa carotídea com espessura intima média > 1,5 mm
- Angiotomografia coronária computadorizada com presença de placa
- Índice tornozelo braquial <0,9
- Aneurisma da aorta abdominal
- Já na doença aterosclerótica clínica, temos (FALUDI *et al.*, 2017):
- Síndrome coronariana aguda
- Infarto agudo do miocárdio ou angina instável
- Angina estável ou antecedentes de infarto agudo do miocárdio

- Acidente vascular cerebral aterotrombótico ou ataque isquêmico transitório
- Revascularização coronariana, carotídea ou periférica
- Insuficiência vascular periférica ou amputação de membros
- Doença aterosclerótica grave (estenose >50%) em qualquer território vascular.

De acordo com os dados estatísticos, a diabetes mellitus e a doença cardiovascular aterosclerótica estão entre as 15 principais morbidades de maior impacto na saúde mundial, sendo que, a doença da artéria coronária (DAC) é a principal causa incapacitante seguida pelo acidente vascular cerebral, que ocupa o 3º lugar. Além disso, as doenças cardiovasculares associadas a diabetes mellitus é uma importante causa de mortalidade (LYRA *et al.*, 2019).

Contudo, de acordo com o IBGE/DATASUS, se o indivíduo possui um controle sobre os fatores de risco como, o tabagismo, hipertensão e a dislipidemia, além de manter seus níveis glicêmicos em parâmetros adequados, ele consegue reduzir as chances de mortalidade e possui menores risco de complicações cardiovasculares graves (LYRA *et al.*, 2019).

Alguns estudos feitos em diferentes partes do mundo, evidenciaram que, hábitos de vida saudáveis, que incluem, dieta balanceada associada a atividade física, são capazes de reduzir em 58% o risco de diabetes mellitus do tipo II em indivíduos de risco para o desenvolvimento dessa doença. Outro estudo evidenciou que, a perda de peso em pacientes obesos, portadores de pré-diabetes é fundamental para a evolução da DM2 (LYRA *et al.*, 2019).

Além disso, a *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) relatou que se a hemoglobina glicada se mantiver abaixo de 7% ocorre uma redução das complicações microvasculares no diabetes tipo I e II. De modo que, no diabético tipo I essa redução é cerca de 57% na ocorrência de infarto não fatal do miocárdio, AVC e morte por doenças cardiovasculares em um prazo de nove anos. Já no diabético tipo II, ocorre uma redução das doenças cardiovasculares em dez anos quando são comparados aos pacientes recém diagnosticados (FALUDI *et al.*, 2017).

Portanto, o cuidado desde o momento que o indivíduo descobre que é pré-diabético e visa melhorar seus hábitos de vida é primordial para a diminuição dos fatores de risco associados a diabetes e posteriormente as complicações cardiovasculares, melhorando a qualidade de vida desse paciente.

Probabilidade de morte prematura

As doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) incluem as doenças do aparelho circulatório, diabetes, câncer e doença respiratória crônica, constituindo a maior carga de morbimortalidade no mundo e sendo responsáveis por 63% das mortes globais. Essas doenças acarretam perda de qualidade de vida, limitações e incapacidades (MALTA *et al.*, 2019).

O diabetes foi responsável por 4,9 milhões de mortes no mundo em 2014 e esteve relacionado a 11% do gasto total em saúde de adultos, com custo estimado de U$ 612,000 milhões. O crescimento da prevalência de diabetes é resultado do aumento da população de idosos e do avanço da prevalência de obesidade (MALTA *et al.*, 2019).

Em 2013, a Assembleia Mundial da Saúde aprovou o Plano de Ação Global de DCNT, estabelecendo o compromisso dos países membros com a redução da probabilidade de morte por DCNT em 25% entre 2015 e 2025. O

Brasil já se adiantou a essa mobilização global ao lançar, ainda em 2011, seu Plano de Ações Estratégicas para o Enfrentamento das DCNT, 2011–2022, estabelecendo ações e metas para a redução das taxas de mortalidade prematura (30 a 69 anos) por essas doenças em 2% ao ano, bem como a diminuição da prevalência de seus fatores de risco (MALTA *et al.*, 2019).

No período de 2000 a 2013, ocorreu um declínio na taxa de mortalidade prematura por DCNT (2,5% ao ano), variando conforme a doença: 4,1% nas doenças respiratórias crônicas, 3,4% nas cardiovasculares, 2,1% no diabetes e 0,87% nas neoplasias (MALTA *et al.*, 2019).

O Plano de Ação Global de DCNT prevê redução de 25% na probabilidade de morte prematura por essas doenças em uma década, projeção que o Brasil poderá atingir, caso mantenha as tendências atuais (MALTA *et al.*, 2019).

O enfretamento das DCNT constitui um desafio em diversos países, pois envolve importantes questões a serem superadas, como ações de promoção à saúde, prevenção de doenças, diagnóstico precoce e tratamento efetivo, além de investimento governamental. Atualmente, a tendência para o Brasil é positiva, de declínio na mortalidade, mas atingir as metas de redução constitui grande desafio mundialmente e dentro do próprio país, pois deve-se destacar que fatores regionais que interferem diretamente na saúde da população. Ademais, essencialmente buscar grupos vulneráveis para as DCNT, locais onde há maior concentração e seus fatores de risco, tem feito grande diferença na morbimortalidade.

Abordagem para o tratamento da diabetes

A DM ocasiona diversas complicações microvasculares, tais como retinopatia e nefropatia, e macrovasculares, incluindo enfarte agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral, as quais põem em causa a qualidade e expectativa de vida da pessoa com diabetes (AGUIAR *et al.*, 2019).

Cabe ao clínico o papel fundamental de orientar a pessoa com DM para a prevenção e controle desta doença, com vista a melhorar a sua qualidade de vida e o seu prognóstico, tendo em conta a estreita relação entre DM e DCV. A abordagem clínica ao doente diabético deverá ter como objetivo o controle de diversos fatores de rCV (risco cardiovascular) importantes, tais como obesidade, sedentarismo, dislipidemia e hipertensão, são mais comuns nas pessoas com DM relativamente à população em geral. Os objetivos terapêuticos são mais exigentes para a pressão arterial e para o colesterol LDL (c-LDL) e o colesterol não HDL nos doentes com DM (AGUIAR *et al.*, 2019).

A DM deixou de ser unicamente um tratamento glicocêntrico, assumindo este um caráter metabolicamente multifatorial:

Orientação nutricional

A terapia nutricional, um dos pontos básicos no tratamento do DM, pode melhorar os parâmetros clínicos e metabólico da doença. O plano nutricional deve considerar características individuais, fases de vida, diagnóstico nutricional, características socioculturais, uso de fármaco e o perfil metabólico de cada paciente.

O plano alimentar diário deve ser fracionado em seis refeições. Os carboidratos devem corresponder a 45 a 60% das calorias totais da dieta, não sendo recomendada concentrações inferiores a 130 g por dia. As proteínas devem compor 15 a 20% do valor energético total, enquanto as gorduras devem

corresponder a 20 a 35%. As gorduras saturadas devem corresponder a menos de 6% do VET. As fibras devem fazer parte do plano alimentar em quantidades não inferiores a 14 g, e as solúveis, priorizadas (LYRA *et al.*, 2019).

Exercício físico

O exercício físico apresenta benefícios na prevenção e tratamento do DM, pois atua de maneira específica sobre a resistência à insulina. O exercício também melhora a sensibilidade insulínica, já que promove maior capilarização das fibras musculares e melhora na função mitocondrial. Além dos efeitos diretos no controle glicêmico, o exercício atua sobre fatores como hipertensão, dislipidemia e obesidade, ajudando a reduzir o risco cardiovascular.

A prescrição do exercício deve ser individualizada e baseada na avaliação das comorbidades apresentadas. Idade, tempo de diabetes, fatores de risco, além da presença de doença arterial, neuropatia, nefropatia e retinopatia.

O exercício físico deve sempre ser planejado de modo a minimizar a frequência de hipoglicemia, tanto durante quanto após o treino, já que se observa maior sensibilidade à insulina de 24 a 72 horas após a atividade. Para se evitar a hipoglicemia durante o treino, deve-se orientar o consumo de carboidrato quando o exercício tiver duração superior a 60 minutos. É desejável que, durante a prática, a glicemia esteja entre 100 200 mg/dL, não sendo aconselhável exercitar-se com níveis glicêmicos superiores a 250 mg/dL e na presença de cetose (LYRA *et al.*, 2019).

Tratamento medicamentoso

Há muitas evidências de que um bom controle glicêmico precoce, nas fases iniciais do diabetes, previne suas complicações crônicas, as quais se constituem na principal causa de mortalidade e piora da qualidade de vida dos portadores. Apesar dos esforços em demonstrar um algoritmo de tratamento que se mostre mais eficaz e seguro para ser seguido, ainda não foi possível chegar a um esquema de consenso por conta da heterogeneidade das características de cada paciente. Hoje, existem várias opções terapêuticas, como por exemplo, metformina, sulfoniluréias, glinidas, acarbose, tiazolidinediona, incretinomiméticos, inibidores de SGLT2, insulinas cetose e inibidores de DDP4 (gliptinas) (LYRA *et al.*, 2019).

A abordagem terapêutica da DM2 deverá refletir a importância de reduzir a probabilidade de a pessoa com DM2 desenvolver um evento cardiovascular aterosclerótico. Por conseguinte, a segurança cardiovascular dos fármacos antidiabéticos tem vindo a ganhar preponderância sobre a eficácia do controlo glicêmico. Sugere-se que as decisões clínicas para a abordagem terapêutica na DM2 sejam baseadas nos efeitos dos diferentes fármacos antidiabéticos, após ponderação dos seus riscos e benefícios a vários níveis na esteira dos novos resultados dos CVOTs (*CardioVascular Outcome Trials*). Diferentes associações de fármacos podem ser vantajosas para doentes com DM2 e rCV muito alto, como, por exemplo, a associação da empagliflozina com a liraglutida. As atuais recomendações da Associação Americana de Diabetes (ADA) já recomendam a utilização destes dois fármacos, especificamente nos doentes com DCV preexistente. Por sua vez, a Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC) recomenda o uso dos inibidores do SGLT-2 nos doentes com DCV e nos doentes com insuficiência cardíaca, em particular a empagliflozina (AGUIAR *et al.*, 2019).

O novo paradigma do tratamento da DM2 é escolher o fármaco de acordo com as características do doente, em que a DCV é um determinante principal. Apesar do controlo glicêmico ser fundamental nestes indivíduos, a melhor estratégia para reduzir o rCV no paciente com DM2 é multifatorial, visando a abordagem inicial no tratamento da DM e as modificações do estilo de vida (AGUIAR *et al.*, 2019).

CONCLUSÃO

Diante disso, é importante observar que a doença vascular é a principal causa de incapacidade e morte em pacientes com DM2. Está relacionada à síndrome metabólica e fisiopatologicamente à doença aterosclerótica. A distribuição típica da gordura corporal em pacientes com essa síndrome promove resistência à insulina, esses fatores serão exacerbados pelo estresse oxidativo e desempenham um papel sinérgico na promoção de eventos cardiovasculares. Além disso, a resistência à insulina promove disglicemia, a qual influencia na parede do vaso, o que favorece alterações vasculares como a vasoconstrição, agregação plaquetária, formação de aterotrombose e hipertensão relacionada ao aumento da retenção de sódio pelos rins e elevação da atividade do sistema nervoso simpático.

As doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) são as principais responsáveis pela morbimortalidade prematura, em 2013 o Plano de Ação Global de DCNT foi criado com a finalidade de reduzir a probabilidade de mortes por essas doenças, o qual estabelece ações e metas de prevenção dos fatores de risco. Dentre eles encontra-se a obesidade, sedentarismo, dislipidemia e hipertensão. Com o objetivo de diminuir tais causas, é necessário orientar a população sobre mudanças no estilo de vida, dieta e atividades físicas para aumentar a qualidade e expectativa de vida.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGUIAR, C. *et al.* New approach to diabetes care: from blood glucose to cardiovascular disease. Revista Portuguesa de Cardiologia, v. 38, p. 53, 2019.

BERGMAN, M. *et al.* Review of methods for detecting glycemic disorders. Diabetes Research and Clinical Practice, v. 165, 2020.

FALUDI, A.A. *et al*. Diretriz brasileira baseada em evidências sobre prevenção de doenças cardiovasculares em pacientes com diabetes: posicionamento da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) e da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM). Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 109, p. 1, 2017.

FERREIRA, J.V. Diabetes, hipoxia e doenças cardiovasculares: do mecanismo molecular ao tratamento. Revista Portuguesa de Cardiologia, v. 36, p. 375, 2017.

FERREIRA, S.R.G. *et al.* Doenças cardiometabólicas. Revista Brasileira de Epidemiologia 2018, v. 21, e180008, 2018.

LYRA, R. *et al*. Diabetes Melitus: Uma abordagem cardiovascular. São Paulo: Editora Clannad, 2019. 406 p.

MALTA, D.C. *et al*. Probabilidade de morte prematura por doenças crônicas não transmissiveis, Brasil e regiões, projeção para 2025. Revista Brasileira de Epidemiologia, v. 22, e190030, 2019.

CAPÍTULO 8

A AÇÃO DAS DAPAGLIFLOZINAS NO TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA

Palavras-chave: Medicamento; Terapêutica; Hipertensão

JESSICA ARAÚJO CAVALCANTE[1]
LUCAS BARBOSA SAMPAIO[2]
DANIEL MONTE DE ANDRADE GERVÁSIO[1]
KARINNE DA SILVA ASSUNÇÃO[2]
MARCELA MARIA CAVALCANTI LIRA[2]
GABRIELA PESSOA DE BRITO NUNES[2]
LETÍCIA MARIA QUEIROZ ROCHA[2]
GISA DA COSTA DE MACEDO[2]
HUMBERTO LUCCA ANDRADE MOREIRA[1]
MANUELA ROQUE ALVES[2]

1. Discente de Medicina da Universidade Estadual do Ceará (UECE).
2. Discente de Medicina do Centro Universitário Christus (UNICHRISTUS).
3. Discente de Medicina da Universidade Católica de Pernambuco (UNICAP).

INTRODUÇÃO

A Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) é uma doença crônica não transmissível (DCNT), extremamente prevalente no Brasil e no mundo. Trata-se de uma condição multifatorial, que depende de fatores epigenéticos, ambientais e sociais, caracterizada por elevação persistente da pressão arterial (PA), ou seja, PA sistólica (PAS) maior ou igual a 140 mmHg e/ou PA diastólica (PAD) maior ou igual a 90 mmHg, medida com a técnica correta, em pelo menos duas ocasiões diferentes, na ausência de medicação anti-hipertensiva. É uma patologia frequentemente assintomática capaz de evoluir com alterações estruturais e/ou funcionais em órgãos-alvo, como coração, cérebro, rins e vasos. É frequentemente associada a distúrbios metabólicos, sendo agravada pela presença de outros fatores de risco, como dislipidemia, obesidade abdominal, intolerância à glicose e diabetes melito (DM) (BARROSO *et al.*, 2020).

A coexistência de HAS e diabetes melito tipo 2 (DM2) está altamente relacionada ao risco de doenças cardiovasculares, na qual a hipertensão é um importante fator de complicações vasculares do diabetes. A redução da pressão arterial (PA) está associada à diminuição do risco de complicações micro e macrovasculares relacionadas ao DM2. Recomendações para a PA alvo em pacientes com diabetes foram debatidas, no entanto, diretrizes recentes de várias sociedades clínicas recomendaram amplamente uma meta de PA sistólica < 140 mmHg para pessoas com diabetes, com a opção de individualizar o tratamento para reduzir as metas sistólicas (ou seja, < 130 mmHg). Uma proporção significativa de pacientes com diabetes não consegue atingir sua PA alvo (REED, 2016). Dessa forma, essas comorbidades requerem um tratamento medicamentoso efetivo para o controle de suas repercussões fisiopatológicas e complicações.

A dapaglifozina, um inibidor altamente seletivo do cotransportador 2 de sódio-glicose (SGLT2), é um medicamento antidiabético oral desenvolvido recentemente. A SGLT2 é uma proteína de membrana cotransportadora de sódio e glicose tipo 2 que está presente no túbulo contorcido proximal (TCP) do rim, é responsável por reabsorver a glicose que é filtrada pelos rins antes que ela seja eliminada pela urina. Ao inibir a SGLT2, a reabsorção de glicose pelo TCP é reduzida o que favorece o aumento da excreção de glicose e a diminuição dos níveis glicêmicos. O mecanismo de glicosúria desse fármaco permite a excreção de 50-90 g de glicose por dia (FERREIRA, 2014). Alguns estudos observaram que os inibidores do SGLT2 reduzem a pressão arterial sistólica e a pressão arterial diastólica em uma ampla população de pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 (HEERSPINK *et al.*, 2019). Esse medicamento tem mostrado resultados satisfatórios e fortes em diversos ensaios clínicos, principalmente no que diz respeito à redução da mortalidade cardiovascular, redução de hospitalizações por insuficiência cardíaca, redução da albuminúria e manutenção em longo prazo da taxa de filtração glomerular (FORESTO *et al.*, 2020).

A ação da dapagliflozina em diferentes sistemas do corpo humano pode ser apresentada como uma qualidade que privilegia a população que busca uma comodidade posológica para tratar a associação de doenças multifatoriais, como a HAS e a DM2. Uma vez que a hipertensão é considerada um importante fator de risco para doenças cardiovasculares (DCV) e complicações vasculares do diabetes, e uma comorbidade comum em pacientes com DM2, sendo ainda uma doença de alta prevalência,

variando de 67% a 87% em pacientes dos EUA (REED *et al.*, 2016).

O uso de dapagliflozina era restrito, até então, à ação como hipoglicemiante oral. Entretanto, o avanço e a disseminação de pesquisas sobre os seus efeitos, tende a impactar, positivamente, diversos pacientes que possam vir a se beneficiar da ação do inibidor do SGLT2 no tratamento da Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) e da sua possível atuação como um fator protetor para o sistema cardiovascular e renal (WANG *et al*., 2018).

Tendo em vista as variadas formas do uso da dapagliflozina em doenças do sistema cardiovascular, renal e diabetes *mellitus*, que são amplamente ligados à pressão arterial, é de suma importância ampliar o conhecimento acerca do uso desse medicamento para o tratamento da Hipertensão Arterial Sistêmica, em razão de apresentar sinais de boa eficiência na redução da pressão arterial, peso corporal e fatores de risco cardiovasculares em diversos estudos já feitos (HEERSPINK *et al.*, 2016). Dessa forma, por apresentar uma eficácia a ser explorada para o tratamento dessa comorbidade, foi elaborada essa revisão por meio da reunião de artigos acerca desse tema, com o objetivo de identificara importância e o benefício do uso da dapagliflozina no tratamento da HAS.

MÉTODO

A metodologia aplicada neste estudo foi uma revisão bibliográfica da literatura que foi feita na base de dados MEDLINE (*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*) com os descritores cadastrados no *Medical Subject Headings* (MeSH) "*Dapagliflozin*", "*Therapeutics*" e "*Hypertension*", correspondentes aos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), entre 01 de abril e 6 de abril de 2021. A pesquisa foi feita usando-se o operador booleano AND entre os descritores na busca de dados. Foram encontrados 25 estudos, submetidos aos seguintes critérios de inclusão: artigos originais, disponíveis na íntegra, em inglês, em espanhol, em português ou em francês, publicados entre 2016 e 2021, com a seleção de 23 artigos para a análise. Foram selecionados artigos de revisão sistemática, ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais longitudinais, etc. Excluíram-se os estudos que fugiam ao tema e os indisponíveis.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Em indivíduos saudáveis, a glicose presente no plasma é filtrada através do glomérulo e reabsorvida, praticamente em sua totalidade, no túbulo contorcido proximal (TCP), retornando para a circulação sanguínea, enquanto o restante é excretado através da urina (REED, 2016). Essa reabsorção de glicose é mediada pelo cotransportador sódio-glicose do tipo 2 (SGLT-2), localizado no TCP, tornando-se majoritariamente responsável pela reabsorção de glicose em nível glomerular (80-90%) (BAKER *et al.*, 2017).

Os inibidores do SGLT-2, como canagliflozina, empagliflozina e dapagliflozina (HERAT *et al.*, 2020), através de um mecanismo glicosúrico insulina independente, inibem a reabsorção de glicose nas células do TCP, além de bloquear a reabsorção de sódio, causando diurese osmótica, natriurese, redução da pressão sanguínea sistólica e diastólica e perda de peso (KARG *et al.*, 2018). Além disso, essa classe de medicamentos apresenta ação glicosúrica que ocorre através de três mecanismos: a redução da capacidade tubular de reabsorção de glicose, do limiar de glicosúria e o aumento na transição entre a reabsorção e a

excreção renal de glicose (GONZALEZ *et al.*, 2020). No entanto, o mecanismo através do qual essa redução na pressão sanguínea ocorre ainda não foi totalmente elucidado (BAKER *et al.*, 2017).

Uma vez que a dapagliflozina tem atividade inibitória altamente seletiva do SGLT2 renal (FARIAS *et al.*, 2020) e que inúmeros estudos demonstraram que essa classe de inibidores reduz a ocorrência de doenças cardiovasculares e age de maneira protetora nos rins de pacientes com diabetes tipo 2 (KINGUCHI *et al.*, 2019), é possível notar a diminuição dos níveis de hemoglobina glicosilada, da glicose em jejum, do peso corporal e da pressão arterial e seus impactos positivos nos dois principais problemas do diabetes, a doença cardiovascular (DCV) e a doença renal (HERAT *et al.*, 2020). Demonstrando, dessa maneira, a crescente importância que esse tipo de inibidor vem ganhando, principalmente no tratamento da diabetes (SCHEEN & DELANAYE, 2021).

Em pacientes com DM2, a hipertensão é uma comorbidade comum, além de ser considerada um importante fator de risco para complicações micro e macrovasculares. Sociedades clínicas recomendam, através de diretrizes recentes, uma meta de PA sistólica < 140 mmHg para pessoas com diabetes, além da opção de individualizar o tratamento, com o intuito de reduzir as metas sistólicas (< 130 mmHg). Porém, uma proporção significativa de pacientes com diabetes não consegue atingir sua PA alvo (REED, 2016).

A hipertensão arterial é um dos múltiplos fatores de risco para o desenvolvimento de DCV em pacientes com DM2, a partir disso, o controle desses fatores de risco torna-se relevante para a proteção cardiovascular do paciente diabético. Até 87% dos pacientes com DM2 possuem hipertensão, não tratada em metade dos casos, 96,97% desses pacientes apresentam 90% maior risco de morte cardiovascular e 57% maior risco de qualquer evento cardiovascular, quando comparados a pacientes com DM2 normotensos. Logo, controlar a pressão arterial (PA) é de suma importância para reduzir o risco cardiovascular desses pacientes. Para tal, os inibidores de SGLT2 demonstraram ação na redução da PA (redução de 3 a 5 mmHg na PA sistólica e redução de 2 a 3 mmHg na PA diastólica), além disso, a empagliflozina demonstrou efeitos na redução da rigidez arterial e a dapagliflozina por sua vez apresentou ação na melhoria da função endotelial vascular, fatores que contribuem para a redução da PA (DEEROCHANAWONG *et al.*, 2019).

Prescrição dos inibidores de SGLT2 para pacientes hipertensos

A dapagliflozina, ao inibir o SGLT2, contribui para a excreção de glicose e água na urina, reduzindo a pressão arterial (PA). Além disso, a perda de peso, observada durante as primeiras semanas após o início do tratamento com inibidor do SGLT2, também contribui para a redução da PA, devido à contração de volume (REED, 2016). Tais efeitos foram observados no estudo de Zhang *et al.* (2019), no qual foram analisados fatores como PA, colesterol e triglicerídeos, através da administração de dapagliflozina em porcos durante 9 semanas, apresentando como resultado apenas a redução da taxa de PA, indicando a correlação do inibidor do SGLT2 no controle da hipertensão. Já em um estudo realizado em humanos, além do efeito sobre a PA, a dapagliflozina também se notabilizou por reduzir a hipertrofia concêntrica do ventrículo esquerdo e átrio esquerdo, o que se associa ao efeito diurético e natriurético desse fármaco (OTT *et al.*, 2017).

O estudo longitudinal realizado por Schork *et al.* (2019) utilizando esses inibidores de

SGLT2 (dapagliflozina ou empagliflozina) corrobora a literatura analisada ao relatar que ocorreram alterações transitórias no estado dos fluidos corporais, além de observar também que a água extracelular foi reduzida rápida e significativamente após 3 dias do início do tratamento, mas voltou ao valor basal após três e seis meses. Durante o estudo, a PA sistólica e a PA diastólica ambulatoriais apresentaram diminuição somente após três dias de tratamento. Logo, esses resultados reafirmam os efeitos diuréticos dos inibidores do SGLT2 que contribuem para a redução da PA, demonstrando que esses efeitos parecem ser mais eficazes durante o período inicial do tratamento, o que pode apresentar benefícios de ação rápida na insuficiência cardíaca (SCHORK *et al*., 2019).

A metanálise de Baker *et al.* (2017) está em concordância com os outros estudos apresentados ao relatar que os inibidores de SGLT2 reduziram a PA sistólica de 24 horas em 3,76 mmHg e a PA diastólica de 24 horas em 1,83 mmHg, no entanto o exato mecanismo envolvido nessa redução da PA pelos inibidores de SGLT2 não está completamente elucidado, mas possivelmente é multifatorial (BAKER *et al.*, 2017). Provavelmente, estão envolvidos nesse mecanismo os efeitos diuréticos osmóticos e natriuréticos dos inibidores (DEEROCHANAWONG *et al.*, 2019), além disso, a redução de peso corporal que ocorre devido ao déficit calórico em razão da perda de glicose pela urina, desencadeia uma redução da massa adiposa e mínima perda de massa magra. Essa perda de massa adiposa, por sua vez, está associada à redução da PA e atua como um mecanismo adicional. Além desses fatores, o uso dos inibidores de SGLT2 melhora a complacência arterial, outro fator associado à melhoria da PA, bem como atua reduzindo a atividade do sistema nervoso autônomo simpático e do sistema renina-angiotensina-aldosterona, ambos determinantes da PA (BAKER *et al.*, 2017).

A partir dos resultados apresentados pela literatura analisada nesse estudo, os inibidores do SGLT2 demonstraram capacidade de reduzir a PA, tornando relevante a abordagem a respeito do uso dessa classe de medicamentos no tratamento de pacientes hipertensos, principalmente diabéticos, uma vez que esse potencial foi afirmado por diversos autores anteriormente citados, podendo inclusive levar à redução dos riscos cardiovasculares. No entanto, ainda é necessário que sejam realizados estudos adicionais para que haja a comprovação de tal potencial (REED, 2016).

CONCLUSÃO

Conclui-se que o devido controle da pressão arterial é essencial para reduzir o risco dos pacientes hipertensos, particularmente os diabéticos, desenvolverem doenças cardiovasculares e outras comorbidades. Nesse cenário, o uso de inibidores da SGLT2 pode atuar como um grande aliado na terapêutica da HAS através dos seus diferentes mecanismos de ação, como, por exemplo, proporcionando perda de peso, redução da volemia, diminuição da rigidez arterial, melhoria da função endotelial vascular, dentre outros. Além disso, uma possível consequência da hipertensão arterial crônica é a hipertrofia concêntrica do ventrículo e átrio esquerdos que pode, eventualmente, levar o paciente a desenvolver insuficiência cardíaca. Nesse contexto, o uso dos inibidores da SGLT2, por seu efeito diurético, também apresentou benefícios na redução dessa hipertrofia e no manejo da insuficiência cardíaca. Ainda são necessários, no entanto, estudos que demonstrem e mensurem, de forma evidente, os benefícios do uso dessa classe de medicamentos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BAKER, W.L. *et al*. Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on 24-Hour Ambulatory Blood Pressure: A Systematic Review and Meta-Analysis. Journal of the American Heart Association, v. 6, e005686 2017.

BARROSO, W.K.S. *et al*. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. Arquivos Brasileiros De Cardiologia, v. 116, p. 516, 2020.

DEEROCHANAWONG, C. *et al*. Use of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus and multiple cardiovascular risk factors: An Asian perspective and expert recommendations. Diabetes, Obesity and Metabolism, v. 21, p. 2354, 2019.

FARIAS, J. P. *et al*. Efficacy and safety of dual add-on therapy with dapagliflozin plus saxagliptin versus glimepiride in patients with poorly controlled type 2 diabetes on a stable dose of metformin: Results from a 52-week, randomized, active-controlled trial. Diabetes, Obesity and Metabolism, v. 22, p. 1083, 2020.

GONZALEZ, D.E. *et al*. B. SGLT-2 inhibitors in diabetes: a focus on renoprotection. Revista da Associação Médica Brasileira., v. 66, s17, 2020.

HEERSPINK, H.J.L. *et al*. Dapagliflozin reduces albuminuria in patients with diabetes and hypertension receiving renin-angiotensin blockers. Diabetes, Obesity and Metabolism, v. 18, p. 590, 2016.

HEERSPINK, H. J. L. *et al*. Reduction in albuminuria with dapagliflozin cannot be predicted by baseline clinical characteristics or changes in most other risk markers. Diabetes, Obesity and Metabolism, v. 21, p. 720, 2019.

HERAT, L.Y. *et al*. Sodium glucose co-transporter 2 inhibition reduces succinate levels in diabetic mice. World Journal of Gastroenterology, v. 26, p. 3225, 2020.

KARG, M.V. *et al*. SGLT-2-inhibition with dapagliflozin reduces tissue sodium content: a randomised controlled trial. Cardiovascular Diabetology, v. 17, p. 1, 2018.

KINGUCHI, S. *et al*. Improved home BP profile with dapagliflozin is associated with amelioration of albuminuria in Japanese patients with diabetic nephropathy: the Yokohama add-on inhibitory efficacy of dapagliflozin on albuminuria in Japanese patients with type 2 diabetes study (Y-AIDA study). Cardiovascular Diabetology, v. 18, 2019.

OTT, C. *et al*. A randomised study of the impact of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin on microvascular and macrovascular circulation. Cardiovascular Diabetology, v. 16, p. 1, 2017.

REED, J.W. Impact of sodium–glucose cotransporter 2 inhibitors on blood pressure. Vascular Health and Risk Management, v. 12, p. 393, 2016.

SCHEEN, A.J. & DELANAYE, P. Inhibiteurs des SGLT2 chez les patients avec insuffisance rénale chronique: des essais contrôlés aux recommandations internationales et perspectives en pratique clinique [SGLT2 inhibitors in patients with chronic kidney disease: from clinical trials to guidelines and new prospects for clinical practice]. Revue Medicale de Liege, v. 76, p. 186, 2021.

SCHORK, A. *et al*. Effect of SGLT2 inhibitors on body composition, fluid status and renin–angiotensin–aldosterone system in type 2 diabetes: a prospective study using bioimpedance spectroscopy. Cardiovascular Diabetology, v. 18, p. 1, 2019.

WANG, D. *et al*. The Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Dapagliflozin Prevents Renal and Liver Disease in Western Diet Induced Obesity Mice. International Journal of Molecular Sciences, v. 19, 2018.

WHEELER, D.C. *et al*. The dapagliflozin and prevention of adverse outcomes in chronic kidney disease (DAPA-CKD) trial: baseline characteristics. Nephrology Dialysis Transplantation, v. 35, p. 1700, 2020.

YAMAKAGE, H. *et al*. Effects of dapagliflozin on the serum levels of fibroblast growth factor 21 and myokines and muscle mass in Japanese patients with type 2 diabetes: A randomized, controlled trial. Journal of Diabetes Investigation, v. 11, p. 653, 2020.

ZHANG, N. *et al*. Dapagliflozin improves left ventricular remodeling and aorta sympathetic tone in a pig model of heart failure with preserved ejection fraction. Cardiovascular Diabetology, v. 18, 2019.

CAPÍTULO 9

CARDIOTOXICIDADE NA TERAPIA ONCOLÓGICA

Palavras-chave: Toxicidade Cardíaca; Cardio-Oncologia; Manifestações Cardiovasculares

MILENA YUMI COMETTI OZAKI[1]
GERALDO SOARES DE LIMA NETO[1]
IRVELY LUANA MUNIZ SANTOS[1]
AMANDA BARBOSA MORAES[1]
DANIEL HENRIQUE RODRIGUES PERDIGÃO[1]
JANEISA SOARES[1]
LIANA ANDREZA DIAS DA CUNHA[1]
LUCAS RIBEIRO DE CASTILHO[1]
RAFAELA ANDRADE DONALONSO[1]

1. Discente - Medicina da Universidade Federal do Mato Grosso - Cuiabá.

INTRODUÇÃO

A funcionalidade do coração é extremamente notável. Este órgão pode se adaptar às mais diversas situações, seja para aumentar seu débito cardíaco e atender a demanda de um exercício físico ou para se remodelar através de mecanismos próprios a fim de suprir os danos provocados por um infarto do miocárdio (EWER, 2010). Por outro lado, existem ocorrências passíveis de ocasionar danos temporários ou permanentes no coração, sendo cada vez mais relevante a discussão de agentes terapêuticos na propensão a doenças cardíacas, como é o caso das terapias oncológicas (EWER, 2010; ZAMORANO *et al*., 2016).

A história da toxicidade cardíaca data desde 1967, sendo associada inicialmente à antraciclina. Em 1971, a dose-dependência e a possível irreversibilidade de danos cardíacos foram relacionadas à mesma substância (HAJJAR, 2020; EWER, 2010).

Nas décadas seguintes, foram ratificadas as relações da quimioterapia com as doenças cardiovasculares (DCV), os medicamentos utilizados foram aprimorados, surgiram novas drogas e o aumento nas estatísticas de sobrevida dos pacientes oncológicos ganhou notoriedade. Este último foi diretamente associado à evolução dos medicamentos. No entanto, paralelamente, tornou-se necessária a atenção aos índices de cardiotoxicidade, uma vez que estes eram previstos em parte dos sobreviventes tratados (HAJJAR, 2020; MILLER *et al*., 2016).

Nesse sentido, a terapia oncológica surge como possibilidade de garantir a sobrevida de pacientes com câncer. Contudo, o progresso no desenvolvimento de novas drogas é acompanhado de benefícios antineoplásicos e de efeitos adversos consideráveis, sendo cada vez mais significativos os da cardiotoxicidade (GLOBAL BURDEN OF DISEASE CANCER COLLABORATION, 2015; SANTOS *et al*., 2020).

No Brasil, assim como no restante do mundo, as DCV e o câncer estão entre as principais causas de mortalidade no país. Todavia, os dados de sobrevida são crescentes. Estima-se que os Estados Unidos, em 2026, alcance em sua população o número de 20 milhões de sobreviventes de câncer (HAJJAR, 2020). Para as estatísticas brasileiras mais recentes, não é relatado à sobrevida, mas apresenta-se que para cada ano do triênio 2020-2022 surgirão 625 mil casos novos de câncer (INCA, 2019).

O tratamento oncológico deve, portanto, abordar a análise pré-clínica de fatores de risco, a avaliação da incidência radioterapêutica, além da decisão por fármacos menos agressivos com o intuito de reduzir a toxicidade sobre o sistema cardiovascular sem comprometimento da eficiência para o tratamento do câncer (BANSAL *et al*., 2017; DALEN *et al*., 2011).

Por fim, compreendida a relevância da temática, considera-se o aumento na incidência de câncer associado a maior expectativa de vida da população como possíveis potencializadores para o aumento de história de câncer e de DCV, o que implica em maiores ocorrências de toxicidade cardiovascular por tratamento oncológico (HAJJAR, 2020). Devido a isto, o objetivo deste estudo é discutir as principais terapias oncológicas e suas manifestações cardiovasculares associadas, o diagnóstico e o manejo da cardiotoxicidade em oncologia, com uma abordagem didática dos pontos mais importantes para a Cardio-Oncologia.

MÉTODO

O presente estudo foi elaborado a partir de uma revisão sistemática, usando como

referencial teórico artigos oriundos das bases de dados SciELO, LILACS, Nature e PubMed. Os artigos utilizados estão dentro da janela temporal entre 2006 a 2021. Os descritores utilizados foram “cardiotoxicidade”, “terapia oncológica” e “manifestações cardiovasculares" e seus correspondentes em inglês.

Somando-se todas as bases de dados foram encontrados artigos que se repetiam entre as bases além de serem encontrados os que não atendiam aos objetivos deste estudo. Dessa maneira, foram selecionados artigos para leitura dos seus resumos e que foram submetidos a um critério de exclusão que envolvia os materiais não relacionados às terapias oncológicas e às manifestações cardiovasculares não relacionadas à cardiotoxicidade.

Após a leitura dos resumos, foram selecionados 30 artigos que atendiam as demandas desse trabalho e que foram lidos para posterior compilação e análise das informações mais relevantes.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Principais terapias cardiotóxicas

O tratamento de pacientes oncológicos e o desencadeamento de repercussões cardiovasculares decorrentes deste, muitas vezes, decorrem de terapias associadas, dentre as quais destacam-se, principalmente, as quimioterapias convencionais, as terapias-alvo, as imunoterapias e/ou a radioterapia de tórax. Do primeiro grupo, denota-se, principalmente, a influência das antraciclinas, agentes alquilantes, antimetabólitos, platinas e imunomoduladores, enquanto os inibidores de proteassoma e os de tirosina quinase representam as principais terapias-alvo com toxicidade cardiovascular. Inibidores de *checkpoint* imunológico são as principais drogas imunoterápicas com efeitos cardiotóxicos, ao passo que a exposição da área cardíaca à radiação de tumores torácicos também contribui para a lesão cardiovascular. Quanto mais terapias antineoplásicas utilizadas concomitantemente, maior a possibilidade de desencadeamento de lesão cardiovascular (HERRMANN, 2020; HAJJAR *et al*., 2020). A tabela 1 resume os principais efeitos cardiotóxicos associados a cada grupo terapêutico e as principais drogas utilizadas.

Manifestações Cardiovasculares induzidas por terapia oncológica

I. Disfunção Ventricular

É uma das complicações mais graves do tratamento oncológico, com altas taxas de morbidade e mortalidade, sendo a principal causa de mortalidade nos sobreviventes do câncer. Existem diversos fenótipos associados à disfunção ventricular, desde disfunção leve assintomática e reversível até casos graves de insuficiência cardíaca clinicamente manifesta e irreversível, podendo, ainda, ser classificada em dois tipos. A disfunção tipo I é representada por lesão miocárdica irreversível e dose-dependente; já à tipo II é representada por uma lesão reversível após a interrupção do fármaco e não relacionada à dose utilizada do fármaco (HAJJAR *et al.*, 2020; CRUZ *et al.*, 2016; SAIDI & ALHARETHI, 2011).

O padrão de disfunção ventricular é secundário ao uso das antraciclinas, quimioterápicos usados no tratamento do sarcoma, linfoma, leucemia e câncer de mama, sendo seu uso limitado justamente por conta da cardiotoxicidade, que pode se manifestar de maneira precoce ou tardia. A cardiomiopatia associada às antraciclinas está relacionada à lesão do retículo sarcoplasmático e das

mitocôndrias; modificação estrutural e funcional de miofibrilas; perda total ou parcial da matriz intercalada com placas de colágeno no interstício; modificação do acoplamento excitação-contração e do fluxo do cálcio; apoptose; alterações do metabolismo do ferro; perda da capacidade de regeneração do músculo cardíaco e de células endoteliais coronarianas. Foi demonstrado que esses fármacos possuem a capacidade de se ligarem seletivamente ao DNA do músculo cardíaco, de modo a impedir a síntese de material genético, prejudicando, assim, a replicação e transcrição celular. Ademais, as antraciclinas também participam da inibição da topoisomerase b2, formação de radicais livres de oxigênio, com aumento do estresse oxidativo, e acúmulo de ferro no interior das células cardíacas por modificações metabólicas. Como resultado, os cardiomiócitos podem sofrer apoptose precoce e, consequentemente, perda de musculatura cardíaca (HAJJAR *et al.*, 2020; FIUZA *et al.*, 2016; SAIDI & ALHARETHI, 2011).

As antraciclinas são amplamente utilizadas na terapia oncológica e possuem significativas chances de lesão cardíaca, deste modo, sua cardiotoxicidade pode ser considerada a mais frequente. Essa toxicidade é variável, tendo em vista que depende de fatores de risco do paciente e também está relacionada às propriedades dos quimioterápicos, ganhando destaque a dose cumulativa como principal fator de risco. Por exemplo, a doxorrubicina é associada a uma incidência de 5% de insuficiência cardíaca com dose cumulativa de até 400 mg/m^2, mas essa incidência pode chegar a 50% se a dose cumulativa ultrapassar 700 mg/m2 (HAJJAR *et al.*, 2020; FIUZA *et al.*, 2016; ZAMORANO *et al.*, 2016).

O trastuzumabe é um anticorpo monoclonal cujo alvo é o receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2 ou ErbB2). O mecanismo de lesão ainda é pouco elucidado, mas sugere-se envolvimento do bloqueio do receptor HER2 expressos no miócitos, prejudicando o processo de regeneração celular e causando alterações estruturais e funcionais das proteínas contráteis e das mitocôndrias, mas que raramente levam à morte celular, explicando a potencial reversibilidade. Seu uso está relacionado com declínio assintomático da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) e, mais incomumente, pela ocorrência de insuficiência cardíaca sintomática. Uma das características que o diferem da cardiotoxicidade das antraciclinas é sua reversibilidade, na maioria dos casos. Os fatores determinantes dessa reversibilidade são a função cardiovascular prévia e a extensão do declínio da FEVE relacionado ao tratamento (HAJJAR *et al.*, 2020; SAIDI & ALHARETHI, 2011).

A inibição das vias de sinalização do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) beneficia milhares de pacientes com câncer, mas alguns dos quimioterápicos dessa classe estão ligados ao risco de cardiotoxicidade. Fármacos como sunitinibe, pazopanibe e axitinibe também têm sido relacionados ao desenvolvimento de disfunção ventricular. Hipertensão arterial sistêmica (HAS) é a complicação comum dessa classe de quimioterápicos e o tratamento adequado da HAS pode reduzir o risco de insuficiência cardíaca (HAJJAR *et al.*, 2020).

II. Tromboembolismo

O tromboembolismo venoso (TEV) é uma grave complicação em pacientes oncológicos, sendo a segunda causa de óbito. A neoplasia induz um estado pró-trombótico devido à sua produção de micropartículas trombogênicas, à ativação plaquetária e às suas propriedades

antifibrinolíticas. Além disso, a trombogênese é potencializada por fatores relacionados ao tipo de câncer, ao *status* da doença, ao uso de drogas concomitantes, como agentes eritroestimulantes, à presença de anemia e leucocitose, à obesidade e ao fenótipo laboratorial trombogênico, como presença de altos níveis de dímero D e de fragmento 1+2 da protrombina (HAJJAR *et al.*, 2020).

Eventos arteriais ocorrem, geralmente, em indivíduos com neoplasias metastáticas de pâncreas, mama, pulmão e cólon e reto em uso de antraciclinas, taxanos e platina. O estado pró-trombótico pode favorecer eventos embólicos secundários à fibrilação atrial. Alguns fármacos, especialmente inibidores VEGF, podem induzir complicações tromboembólicas, sendo relacionados a um aumento de até 3 vezes no risco de eventos tromboembólicos. O VEGF parece ter participação no reparo vascular e, assim, sua inibição favorece a lesão da microvasculatura e, consequentemente, a formação de trombos (HAJJAR *et al.*, 2020; LENNEMAN & SAWYER, 2016).

III. Síndrome Metabólica

A terapia antiandrogênica (TAA), como leuprolide e goserelina, é usada principalmente no tratamento do câncer de próstata. Essas drogas diminuem o nível de testosterona sérica e, consequentemente, diminuem a ativação de receptores androgênicos das células de câncer de próstata, responsáveis pela indução ao crescimento do câncer. Contudo, a TAA leva a alterações metabólicas caracterizadas por hiperinsulinemia, hipercolesterolemia e alterações na composição corporal, com aumento da gordura predominantemente visceral e redução de massa magra. Essas modificações levam a um estado metabólico semelhante à síndrome metabólica, associada a complicações cardiovasculares (HAJJAR *et al.*, 2020).

IV. Arritmia Cardíaca

Diversos fatores presentes nos pacientes com câncer, como infecção, distúrbios hidroeletrolíticos, desidratação, procedimentos cirúrgicos e terapias oncológicas e adjuvantes, predispõem à ocorrência de arritmias cardíacas. Os tipos de arritmias cardíacas no paciente oncológico incluem amplo espectro: taquicardia sinusal, bradiarritmias, taquiarritmias e distúrbios de condução (HAJJAR *et al.*, 2020).

O prolongamento do intervalo QT representa uma anormalidade de condução elétrica do coração, sendo a cardiotoxicidade definida quando há prolongamento de QTc> 500ms e/ou variação do QT > 60ms do basal. O prolongamento do intervalo QT aumenta a incidência de arritmias ventriculares e *torsades de pointes*. O mecanismo pelo qual a terapia oncológica leva ao prolongamento do QT ainda é desconhecido, mas sabe-se que os pacientes oncológicos, concomitantemente, estão mais propensos aos distúrbios eletrolíticos (HAJJAR *et al.*, 2020; FARMAKIS *et al.*, 2014).

A fibrilação atrial é a arritmia mais frequente no paciente oncológico. Sua ocorrência está relacionada ao estado pró-inflamatório desses pacientes e também à resposta inflamatória à cirurgia oncológica e aos efeitos cardiotóxicos da terapia antineoplásica. Diversos mecanismos podem induzir fibrilação atrial, tais como alteração miocárdica por distúrbio hidroeletrolítico, dano lipossomal e mitocondrial, inflamação, doença pericárdica e aumento do estresse oxidativo induzindo apoptose celular. Os quimioterápicos mais associados a arritmias são as antraciclinas

(doxorrubicina, epirrubicina), os agentes antimicrotúbulos (paclitaxel e docetaxel), os antimetabólitos (5-fluorouracil, capecitabina e gencitabina), os agentes alquilantes (cisplatina e ciclofosfamida), os inibidores da tirosina quinase (ibrutinibe, ponatinibe, sorafenibe e sunitinibe) e os anticorpos monoclonais (trastuzumabe e cetuximabe), além dos imunoterápicos (HAJJAR *et al.*, 2020; FARMAKIS *et al.*, 2014).

V. Doença Arterial Coronariana

Existem diversos fatores de risco comuns na doença arterial coronariana (DAC) e o câncer, como idade avançada, tabagismo, diabetes, HAS, sedentarismo, dislipidemia, disfunção endotelial, estresse oxidativo, predisposição genética e inflamação crônica. Ademais, a presença de DAC prévia aumenta as chances de cardiotoxicidade induzida por terapia oncológica, sendo, portanto, um fato decisivo na escolha do fármaco (HAJJAR *et al.*, 2020; CAMERON *et al.*, 2015).

Os mecanismos principais de acometimento de DAC relacionada à terapia oncológica são: vaso espasmo, trombose e aterosclerose acelerada. Os inibidores do fator de crescimento endotelial vascular (VEGFI) contribuem para a DAC causando desequilíbrio entre vasoconstrição e vasodilatação. A cisplatina leva à morte de células endoteliais pela produção de micropartículas pró-coagulantes, levando à disfunção endotelial. Outra classe de quimioterápico tipicamente relacionado à DAC nos pacientes com câncer são os antimetabólitos, especialmente o 5-fluorouracil, relacionado ao mecanismo de vasoespasmo, disfunção endotelial e trombose por hipercoagulabilidade. Em relação à aterosclerose, o uso de inibidores de checkpoint imunológicos está relacionado a uma alteração no arranjo das células inflamatórias das placas ateroscleróticas, favorecendo a progressão da placa. Outrossim, a aterosclerose acelerada relaciona-se também ao tratamento antiandrogênico (HAJJAR *et al.*, 2020; CAMERON *et al.*, 2015)

VI. Hipertensão Arterial

Anteriormente ao uso de agentes inibidores da angiogênese, a prevalência de HAS era semelhante na população oncológica e na população geral. Entretanto, após a implantação desses fármacos, a prevalência de HAS se tornou maior nos pacientes com câncer e sobreviventes. A HAS é o principal fator de risco modificável de eventos cardiovasculares nesses pacientes. A terapia com inibidores de tirosina quinaseanti-VEGF e inibidores de tirosina quinasemulti-alvo acentua e induz HAS (HAJJAR *et al.*, 2020; ADÃO *et al.*, 2013).

Para que o tumor consiga se expandir, ele adquire a capacidade de formar novos vasos através do aumento de fatores pró-angiogênicos, principalmente o VEGF. Essa proteína age na produção de ácido nítrico e, consequentemente, na vasodilatação. Dessa maneira, os VEGFI geram vasoconstrição, aumentando a resistência vascular periférica e, por fim, a hipertensão arterial. Ademais, a ação dos VEGFI também está relacionada à disfunção endotelial, que gera aumento da secreção de endotelina 1 (potente vasoconstritor), remodelação vascular, rigidez arterial e diminuição da concentração de capilares, contribuindo ainda mais para o desenvolvimento de hipertensão arterial. Ainda mais, a terapia anti-VEGF também leva à retenção fluida por comprometer a natriurese, contribuindo mais para o desenvolvimento da hipertensão nesses pacientes (HAJJAR *et al.*,

2020; HERRMANN, 2020; FIUZA *et al.*, 2016).

A hipertensão arterial consequente do uso de VEGFI geralmente segue um padrão: possui início precoce (horas após o início da terapia) e tem seu componente sistólico mais afetado, tendo sua incidência proporcional à dose utilizada e à associação de outros fármacos (FIUZA *et al.*, 2016).

Diagnóstico e Manejo da cardiotoxicidade em oncologia

Em relação ao diagnóstico da cardiotoxicidade, é preciso a utilização de ferramentas multimodais para que o mesmo seja realizado. De acordo com a II Diretriz Brasileira de Cardio-oncologia da Sociedade Brasileira de Cardiologia, a abordagem diagnóstica deve ser realizada antes do tratamento quimioterápico, a fim de rastrear pacientes com insuficiência cardíaca prévia ou outras comorbidades cardíacas visando um melhor prognóstico e desfecho do caso. Sendo assim, além de anamnese e exame físico minuciosos para rastrear e diferenciar os sinais e sintomas comuns ao tratamento e ao próprio câncer de uma possível manifestação de cardiotoxicidade é necessária a utilização de exames complementares. Dessa maneira, devemos, na avaliação inicial do cardiologista, realizar eletrocardiograma (ECG), radiografia de tórax, hemograma completo, dosagem de eletrólitos e biomarcadores [fragmento N-terminal do BNP (NT-proBNP) e troponina I ou T ultrassensível], ácido fólico, vitaminas D e B12, além de verificar glicemia, perfil lipídico e funções renal, hepática e tireoidiana (HAJJAR *et al.*, 2020). Ademais, o diagnóstico de cardiotoxicidade propriamente dito pode ser feito tanto durante quanto após o tratamento, sendo de origem clínica e/ou advindo de alterações nos exames complementares como biomarcadores e exames de imagem cardiovascular, excluindo outras origens. O método mais escolhido para detecção de disfunção miocárdica em paciente que passou ou está passando por um tratamento de câncer é a ecocardiografia, sendo utilizada para medir a FEVE. Recomenda-se também, a utilização da função diastólica como marcador, porém apenas como sinal de alarme, pois o mesmo não possui indicação de interrompimento de tratamento com base nos seus resultados isolados. Como método padrão-ouro utiliza-se a ressonância magnética cardíaca, recomendada em casos com limitações na ecocardiografia e em doenças infiltrativas (HAJJAR *et al.*, 2020).

No que se refere ao manejo de pacientes com cardiotoxicidade relacionada a tratamentos oncológicos, a prevenção e o tratamento precoce estão disponíveis, embora sejam subutilizados (EWER, 2010). Além disso, vale ressaltar que existem dados limitados sobre o tratamento de pacientes com cardiomiopatia associada a drogas antitumorais, uma vez que, normalmente, estes pacientes são excluídos de grandes estudos que avaliam a eficácia dos tratamentos para insuficiência cardíaca (CURIGLIANO *et al.*, 2016).

Pacientes em tratamento oncológico que desenvolvem insuficiência cardíaca e FEVE < 40% devem ter o tratamento antineoplásico suspenso temporariamente e a terapia para insuficiência cardíaca deve ser iniciada (HAJJAR *et al.*, 2020). Nesse contexto, descobriu-se que o tempo decorrido desde a interrupção da quimioterapia até o início da terapia para insuficiência cardíaca foi uma variável crucial para recuperação do coração. No entanto, estudos de longo prazo são necessários para determinar se a terapia com inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e betabloqueadores deve

ser prolongada ao longo da vida ou descontinuada após obtenção de recuperação completa da FEVE (CURIGLIANO *et al.*, 2016).

O tratamento do tromboembolismo venoso no paciente oncológico deve ser feito inicialmente com heparina de baixo peso molecular, heparina não fracionada, fondaparinux, apixabana ou rivaroxabana. Além disso, naqueles pacientes em tratamento oncológico e com alto risco para TEV (mensurado por meio do escore de Khorana e do CAT score) a profilaxia farmacológica ambulatorial é recomendada (HAJJAR *et al.*, 2020).

A síndrome metabólica está associada ao aumento de complicações cardiovasculares e, portanto, recomenda-se o seu tratamento com a modificação dos fatores de risco com terapia hipolipemiante, tratamento anti-hipertensivo, controle estrito da glicemia e utilização de antiagregantes plaquetários (HAJJAR *et al.*, 2020).

No que diz respeito às arritmias relacionadas ao tratamento oncológico, em pacientes com prolongamento do intervalo QT, antes do adiamento da quimioterapia, deve-se considerar a suspensão de outros medicamentos relacionados ao prolongamento do QT, como antieméticos, antidepressivos, antiarrítmicos, antifúngicos e antipsicóticos. Ademais, a correção de distúrbios hidroeletrolíticos também deve ser realizada (HAJJAR *et al.*, 2020).

Em relação ao manejo da fibrilação atrial, os anticoagulantes de ação direta (DOACs) como dabigatrana, rivaroxabana, apixabana e edoxabana são superiores à varfarina em termos de eficácia e sangramento na população geral com fibrilação atrial, entretanto, a evidência para sua utilização no paciente com câncer vem de análises de dados observacionais que sugerem que esses são opções viáveis como terapia antitrombótica, devendo-se, porém, analisar o risco potencial de sangramento em pacientes com fibrilação atrial e tumores do trato gastrintestinal (HAJJAR *et al.*, 2020; HERMANN, 2020).

Na abordagem dos pacientes com doença arterial coronariana associada ao tratamento oncológico é essencial que haja o controle de fatores de risco. O uso de *stent* farmacológico é preferível nesses pacientes quando indicada intervenção terapêutica. A terapia com antiplaquetários deve ser mantida conforme diretrizes habituais de abordagem de DAC e síndrome coronariana aguda, a menos que existam contraindicações, como sangramento tumoral (HAJJAR *et al.*, 2020).

O manejo agressivo da hipertensão desde o início da terapia oncológica é importante para evitar disfunção cardíaca. Neste caso, medições repetidas da PA e gerenciamento de elevações de pressão arterial são recomendados para prevenir complicações clinicamente limitantes (CURIGLIANO *et al.*, 2016). O tratamento medicamentoso pode ser feito com o uso de IECA ou antagonistas do receptor da angiotensina. Diuréticos devem ser utilizados com critério bem definido e vigilância pelo risco de hipovolemia e distúrbios hidroeletrolíticos (HAJJAR *et al.*, 2020).

Redução do risco de cardiotoxicidade

As melhorias no rastreio e na detecção de cânceres em estadiamento inicial e nas abordagens terapêuticas antineoplásicas nas últimas três décadas têm reduzido significativamente a mortalidade decorrente dessa doença, porém, aumentado os efeitos cardiotóxicos induzidos pelas terapias utilizadas (SANTOS *et al.*, 2020; OLIVEIRA & MALACHIAS, 2019; BANSAL *et al.*,

2017). Sabe-se que as antraciclinas e compostos relacionados (doxorrubicina, daunorrubicina, idarrubicina, epirrubicina e a antraquinona mitoxantrona) estão entre os principais agentes quimioterápicos implicados na cardiotoxicidade, porém, são componentes importantes de muitos regimes de quimioterapia (KHOURI *et al.*, 2012). Isto posto, faz-se necessário reduzir o risco desse desdobramento em pacientes oncológicos por meio de ações:

I. Não farmacológicas

A avaliação dos riscos de um indivíduo desenvolver cardiomiopatia devido a intervenção oncológica deve ser debatida nas consultas iniciais. Nesse sentido, para além do histórico de doença cardiovascular pregressa, uma abordagem da história pessoal é necessária, investigando os hábitos de vida e instruindo o indivíduo à cessação do tabagismo e alcoolismo, à realização de atividade física aeróbica e de força, à manutenção de um estado nutricional eutrófico e ao controle da hipertensão arterial e dislipidemia (HAJJAR *et al.*, 2020; CORRÊA *et al.*, 2019).

II. Farmacológicas

Dexrazoxano: é o único medicamento aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) especificamente para prevenir a cardiotoxicidade mediada por antraciclinas. Vários estudos têm apoiado o uso de dexrazoxano como cardioprotetor, embora haja preocupações de que possa reduzir a atividade antitumoral das antraciclinas (DALEN *et al.*, 2011). Em uma metanálise, 10 estudos clínicos randomizados e controlados (RCTs) foram agrupados. Oito desses estudos cumpriam o requisito para avaliar o desenvolvimento de insuficiência cardíaca clínica e subclínica entre os grupos intervenção e controle. Os pesquisadores encontraram diferenças estatisticamente significantes a favor do grupo intervenção. Ainda assim, compreender se o uso de dexrazoxano diminui a resposta ao tratamento quimioterápico é necessário. Nos 6 estudos que foi possível avaliar a resposta antitumoral, não foi encontrada diferença estatística. A maioria dos pacientes eram adultos em estágio avançado de câncer de mama em uso de antraciclinas. Em 3 estudos os grupos intervenção e controle receberam doses comparativas do tratamento, em 2 estudos as doses de antraciclinas foram maiores no grupo intervenção (100 mg/m² ou mais e ainda assim viu-se uma diminuição do desfecho a ser evitado) e em 5 estudos não foi possível estimar se os grupos receberam doses similares. Sendo assim, se o risco do paciente desenvolver insuficiência cardíaca é potencialmente alto, a utilização do medicamento é justificada conforme esse estudo e encontra respaldo na Diretriz Brasileira de Cardio-oncologia (DALEN *et al.*, 2011; HAJJAR *et al.*, 2020).

Doxorrubicina encapsulada em lipossomas: foi encontrada uma taxa de desenvolvimento de insuficiência cardíaca menor, tanto clínica quanto subclínica, no braço que utilizou doxorrubicina encapsulada quando comparado com o grupo controle–doxorrubicina tradicional. Independentemente da formulação do medicamento, não foi constatada diminuição da eficácia do tratamento antitumoral entre os grupos. Mesmo com o resultado animador desse estudo, algumas observações devem ser feitas: a maioria dos indivíduos incluídos no estudo eram adultos com câncer de mama metastático. Portanto, extrapolações devem ser cuidadosas. Apesar dos dois grupos serem igualmente responsivos à terapia, em um dos

estudos o grupo intervenção recebeu uma dose maior do medicamento testado. Assim, na prática, os autores da metanálise indicam a administração de uma dose maior de antraciclina encapsulada, tendo em vista que ainda assim a taxa de insuficiência cardíaca foi menor, para anular uma pior resposta ao tratamento (DALEN *et al.*, 2010).

Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina: apesar da existência de poucos estudos investigando o uso de IECA na cardiotoxicidade, um grupo performou um RCT avaliando a resposta do uso precoce de enalapril comparado a um grupo controle, com acompanhamento de um ano. A dose inicial do medicamento administrada foi de 2.5 mg/d, aumentando-a em 3 etapas com dose alvo de 20 mg/d (5, 10 e, por último, 20 mg). O resultado do estudo foi favorável ao remédio avaliado, sendo que o tratamento iniciado rapidamente aparentemente preveniu a diminuição da FEVE, uma vez que nesse ensaio nenhum dos indivíduos do grupo intervenção apresentou piora >10% na disfunção ventricular, em detrimento de 43% no grupo controle, além de estar associado à menor aparição de efeitos adversos e melhora na sobrevida (CARDINALE *et al.*, 2006).

Prolongamento das sessões de quimioterapia: o tempo de administração também reverbera nos riscos de desenvolver cardiomiopatia tóxica decorrente do tratamento quimioterápico. Infusões contínuas, superiores há dois dias, aumentam o risco de aparecimento de cardiotoxicidade, enquanto o método em bolus (>3h) diminui (CLASEN *et al.*, 2017). Sessões de 6 horas ou mais na duração das infusões reduzem a chance de aparecimento de insuficiência cardíaca. Dessa forma, se existe o risco de um paciente desenvolver uma forma grave de cardiotoxicidade decorrente de quimioterapia com antraciclinas ou se há necessidade de administrar uma alta dose, a aplicação dessa medida é possível (DALEN *et al.*, 2016).

Betabloqueadores: Ainda que com um número limitado de estudos, o uso dessa classe de fármacos visando a redução de cardiomiopatia induzida por quimioterapia é muito explorada. Ensaios iniciais de carvedilol e nebivolol sugeriram um benefício, embora ensaios maiores subsequentes de metoprolol não o fizeram. Em ensaio randomizado, controlado por placebo e duplo-cego feito com 130 mulheres adultas com câncer de mama precoce e sem comorbidade grave avaliou-se a relação da terapia do betabloqueador metoprolol com a prevenção da diminuição da FEVE e concluiu-se que nenhum efeito do metoprolol no declínio geral da FEVE foi observado (GULATI *et al.*, 2016). Um RCT avaliando o uso profilático de nebivolol uma semana anterior à quimioterapia *versus* placebo, com seguimento de 6 meses, encontrou uma diminuição da FEVE no grupo controle (KAYA *et al.*, 2013). Dois estudos, Cardinale *et al.* (2010) e Bosch *et al.* (2003), um observacional e o outro RCT, em ordem, estudaram a associação de betabloqueadores a IECA (carvedilol + enalapril). O primeiro observou desfecho positivo em pacientes com FEVE ≤ 45% que toleraram a junção medicamentosa, elevando a função ventricular a patamares normais em 42% dos pacientes. Bosch *et al.* (2003) obtiveram resultados favoráveis à combinação dos remédios, tendo em vista que o grupo carvedilol + enalapril apresentou menor taxa de FEVE <45% e morte, associada ou não. Além disso, Hajjar *et al.* (2020) postularam que pacientes com insuficiência cardíaca intermediária (40% < FEVE ≤ 50%) façam o uso de IECA e

betabloqueador antes do início do tratamento antineoplásico.

Para outras terapias, como a radioterapia, uma melhora nas técnicas de radiação, com diminuição da exposição da área cardíaca durante as sessões de radioterapia de tórax, apresenta-se como possível solução para diminuir as chances de acometimento cardiovascular (HAJJAR *et al.*, 2020).

A busca por uma profilaxia padrão dos eventos cardiotóxicos na terapia oncológica continua sendo uma questão desafiadora. Assim sendo, para aperfeiçoar os protocolos de medidas cardioprotetivas na gestão terapêutica dos pacientes oncológicos, deve-se investir em pesquisas baseadas em evidências ressaltando os objetivos de melhorar a compreensão dos mecanismos moleculares e fisiopatológicos da cardiotoxicidade; melhorar a previsão de risco que permite o tratamento direcionado e evitar terapias desnecessariamente onerosas para pacientes com maior probabilidade de desenvolver cardiotoxicidade; e por fim, investir em ensaios clínicos randomizados comparando a frequência de vigilância para prevenção de cardiotoxicidade e superioridade de diferentes estratégias de tratamento na minimização e prevenção de complicações cardiovasculares (HAN *et al.*, 2017).

CONCLUSÃO

As melhorias dos tratamentos oncológicos com o passar dos anos têm aumentado significativamente a qualidade de vida dos indivíduos sobreviventes tratados com quimioterápicos, imunoterápicos, terapias-alvo e radioterapia. Entretanto, os distúrbios cardiovasculares induzidos por tais tratamentos permanecem uns dos principais motivos de morbidade e mortalidade nesses pacientes. Devido a isso, é essencial que o acompanhamento desses pacientes seja realizado de maneira a prevenir e detectar precocemente esses casos, principalmente assintomáticos, realizando o manejo necessário para que complicações graves e que ameacem a vida sejam evitadas e minimizadas o máximo possível.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADÃO, R. *et. al*. Cardiotoxicity associated with cancer therapy: Pathophysiology and prevention. Revista Portuguesa de Cardiologia (EnglishEdition), v. 32, p. 395-409, 2013.

BANSAL, N. *et al*. Chemotherapy-induced cardiotoxicity in children. Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology, v.13, p. 817-32, 2017.

BOSCH, X. *et al*. Enalapril and carvedilol for preventing chemotherapy-induced left ventricular systolic dysfunction in patients with malignant hemopathies: the overcome trial (prevention of left ventricular dysfunction with enalapril and carvedilol in patients submitted to intensive chemotherapy for the treatment of malignant hemopathies). Journal of the American College of Cardiology, v.61, p.2355–62, 2003.

CAMERON, A. C. *et. al*. Vascular Complications of Cancer Chemotherapy. Canadian Journal of Cardiology, v. 32, p. 852-862, 2016.

CARDINALE, D. *et al*. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. Journal of the American College of Cardiology, v. 55, p.213–20, 2010.

CARDINALE, D. *et al*. Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. Circulation, v.114, p.2474–81, 2006.

CLASEN, S. C. *et al*. Fluoropyrimidine-induced cardiac toxicity: challenging the current paradigm. Journal of gastrointestinal oncology, v.8, p. 970–9, 2017.

CORRÊA, M. V. S. *et al*. Importância da Prática de Atividade Física para Prevenção do Risco de Cardiotoxicidade: Revisão Sistemática. Revista. Brasileira de Cancerologia, v.65, 2019.

CRUZ, M. *et. al*. Cardiotoxicity in anthracyclinetherapy: Preventionstrategies. Revista Portuguesa de Cardiologia (EnglishEdition), v. 35, p. 359-371, 2016.

CURIGLIANO, G. *et al*. Cardiotoxicity of anticancer treatments: epidemiology, detection, and management. CA: A Cancer Journal for Clinicians, v.66, p. 309-25, 2016.

DALEN, E. C. V. *et al*. Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines. Cochrane database of systematic reviews, n. 6, 2011.

DALEN, E. C. V. *et al*. Different anthracycline derivates for reducing cardiotoxicity in cancer patients. Cochrane Database of Systematic Reviews, n. 5, 2010.

DALEN, E. C. V. *et al*. Different dosage schedules for reducing cardiotoxicity in people with cancer receiving anthracycline chemotherapy. Cochrane Database of Systematic Reviews, v. 3, n. 3, 2016.

EWER, M. S. & STEVEN, M. E. Cardiotoxicity of anticancer treatments: what the cardiologist needs to know. Nature Reviews Cardiology, v.7, p. 564, 2010.

FARMAKIS, D. *et. al*. Insights Into Onco-Cardiology: Atrial Fibrillation in Cancer. Journal of the American College of Cardiology, v. 63, p. 945-953, 2014.

FIUZA, M. et. al. Organization and implementation of a cardio-oncology program. Revista Portuguesa de Cardiologia (English Edition), v. 35, p. 485-494, 2016.

GLOBAL BURDEN OF DISEASE CANCER COLLABORATION. The global burden of cancer 2013. Journal of the American Medical Association: Oncology, Chicago, v. 1, n. 4, p. 505-527, 2015.

GULATI, G. *et al*. Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy (PRADA): a 2× 2 factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of candesartan and metoprolol. European heart journal, v. 37, n. 21, p. 1671-80, 2016.

HAJJAR, L. A. *et al*. Diretriz Brasileira de Cardio-oncologia – 2020. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, vol.115, p.1006-43, 2020.

HAN, X; ZHOU, Y. & LIU, W. Precision cardio-oncology: understanding the cardiotoxicity of cancer therapy. NPJ precision oncology, v. 1, n. 1, p. 1-11, 2017.

HERRMANN, J. Adverse cardiac effects of cancer therapies: cardiotoxicity and arrhythmia. NatureReviewsCardiology, v.17,p. 474–502, 2020.

INCA, editor. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2019.

KAYA, M. G. *et al*. Protective effects of nebivolol against anthracycline-induced cardiomyopathy: a randomized control study. International journal of cardiology, v.167, p. 2306–10, 2013.

KHOURI, M. G. *et al*. Cancer therapy-induced cardiac toxicity in early breast cancer: addressing the unresolved issues. Circulation, v. 126, p. 2749-2763, 2012.

LENNEMAN, C. G. & SAWYER, D. B. Cardio-Oncology: An Update on Cardiotoxicity of Cancer-Related Treatment. Circulation Research, v. 118, p. 1008-1020, 2016.

MILLER, K. D. *et. al.* Cancer treatment and survivorship statistics. CA: A CancerJournal for Clinicians, v. 66, p. 271-89, 2016.

OLIVEIRA, G. M. M. & MALACHIAS, M. V. B. Novos horizontes da Cardio-Oncologia. RevistaBrasileira de Cancerologia, v. 65, 2019.

SAIDI, A. & ALHARETHI, R. Management of Chemotherapy Induced Cardiomyopathy. Current Cardiology Reviews, v. 7, p. 245-249, 2011.

SANTOS, M. V. C.; SIQUEIRA, A. S. E. & RENNI, M. J. P. 2020. Cardio-Oncologia no Brasil: Cenário Atual e Perspectivas. RevistaBrasileira de Cancerologia. v. 65, 2020.

ZAMORANO, J. L. *et. al*. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). European Heart Journal, v. 37, p. 2768–2801, 2016.

CAPÍTULO 10

CORREÇÃO PRECOCE DA TETRALOGIA DE FALLOT: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Palavras-chave: Tetralogia de Fallot; Cirurgia Cardíaca; Recém-Nascido

ANA LUÍSA MENDES PINHEIRO COSTA[1]
LÍVIA AMARAL SALOMÉ FURTADO[1]
LUÍSA PRADO GUIMARÃES[1]
THALITA BAPTISTELI FERNANDES[1]

1. Discente - Medicina da Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais.

INTRODUÇÃO

A Tetralogia de Fallot (TF) é a cardiopatia congênita cianótica mais comum e caracteriza-se por uma tétrade: defeito do septo e consequente comunicação interventricular, dextroposição da aorta, hipertrofia ventricular direita e obstrução do fluxo sanguíneo no ventrículo direito. Geralmente o diagnóstico das cardiopatias congênitas, incluindo a TF, é feito até o primeiro ano de vida (LARCERDA, 2013). Entretanto, alguns casos persistem até a vida adulta, aumentando a morbidade e a mortalidade da doença. Tal condição implica em quadros clínicos variados que vão desde pacientes assintomáticos (Fallot Rosado) até cenários de cianose, hipóxia e hiperfluxo sanguíneo pulmonar.

A correção cirúrgica da comunicação interventricular é a medida terapêutica definitiva para tal patologia é indicada ainda no período neonatal. Dessa forma, o objetivo deste estudo foi analisar as indicações e benefícios da correção precoce da TF bem como suas implicações na qualidade de vida do paciente.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa realizada no período de Janeiro de 2021 até Abril de 2021, por meio de pesquisas nas bases de dados: PubMed, Medline, SciELO. Foram utilizados os descritores: “Tetralogia de Fallot”, “Cirurgia cardíaca”, "Diagnóstico precoce" e “Recém-nascido”. Desta busca foram encontrados 11 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas inglês e português; publicados no período de 1997 a 2021 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo (revisão, metanálise, relato de caso), disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção restaram 4 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados (Tabela 10.1). Os resultados foram apresentados de forma descritiva.

Tabela 10.1. Trabalhos selecionados após aplicação dos critérios de seleção

Autor/ano de publicação	Título	Objetivo	Resultados
CAMPOS, 2014.	Tetralogia de Fallot: uma cardiopatia com fisiopatologia e evolução variáveis	Conhecer a evolução dos recém-nascidos com Tetralogia de Fallot internados no Serviço de Neonatologia do Centro Hospitalar de São João.	A estratégia cirúrgica faseada foi adotada em muitos dos casos em estudo e a correção definitiva primária foi mais tardia, pois os recém-nascidos apresentavam variantes mais complexas da doença e crises hipóxicas frequentes.
EMANUEL *et al.*, 2017	Relato de correção tardia de tetralogia de fallot em criança	O objetivo deste artigo é descrever um caso de Tetralogia de Fallot em uma criança que foi submetida à correção cirúrgica tardia e, deste modo, descrever as possíveis complicações do procedimento.	Os estudos indicaram que o melhor momento para a realização da correção da Tetralogia de Fallot é entre 3 a 11 meses de vida, de modo a reparar precocemente os fluxos e impedir as consequências que a doença apresenta, como hipertrofia ventricular direita, hipertensão pulmonar e arritmias ventriculares.

LACERDA *et al.*, 2013	Tetralogia de fallot: aspectos clínicos, diagnósticos e terapêuticos	O objetivo do artigo é realizar uma revisão sistemática da literatura sobre os principais conceitos e aspectos clínicos relacionados a tetralogia de Fallot	Pesquisas estatísticas demonstram que as crianças que não recebem tratamento cirúrgico, seja definitivo ou paliativo, apresentam mortalidade de 30% até o sexto mês de vida ou 50% até dois anos de vida. Somente 20% alcançam os dez anos de idade e 5 a 10% por cento alcançam os vinte e um anos de idade. A terapêutica definitiva para a tetralogia de Fallot é a correção cirúrgica, mas alguns cuidados clínicos são necessários, como o uso de betabloqueadores.
GUIMARÃES *et al.*, 2016	Diagnóstico tardio de Tetralogia de Fallot- relato de caso	O objetivo do artigo é relatar um caso de diagnóstico tardio de T4F e sua evolução clínica posterior ao tratamento, assim como uma revisão sobre o tema.	Devido à gravidade do quadro de T4F, é raro encontrarmos pacientes com idade mais avançada sem diagnóstico. O paciente do caso apresentado obteve um diagnóstico e correção tardios da cardiopatia, quando já apresentava sinais de insuficiência cardíaca e complicações sanguíneas e renais devido à hipoxemia, no entanto, felizmente obteve um bom resultado da cirurgia.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Segundo Campos (2014), a TF possui um vasto espectro anátomo-clínico que viabiliza a existência de controvérsias relativas ao momento ideal da reparação cirúrgica. Além disso, as diferentes evoluções clínicas e estratégias terapêuticas da TF dependem, essencialmente, do grau e do tipo de obstrução pulmonar, da existência de outras anomalias ou comorbilidades associadas e da experiência do centro cirúrgico.

A correção definitiva precoce da TF é realizada em RN assintomáticos, acianóticos, a variante "cor-de-rosa" da TF, com bom estado geral e anatomia favorável. Esta minimiza o período de cianose e hipoxemia, permitindo um desenvolvimento orgânico adequado, e promove uma diminuição atempada da sobrecarga de volume e pressão do VD, removendo assim o estímulo para a sua hipertrofia e fibrose.

Foi descrito que ela exige, com maior frequência, a colocação de um enxerto transanelar na junção ventrículo-pulmonar, responsável pelo desenvolvimento posterior de insuficiência pulmonar (IP) crónica e propulsiva e, consequentemente, um aumento da morbilidade enquanto adultos jovens. Todos os progressos a nível cirúrgico e dos cuidados pós-operatórios permitiram alterar a evolução clínica da TF e alcançar taxas de sobrevivência até à idade adulta de cerca de 90%. Com isso, a correção cirúrgica desta cardiopatia tem sido preconizada cada vez mais precocemente e vários estudos afirmam que não existe benefício em atrasar a correção total para depois do ano de idade (CAMPOS, 2014).

No relato de caso de Emanuel *et al*. (2017), foi abordado também um caso de uma criança de 4 anos portadora da TF. As escritoras realizaram uma revisão do prontuário, exames clínicos, laboratoriais e de imagem do paciente a fim de mostrar as possíveis implicações do momento de escolha da cirurgia na evolução pós-operatória de uma correção tardia.

O relato conta com as seguintes informações: M.H.T.M., 4 anos, masculino, pardo, admitido no HC-UFTM para correção cirúrgica de T4 de Fallot. A mãe do paciente

relata que a criança apresenta quadro de astenia há 1 ano, que piora com as atividades diárias e ao esforço físico; há também episódios frequentes de síncope. Ao exame físico, corado, hidratado, bem orientado no tempo e no espaço e sem edemas. Ao exame do aparelho cardiovascular: BRNF a 2T, SS panfocal (5+/6+) e FC de 104 bpm. Ao exame do aparelho respiratório: MV+ bilateralmente, sem RA, eupneico, saturação de 99%, FR de 25 irpm, saturação de O2 91% (MSD) e 93% (MSE). Sem alterações nos demais sistemas. ECO: FE 65%, CIV de 11mm, estenose pulmonar valvar e infundibular com gradiente transvalvar de 90 mmHg. Aumento de câmaras direitas. Dextroposição da A. aorta. ECG: sobrecarga de câmaras direitas (EMANUEL *et al.*, 2017).

A partir das informações fornecidas sobre o paciente e de revisões literárias acerca do tema abordado as autoras discutiram e concluíram que o momento mais indicado para a correção cirúrgica se dá dos 3 a 11 meses de vida, de modo a reconstituir precocemente o fluxo, assim como as pressões fisiológicas das câmaras cardíacas. Além disso, o reparo também impede as possíveis consequências que a TF a longo prazo pode causar, como a hipertrofia do ventrículo direito, hipertensão pulmonar, arritmias ventriculares e também possíveis hipoxemias nos demais órgãos (EMANUEL *et al.*, 2017).

No artigo "Tetralogia de fallot: aspectos clínicos, diagnósticos e terapêuticos" de Lacerda *et al.* (2013), defendem que a terapêutica definitiva para a TF é a correção cirúrgica precoce. O artigo realiza um estudo de revisão sistemática descritiva quantitativa acerca dos aspectos clínicos, diagnósticos e terapêuticos da TF. Foi feita uma pesquisa bibliográfico-descritiva nas bases de dados da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). A TF é a cardiopatia congênita cianótica mais frequente. Clinicamente, os pacientes apresentam quatro características principais: defeito do septo ventricular, obstrução na via de saída do ventrículo direito, aorta em dextroposição e hipertrofia do ventrículo direito. Dentre as inúmeras complicações desta patologia está a hipóxia, a cianose e a policitemia. A hipóxia é encontrada com frequência, predispondo os pacientes a acidentes cerebrovasculares. Quando não tratada, a maioria dos pacientes morre ainda na infância, sendo, portanto, indicada a cirurgia corretiva o mais cedo possível, preferencialmente entre 18 e 24 meses de idade. O quadro clínico irá depender do grau de obstrução do trato de saída do ventrículo direito, que pode estar modificado em decorrência das anomalias associadas. O espectro clínico varia desde o recém-nascido (RN) cianótico e hipóxico, até o adulto livre de cianose e assintomático. Estudos de prevalência mostram resultados diferentes, mas de acordo com dados do NERIP (New England Regional Infant Heart Program), a taxa de prevalência é de 0,262 / 1000 nascidos vivos, o que representa aproximadamente 10% de todas as cardiopatias congênitas. Os estudos estatísticos também mostram que as crianças que não foram submetidas a cirurgia (seja permanente ou paliativa) têm uma taxa de mortalidade de 30% em seis meses de nascimento e 50% em dois anos de nascimento. Apenas 20% das crianças chegam aos 10 anos, enquanto 5% a 10% chegam aos 21 anos. A partir dos estudos conclui-se que o tratamento definitivo para a TF é a correção cirúrgica, mas alguns cuidados clínicos devem ser tomados, como o uso de betabloqueadores que auxiliam no controle da cianose, uma vez que atuam diretamente no espasmo infundibular, melhorando o fluxo pulmonar. Na correção cirúrgica definitiva, tem-se o fechamento da CIV e alívio da

obstrução do trato de saída do ventrículo direito. A abordagem cirúrgica pode ser feita via transatrial ou por ventriculotomia, onde a primeira é menos lesiva ao paciente. Já o tratamento cirúrgico paliativo, tem por objetivo aumentar a perfusão pulmonar, dirimir o quadro cianótico, elevar a saturação de oxigênio e estabilizar o paciente para uma futura correção cirúrgica definitiva, sendo a técnica de "shunt de Blalock" a mais utilizada (LACERDA *et al.*, 2013).

Em relação ao período de diagnóstico da TF, quando este é feito tardiamente os níveis de morbidade e mortalidade aumentam significativamente. Segundo o relato de caso publicado por Guimarães *et al.* (2016), um paciente adolescente do sexo masculino, de 12 anos e 7 meses de idade compareceu ao pronto socorro de Autazes com queixas de episódios eméticos edemas faciais, abdominais,em membros inferiores e escroto. Ao exame físico paciente apresentava-se anasarcado, emagrecido, oligúrico, dispnéico fígado palpável cianótico, com sopro cardíaco sistólico e dedos em baqueta de tambor (Figura 10.1). Foi internado em Manaus, para estabilização clínica e investigação diagnóstica.

Figura 10.1. Paciente quando foi admitido no pronto socorro

Legenda: A e B- baqueteamento digital; C- cianose de extremidades; D- corpo emagrecido / desnutrição.
Fonte: GUIMARÃES *et al.*, 2016.

Os exames laboratoriais do paciente revelaram hemoconcentração importante, leucopenia, plaquetopenia, lactato aumentado e proteinúria em níveis não nefróticos (Figura 10.2) (GUIMARÃES *et al.*, 2016).

Figura 10.2. Exames laboratoriais do

Exames laboratoriais realizados para admissão do paciente:

Exames laboratoriais	Resultados
Hemácias	9.600.000
Hemoglobina	25,8 g/dL
Hematócrito	79,9%
Leucograma	3.850 /uL
Plaquetas	38.000/uL
Lactato	3,3 mmol/L
Proteinúria de 24 horas	996 mg/24h

Ao exame de imagem realizado no momento da admissão apresentava alterações como: arco aórtico posicionado à direita e trama vascular diminuída em periferia pulmonar (Figura 10.3). A propedêutica indicada para o caso relatado foi a correção cirúrgica da TF com a utilização de uma prótese monocúspide (GUIMARÃES *et al.*, 2016).

O pós-operatório do paciente relatado correu sem grandes intercorrências e o mesmo recebeu alta no 12º dia pós-cirurgia. Nos meses seguintes, em consultas de rotina, o paciente apresentou ganho ponderal progressivo (750g por mês), Evoluiu com insuficiência pulmonar moderada e insuficiência aórtica leve a moderada. No 8º mês de pós operatório foi realizado ecocardiograma de controle, evidenciando-se aumento volumétrico moderado do átrio direito, aumento cavitário leve do ventrículo direito (antes hipertrofiado devido à cardiopatia congênita) movimento paradoxal do septo interventricular próprio de pós-operatório, inexistência de shunt residual após ventriculosseptoplastia, arco aórtico

normal e à direita da coluna vertebral, tronco e ramos pulmonares regulares (GUIMARÃES *et al.*, 2016).

Figura 10.3. Exame de imagem do paciente

No caso relatado, percebe-se considerável sucesso da operação mesmo que com uma recuperação relativamente lenta. A fim de evitar complicações supracitadas como hipoxemia e cianose, preconiza-se a triagem e diagnóstico de doenças cardíacas ainda no período neonatal para correção precoce das mesmas (GUIMARÃES *et al.*, 2016).

CONCLUSÃO

Diante do estudo realizado, conclui-se que o período neonatal (até 1 ano de vida) é mais indicado para correção cirúrgica da TF. O procedimento cirúrgico visa principalmente restabelecer o fluxo sanguíneo e as pressões fisiológicas nas câmaras cardíacas, interromper a progressão da hipertrofia ventricular direita e evitar a hipoxemia crônica nos demais órgãos. Além disso, é interessante salientar que o reparo precoce de defeitos cardíacos congênitos minimiza os danos secundários a órgãos vitais e, dessa forma, a correção neonatal da TF é estatisticamente considerada a cirurgia mais precoce para anomalias cardíacas que não costumam regredir espontaneamente, obtendo um prognóstico favorável. Deste modo, devem ser realizadas mais investigações, aumentando o tamanho da amostra e tempo de seguimento, visto que se torna essencial diagnosticar e tratar precocemente as alterações cardíacas residuais e respetivas repercussões hemodinâmicas. É também importante identificar, na infância e idade escolar, possíveis dificuldades de aprendizagem, alterações das capacidades motoras e problemas comportamentais. A criação de registros multicêntricos referentes a patologias raras como a TF poderia tornar-se útil no estudo da evolução, complicações, tratamento e prognóstico destas crianças.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMORIM, S. *et al*. Tetralogia de Fallot: factores de prognóstico após cirurgia de correcção. 2005.

ATIK, E. Tetralogia de Fallot no neonato. Correção operatória ou técnica paliativa. Arq Bras Cardiol, v. 68, p. 393, 1997.

CAMPOS, M.S.G. Tetralogia de Fallot: uma cardiopatia com fisiopatologia e evolução variáveis. 2014.

EMANUEL, A.C.V. *et al*. Relato de correção tardia de tetralogia de fallot em criança. In: 26 Jornada de Pediatria da Sociedade Regional de Pediatria do Vale do Rio Grande. 2017.

GOMES, I.C.C. *et al.* A idade da correção cirúrgica de tetralogia de fallot interfere na evolução tardia dos pacientes (apresentado no 47º Congresso da Sociedade Brasileira de Cirurgia Cardiovascular), 2021.

GUIMARÃES, T.L.F. *et al.* Diagnóstico tardio de Tetralogia de Fallot: Relato de Caso. Revista de Ciências da Saúde da Amazônia, 2016.

LACERDA, A.A. *et al.* Tetralogia de Fallot: aspectos clínicos, diagnósticos e terapêuticos/Tetralogy of Fallot: clinical, diagnostic and therapeutic aspects. Revista Multiprofissional em Saúde do Hospital São Marcos, v. 1, p. 50, 2013.

MORAES NETO, F. *et al.* Correção total da tétrade de Fallot no primeiro ano de vida. Rev Bras Cir Cardiovasc, São Paulo, v. 13, p. 29, 1998.

MORAES NETO, F. *et al.* Tratamento cirúrgico da tetralogia de Fallot no primeiro ano de vida. Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery, v. 15, p. 143, 2000.

MORAES NETO, F.R. *et al*. Correção intracardíaca da tetralogia de Fallot no primeiro ano de vida: resultados a curto e médio prazos. Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery, v. 23, p. 216, 2008.

RIBEIRO, C. *et al.* Tetralogia de Fallot intitulada de síndrome do bebê azul: uma revisão de literatura. Disciplinarum Scientia Saúde, v. 20, p. 37, 2019.

CAPÍTULO 11

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DA HIPERTENSÃO ARTERIAL RESISTENTE VS. REFRATÁRIA

Palavras-chave: Farmacologia; Anti-hipertensivos; Hipertensão Arterial

MARCOS FLÁVIO SPÍNOLA AMBRÓSIO[1]
CARLOS HENRIQUE MORAES DE MEDEIROS[1]
MARIANA LINHARES OLIVEIRA ALVIM[2]
RAFAEL VAGO CYPRIANO[3]
RENATA PITTELLA CANÇADO[4]
VICTOR VASCONCELOS SPÍNOLA AMBRÓSIO[5]
VITOR VIEIRA ESTEPHANIN[6]

1. Cirurgião Dentista graduado pela Universidade Federal do Espírito Santo (UFES), Vitória/ES.
2. Cirurgiã Dentista graduada pela Universidade de Vila Velha (UVV). Especialista em Prótese dentária e atualização em odontologia estética pelo Instituto de Pesquisa e Pós Graduação. Vila Velha/ES.
3. Cirurgião Bucomaxilofacial, AOCMF InternationalFaculty. Vitória Apart Hospital e Hospital Santa Rita de Cássia. Vitória/ES.
4. PhD,MSc. Cirurgiã Bucomaxilofacial, Docente da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES). Vitória/ES.
5. Discente - Medicina do Centro Universitário de Caratinga (UNEC).
6. Bacharel em Medicina - Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF).

INTRODUÇÃO

Segundo Whelton *et al.* (2018) a hipertensão arterial resistente (HR) é definida como a persistência da pressão arterial (PA) elevada apesar do uso de três drogas anti-hipertensivas de diferentes classes, ou quando o controle da PA ocorre apenas com o uso de quatro ou mais drogas incluindo-se um diurético tiazídico. Dessa forma Malachias *et al.* (2016) recomendam como terapia farmacológica o uso de uma associação de Inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina (IECA), ou Bloqueador do Receptor de Angiotensina (BRA), Bloqueador dos Canais de Cálcio (BCC) e diurético tiazídico para tratamento da HR.

Muxfeldt *et al.* (2014) caracterizam a HR como uma alta morbimortalidade cardiovascular (CV) e renal, justificando a busca por novos esquemas terapêuticos e terapias intervencionistas, visando a um controle pressórico mais adequado. Assim pacientes com HR devem ser encaminhados para serviços especializados que ofereçam uma investigação diagnóstica completa diferenciada, além de uma equipe multidisciplinar capaz de orientar a terapia farmacológica e, em especial, as mudanças de estilo de vida (MEV).

O presente estudo tem como objetivo comparar características clínicas de eventos sistêmicos em indivíduos com diagnóstico de hipertensão arterial resistente ou de hipertensão arterial refratária (HRf), além de demonstrar a eficácia terapêutica e o controle da PA, incluindo mudanças de estilo de vida que devem ser implementadas, contribuindo, assim, para o planejamento de estratégias que possam visar a redução do impacto negativo dessa importante condição clínica na saúde dos pacientes.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão de literatura narrativa e descritiva, realizada entre os períodos de 2015 a 2021, onde foram analisados artigos publicados nas bases de dados eletrônicos: *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e *National Library of Medicine* (PubMed). Os descritores utilizados foram: farmacologia; anti-hipertensivos; hipertensão arterial.

Para a realização do estudo os critérios de inclusão foram artigos publicados em suas versões completas, nos idiomas inglês, português e espanhol e que mostraram as características clínicas da hipertensão arterial resistente, hipertensão arterial refratária e seu controle através do uso farmacológico. Os critérios de exclusão foram artigos que não tiveram seus resumos disponíveis nas bases de dados selecionadas durante o período da pesquisa e que não abordavam os objetivos deste estudo.

Foram obtidos 35 artigos na SciELO, dos quais 23 preenchiam os critérios de inclusão. Na PubMed, dos 44 artigos disponíveis, foram selecionados 32, enquanto os demais resultados não foram selecionados, pois os dados disponíveis não foram compatíveis com o objetivo desta revisão bibliográfica.

Após definição dos artigos, conforme os critérios de inclusão selecionados foram seguidos alguns passos: leitura exploratória, leitura seletiva e eleição do material que se enquadram aos objetivos e tema desta revisão.

Ao fim destas etapas, foi possível observar que a hipertensão arterial refratária é considerada um fenótipo extremo da resistência ao tratamento anti-hipertensivo e novas modalidades terapêuticas vem sendo desenvolvidas. Em relação a hipertensão arterial resistente observou-se que é uma

condição cada vez mais prevalente e que se associa às altas taxas de morbidade e mortalidade de origem cardiovascular e renal sendo possível relatar que sua prevalência é maior em pacientes com hipertrofia ventricular esquerda, diabetes melito e nefropatia crônica.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Em 2017 Dudenbostel *et al.* (2017) verificou que um subgrupo de pacientes com HR exibiu uma apresentação fenotípica de aparente maior gravidade, na qual a PA não é controlada mesmo com o uso de cinco ou mais medicamentos, situação atualmente definida como hipertensão arterial refratária (HRf). Diferenças fisiopatológicas nos mecanismos envolvidos na resistência ao tratamento da HR e HRf tem sido descritas. Estudos demonstram um pior prognóstico, maior prevalência de lesão a órgãos-alvo e risco aumentado de eventos cardiovasculares em pacientes com HR quando comparados a pacientes com hipertensão não resistente (SIDDIQUI *et al.*, 2017).

Em relação à terapêutica medicamentosa Macedo *et al.* (2020) observaram alto uso das várias classes de anti-hipertensivos disponíveis e grande parte dos pacientes utilizam a combinação de IECA ou BRA, BCC e diurético tiazídico, conforme recomenda a literatura. Sendo que essa recomendação foi prescrita com maior frequência em pacientes com HRf, provavelmente devido à maior dificuldade em obter o controle da PA nesses pacientes. As prescrições de espirolactona como o quarto fármaco a ser introduzido na terapia anti-hipertensiva bem como a opção da clortalidona como o diurético tiazídico de escolha, devido à sua ação mais prolongada, também tem sido recomendada na literatura, sendo que alguns autores sugerem que o uso dessa droga deva participar dos critérios de definição para HRf.

De acordo com Papakatsika *et al.* (2016) hipertensos resistentes apresentam alterações vasculares funcionais e estruturais decorrentes não apenas da hipertensão arterial não controlada, mas também do envelhecimento vascular precoce. Esse é um processo complexo que envolve alterações bioquímicas, enzimáticas e celulares que modificam a função e a estrutura do vaso, culminando com a degeneração precoce e progressiva da saúde arterial.

Em relação as alterações cerebrais, Laurent *et al.* (2015) observaram que o comprometimento cerebrovascular na HR ocorre de maneira sutil e insidiosa. Lesões microscópicas da substância branca têm início precoce e podem evoluir de modo irreversível, promovendo déficit cognitivo e progressão para demência vascular.

Em pacientes com hipertensão arterial resistente Moreno Júnior *et al.* (2020) relataram diversas alterações cardíacas, tais como hipertrofia ventricular esquerda (HVE), disfunção diastólica do ventrículo esquerdo (DDVE) e isquemia miocárdica. A HVE é um preditor independente de insuficiência cardíaca, doença arterial coronariana (DAC), arritmias e acidente vascular encefálico.

Sobre as alterações renais em pacientes com HR, Costa *et al.* (2018) relataram que o perfil metabólico, bem como a função renal (creatinina sérica com cálculo do ritmo de filtração glomerular estimado) e a albuminúria, deve ser estabelecido na primeira avaliação. A associação entre a doença renal crônica (DRC) e HR é clara, tanto como causa quanto como consequência da resistência ao tratamento. Por sua vez, a redução da taxa de filtração glomerular e a albuminúria moderadamente elevada (AME) identificam pacientes de alto

risco cardiovascular, sendo a diminuição da albuminúria um dos objetivos terapêuticos nesses pacientes.

CONCLUSÃO

Diante do estudo apresentado é possível concluir que a HR é uma condição cada vez mais prevalente e que se associa às altas taxas de morbidade e mortalidade de origem cardiovascular e renal. Por sua vez, a hipertensão refratária é considerada um fenótipo extremo da resistência ao tratamento anti-hipertensivo. A abordagem dessas duas entidades deve ser feita de forma integrada, visando à adequada investigação diagnóstica, contemplando a estratificação do risco cardiovascular e a identificação de causas secundárias. O tratamento deve estar centrado em estímulos às mudanças de estilo de vida, adequação de medicamentos e doses com checagem constante da adesão à terapêutica farmacológica e não farmacológica e, finalmente, buscando o controle pressórico baseado na monitorização ambulatorial da pressão arterial.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

COSTA, P.M. *et al.* Prognostic impact of baseline urinary albumin excretion rate in patients with resistant hypertension: a prospective cohort study. Journal of Human Hypertension, v. 32, p. 139, 2018.

DUDENBOSTEL, T. *et al.* Refractory versus resistant hypertension: Novel distinctive phenotypes. Jounal of Nature and Science, v. 21, p. 129, 2017.

LAURENT, S. *et al*. The structural fator of hypertension: large and small artery alterations. Circulation Research, v. 116, p. 1007, 2015.

MACEDO, C. *et al.* Clinical characteristics of resistant vs. Refractory hypertension in a population of hypertensive afrodescendants. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 115, p. 31, 2020.

MALACHIAS, M. *et al*. VII Diretriz brasileira de hipertensão arterial. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 107, p. 1, 2016.

MUXFELDT, E.S. *et al.* Hipertensão resistente: abordagem clínica. Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba, v. 20, p. 128, 2018.

PAPAKATSIKA, S. *et al*. Early vascular aging: a new target for hypertension treatment. Current Pharmaceutical Design, v. 22, n. 1, p. 122-126, 2016.

SIDDIQUI, M. *et al.* Refractory versus resistan thypertension. Current Opinion in Nephrology and Hypertension, v. 26, p. 9, 2017.

WHELTON, P.K. *et al*. Guideline for the prevention, detection, avaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology. American Heart Association Task Force on Clinical Practice Hypertension, v. 71, p. 113, 2018.

YUGAR-TOLEDO, J.C. *et al.* Posicionamento brasileiro sobre hipertensão arterial resistente. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 114, p. 576, 2020.

CAPÍTULO 12

ABORDAGEM TERAPÊUTICA FARMACOLÓGICA EM ESTENOSE VALVAR MITRAL

Palavras-chave: Anticoagulantes; Conduta do Tratamento Medicamentoso; Estenose da Valva Mitral

NICOLE SANTOS FÉLIX[1]
JOSÉ RODRIGUES DOS SANTOS NETO[2]
DIANA ÍSIS RIBEIRO MACÊDO[2]
REBECA KAROLLYNE ROLIM RIBEIRO[2]
RADAMÉS VIEIRA DINIZ[2]

1. Discente - Medicina da Universidade Federal de Campina Grande.
2. Especialista em Cardiologia pela Associação Médica Brasileira e Sociedade Brasileira de Cardiologia e Professor Auxiliar da disciplina de Cardiologia na Universidade Federal de Campina Grande.

INTRODUÇÃO

Em países em desenvolvimento, a etiologia mais prevalente de estenose mitral é a doença valvar reumática. Em idosos e crianças, todavia, defeitos congênitos ou calcificações anulares com consequente enrijecimento idiopático do arcabouço da valva mitral podem produzir o mesmo desfecho. Em grávidas, é a patologia valvar com maior probabilidade de descompensação durante toda a gestação e o puerpério. É, isoladamente, uma complicação desenvolvida por cerca de 25% dos indivíduos que apresentaram doença reumática em algum momento da vida, especialmente se do sexo feminino, e em 40% dos pacientes está presente concomitantemente à regurgitação mitral (ÁVILA & FREIRE, 2009; BOON & BLOOMFIELD, 2002).

Apesar das poucas evidências fortes para nortear o tratamento clínico, a fisiopatologia da doença é conhecida. Inicialmente acontecem consecutivamente os processos de diminuição do orifício da valva por fibrose progressiva, calcificação dos folhetos valvares, união das comissuras e fusão das cúspides e do aparelho subvalvar. O fluxo de sangue do átrio esquerdo para o ventrículo esquerdo é, então, restringido, e a pressão atrial esquerda aumenta, levando à congestão venosa pulmonar e à dispneia (BOON & BLOOMFIELD, 2002; CONELIUS, 2014).

Há dilatação e hipertrofia do átrio esquerdo, e o enchimento ventricular esquerdo torna-se mais dependente da contração atrial esquerda. A sobrecarga atrial esquerda é uma complicação frequente dessa condição e, quando extrema, provoca a síndrome de Ortner, caracterizada por rouquidão secundária à compressão do nervo laríngeo recorrente, próximo anatomicamente do átrio esquerdo, que é a câmara cardíaca mais posterior (CONELIUS, 2014).

Outra complicação importante, mais relacionada à sobrecarga atrial esquerda decorrente da estenose mitral, é a evolução para ritmo de fibrilação atrial persistente de longa duração. Em última instância, essa condição, por si só, aumenta consideravelmente a morbimortalidade dos acometidos devido, sobretudo, ao estado de pró-coagulação propiciado pelo fluxo aberrante intra-atrial causado pela fibrilação (CONELIUS, 2014; THOMAS & BONOW, 2019)

Graças ao conhecimento do mecanismo fisiopatológico da doença e devido à inexistência de um tratamento farmacológico curativo, o tratamento se baseia no controle dos sintomas. Os diuréticos reduzem a pressão atrial esquerda e os sintomas de congestão pulmonar (dispneia e hemoptise). No entanto, também podem reduzir o débito cardíaco e piorar a fadiga. Os betabloqueadores e os antagonistas do canal de cálcio limitantes da frequência, também chamados não di-idropiridínicos (diltiazem, verapamil), reduzem a frequência cardíaca em repouso e durante o exercício, podendo melhorar o enchimento ventricular esquerdo ao prolongar a diástole.

O tratamento definitivo, contudo, é baseado em técnicas invasivas e não é aplicável a uma parte considerável dos pacientes. São referenciadas três modalidades para o tratamento intervencionista. A Valvuloplastia Mitral Percutânea por Cateter-Balão (VMCB), por exemplo, suscita como sendo o método de escolha para os pacientes reumáticos. Na técnica cirúrgica em que há necessidade de esternotomia, por sua vez, pode ser considerada a comissurotomia ou troca valvar. Até o momento, o implante valvar mitral transcateter foi realizado em um número limitado de casos de estenose mitral degenerativa refratária ao

tratamento farmacológico. No entanto, para a sua ampla indicação e realização, ainda são requeridos estudos que validem os seus resultados em maior escala (TARASOUTCHI *et al*., 2017).

Ainda conforme estes autores na atualização de 2017 das Diretrizes Brasileiras de Valvopatias, a escolha da melhor intervenção deve se respaldar pelo status funcional e anatomia valvar precisa, preditores do risco operatório e conhecimento da história da doença atual. Além disso, pondera-se a experiência da equipe cirúrgica. De modo geral, são contemplados apenas pacientes com valvopatia anatomicamente importante, quando a área valvar mitral for menor do que 1,5 cm². É nesse contexto que se evidencia a necessidade do tratamento medicamentoso dos pacientes com estenose valvar mitral: mesmo os que serão, em algum momento do curso da história natural de suas doenças, submetidos ao tratamento intervencionista deverão ser estabilizados hemodinâmica e clinicamente antes do planejamento cirúrgico.

Em função da escassez de revisões das evidências dedicadas exclusivamente à temática e da desatualização das existentes, o presente estudo tem como objetivo comparar os resultados de algumas das terapias medicamentosas para a estenose valvar mitral e avaliar a resposta dos pacientes submetidos aos tratamentos.

MÉTODO

O presente estudo enquadrou-se no escopo de revisão integrativa de acordo com o conceito de Souza *et al*. (2010). A pergunta norteadora foi “Dentre as terapias medicamentosas para estenose valvar mitral, quais são as mais eficazes em detrimentos dos seus efeitos adversos”?

A pesquisa foi realizada no mês de fevereiro de 2021 utilizando as bases de dados Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e PubMed. Os descritores obtidos das ferramentas Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e *Medical Subject Headings* (MeSH) foram "*Mitral Valve Stenosis*” e “*Drug therapy*", junto aos operadores booleanos (parênteses, AND).

Os critérios de elegibilidade foram ser ensaio clínico randomizado e avaliar pacientes com estenose mitral com ou sem fibrilação atrial. Os critérios de exclusão foram: desenho de estudo do tipo revisão de literatura, metanálise, observacional ou transversal; avaliar somente pacientes com fibrilação atrial não valvar; avaliar pacientes durante pré e pós-operatório de cirurgia cardíaca. Com a finalidade de eliminar os trabalhos duplicados, o gerenciador de referências bibliográficas Rayyan foi utilizado.

Dois membros da equipe realizaram a busca em dois computadores com endereços de protocolos de internet distintos utilizando os mesmos descritores. Em caso de discrepância entre os resultados obtidos pelos pesquisadores, um terceiro pesquisador auxiliou na elaboração da busca, minimizando assim a probabilidade de vieses.

O projeto da presente pesquisa dispensou a submissão ao Comitê de Ética, visto que a fonte de dados é de acesso público e do tipo primária. Além disso, é importante salientar que a revisão se embasa na Resolução nº 466/12 e a Resolução n. 510/16, “toda pesquisa envolvendo seres humanos deve ser submetida à apreciação de um Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)”.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Controle de frequência cardíaca e tolerância ao exercício

Com o objetivo de verificar a tolerância ao exercício em pacientes com estenose em ritmo sinusal, Klein *et al*. (1985) utilizaram atenolol a 100 mg em comparação ao placebo. A droga mostra, em seu estudo, diminuir significativamente a frequência cardíaca média em repouso após duas semanas, aumentando a capacidade total de realização de esforço.

Sabendo que o propranolol reduz a frequência cardíaca, Bassan *et al.* (1987) estudam o seu uso em pacientes com estenose mitral isolada moderada a grave para determinar se a droga aumenta a tolerância ao exercício. De acordo com os seus resultados, a frequência cardíaca média marcadamente é reduzida durante o tratamento com propranolol em relação ao tratamento com placebo. Apesar disso, o estudo não aponta diferença significativa no tempo médio de exercício com dispneia submáxima entre os grupos.

No mesmo contexto da avaliação da capacidade física de pacientes sintomáticos com estenose mitral, Patel *et al.* (1995) apresentam resultados em pacientes sintomáticos, a partir do uso de acebutalol ou atenolol ou placebo, sugestivos de que média da frequência cardíaca pós-administração seja diferente entre os grupos, maior nos grupos da linha de base e no tratamento com placebo em comparação ao tratamento com betabloqueadores. Entretanto, em quesitos como tempo de exercício e a performance ventilatória não parece haver diferenças significativas, sugerindo não haver melhora da capacidade funcional aeróbica.

Na mesma perspectiva, Stoll *et al*. (1995) apontam que o atenolol, comparado ao placebo, reduz com significância estatística a taxa máxima de consumo de oxigênio e o índice cardíaco em mais de 11% e de 20%, respectivamente, no pico do exercício. Todavia, o estudo não afasta a hipótese nula para as variáveis limiar anaeróbico e tempo de exercício.

Apesar de os autores Stoll *et al*. (1995) mostrarem que a droga diminua a frequência cardíaca significativamente em uma progressão dose-dependente e provoque o aumento do período de enchimento diastólico prolongado em mais de 40%, o índice de volume sistólico não parece variar significativamente com o uso de atenolol. Novamente, não se sugere melhora da capacidade funcional aeróbica a partir do tempo de exercício (PATEL *et al.*, 1995; STOLL *et al.*, 1995). Esses resultados contrastam diretamente com os de Klein *et al.* (1995), que apontam para uma melhora da capacidade funcional dos pacientes em uso de atenolol.

Em situações em que essa classe de drogas deve ser evitada, a exemplo de doenças respiratórias obstrutivas como a asma e a bronquite, a ivabradina pode ser utilizada para melhorar a intolerância ao exercício com certa parcimônia, tendo em vista o seu custo e o fato de estar associada a um maior risco de desenvolvimento de fibrilação atrial (AGRAWAL *et al.*, 2016; ERGÜN *et al.*, 2016). Embora a ivabradina possa ser comparada e tida como não inferior ao efeito de classe dos betabloqueadores nesse aspecto, os achados de Agrawal *et al*. (2016) sugerem que ela seja superior ao metoprolol, enquanto os de Rajesh *et al*. (2016) demonstram que não haja diferença significativa entre o uso de ivabradina e o do atenolol.

De acordo com os resultados de Sagguet *al*. (2015), mesmo em comparação ao metoprolol a ivabradina apresenta efeitos equivalentes.

Dessa forma, sugere-se que a superioridade desta droga fique sujeita à população e às condições de estudo, ficando mantida a ideia de similaridade entre a ivabradina e o efeito de classe dos betabloqueadores.

Segundo Alan *et al*. (2002), o metoprolol é significativamente superior ao diltiazem quanto ao alívio sintomático, à melhora da intolerância ao exercício e ao aumento do tempo de exercício suportado em pacientes. Em contraposição, Misra *et al*. (1989) afirmam que tanto o atenolol quanto o verapamil afetam positivamente os parâmetros subjetivos de sintomas gerados pela estenose moderada em repouso e em exercício, mas não melhoram os parâmetros objetivos, sobretudo tempo de exercício tolerado. Contudo, todas as quatro drogas mostram afetar significativamente a frequência cardíaca máxima em exercício e em repouso e oferecem ocasionais efeitos adversos secundários a esse fenômeno em pacientes em ritmo sinusal.

Não obstante, a droga de escolha para alívio de sintomas e melhora da tolerância ao exercício em pacientes com estenose mitral isolada, em ritmo sinusal ou fibrilação atrial, ainda não é consenso. Os achados de Ahuja *et al*. (1989), embora muitíssimo antigos, apontam que mesmo a digoxina pode ter efeitos benéficos nesse cenário, predominantemente em pacientes com fibrilação atrial. O verapamil parece ser superior ao metoprolol nesses quesitos em pacientes em fibrilação atrial, o contrário sendo verdadeiros para pacientes em ritmo sinusal.

Anticoagulação no paciente com fibrilação atrial (FA)

Sabendo que a fibrilação atrial é uma das complicações mais comuns de quadros avançados de estenose mitral isolada e que a sua importância clínica se detém principalmente sobre o desenvolvimento de eventos tromboembólicos devido à estase sanguínea atrial, é evidente que o tratamento de longa data deva ser baseado também no uso de terapia anticoagulante conforme o perfil desses pacientes, de acordo principalmente com o escore CHADS2VASC2. Quando o escore CHA2DS2-VASc é 0 (zero) há consenso de que o risco de fenômenos tromboembólicos é muito baixo (próximo a 0% ao ano) e não há necessidade de qualquer terapia antitrombótica. Quando o escore é ≥ 2 também há consenso de que o paciente se beneficia de anticoagulação oral com varfarina ou novos anticoagulantes. E quando o escore CHA2DS2-VASc é 1, há discordância entre as diretrizes.

A diretriz europeia (CAMM *et al*., 2012) recomenda anticoagulação com novos anticoagulantes (preferencialmente) ou varfarina (grau de recomendação IIa – nível de evidência A), levando-se em consideração o escore HAS-BLED e as preferências do paciente. A americana (JANUARY *et al*., 2014), por seu turno, recomenda manter anticoagulação ou aspirina ou deixar o paciente sem nenhuma medicação antitrombótica (IIb – C). Já a diretriz brasileira (MAGALHÃES *et al*., 2016) pondera que a anticoagulação neste cenário é opcional, estando dependente do risco de sangramento e das preferências do paciente (IIa – C).

Atualmente se admite que haja benefício líquido (proteção de fenômenos tromboembólicos maior do que o risco de hemorragias) em favor da anticoagulação quando o risco de fenômenos tromboembólicos ≥ 1,0% ao ano.

Ezekowitz *et al*. (2016) explicitam como os pacientes com estenose mitral se beneficiam de novos anticoagulantes orais (NOACs) tanto quanto as outras doenças cardíacas valvares em

comparação à varfarina. De fato, Karthikeyan *et al.* (2020) no estudo INVICTUS seguem a linha de pesquisa de que a rivaroxabana seja ao menos tão eficaz em pacientes com estenose mitral e fibrilação atrial quanto é em pacientes com fibrilação atrial não valvar. Os seus resultados, todavia, ainda não foram publicados.

Essa hipótese está, em tempo, em teste multicêntrico sob direção de diversos grupos de pesquisa. Ao que se sabe no momento, o uso de NOACs tem-se mostrado promissor na prevenção de tromboembolismos nessa população, ao passo que a eficácia da varfarina, embora classicamente reconhecida e apreciada, comprovadamente seja menor por motivos ainda não completamente esclarecidos em países em desenvolvimento, onde a principal etiologia de fibrilação atrial valvar ainda é a doença reumática (KIM *et al*., 2019).

Como mostram Kim *et al*. (2019), o uso off-label dos NOACs parece ser eficaz na população com fibrilação atrial por estenose mitral, o que precisa ser replicado em estudos clínicos randomizados. Os estudos já realizados nesse sentido demonstram que a terapia baseada em NOACs não só oferta maior redução da taxa de eventos tromboembólicos, mas também está associada a menores taxas de sangramento não gástrico (KIM *et al*., 2019; PÉREZ-GÓMEZ *et al*., 2004).

É preciso, entretanto, avaliar os novos resultados com cautela. Segundo Joosten *et al*. (2019), a eficácia dos NOACs pode ser generalizável a todas as populações em comparação com a varfarina, mas também pode não ser o principal fator a ser considerado quando da prescrição de anticoagulantes em pacientes com estenose mitral e fibrilação atrial valvar. Para a população de idosos fragilizados (com 75 anos ou mais e/ou indicador Groningen de fragilidade ≥ 3), em especial, há uma grande incerteza quanto ao protocolo de substituição da varfarina, que também está em análise multicêntrica em tempo (JOOSTEN *et al*., 2019).

No entanto, ainda não há consenso sobre posologias recomendadas para cada perfil de paciente quanto aos anticoagulantes. Nesse contexto, a literatura sugere que se deva estratificar pacientes com estenose mitral e fibrilação atrial valvar de acordo com a presença ou não de história de embolia prévia antes de se estabelecer a intensidade da anticoagulação, haja vista que os melhores resultados aparentam ser obtidos em pacientes sem história de embolia prévia que são submetidos à anticoagulação moderada associada à terapia antiplaquetária, com um *International Normalized Ratio* de 2,17 como alvo (PÉREZ-GÓMEZ *et al*., 2006).

CONCLUSÃO

A estenose valvar mitral suscita como acometimento cardiológico incidente nas mais variadas faixas etárias por diferentes mecanismos fisiopatológicos. Reflete também importantes associações, no que tange, por exemplo, à doença reumática e à regurgitação mitral. Caracteristicamente, promove repercussões clínicas consideráveis, tais como: congestão venosa pulmonar, dispneia, fibrilação atrial e até Síndrome de Ortner. Sendo assim, evidencia-se o interesse científico, ético e social de promover saúde e reduzir danos.

Nesse raciocínio, foi demonstrado que primordialmente a terapêutica se baseia no controle dos sinais e sintomas intrínsecos à disfunção do aparelho cardiovascular. Para tanto, considera-se o uso de diuréticos, fármacos betabloqueadores e antagonistas do canal de cálcio. O tratamento definitivo,

contudo, respalda-se em metodologias intervencionistas que compreendem a Valvuloplastia Mitral Percutânea por Cateter-Balão (VMCB), comissurotomia ou troca valvar. A escolha da melhor técnica deve ser orientada pelo status funcional e anatomia valvar precisa, preditores do risco operatório, conhecimento da história da doença atual e experiência da equipe cirúrgica.

Nos casos em que a área valvar mitral for maior que 1,5 cm² e quando há demanda de estabilização hemodinâmica e clínica, o tratamento farmacológico sobreleva como alternativa. Nesse sentido, a presente revisão integrativa comparou as terapias medicamentosas mais eficazes para estenose valvar mitral em detrimento dos efeitos adversos respectivos.

Dessa forma, constatou-se no contexto de controle da frequência cardíaca e tolerância ao exercício que a maioria dos estudos pertinentes ao uso de betabloqueadores isolados não percebeu aumento do tempo de atividade física e da capacidade respiratória. Relativo à comparação entre betabloqueadores e ivabradina, sugere-se que ambas as terapias resultem em respostas satisfatórias equivalentes. Finalmente, aqueles ainda aparentemente apresentam resultados superiores quanto à redução dos sintomas da estenose valvar mitral se confrontados com o desempenho dos fármacos bloqueadores dos canais de cálcio não di-idropiridínicos.

No que concerne ao desenvolvimento de fibrilação atrial e das complicações tromboembólicas decorrentes da valvopatia, identificou-se que a terapia anticoagulante deve ser concebida a depender do perfil clínico do paciente. Por conseguinte, o uso dos novos anticoagulantes orais demonstra, no mínimo, equivalência e possivelmente superioridade à varfarina, mesmo em uso off-label, com exceção para idosos fragilizados e/ou com mais de 75 anos.

Não obstante às evidências apresentadas, a droga de escolha para alívio de sintomas e melhora da tolerância ao exercício em pacientes com estenose mitral isolada, em ritmo sinusal ou fibrilação atrial, ainda não é consenso, tendo em vista que muitos estudos apresentam resultados conflitantes entre si. Similarmente, ainda não há uma determinação precisa sobre as posologias recomendadas para cada grupo quanto à terapia antitrombótica.

Em vista disso, cada população está sujeita a um protocolo distinto, de forma que o julgamento clínico passa a ser ainda mais imprescindível, fomentando assim a estruturação de novas revisões inerentes ao tratamento farmacológico em estenose valvar mitral.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGRAWAL, V. *et al*. Metoprolol vs ivabradine in patients with mitral stenosis in sinus rhythm. International Journal Of Cardiology, [S.L.], v. 221, p. 562-566, out. 2016.

AHUJA, R. C. *et al*. Digoxin or verapamil or metoprolol for heart rate control in patients with mitral stenosis - a randomisedcross-over study. International Journal Of Cardiology, [S.L.], v. 25, p. 325-332, jul. 1989.

ALAN, S. *et al*. Reliability and Efficacy of Metoprolol and Diltiazem in Patients Having Mild to Moderate Mitral Stenosis with Sinus Rhythm. Angiology, [S.I.], v. 53, n. 5, p. 575-581, mar. 2002.

ÁVILA, W. S.; FREIRE, C. M. V. 7. Doença valvar. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 93, n. 6, p. 126–130, dez. 2009.

BASSAN, M. M.; MICHAELI, J.; SHALEVI, O. Failure of propranolol to improve exercise tolerance in patients with mitral stenosis in sinus rhythm. British Heart Journal, [S.L.], v. 58, n. 3, p. 254-258, abr. 1987.

BOON, N. A.; BLOOMFIELD, P. The medical management of valvar heart disease. Heart, [S.L.], v. 87, n. 4, p. 395-400, abr. 2002.

BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. Resolução nº 510 de 7 de abril de 2016. Brasília, 2016. Disponível em: < https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2016/res0510_07_04_2016.html>. Acesso em: 01 Abr. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. Resolução nº 466 de 12 de dezembro de 2012. Brasília, 2012. Disponível em: <http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/Reso466.pdf>. Acessoem: 01 Abr. 2021.

CAMM, A. J. *et al.* 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Eur Heart J, v. 33, n. 21, p. 2719-2747, 2012.

CONELIUS, Jaclyn. Disorders of Cardiovascular Function: mitral valve disorders. In: GROSSMAN, Sheila C.; PORTH, Carol Mattson. PORTH'S PATHOPHYSIOLOGY: concepts of altered health states. 9. ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins, 2014. Cap. 32. p. 824-826.

ERGÜN, G. *et al*. Metoprolol vs ivabradine in patients with mitral stenosis. International Journal Of Cardiology, [S.L.], v. 223, p. 108-109, ago. 2016.

EZEKOWITZ, M. D. *et al*. Comparison of Dabigatran and Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation and Valvular Heart Disease. Circulation, [S.L.], v. 134, n. 8, p. 589-598, 23 ago. 2016.

JANUARY, C.T.*et al*.2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society.Circulation, v. 130, n. 23, p. 199-267, 2014.

JOOSTEN, L. P. T. *et al*. Safety of switching from vitamin K antagonist to non-vitamin K antagonist oral anticoagulant in frail elderly with atrial fibrillation: rationale and design of the frail-afrandomised controlled trial. Bmj Open, [S.L.], v. 9, n. 12, p. 40-48, dez. 2019.

KARTHIKEYAN, G. *et al*. The INVICTUS rheumatic heart disease research program: rationale, design and baseline characteristics of a randomized trial of rivaroxaban compared to vitamin k antagonists in rheumatic valvular disease and atrial fibrillation. American Heart Journal, [S.L.], v. 225, p. 69-77, jul. 2020.

KIM, J. Y. *et al*. Outcomes of Direct Oral Anticoagulants in Patients With Mitral Stenosis. Journal Of The American College Of Cardiology, [S.L.], v. 73, n. 10, p. 1123-1131, mar. 2019.

KLEIN, H. O. *et al*. Effects of Atenolol on Exercise Capacity in Patients with Mitral Stenosis with Sinus Rhythm. American Journal Of Cardiology, [S.L.], v. 56, n. 3, p. 598-601, abr. 1985.

MAGALHÃES, L. P. *et al*.II Diretrizes Brasileiras de Fibrilação Atrial. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, [S.L.], v. 106, n. 4, supl. 2, p. 1-22, abr. 2016.

MISRA, M. *et al*. Failure of oral atenolol and verapamil to increase the capacity and duration of exercise in patients in sinus rhythm with mitral stenosis. International Journal Of Cardiology, Srinagar, v. 23, n. 2, p. 37-41, out. 1989.

PATEL, J. J.; DYER, R. B.; MITHA, A. S. Beta adrenergic blockade does not improve effort tolerance in patients with mitral stenosis in sinus rhythm. European Heart Journal, [S.L.], v. 16, n. 9, p. 1264-1268, dez. 1995.

PÉREZ-GÓMEZ, F. *et al*. Comparative effects of antiplatelet, anticoagulant, or combined therapy in patients with valvular and nonvalvular atrial fibrillation. Journal Of The American College Of Cardiology, [S.L.], v. 44, n. 8, p. 1557-1566, out. 2004.

PÉREZ-GÓMEZ, F. *et al*. Effect of antithrombotic therapy in patients with mitral stenosis and atrial fibrillation: a sub-analysis of naspeaf randomized trial. European Heart Journal, [S.L.], v. 27, n. 8, p. 960-967, 5 dez. 2006.

RAJESH, G. N. *et al*. A comparative study of ivabradine and atenolol in patients with moderate mitral stenosis in sinus rhythm. Indian Heart Journal, [S.L.], v. 68, n. 3, p. 311-315, maio 2016.

SAGGU, D. K. *et al*. Effect of Ivabradine on Heart Rate and Duration of Exercise in Patients With Mild-to-Moderate Mitral Stenosis: A Randomized Comparison With Metoprolol. JournalOf Cardiovascular Pharmacology, [S.L.], n. 6, p. 552-554, jun. 2015.

SOUZA, M. T. de *et al*. Revisão integrativa: o que é e como fazer. Einstein (São Paulo), v.8, n.1, p. 102-106, mar. 2010.

STOLL, B. C. *et al*. Effects of Atenolol on Rest and Exercise Hemodynamics in Patients With Mitral Stenosis. The American Journal Of Cardiology, [S.L.], v. 75, p. 482-484, mar. 1995.

TARASOUTCHI, F. *et al*. Atualização das Diretrizes Brasileiras de Valvopatias: Abordagem das Lesões Anatomicamente Importantes. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, [S.L.], v. 109, n. 6, supl. 2, p. 1-34, dez. 2017.

THOMAS, J. D.; BONOW, R. O. Mitral Valve Disease: mitral stenosis. In: BRAUNWALD, Eugene. Braunwald's Heart Disease: a textbook of cardiovascular medicine. 11. ed. Philadelphia: Elsevier, 2019. Cap. 69. p. 1415-1424.

CAPÍTULO 13

IMPACTOS CARDIOVASCULARES EM PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE COVID-19

Palavras-chave: Infecções por Coronavírus; Doenças Cardiovasculares; Prognóstico

LUARA MOREIRA DA SILVA[1]
ANA PAULA MACHADOSOUZA[2]
LUCAS DOS SANTOS[3]
RHAINE BORGES SANTOS PEDREIRA[3]
PALOMA ANDRADE PINHEIRO[4]

1. Discente - Fisioterapia da Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia.
2. Discente - Fisioterapia da Universidade Salvador.
3. Mestre em Ciências da Saúde.
4. Docente - Fisioterapia da Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia.

INTRODUÇÃO

A doença causada pelo vírus SARS-CoV-2 (a COVID-19), foi inicialmente identificada em Wuhan, uma cidade na província chinesa de Hubei, e atingiu diversos países, alguns dos quais se depararam com uma transmissão progressiva dessa enfermidade (LIPSITCH *et al.*, 2020). Diante desse cenário, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou em 2020 que a COVID-19 tratava-se de uma emergência de saúde pública de interesse internacional (WHO, 2020).

Embora alguns dos indivíduos infectados não apresentem sintomas da doença, para aqueles que os desenvolvem é possível observar um quadro clínico com variações como um quadro gripal comum, e com manifestação branda, em forma de pneumonia ou pneumonia grave, ou ainda na forma de síndrome respiratória aguda grave (SARS). Exemplos de sintomas que podem ser identificados entre aqueles que desenvolvem a forma branda da doença são mal-estar, febre, fadiga, tosse, dispneia leve, anorexia, dor de garganta, dor no corpo, dor de cabeça ou congestão nasal, no entanto alguns também podem apresentar diarreia, náusea e vômito. Idosos, imunossuprimidos e indivíduos com comorbidades podem ter uma apresentação atípica e agravamento rápido, podendo evoluir para morte (WHO, 2020).

A COVID-19 afeta principalmente o sistema respiratório, por uma resposta inflamatória sistêmica de quadro agudo causado por insultos pulmonares diretos e indiretos capazes de implicar na oxigenação do paciente, provocando dispneia com aumento do desconforto respiratório (LI & MA, 2020). Ressalta-se, entretanto, que as repercussões da COVID-19 vão além das complicações pulmonares. Estudos relataram que os indivíduos infectados podem manifestar complicações cardiovasculares, a exemplo de injúria do miocárdio, insuficiência cardíaca, arritmias e choque. Além disso, aqueles que já possuem fatores de risco cardiovascular previamente à infecção viral apresentam maior probabilidade de evoluir para quadros graves e sofrer com as sequelas da doença. No entanto, pelo fato de a COVID-19 ser uma doença ainda recente, há um número reduzido de estudos que abordem de forma mais específica os mecanismos e as implicações da COVID-19 para o sistema cardiovascular dos indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2 e, consequentemente, estudos que abordem os impactos que a infecção poderá causar na vida dos mesmos (BALSAN, 2020; DRIGGIN *et al.*, 2020).

Diante do exposto, o presente estudo foi desenvolvido com o objetivo de verificar na literatura os impactos cardiovasculares da COVID-19 para os pacientes infectados por essa doença.

MÉTODO

Delineamento e estratégia de busca

Trata-se de uma revisão de literatura integrativa, realizada nas bases de dados Latina-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE).

Para a pesquisa, foi utilizada a seguinte estratégia de busca: *"coronavirus infection" and "cardiovascular diseases" and "heartdiseases"*. Optou-se por artigos publicados nos anos pandêmicos de 2020 e 2021. Os critérios de inclusão foram: artigos originais, publicados em língua portuguesa e/ou inglesa, disponíveis na íntegra. Foram

excluídos os arquivos em duplicidade, e aqueles estudos que não respondiam à questão de interesse da pesquisa e que não estavam, portanto, relacionados ao tema proposto.

Identificação e seleção dos estudos

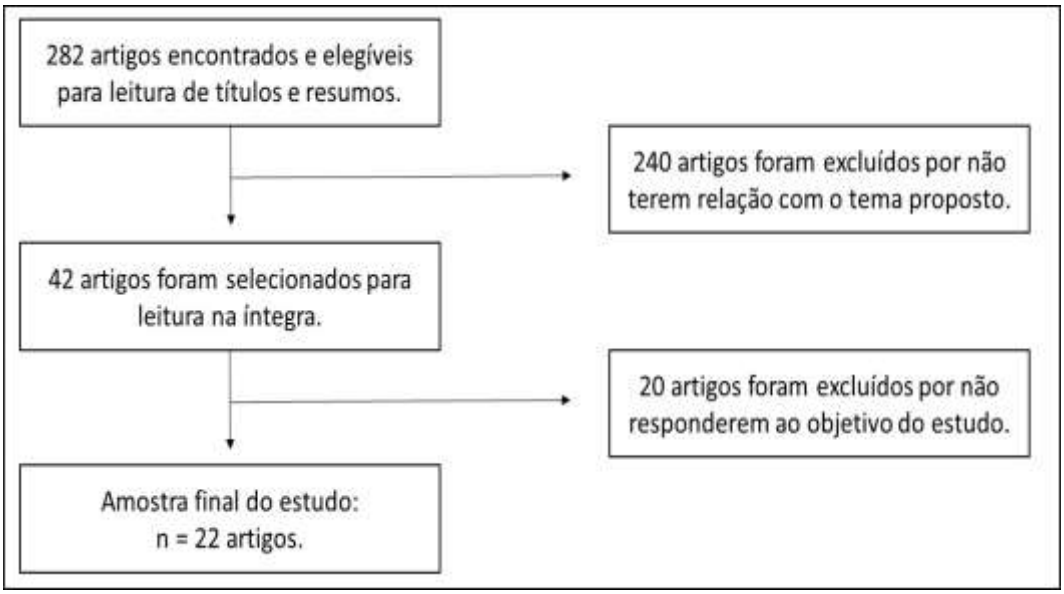
A pesquisa foi realizada seguindo quatro etapas: análise das duplicatas; leitura dos títulos e resumos; leitura dos artigos na íntegra e extração das principais informações.

A seleção dos estudos foi feita por dois pesquisadores independentes, os quais fizeram a leitura dos títulos e resumos de cada trabalho pré-selecionado identificando, separadamente, artigos que preenchessem corretamente os critérios de inclusão e exclusão. Após essa etapa, cada pesquisador realizou a leitura integral dos artigos que foram compatíveis com os critérios propostos para esta revisão integrativa. Em casos de dúvida, um terceiro pesquisador teria sido consultado; porém, não houve, neste estudo, discordância entre os dois primeiros pesquisadores.

Após as buscas nas bases de dados, 282 artigos foram encontrados e elegíveis para leitura de títulos e resumos. Destes, 240 foram excluídos por não terem relação com o tema proposto. A partir dessas etapas iniciais do processo de seleção, 42 artigos foram selecionados para leitura na íntegra, no entanto, 20 artigos foram excluídos por não responderem ao objetivo do estudo. Sendo assim, 22 artigos foram considerados elegíveis para compor a presente revisão por atenderem aos critérios propostos (Figura 13.1).

A análise de dados foi realizada de forma descritiva e qualitativa, sendo os dados também apresentados em formas de figuras e tabelas.

Figura 13.1. Fluxograma do processo de inclusão dos artigos no estudo



RESULTADOS E DISCUSSÃO

A COVID-19 compromete significativamente o equilíbrio do sistema cardíaco e consequentemente a fisiologia corporal (SHETH *et al.*, 2020). A homeostasia cardiovascular exige uma regulação vigorosa da expressão gênica, que é contida por vários tipos de moléculas de RNA, englobando as proteínas codificadoras de RNA (RNAs

mensageiros) e aquelas com baixo potencial de codificação de proteínas, os RNAs não codificantes. Consequentemente, os RNAs não codificantes têm se mostrado nos últimos anos uma peça de extrema importância na fisiopatologia de algumas doenças cardiovasculares já que ele tem a função de regular a inflamação do sistema cardíaco (GRECO *et al*., 2020).

Após a presença do vírus no sangue, ocorre a infiltração e a sua reprodução no pulmão, ativando assim o sistema imunológico. O detrimento miocárdico pode ocorrer devido à viremia direta com uma resposta inflamatória local ou indiretamente a uma inflamação sistêmica inadequada (SEEHERMAN & SUZUKI, 2021).

As respostas exacerbadas provenientes da COVID-19 abrem caminho para inúmeras complicações cardiovasculares que se manifestam em diferentes níveis de acordo com o estado do paciente e com as comorbidades (ROJULPOTE *et al*., 2020; SOUTH *et al*., 2020). Desta forma, a COVID-19 e as doenças cardiovasculares atuam sinergicamente desequilibrando a atividade cardíaca e consequentemente causando lesões cardíacas (FERRARI *et al*., 2020; EL BOUDASSANI *et al*., 2020; SEOUDY *et al*., 2020.

Esses danos cardíacos geralmente ocorrem em pacientes que desenvolvem o tipo grave da COVID-19 e, de modo consequente, essas manifestações vão impactar em maior morbidade e mortalidade dos pacientes infectados (EBERLI & KURZ, 2020; MAHENTHIRAN *et al*., 2020; TAN *et al*., 2020). Sendo assim, compreender os danos diretos e indiretos causados ao coração e ao sistema vascular pela infecção da COVID-19 é necessário para encontrar estratégias de tratamentos ideais (GUO *et al*., 2020).

Dentre os impactos da COVID-19 no sistema cardiovascular, as mais comuns foram a lesão miocárdica e disfunção ventricular direita, entretanto, também foram observados insuficiência cardíaca, choque circulatório, cardiomiopatia, arritmia e trombose vascular (GUO *et al*., 2020; SHETH *et al*., 2020; MAHENTHIRAN *et al*., 2020; WEI *et al*., 2020; ROJULPOTE *et al*., 2020) (Tabela 13.1).

Tabela 13.1. Principais impactos da COVID-19 no sistema cardiovascular

Impactos da COVID-19 no sistema cardiovascular
Lesão miocárdica
Disfunção ventricular direita
Insuficiência cardíaca
Choque circulatório
Cardiomiopatia
Arritmia cardíaca
Trombose vascular

A COVID-19 resulta em sintomas leves na maioria das crianças infectadas, mas pode causar lesão cardíaca aguda e morte. Em comparação com crianças mais novas, os adolescentes e bebês apresentaram maior risco de morbidade e mortalidade com fatores de risco específicos, incluindo condições preexistentes, como doenças cardiovasculares (CUPPARI *et al*., 2020).

Wei *et al.* (2020), sugerem, em estudo realizado com 566 pacientes adultos com COVID-19, que pacientes mais velhos com comorbidade cardíaca preexistente tem maior probabilidade de sofrer lesão cardíaca do que pacientes sem doenças cardiovasculares. Foi observado também, em comparação entre grupos de idosos mais jovens e idosos mais velhos, que estes exibiram maior incidência de lesão cardíaca aguda, insuficiência cardíaca e lesão do músculo esquelético do que idosos mais jovens. Além disso, a taxa de mortalidade

foi maior em idosos mais velhos em relação a pacientes mais jovens e de meia-idade.

Desta forma, a presença de comorbidades cardiovasculares parece agravar o prognóstico até a morte por miocardite, síndromes coronárias e tromboembolismo difuso ou coagulação intravascular disseminada (MANSUETO *et al.*, 2020; LI *et al.*, 2020).

Segundo Askin *et al.* (2020), entretanto, a preocupação sobre o risco de desencadear lesões cardíacas através da infecção pelo COVID-19 não é só com pacientes com doenças cardiovasculares preexistentes, mas também em pacientes que precisaram passar pela Unidade de Terapia Intensiva (UTI).

Koc *et al.* (2020) analisaram os parâmetros de eletrocardiograma (ECG) relacionados à despolarização e repolarização ventricular. Estes parâmetros, utilizados em pratica clínica, são os intervalos QT e QTc, a dispersão de QT e de QTc e o intervalo Tpico-Tfim (Tpe). As relações Tpe/QT e Tpe/QTc obtidas a partir destes parâmetros estão relacionadas à dispersão transmural da repolarização. Já o intervalo Tpe elevado indica disseminação anormal na repolarização ventricular e está associado ao risco aumentado de arritmia ventricular. O estudo avaliou 90 pacientes com infecção por COVID-19, e observaram que o intervalo Tpe, a relação Tpe/QT e a relação Tpe/QTc foram aumentados. No entanto, a associação ocorre quando há quadros graves de COVID-19, como a pneumonia grave, que envolve comorbidades e outras causas de inflamação.

Diante disso, a pandemia pode desencadear um novo desafio para a saúde pública em decorrência da diminuição da procura da equipe multiprofissional em quadros agudos cardiovasculares, e consequentemente o aumento dos desafios do tratamento das doenças cardiovasculares (MANI *et al.*, 2020; MOKHTARI *et al.*, 2020; XU *et al.*, 2020).

CONCLUSÃO

Após a análise dos estudos, podemos concluir que os pacientes com diagnóstico de COVID-19 são suscetíveis a ter impactos no sistema cardiovascular, a depender das doenças preexistentes e da sua gravidade. Além disso, o risco de desenvolver lesões cardíacas aumenta em pacientes com doenças preexistentes e também naqueles sem doenças prévias, mas que necessitaram passar pela Unidade de Terapia Intensiva.

Entretanto, é imprescindível que se realizem mais estudos sobre esses impactos nesta população especial, por se tratar de uma doença nova e muitos impactos ainda não foram descobertos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AKHMEROV, A.; MARBÁN, E. COVID-19 and the heart. Circulation research, v. 126, n. 10, p. 1443-1455, 2020.

ASKIN, L.; TANRIVERDI, O.; ASKIN, H. S. O efeito da doença de coronavírus 2019 nas doenças cardiovasculares. Arquivos brasileiros de cardiologia, v. 114, n. 5, p. 817-822, 2020.

BANSAL, M. Cardiovascular disease and COVID-19. Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews. 2020; 14(3): 247–250

BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo de manejo clínico para o novo-coronavírus (2019-nCoV). [cited 2021 Apr 12]. Available from: https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2020/fevereiro/11/protocolo-manejo-coronavirus.pdf.

CUPPARI, C. *et al.* Covid-19 and cardiac involvement in childhood: state of the art. Journal of biological regulators and homeostatic agents, v. 34, n. 4 Suppl. 2, p. 121-125, 2020.

DRIGGIN, E. *et al*. Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic. J Am Coll Cardiol. 2020 Maio; 75(18).

EBERLI, F. R.; KURZ, D. Cardiovascular aspects of COVID-19. Swiss medical weekly, v. 150, n. 5153, 2020.

EL BOUSSADANI, B. *et al*. Pandémie COVID-19: impact sur le systemecardiovasculaire. Donnéesdisponiblesau 1er avril 2020. In: Annales de Cardiologie et d'Angéiologie. ElsevierMasson, 2020. p. 107-114.

FERRARI, F. COVID-19: dados atualizados e sua relação com o sistema cardiovascular. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 114, n. 5, p. 823-826, 2020.

GRECO, S. *et al*. Noncoding RNAs implication in cardiovascular diseases in the COVID-19 era. Journal of Translational Medicine, v. 18, n. 1, p. 1-16, 2020.

GUO, T. *et al*. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). JAMA cardiology, v. 5, n. 7, p. 811-818, 2020.

KOC, M. *et al*. Disease Severity Affects Ventricular Repolarization Parameters in Patients With COVID-19. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 115, n. 5, p. 907-913, 2020.

LI, J. *et al*. Cardiac damage in patients with the severe type of coronavirus disease 2019 (COVID-19). BMC Cardiovascular Disorders, v. 20, n. 1, p. 1-7, 2020.

LI, X.; MA, X. Acute respiratory failure in COVID-19: is it “typical” ARDS?. Critical Care, v. 24, p. 1-5, 2020.

LIPSITCH, M; SWERDLOW, D. L.; FINELLI, L. Defining the epidemiology of Covid-19—studies needed. New England journal of medicine, v. 382, n. 13, p. 1194-1196, 2020.

MAHENTHIRAN, A. K.; MAHENTHIRAN, A. K.; MAHENTHIRAN, J. Cardiovascular system and COVID-19: manifestations and therapeutics. Reviews in Cardiovascular Medicine, v. 21, n. 3, p. 399-409, 2020.

MANI, A.; OJHA, V.; DUBEY, M. K. Coronavirus Disease-19 (COVID-19) and Heart Failure: Current Perspective. The Journal of the Association of Physicians of India, v. 68, n. 11, p. 66-68, 2020.

MANSUETO, G.; NIOLA, M.; NAPOLI, C. Can COVID 2019 induce a specific cardiovascular damage or it exacerbates pre-existing cardiovascular diseases?. Pathology, Research and Practice, v. 216, n. 9, p. 153086, 2020.

MOKHTARI, T. *et al*. COVID-19 and multiorgan failure: A narrative review on potential mechanisms. Journal of Molecular Histology, p. 1-16, 2020.

ROJULPOTE, C. *et al*. COVID-19 and the Heart. Colombia Médica, v. 51, n. 2, 2020.

SEEHERMAN, S.; SUZUKI, Y. J. Viral infection and cardiovascular disease: Implications for the molecular basis of COVID-19 pathogenesis. International Journal of Molecular Sciences, v. 22, n. 4, p. 1659, 2021.

SEOUDY, H.; FREY, N. COVID-19 und die Bedeutung der kardiovaskulärenKomorbidität. DMW-Deutsche MedizinischeWochenschrift, v. 145, n. 16, p. 1157-1160, 2020.

SHETH, A. R. *et al*. Possible mechanisms responsible for acute coronary events in COVID-19. Medical hypotheses, v. 143, p. 110125, 2020.

SOUTH, A. M.; DIZ, D. I.; CHAPPELL, M. C. COVID-19, ACE2, and the cardiovascular consequences. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology, 2020.

TAN, W.; ABOULHOSN, J. The cardiovascular burden of coronavirus disease 2019 (COVID-19) with a focus on congenital heart disease. International journal of cardiology, v. 309, p. 70-77, 2020.

WEI, C. *et al*. Clinical characteristics and manifestations in older patients with COVID-19. BMC geriatrics, v. 20, n. 1, p. 1-9, 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Situation report-77. Geneva: World Health Organization; 2020.

XU, H. *et al*. Clinical Characteristics and Risk Factors of Cardiac Involvement in COVID-19. Journal of the American Heart Association, v. 9, n. 18, p. e016807, 2020.

CAPÍTULO 14

CARDIOPATIAS CONGÊNITAS NAS SÍNDROMES CROMOSSÔMICAS: SÍNDROMES DE DOWN, EDWARDS, PATAU E TURNER

Palavras-chave: Cardiopatias; Trissomia; Monossomia

CLARICE ROMAN NASCIMENTO E SILVA[1]
ELISA DUARTE PAIVA[1]
FELIPE ZAMPIROLLI DORNAS DE OLIVEIRA[1]
FERNANDA LIO ROCHA CAMARGO[1]
GUSTAVO CHAVES DE ALMEIDA[1]
LUCAS AUGUSTO ROCHA DE MACEDO[1]
LUISA TRINDADE VIEIRA[1]
LUIZA DE BARROS MENDES PIRES[1]
SOPHIA PERRUPATO DAYRELL[1]
ALDA CRISTINA ALVES DE AZEVEDO[2]

1. Discente - Medicina Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais.
2. Docente - Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais.

INTRODUÇÃO

Cardiopatias congênitas são malformações anatômicas do coração no período intrauterino com consequências hemodinâmicas variadas, sendo uma das principais causas de morbimortalidade neonatal, com incidência de 1% ao ano. Apesar da etiologia muitas vezes incerta, 30% dos casos estão relacionados a alterações genéticas, como as síndromes cromossômicas numéricas. Estas caracterizam-se por erros de divisão celular que resultam em alterações no número de cromossomos embrionários. Dentre as condições clínicas viáveis, destacam-se as trissomias dos cromossomos 13 (Síndrome de Patau), 18 (Síndrome de Edwards) e 21 (Síndrome de Down) e a monossomia do cromossomo X (Síndrome de Turner) (GONÇALVES *et al.*, 2020; NUSSBAUM *et al.*, 2016).

O objetivo deste estudo foi revisar e discutir os estudos científicos sobre as cardiopatias congênitas nas síndromes cromossômicas numéricas.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão de literatura utilizando-se as bases de dados SciELO e PubMed, em português e inglês. Foram incluídos artigos publicados entre os anos 2013 e 2021.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Estudos evidenciaram que há uma associação entre as cardiopatias congênitas e as síndromes cromossômicas como Patau, Edwards, Down e Turner. Essa combinação advém de diversas anormalidades, que incluem variação no número de cópias genômicas, mutações "de novo", um grande número de mutações pontuais, alteração na expressão de genes específicos, mutações somáticas e grandes regiões genéticas deletadas ou duplicadas. O prognóstico dos pacientes com síndromes cromossômicas numéricas que cursam com cardiopatias congênitas está diretamente relacionado com o diagnóstico precoce e seu tratamento adequado. Caso contrário, pode-se agravar o comprometimento das funções cardíacas, gerando repercussões clínicas como insuficiência cardíaca, doenças valvares e arritmias, as quais podem contribuir para os altos índices de morbimortalidade (OLIVEIRA *et al.*, 2018).

Cardiopatias congênitas

As cardiopatias congênitas (CCs) estão entre as malformações intrauterinas mais comuns. A cada 1000 recém-nascidos, aproximadamente 10 apresentam essa doença, além de ser a principal causa de urgência pediátrica. Ademais, foi comprovado questão entre as principais causas de morbimortalidade na primeira infância e os lactentes com essa condição podem apresentar atrasos no desenvolvimento neuropsicomotor, cognitivo e de linguagem (PAULA *et al.*, 2020; PURI *et al.*, 2017).

A etiologia das CCs ainda está sendo analisada, porém estudos recentes demonstram que, aproximadamente, 400 genes possuem implicações nessa má formação. Tais genes influenciam nos fatores de transcrição e de proteínas estruturais que são importantes para o desenvolvimento cardíaco embrionário. Além disso, alguns fatores de risco aumentam a incidência dos defeitos cardíacos congênitos, como as síndromes de Down, Edwards, Patau e Turner

(PAULA *et al.*, 2020; WILLIAMS *et al.*, 2019.).

Ao se abordar o tema cardiopatias congênitas é possível dividi-las, clinicamente, em dois grandes grupos: acianóticas e cianóticas, as quais são caracterizadas pela presença ou não de coloração azulada da pele e das mucosas pela oxigenação insuficiente do sangue (PAULA *et al.*, 2020).

Acianóticas

I. Comunicação Interatrial (Cia)

Na cardiopatia congênita do tipo comunicação interatrial há comunicação entre os átrios, permitindo que o sangue rico em oxigênio passe do átrio esquerdo para o direito, tendo mistura do sangue arterial com o venoso, que é denominado *shunt* sanguíneo (Figura 14.1). Dessa forma, o ventrículo direito fica sobrecarregado por receber o dobro de sangue; levando, assim, à dilatação dessa câmara por sobrecarga de volume, e consequentemente ao possível quadro de insuficiência cardíaca direita (PURI *et al.*, 2017).

Figura 14.1. Imagem de ecocardiograma do shunt causado pela comunicação interatrial

Legenda: VD: ventrículo direito; VE: ventrículo esquerdo; AD: átrio direito; AE: átrio esquerdo. **Fonte**: GUEDES, 2020.

A CIA é responsável por 7% a 10% dos casos das cardiopatias congênitas. O seu diagnóstico, geralmente, é tardio, por causa da evolução lenta e progressiva. Os sintomas mais precoces surgem devido a uma sobrecarga de volume em câmaras direitas. Já os sintomas tardios decorrem de uma inversão do *shunt*, que passa para direito-esquerdo, levando a sintomas característicos de insuficiência cardíaca esquerda. Entretanto, para a prevenção da sintomatologia tardia, o pediatra, deve observar se há presença de murmúrio mais audível acima da região pulmonar, com um desdobramento fixo da segunda bulha cardíaca (KUMAR *et al.*, 2018; PURI *et al.*, 2017).

A manifestação tardia se dá pelos sintomas relacionados à baixa distribuição de O2 explicada anteriormente, que são: fadiga, cansaço, e consequente piora na qualidade de vida. Além disso, existem vários riscos do paciente desenvolver complicações geradas pela CIA, como: fibrilação atrial, insuficiência cardíaca e hipertensão pulmonar (PURI *et al.*, 2017).

Outro ponto importante sobre a CIA é sua subdivisão, que tem como base a sua origem embriológica. São elas: comunicação interatrial primária, comunicação interatrial secundária e comunicação interatrial do tipo seio venoso (PURI *et al.*, 2017).

II. Comunicação Interventricular

A comunicação interventricular (CIV) é caracterizada pela comunicação de ventrículos direito e esquerdo ocasionada pela malformação do septo interventricular, tendo mistura dos sangues arterial e venoso (Figura 14.2). Além disso, podemos dizer que esse tipo de patologia é a mais comum, sendo vista

em 50% a 60% de todas crianças com cardiopatia congênita (PURI *et al.*, 2017).

Figura 14.2. Imagem do ecocardiograma de um paciente com comunicação interventricular

Legenda: shunt sanguíneo ventricular. **Fonte:** UFO THEMES, 2016.

Os pacientes que apresentam CIV desenvolvem o aumento da pressão e resistência da artéria pulmonar, além da hipertrofia do ventrículo direito (VD) e aumento da pressão pulmonar, porque há maior volume e turbulência de sangue percorrendo essas estruturas. Isso ocorre, pois, no momento da sístole, a força muscular de contração do ventrículo esquerdo supera a do direito, fazendo com que o sangue da câmara esquerda sofra um desvio para a direita. Ademais, podemos citar que, com o desvio sanguíneo, os tecidos corpóreos deixam de receber suprimento adequado de O_2 e nutrientes. A longo prazo, o paciente pode evoluir com insuficiência cardíaca congestiva (ICC) (KUMAR *et al.*, 2018).

Podem existir várias manifestações clínicas, já que a CIV pode gerar alterações hemodinâmicas que variam desde mais leves até mais significantes. Nas alterações mais brandas, o paciente pode se apresentar assintomático. Já nas mais significativas, o indivíduo pode apresentar sintomas relacionados à hipertensão pulmonar e insuficiência cardíaca congestiva, como fadiga (PURI *et al.*, 2017).

Dentre as manifestações clínicas, um sinal bem característico é a presença de um sopro primário, que coincide ao murmúrio pansistólico, o qual pode ser mais auscultado no terceiro espaço intercostal na borda esternal esquerda. O neonato portador de comunicação interventricular pode não apresentar inicialmente um sopro, porém, com passar dos anos, há o aumento da pressão pulmonar, o que faz com que seja possível ser auscultado o sopro. Outro ponto importante de se ressaltar é o fato de que, quando se tem volume sanguíneo excessivo passando pela valva mitral, é possível escutar um ruído diastólico no ápice cardíaco (PURI *et al.*, 2017).

A CIV pode ser dividida em subtipos com base na localização do defeito no septo interventricular e no fluxo sanguíneo formado entre os ventrículos direito e esquerdo, sendo elas: comunicação interventricular perimembranosa, comunicação interventricular subpulmonar e comunicação interventricular muscular (PURI *et al.*, 2017).

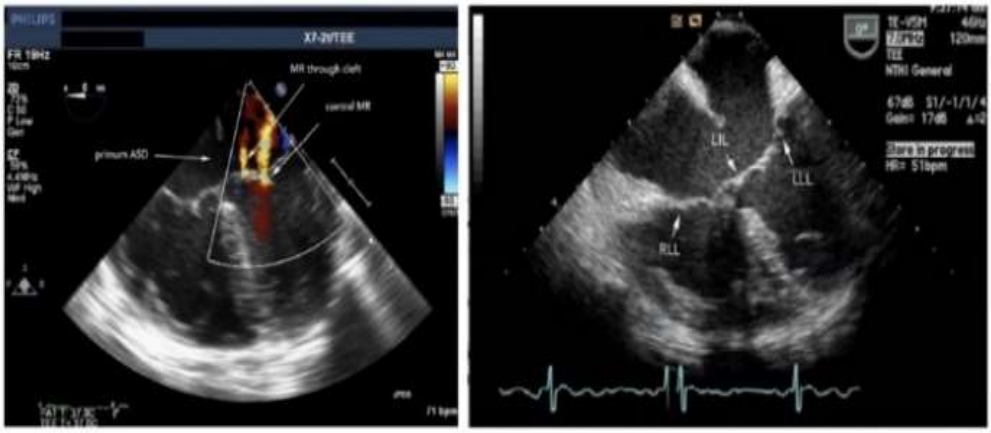
III. Defeito no Septo Atrioventricular

O defeito do septo atrioventricular (DSAV), Figura 14.3, resulta de falhas na proliferação e fusão dos coxins endocárdicos superiores e inferiores do canal atrioventricular (AV) e é caracterizado por deficiências nos septos atrial e ventricular e nas valvas AV. Constitui cerca de 5% dos defeitos cardíacos congênitos. Além disso, o

DSAV pode ser classificado de acordo com a anatomia do coração em três subtipos: total, parcial e intermediário (BACKER *et al*., 2016; PURI *et al*., 2017).

Em relação às manifestações clínicas mais comuns, indivíduos portadores de tal malformação tipicamente manifestam sopro de ejeção sistólico ou holossistólico à ausculta cardíaca, além de sopro referente à regurgitação da valva AV. Esse é descrito como sopro concomitante à primeira bulha, melhor audível no ápice pulmonar (em caso de regurgitação esquerda) ou na borda esternal inferior direita (se houver regurgitação direita) (BACKER *et al*., 2016; PURI *et al*., 2017).

Figura 14.3. Imagem do ecocardiograma de pacientes com defeito do septo atrioventricular parcial e completo



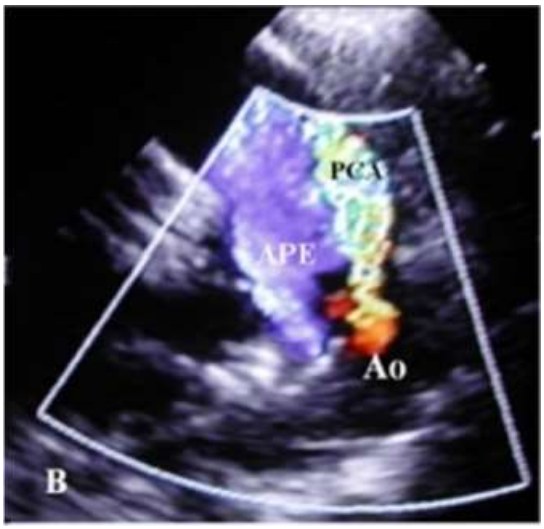
Legenda: Foto à esquerda: exame ecocardiográfico de um portador de DSAV parcial, demonstrando múltiplas origens de insuficiência da valva AV esquerda; Foto à direita: exame ecocardiográfico de um portador de DSAV total. **Fonte:** ROSS *et al*., 2017.

IV. Persistência do Canal Arterial (Pca)

O recém-nascido possui o ducto arterial, conexão entre a aorta e a artéria pulmonar, que se fecha, funcionalmente, por meio de um processo fisiológico em cerca de 24 horas e anatomicamente entre a terceira e quarta semana de vida da criança. Porém, tal ducto pode permanecer por mais tempo, principalmente em prematuros (PURI *et al*., 2017).

Em crianças com a persistência do canal atrial, o ducto arterial permanece, gerando a falência cardíaca congestiva. Isso ocorre, pois, no momento da sístole, parte do sangue - que iria para a aorta e em seguida para o corpo - sofre desvio para a artéria pulmonar e retorna para o trajeto dos pulmões, se tornando um ciclo: Pulmão, coração, pulmão, sem a passagem pelos tecidos corpóreos (Figura 14.4). Com isso, o coração tenta promover a compensação do quadro, diante da constante demanda tecidual por mais oxigênio, através do aumento da força de contração, levando a hipertrofia e consequente insuficiência a longo prazo (PURI *et al*., 2017; KUMAR *et al*., 2018).

Figura 14.4. Imagem do ecocardiograma de um paciente com persistência do canal arterial



Legenda: sangue arterial desviando para artéria pulmonar. **Fonte:** ATIK, 2007.

As manifestações clínicas da PCA estão diretamente ligadas ao desvio sanguíneo, ao passo que são geradas alterações hemodinâmicas significativas na circulação sistêmica e pulmonar desde os primeiros dias de vida da criança. Os principais sintomas são sopro cardíaco (principalmente no foco pulmonar, onde ele se encontra mais intenso), taquicardias, precórdio hiperdinâmico, aumento da amplitude do pulso e deterioração do quadro respiratório (DISCONZI & SABBAG MORETTI, 2018)

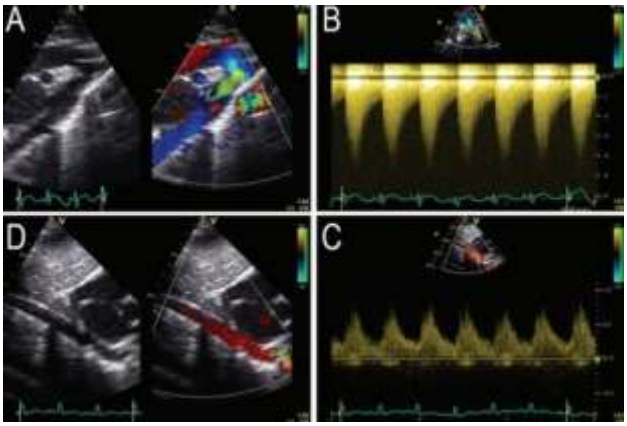
O exame de pacientes com PCA varia com a idade, sendo que em recém-nascidos, com apenas dias de vida, a resistência e pressão pulmonar são mais altas. Assim, o desvio sanguíneo pode não ser grande o bastante para causar turbulência e sopro, devido a ausência de um gradiente de pressão suficiente, sendo então inaudível. Em crianças mais velhas, podemos detectar um sopro sistólico alto ou contínuo de desvio de sangue durante todo o ciclo cardíaco (PURI *et al*., 2017).

V. Coarctação da Aorta

A coarctação da Aorta (CoA) consiste em um estreitamento de gravidade variável do lúmen dessa artéria. Esse defeito ocorre, na maioria das vezes, no istmo aórtico, um ponto imediatamente distal à origem da artéria subclávia esquerda, onde o ducto arterioso se conecta, sendo que, em alguns casos, esse afunilamento acomete também a porção transversa do arco aórtico. Tal condição corresponde de 5 a 8% das malformações congênitas (PURI *et al*., 2017; KIM *et al*., 2020).

Nesses pacientes, a patência do canal arterial durante as primeiras 48 horas de vida mantém o fluxo sanguíneo e a perfusão sanguínea pós-constrição do indivíduo estáveis. Entretanto, com a oclusão anatômica dessa estrutura, o coração esquerdo torna-se responsável pela irrigação de tal segmento. Nessas condições, um estreitamento luminal aórtico eleva a pós-carga e pode sobrecarregar o ventrículo esquerdo, gerando insuficiência cardíaca. Nesses casos, essa é a manifestação clínica mais comum no primeiro ano de vida. Pode gerar quadros de letargia, acidose metabólica e choque hemodinâmico nos indivíduos mais jovens. Em crianças mais velhas e adultos, que podem ser assintomáticos, as alterações clínicas estão relacionadas ao aumento da pressão sanguínea na vasculatura pré-coarctação - hipertensão de membros superiores, cefaleia, epistaxes, aneurisma aórtico - e hipotensão do território à jusante da constrição (Figura 14.5) - dores musculares e claudicação intermitente (PURI *et al*, 2017; KIM *et al*, 2020; DOSHI & CHIKKABYRAPPA, 2018; LAW & TIVAKARAN, 2020).

Figura 14.5. Ecocardiograma transtorácico com Doppler contínuo



Legenda: É possível verificar um fluxo de alta velocidade no local da coarctação e no arco transverso (A e B) e de fluxo de baixa velocidade na aorta abdominal (C e D). **Fonte:** DIJKEMA *et al*., 2017.

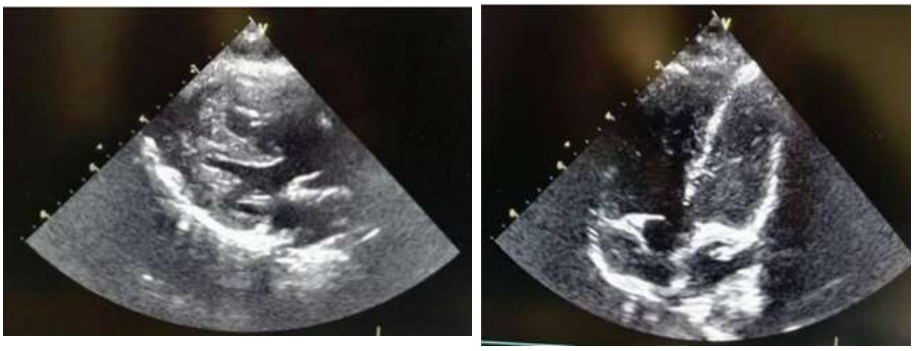
Além disso, observa-se que o pulso femoral é sempre menos intenso que os pulsos braquial e radial e que os pulsos tibial posterior e pedioso são, praticamente, impalpáveis. À ausculta, identifica-se sopro sistólico, na região interescapular, e um sopro contínuo, devido à circulação colateral. A existência de outros defeitos cardíacos pode gerar sopros adicionais. A aferição da pressão arterial dos quatro membros nestes indivíduos permite a descoberta do gradiente pressórico entre os membros superiores e inferiores (>20 mmHg) e a localização do estreitamento em relação à artéria subclávia (DOSHI & CHIKKABYRAPPA, 2018; KIM *et al*., 2020; LAW & TIVAKARAN, 2020).

Cianóticas

I. Tetralogia de Fallot

A Tetralogia de Fallot (ToF), patologia que corresponde a 5% de todas as cardiopatias congênitas cianóticas e que foi uma das primeiras a ser corrigida cirurgicamente, se origina a partir do desalinhamento anterior do septo interventricular - levando a (1) defeito de tal estrutura - e (2) cavalgamento da aorta sobre o septo interventricular. Em decorrência do desvio septal, há (3) estenose da valva pulmonar que, por sua vez, cursa com (4) hipertrofia do ventrículo direito. Tais anomalias são detectadas no ecocardiograma, como representado abaixo (Figura 14.6). Essa condição é igualmente prevalente em homens e mulheres, ocorrendo em 3 a 5 de cada 10.000 nascidos vivos (BARREIRA, 2017; DIAZ-FRIAS & GUILLAUME, 2020; PURI *et al*., 2017).

Figura 14.6. Ecocardiograma transtorácico em planos paraesternal de eixo longo e apical de 5 câmaras, respectivamente



Legenda: As imagens apresentam um caso de ToF com comunicação interventricular e cavalgamento da aorta sobre o septo de 50%. **Fonte:** BARREIRA, 2017.

A fisiopatologia da ToF relaciona-se com o trajeto pelo qual o sangue seguirá após ser ejetado do ventrículo direito. Tal curso é determinado pelas resistências vasculares. As modificações anatômicas já citadas contribuem para uma elevada resistência pulmonar, de forma a exceder a pressão sistêmica. Há estabelecimento de um fluxo do ventrículo direito direcionado para a aorta - por meio do defeito do septo ventricular - ocasionando *shunt* direito-esquerdo, consequente diminuição da oxigenação sanguínea e cianose (tetralogia azul). Logo, quanto mais grave for o grau da estenose pulmonar, maior será a resistência na circulação pulmonar e menor a troca gasosa. Nas situações em que a estenose pulmonar não for acentuada e, por conseguinte, a resistência pulmonar também não muito elevada, o sangue é ejetado do VD para o tronco pulmonar, causando sintomatologia mais branda, (tetralogia cor-de-rosa) (BARREIRA, 2017; PEREIRA, 2015).

Como já dito, a manifestação clássica desta condição é a presença de cianose, boa função sistólica do coração, SpO2 entre 75 e 80%, não-responsividade à oxigenoterapia e ausência de sinais de esforço respiratório. Entretanto, após o fechamento do ducto arterioso, pode surgir hipoxemia severa. Ainda podem ocorrer episódios hipercianóticos, nos quais surgem cianose e hipóxia severas, que podem levar à síncope e óbito (DIAZ-FRIAS & GUILLAUME, 2020; WILSON *et al*, 2019).

No exame físico, verifica-se primeira bulha normal e segunda bulha hiperfonética, além de sopro sistólico, com padrão "crescendo-decrescendo" que é melhor auscultado na borda esternal esquerda com irradiação para o dorso (DIAZ-FRIAS & GUILLAUME, 2020).

Relação das síndromes cromossômicas com as cardiopatias congênitas

O coração é o primeiro órgão a ser formado no embrião e é fundamental para o desenvolvimento fetal, uma vez que é responsável pela oferta de oxigênio e nutrientes. A formação do coração é muito suscetível à ocorrência de falhas no seu desenvolvimento, por se tratar de um processo longo e vulnerável, podendo gerar diversas cardiopatias congênitas. Entretanto, muitas vezes a etiologia das malformações é pouco compreendida, sendo que apenas 20% dos casos possuem causas conhecidas, nas quais se destacam as síndromes cromossômicas. Essas se caracterizam por alterações no número ou na estrutura de um cromossomo no genótipo de uma pessoa, gerando uma série de consequências clínicas, como a cardiopatia congênita, que é mais frequente nesses casos do que na população geral (TREVISAN *et al.*, 2014).

Síndrome De Patau

A Síndrome de Patau, causada pela trissomia do 13, é rara e marcada por malformações graves do sistema nervoso central (SNC), cardiopatias e deficiência intelectual importante. Essa síndrome é resultado da presença de uma terceira cópia do cromossomo 13 no cariótipo dos seus portadores. A trissomia do 13 é uma síndrome grave e não apresenta um bom prognóstico. A expectativa de vida de crianças que nascem com essa síndrome é de 130 dias, sendo que a média de sobrevivência é de 7 a 10 dias (AMARAL *et al.*, 2019; EMER *et al.*, 2015; NUSSBAUM *et al.*, 2016; WILLIAMS & BRADY, 2020).

A maioria dos diagnósticos é feita durante o pré-Natal pela análise de exames como translucência nucal (TN), exame ecográfico e dosagem de β-hCG e PAPP-A. Esses exames podem ser feitos no primeiro e segundo trimestres da gravidez de forma combinada para rastreio de anormalidades cromossômicas. A idade materna avançada também é um fator de influência no rastreamento de síndromes cromossômicas, uma vez que representa aumento da frequência de não-disjunção na meiose, o que pode provocar alterações no número de cromossomos, como a Síndrome de Patau (MARTINS, 2018; WILLIAMS & BRADY, 2020).

No primeiro trimestre, é preconizado realizar a TN e dosagem de β-hCG e PAPP-A. A TN é a medida do espaço compreendido entre a coluna vertebral e a pele do pescoço do feto, espaço esse que é preenchido por fluido e se apresenta aumentado em anomalias cromossômicas como a trissomia do 13. Na Síndrome de Patau, a dosagem sérica materna de β-hCG e PAPP-A demonstra níveis significativamente aumentados de β-hCG e valores diminuídos de PAPP-A. No segundo trimestre, o rastreio combinado para a Síndrome de Patau é feito com foco nas anomalias detectadas no exame ecográfico. O objetivo desse rastreio é determinar malformações fetais, principalmente aquelas incompatíveis com a vida. Além disso, outros exames como a amniocentese, cariocentese e o teste pré-Natal não-invasivo também podem ser utilizados como meio de rastreio da Síndrome de Patau (MARTINS, 2018; MIRAGAIA, 2020).

As principais manifestações fenotípicas desta trissomia são microftalmia, polidactilia e fissura palatina. A presença dessa tríade clínica estabelece a suspeita de trissomia do 13 e é a base do diagnóstico de crianças que não tiveram a síndrome detectada durante o período intrauterino. Uma vez estabelecida a suspeita clínica, a confirmação do diagnóstico pode ser feita por cariotipagem, análise FISH ou análise cromossômica por microarranjo (MARTINS, 2018; SPOLADORI *et al.*, 2017; NUSSMBAUM *et al.*, 2016; MARTINS, 2018).

Dentre as malformações observadas entre os portadores da Síndrome de Patau, destacam-se as anormalidades do SNC, renais e cardíacas. Vale ressaltar que 80% dos pacientes com trissomia do 13 também apresentam cardiopatia congênita, sendo a CIV a mais frequente. Outras cardiopatias presentes no espectro de alterações cardíacas dessa síndrome são: defeito do septo ventricular, defeito do septo atrial, ToF (DE SOUSA, 2017; EMER *et al.*, 2015; WILLIAMS & BRADY, 2020).

Síndrome de Edwards

A Síndrome de Edwards pode ser definida como trissomia do cromossomo 18 é a segunda trissomia autossômica mais frequente, ficando atrás apenas da Síndrome de Down (trissomia do 21), com incidência em 1 a cada 6.000-8.000 indivíduos. Em 90 a 94% dos casos, os indivíduos portadores da trissomia do 18 tem uma trissomia livre, enquanto em 5 a 10% dos casos verifica-se mosaicismo. Ademais, um número muito inferior de alterações deve-se a trissomias parciais (WINK *et al.*, 2021; NUSSBAUM *et al.*, 2016).

Para o diagnóstico pré-natal, métodos não invasivos podem ser usados para iniciar a pesquisa, como ultrassom e triagem de marcadores séricos maternos. O exame inicial é geralmente um exame de ultrassom realizado durante todos os exames pré-natais. Recentemente, alguns resultados anomolos de ultrassom foram atribuídos à trissomia 18,

sendo elas cisto no plexo coroide, retardo de crescimento fetal e multímeros (30-60%). Esse exame costuma ser realizado no segundo trimestre da gestação, pois esse é o melhor período para se observar as características sugestivas da síndrome. Os mais diversos achados, assim como atrasos no crescimento fetal, costumam levar ao diagnóstico pré-natal após 20 semanas de gravidez. No entanto, para confirmar o diagnóstico, o método padrão ouro é a amniocentese, que pode avaliar totalmente o cariótipo fetal (ROSA *et al*., 2013; WINK *et al*., 2021).

Outro teste, realizado apenas quando há suspeita de trissomia do 18 é a biópsia de vilosidades coriônicas, que, assim como a amniocentese, possibilita a análise do cariótipo fetal e, consequentemente, dapresença de aneuploidia com exatidão. Todavia, um fator que pode atrapalhar a interpretação do exame é o mosaicismo, presente em 5 a 10% dos casos, que, por está confinado à placenta e, não aparece em células das vilosidades coriônicas. Recomenda-se a realização de investigações adicionais em mulheres grávidas de idade avançada, porque, como em toda trissomia, a incidência aumentará com a idade da mãe (ROSA *et al*., 2013; WINK *et al*., 2021).

Algumas características apresentadas pelo recém-nascido levam à suspeita de Síndrome de Edwards, como baixo peso ao nascimento, punho fechado, pés em mata-borrão, formato cranio-facial (occipital proeminente e frontal pequeno), baixa implantação da orelha, mandíbula recuada e esterno curto. Essa síndrome possui um quadro clínico amplo, com acometimento de múltiplos sistemas e órgãos, destacando-se as malformações cardiovasculares, como valva aórtica bicúspide, nodularidade dos folhetos valvares, estenose da artéria pulmonar, CoA, artéria coronária anômala, ToF, dextrocardia, proliferação da camada íntima em artérias com aterosclerose e calcificações (ROSA *et al*., 2013; WINK *et al*., 2021).

A Trissomia do 18 apresenta-se como uma doença com alta morbidade e elevado índice de abortamento e de mortalidade pós-natal. A expectativa de vida corresponde a apenas alguns meses, sendo que quase todos os indivíduos morrem antes de completar 1 ano de vida (NUSSBAUM *et al*., 2016).

Síndrome de Down

A síndrome de Down (SD) corresponde a uma condição genética que está relacionada com 18% do total de deficientes mentais institucionalizados no mundo. Ela se dá pela trissomia ou translocação do cromossomo 21, causando uma série de alterações fenotípicas e fisiológicas, que incluem, dentre outras, atraso no desenvolvimento, hipotonia e cardiopatias congênitas. Apesar de compatível com a vida, a Síndrome de Down é a causa de morte precoce em 70 a 80% dos portadores dessa condição (GORLA, 2011).

Atualmente, existem cerca de 270 mil pessoas com Síndrome de Down no mundo, com uma incidência estimada de 1 a cada 1.000 nascidos vivos. No Brasil, essa incidência é maior com 1 a cada 700 nascidos vivos. Um dos principais fatores que influenciam na Síndrome de Down é a idade da mãe, de modo que a probabilidade de ocorrer uma gestação de um indivíduo com a síndrome aos 20 anos é de 0,07%, aos 40 anos é de 1% e aos 45 é de 3% (BOTÃO, 2013; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019).

Quanto às manifestações fenotípicas, destaca-se, na face, a braquicefalia (popularmente conhecida como “cabeça achatada”), que se caracteriza por um diâmetro fronto-occipital reduzido, fissuras palpebrais, base nasal achatada, pregas epicânticas (pele da

pálpebra superior cobrindo a extremidade medial do olho), fissuras palpebrais com inclinação superior e hipoplasia da face média (atraso do desenvolvimento dessa região quando comparado às áreas adjacentes). Ademais, observa-se um pescoço encurtado, língua protusa e hipotônica e clinodactilia do dedo mínimo (curvatura da falange) (FERREIRA-VASQUES *et al.*, 2015).

Já nas manifestações sistêmicas, ressaltam-se o atraso no desenvolvimento, característica base da Síndrome de Down, cardiopatia congênita (40-50%), hipotonia (100%), problemas de audição (50 a 70%), de visão (15 a 50%); alterações na coluna cervical (1 a 10%); distúrbios da tireoide (15%); problemas neurológicos (5 a 10%); obesidade e envelhecimento precoce. Também podem apresentar sonolência excessiva, dificuldade para sucção e deglutição, ausência de reflexos específicos e comprometimento postural (DÍAZ-CUÉLLAR, 2016).

Os exames que permitem detectar a Síndrome de Down durante a gravidez são recomendados, no Brasil, a partir de certas diretrizes, como idade materna superior a 35 anos e pais ou filhos que apresentam a Síndrome de Down ou outras síndromes e alterações cromossômicas. Já o *American College of Obstetricians and Gynecologists*, dos EUA, recomenda que todas as grávidas possam efetuar testes de rastreio e diagnóstico para a Síndrome de Down, o que, na prática, não é realizado no nosso país (COELHO, 2016).

Os métodos de triagem mais utilizados para o diagnóstico dessa síndrome são: biópsia de vilosidades coriônicas, coleta tríplice, ultrassonografia 3D, cordocentese e amniocentese. Essa última é um método de diagnóstico precoce da Síndrome de Down, no qual se realiza a punção do líquido amniótico entre a 14ª e 16ª semana de gravidez, buscando a detecção de anomalias cromossômicas e um rastreio sorológico (COELHO, 2016).

Existem 3 principais etiologias para a Síndrome de Down, sendo elas:

- **Não disjunção cromossômica:** é a etiologia mais frequente, que ocorre no processo de meiose durante a formação dos gametas e representa cerca de 95% dos casos. Esse erro tem ocorrência casual e resulta em um cromossomo 21 extra, com uma configuração em tricópia. Nesse caso o cariótipo resultante é 47 XX+21 (feminino) ou 47 XY+21 (masculino) (COELHO, 2016).
- **Translocação Robertsoniana:** é caracterizado por rearranjos e ganhos de um segmento cromossômico. Corresponde a 3 a 4% dos casos de SD e pode ser casual ou herdado dos pais. Nesse caso, existe a trissomia de um segmento do cromossomo 21, não na forma livre, mas normalmente translocado com o cromossomo 14. O cariótipo é 46 XX,t (14;21)(14q21q) ou 46 XY,t(14;21)(14q21q) (COELHO, 2016).
- **Mosaicismo:** mais rara, representa 1 a 2% dos casos. Possui ocorrência casual e consiste num erro de distribuição cromossômica a partir da segunda ou terceira divisão do zigoto. O indivíduo apresenta duas linhagens distintas de células, uma com 46 e outra com 47 cromossomos, incluindo um 21 livre (COELHO, 2016).

Quanto ao acompanhamento da pessoa com Síndrome de Down, recomenda-se que o cuidado com sua saúde seja norteado pelas políticas públicas do Ministério da Saúde como a Política Nacional de Humanização, Política

Nacional da Atenção Básica e no Relatório Mundial sobre a Deficiência.

De acordo com essas políticas, devem ser solicitados, na fase de 0 a 2 anos, cariótipo, ecocardiograma, hemograma, TSH e hormônios tireoidianos (T3 e T4). São necessárias avaliações de acuidade auditiva e visual aos 6 e aos 12 meses, e, a partir do primeiro ano de vida, com frequência anual, visando o diagnóstico precoce de erros de refração, catarata congênita, glaucoma, nistagmo, pseudo-estenose do ducto lacrimal nos exames oftalmológicos e Otite Média Serosa, que acometem 50 a 70% das crianças e podem levar a redução da acuidade auditiva e visual (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013).

Já na fase de 2 a 10 anos, o acompanhamento deve ser focado na manutenção de um estilo de vida saudável, desenvolvimento de autonomia para as atividades de vida diárias, autocuidado, socialização, aquisição de habilidades sociais e acompanhamento do crescimento. Dos 10 aos 19 anos, devem-se manter esses cuidados, além de se dar mais atenção à orientação vocacional, aos distúrbios psiquiátricos como o Transtorno Obsessivo Compulsivo (TOC). Também devem ser orientados quanto à sexualidade e prevenção de gravidez e doenças sexualmente transmissíveis (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013).

As cardiopatias congênitas ocorrem em 40 a 60% dos portadores da síndrome, destacando-se na sua morbimortalidade, principalmente nos dois primeiros anos. Por outro lado, sintomas ou sinais dessas cardiopatias podem estar ausentes nos primeiros dias de vida, o que acaba por levar ao diagnóstico tardio. O diagnóstico das cardiopatias congênitas no pré-natal ou horas depois do nascimento é de extrema importância, principalmente nas cardiopatias graves. Dessa forma, evita-se o desenvolvimento de ICC, pneumonia, arritmias cardíacas, hipertensão pulmonar ou uma evolução para hipóxia, choque e óbito precoce. O ecocardiograma fetal no pré-natal e o ecocardiograma no RN são os principais métodos de rastreio, sendo especialmente recomendados nos bebês com Síndrome de Down, mesmo sem a ausculta de sopros cardíacos (MOURATO *et al.*, 2014).

Estima-se que cerca de 13% das mortes na infância de pessoas com Síndrome de Down tem como causa complicações cardíacas, número que sobe para 23% na fase adulta, o que demonstra a importância da abordagem e acompanhamento dessas cardiopatias (BITTLES, 2007).

Os defeitos cardíacos mais frequentes das pessoas com Síndrome de Down são DSAV, CIA, CIV e a PCA. A base molecular para essas cardiopatias na Síndrome de Down ainda é incerta. Estudos moleculares identificaram uma região crítica para cardiopatia congênita no cromossomo 21, cujos genes DSCAM, COL6A1, COL6A2 e DSCR1 foram descritos como patogênicos para defeitos no septo interventricular (CALCAGNI, 2017).

Síndrome de Turner

A Síndrome de Turner, que é o distúrbio genético mais comum em mulheres, caracteriza-se pela ausência parcial ou total do segundo cromossomo X, apresentando um cariótipo 45, X. Apesar de ser a única monossomia cromossômica compatível com a vida, a incidência da Síndrome de Turner é muito variável: 1 a cada 1.500 a 2.500 nascidos vivos, isso porque cerca de 70% dos casos diagnosticados no segundo semestre de gestação resultam em abortos espontâneos (TORRES *et al.*, 2019).

Acredita-se que essa síndrome seja aleatória, tendo pouca influência da história familiar, sendo, então, fruto de um distúrbio na gametogênese ou de uma perda cromossômica durante as primeiras mitoses fetais. As manifestações clínicas da monossomia do cromossomo X são diversas e algumas podem ser identificadas ainda período pré-natal, como anormalidades renais, defeitos cardíacos, polidrâmnio (excesso de líquido amniótico no saco amniótico) e retardo no crescimento. Mesmo que as características clínicas mais comuns das meninas com Síndrome de Turner sejam a baixa estatura e a falência ovariana. Também é possível perceber, após o nascimento, anormalidades esqueléticas, como membros curtos e cúbito valgo, perda auditiva; orelhas com implantação baixa, pescoço alado, escoliose, disgenesia gonadal, mamilos hipoplásicose diversas complicações cardiovasculares (GONÇALVES *et al*., 2020; VIEIRA *et al*., 2017).

Mesmo que ainda não tenha nenhuma causa definida, os defeitos cardíacos são muito prevalentes em pacientes com Síndrome de Turner e podem ser classificados como alterações congênitas ou adquiridas, sendo que essas são frequentemente manifestadas ao longo da vida, como: hipertensão arterial sistêmica, isquemia cardíaca e dilatação com ou sem ruptura da valva aórtica. Por sua vez, as cardiopatias congênitas estão presentes em cerca de 55% dos casos de monossomia do cromossomo X e afetam significativamente a morbimortalidade dos pacientes. Sabe-se que os defeitos congênitos mais frequentes são a valva aórtica bicúspide, com prevalência de 30%, e CoA, em 20% dos casos. Além disso, ainda é possível detectar prolapso da valva mitral, distúrbios de condução, hipoplasia do coração esquerdo, insuficiência aórtica e PCA (TORRES *et al*., 2019).

A hipótese diagnóstica da Síndrome de Turner baseia-se na clínica da paciente, devendo levar em consideração o sexo feminino, a baixa estatura, falência ou atraso puberal e outros achados fenotípicos. Entretanto, o diagnóstico só pode ser estabelecido após uma análise cromossômica para identificar uma ausência parcial ou completa do cromossomo X. Para isso, a análise padrão do cariótipo é feita a partir de 30 células da paciente identificando pelo menos 10% de mosaicismo. A maioria dos casos de Síndrome de Turner apresenta monossomia (45,X), seguida por mosaicismo (45,X/46,XX) com ou sem alterações estruturais no cromossomo X, como isocromossomo do braço longo (46,Xi(Xq)), deleções do braço curto (46,XdelXp22.3) ou do braço longo (45,X/46XdelXq2), translocações (46,X,t(X;15) ou cromossomo X em anel (45,X/46,Xr(X). No pré-natal, o aumento da translucência nucal, presença de higroma cístico, hidropsia fetal, fêmur curto, redução da alfa-fetoproteína e aumento das dosagens de beta hCG também podem estar presentes no distúrbio genético. Porém, a confirmação do diagnóstico, nesse caso, se dá por meio da realização do cariótipo de amostras celulares colhidas através de amniocentese ou de biópsia do vilocorial (GONÇALVES *et al*., 2020; RATTO *et al*., 2019).

Por sertão prevalente na Síndrome de Turner, o rastreio da CoA deve ser estabelecido por um ecocardiograma quando aquela for diagnosticada e deve-se atentar a sintomas comumente associados, como hipertensão em membros superiores juntamente a aumento da amplitude dos pulsos, bem como a queda da pressão arterial nos membros inferiores. Quanto à valva aórtica bicúspide, essa pode ser confirmada por um ecocardiograma e requer profilaxia com antibióticos em caso de

procedimentos cirúrgicos e dentários. Por fim, se houver a descoberta de alguma alteração cardíaca, através de um ecocardiograma ou ressonância magnética, a paciente deve ser encaminhada para um cardiologista especializado (VIEIRA *et al*., 2017; RATTO *et al*., 2019).

CONCLUSÃO

A alta incidência das cardiopatias congênitas nas síndromes cromossômicas numéricas revela a necessidade de maior investimento em estudos nessa área, visando elaborar estratégias mais eficientes, tanto diagnóstica quanto de tratamento, de modo a reduzir as taxas de mortalidade desses neonatos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMARAL, A. C. A. *et al.* Síndrome de Patau: relato de um caso de trissomia completa do cromossomo 13. Revista Educação em Saúde, v.7, suplemento 2, 2019

BACKER, C. L. *et al*. Shunt lesions part I: patent ductus arteriosus, atrial septal defect, ventricular septal defect, and atrioventricular septal defect. Pediatric Critical Care Medicine, v. 17, n. 8, p. S302-S309, 2016.

BARREIRA, M. C. Tetralogia de Fallot: um desafio multidisciplinar [tese de doutorado]. Lisboa: Faculdade de Medicina de Lisboa; 2017.

BOTÃO, R. B de S. *et al*. Busca e adesão a tratamento: aspectos sócio demográficos e biológicos dos usuários com Síndrome de Down de um serviço de aconselhamento genético. VIII Encontro da Associação Brasileira de Pesquisadores em Educação Especial. Londrina: Universidade Estadual de Londrina, v. 5, p. 2375-2386, 2013.

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE (MS). *Diretrizes de atenção à pessoa com Síndrome de Down.* Brasília: MS; 2013.

Caio Guedes. Comunicação Interatrial: além da classificação anatômica [Internet]. Blog Ecope. 2020. [cited 2021 May 17]. Available from: https://blog.escolaecope.com.br/comunicacao-interatrial-alem-da-classificacao-anatomica/

CALCAGNI, G.; *et al*. Congenital heart disease and genetic syndromes: new insights into molecular mechanisms. Expert review of molecular diagnostics, v. 17, n. 9, p. 861-870, 2017.

COELHO, Charlotte. A síndrome de Down. Psicologia.pt, p. 1-14, 2016.

DÍAZ-CUÉLLAR, S. *et al*. Genómica del síndrome de Down. Acta pediátrica de México, v. 37, n. 5, p. 289-296, 2016.

DIAZ-FRIAS, J; GUILLAUME, M. Tetralogy of Fallot. In: *Stat Pearls*. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing, 2020.

DIJKEMA, E.J. *et al*. Diagnosis, imaging and clinical management of aortic coarctation. Heart, v. 103, n. 15, p. 1148-1155, 2017.

DISCONZI, M. E. O. M; SABBAG MORETTI, M. Perfil dos recém- nascidos com diagnóstico de persistência do canal arterial em um hospital terciário do oeste paulista, Colloquium Vitae. ISSN: 1984-6436, v. 10, n. 1, p. 47–51, 2018.

DOSHI, A. R; CHIKKABYRAPPA, S. Coarctation of Aorta in Children. Cureus, v. 10, n. 12, e3690, 2018.

EMER, C. S. C. *et al*. Prevalência das malformações congênitas identificadas em fetos com trissomia dos cromossomos 13, 18 e 21. Revista Brasileira de Ginecologia Obstetrícia; v.37, p.333-338, 2015.

FERREIRA-VASQUES, A. *et al*. Motor, linguistic, personal and social aspects of children with Down syndrome. Journal of Applied Oral Science, v. 23, p. 424-430, 2015.

GONÇALVES, I. A. *et al*. A coarctação da aorta na Síndrome de Turner: um relato de caso. Revista Científica UNIFAGOC, v. I, p. 69-77, 2020.

KIM, Y. Y. *et al.* Aortic Coarctation. Cardiol Clin, v. 38, n. 3, p. 337-51, 2020.

KUMAR, V.; *et al*. Robbins e Cotran – Patologia – Bases Patológicas das Doenças. 10. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2018.

L. A. W, M. A. TIVAKARAN, V. S. Coarctation of the Aorta. In: *Stat Pearls*. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing, 2020.

MARTINS, F. R. M. Rastreio pré-Natal de aneuploidias. Dissertação (Mestrado em Análises Clínicas) – Universidade do Porto; Porto – Portugal, 2018.

MIRAGAIA, T. *et al.* Testes pré-natais não invasivos para rastreio de aneuploidias: revisão baseada na evidência. Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar, v.36, p.253-64, 2020.

MOURATO, F. *et al*. Prevalência e perfil das cardiopatias congênitas e hipertensão pulmonar na síndrome de Down em serviço de cardiologia pediátrica. Revista Paulista de Pediatria, v. 32, n. 2, p. 159-163, 2014.

NUSSBAUM, R. L. *et al*. Thompson & Thompson. GenéticaMédica. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.

PAULA, I. R. *et al*. Influência da cardiopatia congênita no desenvolvimento neuropsicomotor de lactentes, Fisioterapia e Pesquisa, v. 27, n. 1, p. 41–47, 2020.

PEREIRA, A. T. F. Análise das características demográficas, clínicas e cirúrgicas em portadores de tetralogia de Fallot acompanhados em hospital terciário de Salvador [tese]. Salvador: Universidade Federal da Bahia; 2015.

PURI, K. *et al*. Congenital Heart Disease. PediatrRev, v. 38, n. 10, p. 471-86, 2017.

RATTO, M. B. *et al.*Alterações cardiovasculares na Síndrome de Turner e correlação cariótipo-fenótipo. Revista dos Trabalhos de Iniciação Cientifica da UNICAMP, v. 1, n. 27, p. 1, 2019.

ROSS, F.J. *et al*. Perioperative and anesthetic considerations in atrioventricular septal defect. In: Seminars in cardiothoracic and vascular anesthesia. Sage CA: Los Angeles, CA: SAGE Publications, 2017. p. 221-228.

SPOLADORI, I. C. *et al.* Síndrome de Patau: Relato de um caso com trissomia completa do cromossomo 13. Semina: Ciências Biológicas e da Saúde, v. 38, p.238, 2017.

TORRES, L. H. S. *et al.* Síndrome de Turner: características clínicas e relato de uma abordagem cirúrgica. Archivesof Health Investigation, v. 8, p. 494-497, 2019.

TREVISAN, P. Cardiopatias congênitas e cromossomopatias detectadas por meio do cariótipo. Revista Paulista de Pediatria, v. 2, p. 262-271, 2014.

VIEIRA, C. A. F. *et al*. Síndrome de Turner – desfecho de uma gestação espontânea. Revista de Medicina da UFC, v. 57, p. 69-72, 2017.

VITIELLO, D. *et al*. [s.l.], [s.d.]. Disponível em: <http://www.luzimarteixeira.com.br/wp-content/uploads/2011/04/sindrome-de-edwards-uma-revisao.pdf>. Acesso em: 10 abr. 2021.

WILLIAMS, G. M. & BRADY R. Patau Syndrome. In: Stat Pearls [Internet]. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing; 2020.

WILLIAMS, K. *et al*. Genetics of Congenital Heart Disease, Biomolecules, v. 9, n. 12, p. 879, 2019.

CAPÍTULO 15

TAQUICARDIAS SUPRAVENTRICULARES: AVALIAÇÃO E CONDUTA

Palavras-chave: Taquicardia Supraventricular; Adenosina; Arritmias

AILA FERNANDES OLIVEIRA CARDOSO[1]
ANA CLARA SILVA DE MELO FRANCO[1]
GUSTAVO HENRIQUE RODRIGUES MENESES[1]
HERTIQUIANO JERÔNIMO DOS SANTOS SOUZA[1]
JOÃO PEDRO FEIJÓ MAIA[1]
RAQUEL BARBOSA RIBEIRO[1]
EDUARDO AUGUSTO DOS SANTOS MOREIRA SILVA[2]

1. Discente - Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais – Campus Betim.
2. Cirurgião Cardiovascular especializado pela Fundação Lucas Machado.

INTRODUÇÃO

O termo Taquicardia Supraventricular (TSV), é frequentemente usado para indicar frequências atriais, em repouso, maiores que 100 batimentos por minuto (bpm). O mecanismo eletrofisiológico das TSV envolve o tecido do feixe de His ou estruturas acima dele. Esse termo vem sendo usado para descrever todos os tipos de taquicardias ventriculares e fibrilação atrial, portanto incluindo, entre outras, a taquicardia atrioventricular de reentrada por conexões acessórias, que não é em sua essência um ritmo supraventricular. Na prática clínica, taquicardias de QRS estreito ou largo, em sua maioria, que se manifestem com ritmos regulares podem ser considerados TSV (ESC, 2019).

A *American Heart Association* (2015) afirma que os dados sobre o impacto da TSV, na saúde pública ainda são limitados e indicam que as arritmias são comumente um motivo para que pessoas busquem o serviço de urgência e o médico da atenção primária, mas poucas vezes é a principal razão para a internação hospitalar.

Segundo a *European Society Cardiology* (2019) as arritmias supraventriculares costumam ser sintomáticas e exigir tratamento com medicamentos e procedimentos eletrofisiológicos, sendo que são comuns na população em geral. De maneira que é necessário fornecer informações e recomendações de especialistas para aqueles profissionais que fazem parte do atendimento ao paciente com TSV.

Os estudos epidemiológicos na população com TSV ainda são limitados. Estudos mostraram que as mulheres têm um risco de desenvolvimento de TSV duas vezes maior do que os homens, e indivíduos com 65 anos ou mais possuem risco aumentado de 5 vezes em relação à população jovem. Pacientes com TSV paroxística isolada versus pacientes mais jovens com doenças cardiovasculares tem uma taxa de desenvolvimento de TSV mais rápida, com início precoce dos sintomas e estão mais propensos a ter sua condição relatada pelos departamentos de emergência. Na população em geral, a prevalência de TSV é de 2,25/1.000 pessoas e a incidência é de 35/100.000 pessoas-ano. Em um estudo de coorte pediátrico, de 1.967.911 nascidos vivos entre 2000-2008, 2021 pacientes (51% do sexo masculino com incidência geral de 1,03/1.000) apresentaram TSV (Síndrome de Wolff-Parkinson-White representou 16,2% dos casos). Já aos 15 anos, o risco anual de morte súbita era de 0,01% por paciente-ano (ESC, 2019).

Dessa forma, este capítulo tem como objetivo apresentar, através de uma revisão de literatura, a eletrofisiologia, a sintomatologia, o diagnóstico e o tratamento adequado das Taquicardias Supraventriculares, além de analisar dados relevantes para a doença em um nível mundial.

MÉTODO

Este capítulo foi construído a partir de uma revisão literária em que o levantamento bibliográfico foi realizado a partir da busca de artigos publicados nas bases de dados biblioteca virtual SciELO - *Scientific Electronic Library Online*, Biblioteca Virtual em Saúde - BVS e PubMed - serviço da U. S. *National Library of Medicine*, utilizando como base os descritores "Taquicardia Supraventricular", "arritmia" e "adenosina". Os critérios de inclusão foram: textos disponibilizados em sua versão completa, escritos em português, espanhol ou inglês,

com publicação entre os anos de 2000 a 2021, preferencialmente nos últimos 10 anos. Como critérios de exclusão, foram delimitados artigos que não abordavam os objetivos deste estudo. Além disso, foram utilizadas as diretrizessobre Manejo de pacientes adultos com taquicardia supraventricular da *American Heart Association* (AHA) e sobre o Manejo de pacientes com taquicardia supraventricular da *European Society of Cardiology* (ESC), de 2015 e 2019, respectivamente. Bem como dados obtidos da Sociedade Brasileira de Cardiologia - SBC.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Taquicardias Sinusais

A Taquicardia Sinusal é aquela em que a frequência sinusal é maior que 100 bpm, sendo que em indivíduos normais a frequência sinusal em repouso, geralmente, se encontra entre 50 e 90 bpm, refletindo o tônus vagal (AHA, 2015). No ecocardiograma a taquicardia sinusal se apresentará com uma onda P positiva nas derivações I, II e aVF bifásico/negativo na derivação V1 (ESC, 2019). É possível observar uma onda P de maior amplitude nas derivações inferiores quando a frequência sinusal aumenta, com surgimento de aspectos mais característicos de regiões superiores do átrio direito (AHA, 2015).

A taquicardia sinusal pode ser considerada como fisiológica quando desencadeada por influências autonômicas adequadas ou fisiológicas resultantes de causas patológicas, sendo que neste último espera-se que a taquicardia deixe de acontecer após a correção do motivo causador (AHA, 2015).

Segundo a *European Society of Cardiology* (2019), as causas de taquicardia sinusal são:

- **Causas fisiológicas:** Emoção, exercício físico, relação sexual, dor, gravidez;
- **Causas patológicas:** Ansiedade, ataque de pânico, anemia, febre, desidratação, infecção, doenças malignas, hipertireoidismo, hipoglicemia, feocromocitoma, doença de Cushing, diabetes mellitus com evidência de disfunção autonômica, embolia pulmonar, infarto do miocárdio, pericardite, doença valvar,insuficiência cardíaca congestiva, choque;
- **Drogas:** Epinefrina, norepinefrina, dopamina, dobutamina, atropina, agonistas do receptor beta-2 adrenérgico (salbutamol), metilxantinas, doxorrubicina, daunorrubicina, retirada do beta-bloqueador;
- **Drogas ilícitas:** Anfetaminas, cocaína, dietilamida de ácido lisérgico, psilocibina, ecstasy, crack, cocaína;
- **Outras:** Cafeína, álcool.

A Taquicardia Sinusal Inapropriada (TSI) é considerada como um ritmo sinusal maior que 100 bpm em repouso ou como uma resposta a atividade mínima desproporcional ao nível de estresse físico, emocional, patológico ou farmacológico. Havendo uma tendência a se manifestar de forma persistente, em sua maioria, em pacientes jovens e do sexo feminino, contudo não se limitando a essa população (ESC, 2019).

Segundo a *American Heart Association* (2015), a causa de TSI ainda é pouco compreendida havendo indicações de sua origem em mecanismos relacionados à disautonomia, desregulação neuro-hormonal e

hiperatividade intrínseca no nó sinusal. É importante nesse contexto a diferenciação entre TSI e a síndrome de taquicardia ortostática postural. Neste último há o predomínio de sintomas relacionados à mudança postural e o tratamento para suprimir a frequência sinusal pode acarretar hipotensão ortostática postural, tornando assim, a TSI um diagnóstico diferencial.

Segundo a *European Society of Cardiology* (2019) pacientes com TSI podem apresentar um quadro clínico que varia de palpitações normalmente assintomáticas ou minimamente sintomáticas a dispneia, intolerância a exercícios e tontura. De maneira que o diagnóstico se dará por exclusão de síndrome de taquicardia ortostática postural, taquicardia sinusal reentrante ou taquicardia atrial focal da parte superior da crista terminal ou veia pulmonar superior direita.

Na TSI o monitoramento Holter de 24 horas demonstrou uma frequência cardíaca média maior que 90 bpm com uma resposta de frequência cardíaca exagerada maior que 100 bpm durante a vigília. Além disso, a avaliação da tolerância ao esforço pode ser usada para documentar uma frequência cardíaca exagerada ou a resposta da pressão arterial ao exercício mínimo. O estudo eletrocardiográfico não se faz necessário, exceto nos casos em que há suspeita de reentrada no nó sinoatrial (ESC, 2019).

O prognóstico da TSI é benigno e o tratamento tem como objetivo a redução dos sintomas e pode não ser necessário. As intervenções de tranquilização e mudanças de estilo de vida, como treinamento físico, expansão de volume e prevenção de estimulantes cardíacos, devem ser a primeira escolha antes do uso de terapia medicamentosa (ESC, 2019). De acordo com a *American Heart Association* (2015), o uso de betabloqueadores e bloqueadores dos canais de cálcio costumam ser ineficazes ou mal tolerados devido aos efeitos adversos cardiovasculares, como por exemplo, hipotensão.

Segundo a *European Society of Cardiology* (2019), o uso de ivabradina, bloqueador seletivo da "corrente do marcapasso" em miócitos sinoatriais que reduzem diretamente a frequência cardíaca, foi considerada segura e eficaz em vários pequenos testes. Recomenda-se o uso da ivabradina associado com um betabloqueador e deve ser evitado seu uso durante a gravidez ou a amamentação. Seu uso não é recomendado para pacientes que se encontram com administração concomitante de inibidores do CYP44A (cetoconazol, verapamil, diltiazem, claritromicina e sumo de laranja) ou indutores (rifampicina e carbamazepina).

A ablação, por radiofrequência, com o intuito de modificar o nó sinusal pode levar a redução da taxa sinusal, sendo que esse procedimento agudo tem uma taxa de sucesso que varia de 76 a 100% em estudos não randomizados (AHA, 2015). Em contrapartida, a *European Society of Cardiology* (2019) afirma que o procedimento ablação possui evidências limitadas e decepcionantes, sugerindo que a ablação, por cateter, não deve ser considerada como forma de manejo do paciente com TSI.

Taquicardias Atriais

Taquicardia Atrial Focal

A taquicardia atrial focal (TAF) é definida a partir de um ritmo, geralmente regular, acima de 100 bpm, que inicia em um local discreto e se dissemina em um padrão centrípeto em ambos os átrios. Normalmente,

a frequência atrial na TAF é entre 100 e 250 bpm (ESC, 2019). A TAF compõe de 3 a 17% dos pacientes com taquicardias supraventriculares (AHA, 2015). A presença e severidade dos sintomas são variáveis, nos pacientes sintomáticos, a TAF apresenta palpitações, dispneia e dor torácica, síncope e pré-síncope são mais raros, mas podem ocorrer. Além disso, a taquicardia atrial focal pode ser sustentada, com duração maior que 30 segundos, ou não sustentada (ESC, 2019).

Segundo Linawag (2020), as causas de TAF são hipóxia, doenças pulmonares, isquemia cardíaca, álcool, doenças metabólicas e o uso de estimulantes como cafeína, cocaína, chocolate.

O mecanismo básico da TAF pode ser automático, por meio de atividades de gatilho ou por microreentrada. Entretanto, os métodos para especificar o mecanismo de início da taquicardia AF são de baixa sensibilidade e especificidade (AHA, 2015).

Segundo a *American Heart Association* (2015), o diagnóstico da TAF é feito a partir da análise da morfologia da onda P no exame de eletrocardiograma (ECG):

- Caso a onda P esteja positiva na derivação V1 e negativa nas derivações D1 e aVL, indica uma taquicardia que se origina no átrio esquerdo.
- A onda P positiva nas derivações II, III e aVF significa que a taquicardia origina da região apical de ambos os átrios.
- Caso a onda P esteja encurtada, indica que o estímulo está vindo do tecido parasseptal.

O tratamento da TAF pode ser agudo, crônico e por ablação de cateter. O tratamento agudo em pacientes hemodinamicamente estáveis é por meio de adenosina, betabloqueadores ou bloqueadores de canal de cálcio, a fim de acabar com a taquicardia. Já o tratamento agudo para paciente hemodinamicamente instável é com cardioversão sincronizada (ESC, 2019).

Segundo a *European Society of Cardiology* (2019), o tratamento crônico da TAF pode ser por meio da ablação de cateter, como uma forma alternativa ao tratamento farmacológico, como betabloqueadores e verapamil.

Taquicardia de Reentrada Sinusal

A taquicardia de reentrada sinusal (TRS) é uma forma rara de taquicardia supraventricular paroxística. Segundo a *American Heart Association*, é um tipo de TAF, pois ocorre devido à micro reentrâncias no nó sinoatrial (AHA, apud. HAFEEZ; GROSSMAN, 2020).

A sintomatologia é definida por episódios paroxísticos de palpitação e tontura. É mais comum em pessoas jovens, à frequência cardíaca é de 100 a 150 batimentos por minuto (HAFEEZ & GROSSMAN, 2020; AHA, 2015).

O diagnóstico é feito a partir do eletrocardiograma. A onda P possui morfologia similar à taquicardia sinoatrial, e a taquicardia possui início e fim súbito (HAFEEZ & GROSSMAN, 2020).

O tratamento da TRS não é comum, pois a maioria dos pacientes são assintomáticos, entretanto nos sintomáticos é a utilização de manobras vagais para casos agudos e ablação por cateter para casos crônicos (HAFEEZ & GROSSMAN, 2020).

Taquicardia Atrial Multifocal

A taquicardia atrial multifocal (TAM) pode ser definida como um ritmo rápido,

irregular e que surge de múltiplos pontos em ambos os átrios (CUSTER *et al.*, 2020). No ECG, possui ao menos 3 morfologias distintas da onda P no exame de eletrocardiograma, além da frequência atrial é maior que 100bpm. Ainda são poucos os estudos dos mecanismos eletrofisiológicos da TAM (AHA, 2015).

Segundo a *American Heart Association* (2015), é frequente que a TAM ocorra no paciente como uma comorbidade de uma doença inicial, como hipertensão pulmonar, doenças pulmonares, doenças coronárias, doenças valvulares, insuficiência renal, hipocalemia e hipomagnesemia (CUSTER *et al.*, 2020). Portanto, o ideal é tratar as doenças iniciais primeiramente. O uso de antiarrítmicos não é efetivo na supressão da taquicardia atrial multifocal. Dessa forma, o tratamento da TAM envolve a diminuição da condução pelo nó atrioventricular para controlar a frequência atrial (AHA, 2015).

A taquicardia atrial multifocal aguda deve ser tratada com metoprolol ou verapamil intravenoso e a TAM crônica deve ser tratada por verapamil ou diltiazem oral (AHA, 2015).

Flutter Atrial

O flutter atrial é uma das arritmias supraventriculares mais comuns da prática clínica, sendo que o manejo de maneira correta é importante não somente devido aos sintomas, bem como ao risco aumentado de complicações como tromboembolismo e acidente vascular cerebral, que podem levar o indivíduo a invalidez permanente ou morte (ADRAGÃO *et al.*, 2020).

Flutter Atrial Dependente do Istmo Cavotricuspídeo, de acordo com a *European Society of Cardiology* (2019), o flutter atrial comum típico é o istmo cavotricuspídeo (CTI), sendo ele um circuito de macro-reentrada em torno do anel tricúspide usando o CTI como uma passagem crítica no limite inferior. O flutter dependente de CTI envolve um circuito que gira em torno da válvula tricúspide no sentido anti-horário, que é chamado de “comum”, quando ocorre do flutter dependente de CTI girar no sentido horário é chamado de “típico reverso” (AHA, 2015).

Segundo a AHA (2015) o flutter atrial típico comum se caracteriza, eletrocardiograficamente, por ondas de flutter negativas dominantes nas derivações inferiores (ondas dente de serra) é uma onda P positiva na derivação V1 nas frequências atriais de 250 a 350 bpm No flutter atrial típico reverso, o padrão eletrocardiográfico se apresenta de maneira oposta, ou seja, ondas de flutter positivas nas derivações inferiores e amplas e negativas na derivação V1. A ESC (2019), afirma que esse padrão eletrocardiográfico pode ser significativamente alterado quando a ativação atrial é modificada, como nos casos de cirurgias cardíacas envolvendo tecido atrial após um processo extenso de ablação por radiofrequência ou na doença atrial avançada. Pode haver modificações no ECG quando o paciente estiver em uso de antiarrítmicos, contudo, sem haver o descarte de um circuito de flutter típico com o CTI.

O flutter atrial pode surgir em um contexto clínico parecido com a fibrilação atrial (FA), podendo haver uma associação de uma mesma configuração clínica e coexistência em um mesmo paciente, isto é, a FA pode desencadear o flutter atrial e após a ablação do flutter típico é comum o surgimento de FA (ESC, 2019). De acordo com a AHA (2015) o flutter atrial pode surgir da terapia antiarrítmica da FA, especialmente, quando houver o uso de flecainida, propafenona ou amiodarona.

Segundo a AHA (2015) o risco de tromboembolismo em pacientes com flutter atrial é o mesmo naqueles com FA, sendo dessa forma as mesmas recomendações para anticoagulação, cardioversão farmacológica e elétrica para os pacientes com flutter atrial e/ou FA.

Flutter Atrial Atípico

Segundo a ESC (2019), são aqueles que descrevem ondas de flutter no ECG que não sugestivos de circuitos típicos. Isso pode ocorrer quando circuitos típicos surgem em átrios doentes, geralmente, após cirurgia ou ablação extensa, ou sobre os efeitos de medicação antiarrítmica. O flutter atrial atípico verdadeiro é aquele que o diagnóstico se dá após o delineamento do circuito e a dependência de CTI foi descartada.

Taquicardias por Reentrada Nodal Atrioventricular

A Taquicardia de Reentrada Nodal Atrioventricular (AVNTR) é a mais comum TSV, sendo que 60% dos casos acometem as mulheres. Atinge preferencialmente indivíduos adultos, sem histórico de cardiopatia. A frequência cardíaca pode variar entre 110 a 250 bpm, porém, usualmente, ela varia mais entre 180 a 200 bpm. O prognóstico em pessoas sem doenças cardíacas associadas é bom (AHA, 2015).

Para compreender melhor a Taquicardia de Reentrada Nodal Atrioventricular é necessário entender a anatomia e a fisiologia do nó atrioventricular quando essa taquicardia ocorre. No sistema de condução elétrico do coração, existe dupla via nodal, uma lenta, tendo velocidade condução lenta e período refratário efetivo curto, também chamada de via Alfa, e outra rápida, já que tem velocidade condução rápida e período refratário efetivo longo, denominada também de via Beta. Em ritmo sinusal normal, a condução elétrica entre o átrio e o ventrículo é realizada preferencialmente pela via rápida (ESC, 2019).

Nesse contexto, o gatilho para a AVNTR seria uma ectopia atrial, ou seja, ocorre uma extrassístole atrial que é bloqueada na via beta, uma vez que ela possui período refratário longo, porém é conduzida pela via alfa, que possui um período refratário curto. Quando o estímulo elétrico conduzido pela via lenta passa pelas porções distais do nódulo átrio ventricular, além de descer para os ventrículos, ele encontra a via rápida já recuperada, fato esse que permitirá a realização de uma condução retrógrada, ativando, dessa forma, os átrios. Sendo assim, quando o estímulo chega a região proximal da junção átrio nodal, se ele encontra a via alfa pronta para conduzir novamente, voltando o estímulo para o nódulo atrioventricular, completando o movimento circular de reentrada (ESC, 2019).

Em relação ao diagnóstico, segundo a AHA (2015), o diagnóstico da AVNTR é feito a partir dos seguintes dados obtidos pelo ECG:

- Intervalo PR em ritmo sinusal, normal ou curto;
- Taquicardia com frequência média entre 140 e 230 bpm;
- QRS estreito < 120 milissegundos (ms). QRS alargado será observado se já existir no ritmo basal, complexos QRS aberrantes;
- As ondas P retrógradas estão imediatamente após o complexo QRS e, na maioria dos casos, não são identificadas;

- Intervalo R-P´<P´-R, sendo que R-P´< 80 ms quando mensurável;
- Possível registro em ritmo sinusal de duplo intervalo de condução AV (PR curto/longo).

Em relação ao tratamento agudo da AVNTR, manobras vagais e o uso de adenosina são recomendadas. Caso esses tratamentos não encerrem a taquicardia, em casos hemodinamicamente instáveis, deve ser considerado realizar a cardioversão elétrica sincronizada. Já em casos hemodinamicamente estáveis, quando a farmacologia é contraindicada, a cardioversão elétrica sincronizada é recomendada. Já o tratamento com betabloqueadores intravenosos, diltiazem ou verapamil, é considerado razoável para casos agudos de pacientes hemodinamicamente estáveis com AVNRT (AHA, 2015).

Por outro lado, para o gerenciamento contínuo de AVNRT, a ablação por cateter da via lenta é recomendada. Em pacientes que não são candidatos ou preferem não se submeter a ablação, o Verapamil ou Diltiazem são recomendados para o manejo contínuo, assim como os betabloqueadores orais (AHA, 2015).

Taquicardias de Reentrada Atrioventricular

As Taquicardias de Reentrada Atrioventricular (TRAV) correspondemàs causas mais frequentes de taquicardia paroxística supraventricular, além de serem muito comuns em unidades de emergência, uma vez que seu tratamento tem maior refratariedade. Geralmente os pacientes acometidos não possuem histórico de cardiopatias (AHA, 2015).

Na TRAV, é preciso que o coração tenha uma via anômala de condução. Sendo assim, quando o átrio é despolarizado temos duas alternativas: ou o ventrículo é despolarizado logo em seguida por meio de um impulso provido pela via normal de condução (feixe de His) ou o ventrículo é despolarizado por uma via acessória, como no caso da síndrome de Wolff-Parkinson-White (WPW). Em ambos os casos, em vez de o estímulo elétrico se extinguir após a despolarização dos ventrículos, ele pode retornar ao átrio. Quando a despolarização dos ventrículos é feita pela via normal de condução e o estímulo retorna ao átrio pela via anômala, acontece a taquicardia de reentrada atrioventricular ortodrômica. Porém, se essa despolarização ventricular acontece por alguma via anômala e estímulo retorna ao átrio pela via normal de condução, acontece a TRAV antidrômica. Portanto, vamos ter nesses casos um movimento circular de reentrada atrioventricular (FRIEDMANN, 2016).

"Via acessória" é definida como uma via extranodal, ou seja, por fora do caminho do nó atrioventricular e feixe de His, sendo assim, ela conecta o miocárdio do átrio ao miocárdio do ventrículo através do sulco atrioventricular (AHA, 2015). Segundo a *American Heart Association* (2015), as vias acessórias são consideradas manifestas se elas conduzem no sentido anterógrado e retrógrado e são consideradas ocultas se elas conduzem apenas no sentido retrógrado.

Taquicardia de Reentrada Atrioventricular Ortodrômica

A taquicardia de reentrada atrioventricular (TRAV) ortodrômica é a mais comum das taquicardias de reentrada atrioventricular, sendo sua prevalência por volta de 90%. Ela ocorre devido à despolarização do átrio para o

ventrículo pela via de condução normal – nó atrioventricular e feixe de His – chamada de parte anterógrada do circuito, enquanto a via acessória conduz o estímulo do ventrículo para o átrio, sendo nomeada a parte retrógrada do circuito de reentrada (ESC, 2019).

A TRAV ortodrômica é caracterizada por uma frequência cardíaca de mais de 150 bpm, podendo chegar até 220 bpm. Seu diagnóstico é por meio da eletrocardiografia, sendo os achados do exame: intervalo QRS curto, depressão do segmento ST, intervalo PR constante (ESC, 2019).

O tratamento da taquicardia de reentrada atrioventricular ortodrômica aguda, segundo a *American Heart Association* (2015), pode ser feito por meio da manobra vagal, como a manobra de valsalva e de massagem carotídea com o paciente em decúbito dorsal, a fim de controlar o sistema nervoso autônomo parassimpático, e pode ser medicamentoso por meio da prescrição de adenosina. Já o tratamento contínuo da TRAV ortodrômica pode ser por ablação de cateter ou betabloqueadores orais, verapamil ou diltiazem (AHA, 2015).

Taquicardia de Reentrada Atrioventricular Antidrômica

A taquicardia de reentrada atrioventricular (TRAV) antidrômica ocorre devido a despolarização do átrio para o ventrículo pela via acessória com condução anterógrada, sendo que a condução retrógada ocorre pelo nó atrioventricular ou por outra via acessória (ESC, 2019). Neste caso, a taquicardia supraventricular exibe um complexo QRS alargado e um intervalo RP difícil de avaliar, uma vez que a onda P retrógrada possivelmente estará inscrita dentro do segmento ST (FRIEDMANN, 2016).

No tratamento da taquicardia de reentrada atrioventricular antidrômica, segundo a *European Society of Cardiology* (2019), deve ser considerado a aplicação da manobra vagal, como também a prescrição de adenosina. Ademais, caso essas alternativas falhem, pode-se recorrer ao uso de Ibutilida ou Procainamida, ou Flecainida ou Profanenona. Em casos refratários, pode ser considerado o uso de amiodarona.

Síndrome de Wolff-Parkinson-White

A síndrome de Wolff-Parkinson-White é caracterizada pela combinação de uma taquicardia supraventricular com a condução por via acessória manifesta, que causa pré-excitação (ESC, 2019). Dessa forma, a condução por via acessória evita a pausa no nó atrioventricular, portanto deixando no eletrocardiograma o intervalo PR mais curto (<120 ms) e um início de onda QRS mais arrastada, assim criando a onda delta e prolongando o complexo (CHHABRA *et al.*, 2020).

Os sintomas associados à WPW são palpitações, dor torácica, dispneia, tontura, pré-síncope, síncope e morte súbita. Geralmente, pessoas jovens sem comorbidades e sem outros fatores de risco que apresentam no ECG o padrão da síndrome são assintomáticos (CHHABRA *et al.*, 2020).

O tratamento da síndrome de Wolff-Parkinson-White depende da apresentação de sintomas do paciente, caso seja assintomático, ele pode se beneficiar mais de um acompanhamento com o cardiologista e fazer uma estratificação de risco antes de entrar com os medicamentos, pois eles são considerados como baixo risco de parada cardíaca. Caso a pessoa assintomática seja avaliada e o tratamento for necessário, o mais comum é a

ablação por cateter (CHHABRA *et al.*, 2020). Já o paciente que apresenta sintomas de taquiarritmia tem seu tratamento separado em agudo e crônico, o tratamento agudo se dá por cardioversão sincronizada – para pacientes instáveis hemodinamicamente – e manobras vagais ou adenosina intravenosa – para pacientes hemodinamicamente estáveis. Já o tratamento crônico pode ser por ablação por cateter de ablação cirúrgica (ESC, 2019).

CONCLUSÃO

A partir do desenvolvimento deste capítulo, pode-se concluir como é importante que o profissional da saúde saiba de forma aprofundada sobre o manejo das Taquicardias Supraventriculares. Por esse motivo, este estudo trouxe uma revisão literária com o objetivo de apresentar brevemente a eletrofisiologia, a sintomatologia, o diagnóstico e o tratamento indicado para as taquicardias supramencionadas.

Tendo em conta essa revisão, foi possível observar que alguns fatores de risco que podem influenciar diretamente caso a pessoa será ou não acometida por um tipo de Taquicardia Supraventricular, tais como o uso de café, álcool e drogas ilícitas, entre outros. Podemos também ressaltar o perfil epidemiológico observado no estudo, sendo que geralmente mulheres em idade adulta ou idosas são mais acometidas por TSV. Também chamou atenção que muitas taquicardias supraventriculares não estão relacionadas com nenhuma comorbidade prévia.

Em relação à sintomatologia, ficou evidente que muitos casos são assintomáticos. Porém, entre os casos que apresentam sintomas, podemos destacar a palpitação, dispneia e dor torácica como os mais frequentes.

Ademais, outro tópico importante na revisão foi o diagnóstico. Nesse contexto, não podemos deixar de ressaltar o uso do eletrocardiograma concomitantemente a história clínica do paciente para propor uma provável hipótese diagnóstica.

E, por fim, em relação ao tratamento, devemos ressaltar como são amplos e diversos os métodos de tratamento comparando uma Taquicardia Supraventricular com outra. Apesar das diversas opções de tratamento levantadas no estudo, algumas destacam-se sendo mais recorrentes. Nesse contexto, devemos levar em consideração se o quadro do paciente é agudo ou crônico. No primeiro caso é de suma importância saber se o paciente se encontra hemodinamicamente estável ou instável, sendo que o tratamento está diretamente correlacionado a esse aspecto. Tendo isso em vista, foi perceptível que entre os pacientes com quadro agudo hemodinamicamente estável as principais terapias foram realização de manobras vagais e o uso de adenosina. Já nos indivíduos hemodinamicamente instáveis a principal terapia observada foi cardioversão sincronizada. Em relação ao paciente com quadro crônico podemos ressaltar a ablação por cateter como opção de tratamento frequentemente usada nas Taquicardias Supraventriculares.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADRAGÃO, P *et al.* A new electrophysiologic triad for identification and localization of the critical isthmus in atrial flutter. Revista Portuguesa de Cardiologia, [S.L.], v. 39, n. 6, p. 309-314, jun. 2020.

BENHAM, M.D., editor. Wolff Parkinson White Syndrome. Florida: Statpearls Publishing, 2020.

BRUGADA, J. *et al.* 2019 ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardia. European Heart Jounal, v. 41, p. 655-720, 2019.

FRIEDMANN, A.A. editor. Taquicardias da síndrome de Wolff-Parkinson-White. São Paulo: Revista Diagnóstico & Tratamento, v. 21, p. 174-176,2016

GROSSMAN, S. editor. Sinoatrial Nodal Reentrant Tachycardia. Florida: Statpearls Publishing, 2020.

LAPPIN, S. editor. Multifocal Atrial Tachycardia. Florida: Statpearls Publishing, 2020.

PAGE, R.L. *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 HeartAssociation Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. Journal of the American College of Cardiology, v. 133, p. 506-577, 2015.

WILLOWGHBY, C. editor. Atrial Tachycardia. Florida: Statpearls Publishing, 2020.

CAPÍTULO 16

IMPORTÂNCIA DA MONITORIZAÇÃO AMBULATORIAL DA PRESSÃO ARTERIAL NO DIAGNÓSTICO DE HIPERTENSÃO ARTERIAL

Palavras-chave: Hipertensão; Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial; Diagnóstico

JULIANA VIEIRA QUEIROZ ALMEIDA[1]
ANA CLARA FONSÊCA SOUZA DE JESUS[1]
PEDRO MORAES COELHO[1]
ANA TEREZA TEIXEIRA TAVARES[1]
MARIA LUIZA ANDRADE SIQUEIRA[1]
HENRIQUE FIGUEIREDO SILVA[1]
LILIANE DINIZ DE ARAÚJO[2]

1. Discente – Medicina da Faculdade de Minas – Belo Horizonte.
2. Docente – Departamento de Cardiologia da Faculdade de Minas – Belo Horizonte.

INTRODUÇÃO

De acordo com a Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC), a Hipertensão Arterial (HA) é uma doença crônica multifatorial caracterizada pela manutenção da pressão arterial maior ou igual 140 x 90 mmHg (MALACHIAS *et al.*, 2016). Ela é o principal fator de risco das doenças cardiovasculares (DCVs) e contribui em mais de 50% das mortes relacionadas às DCVs, que correspondem a maior causa de óbitos no Brasil e no mundo (MALACHIAS *et al.*, 2016; AUNG & HTAY, 2019).

Para o diagnóstico de Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), a SBC recomenda realizar a Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA) após a medida da pressão arterial (PA) no ser maior ou igual a 140 x 90 e menor que 180 x 110 nos pacientes de baixo ou moderado risco cardiovascular (CV); quando há suspeita de hipertensão mascarada em pacientes de alto risco cardiovascular, com a medida da pressão arterial normal no consultório, ou com pressão arterial limítrofe; e para auxiliar no diagnóstico de hipertensão ou efeito do jaleco branco (MALACHIAS *et al.*, 2016).

A prevalência da hipertensão arterial chega a 32,3% da população mundial (NILSON *et al.*, 2020), acometendo 60% dos idosos (MALACHIAS *et al.*, 2016) e 25% dos adultos (ANDRADE *et al.*, 2018). Dessa forma, a HA é uma doença prevalente e de grande custo para o governo brasileiro. No ano de 2018, 59% do custo direto de internações e ambulatórios e dos gastos com o Programa Farmácia Popular foram relacionados a HA, o que equivale a mais de 2 bilhões de reais por ano (NILSON *et al.*, 2020).

No Brasil, houve um aumento de 17% de 2010 a 2015 nos custos estimados para tratamento de DCVs. Isso equivale a R$ 37,1 bilhões no ano de 2015, incluindo os custos por morte prematura, internações e as perdas de produtividade relacionados a doenças (NILSON *et al.*, 2020). O *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* realizou uma análise da custo-efetividade da MAPA, concluindo que esta tinha maior custo-efetividade que a medida de consultório ou Monitorização Residencial da Pressão Arterial (MRPA), independentemente da idade e sexo dos indivíduos (NOBRE *et al.*, 2018). Com isso, o seu uso traria maior qualidade assistencial e redução de gastos a longo prazo (NOBRE *et al.*, 2018).

Com o que foi dito, é importante reconhecer que a MAPA é considerada um bom preditor de doenças com melhor desempenho preditivo e discriminativo em relação a pressão sistólica e todas as causas de mortalidade (BANEGAS *et al.*, 2018). Assim, há importância na aplicação dessa técnica para o diagnóstico adequado de doença hipertensiva nos pacientes (STERGOU *et al.*, 2018). Como o comportamento fisiológico da pressão arterial varia devido a diversos neuro-humorais (NOBRE *et al.*, 2018), a MAPA se tornou importante para a prevenção e o diagnóstico de HAS a nível mundial, sendo capaz de reduzir o risco de DCV futuras (ANDRADE *et al.*, 2018). Ademais, a monitorização é considerada, desde 1990, o padrão ouro para diagnosticar e monitorar crianças, principalmente quando há risco cardiovascular (ANDRADE *et al.*, 2018).

Além disso, a MAPA tem a vantagem de registrar um maior número de medidas da pressão arterial (durante 24 horas ou mais), o que reflete nas atividades usuais dos pacientes e análise do comportamento da pressão arterial durante o sono (NOBRE *et al.*, 2018; AUNG & HTAY, 2019). Dessa forma, é esperado um maior valor prognóstico para os desfechos

cardiovasculares e maior precisão do que as medições pontuais em ambiente clínico ou domiciliar (NOBRE *et al.*, 2018).

O objetivo deste estudo foi averiguar a importância da MAPA para o diagnóstico e prognóstico do paciente.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa realizada no período de fevereiro e março de 2021, por meio de pesquisas nas bases de dados PubMed e UpToDate. A estratégia de seleção utilizada consistiu em buscar os descritores: "*blood pressure monitoring ambulatory*", "*diagnosis*" e "*prognosis*". Desta busca foram encontrados 377 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas inglês e português; publicados no período de 2018 a 2021 e que abordavam a MAPA como tema central do estudo disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam a piora, melhora ou manutenção do prognóstico do paciente ou grupo estudado decorrente do MAPA ou a importância da realização correta do exame, possibilitando o diagnóstico.

Foi feita a triagem dos artigos, sendo selecionados 61 pelo título, 27 pela leitura do resumo e, por fim, 15 pela leitura do artigo completo. Também foram incluídos, manualmente, 3 diretrizes de Sociedades e 1 artigo que abordava os custos da hipertensão ao SUS. Dessa forma, após os critérios de seleção restaram 19 referências que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados em tabelas, gráficos e quadros e de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: indicações do exame, realização do exame e orientações ao paciente, situações e populações especiais e laudo e interpretação.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Indicações para a MAPA

Segundo a Diretriz Brasileira Hipertensão arterial de 2020, existem algumas indicações para que seja feito o uso da MAPA no diagnóstico de hipertensão arterial. A primeira delas é para diagnóstico de hipertensão do avental branco (HAB) e hipertensão mascarada (HM). Nessa conjectura, a HAB está presente quando a PA do consultório é maior que fora dele, já a HM quando a PA é menor no consultório do que fora dele (BARROSO *et al.*, 2020).

A MAPA deve ser usada para pesquisa de HAB quando a HA é diagnosticada como estágio 1 no consultório e quando ocorre uma elevação da PA com o paciente no consultório, mas com ausência de Lesão de Órgão Alvo (LOA) (BARROSO *et al.*, 2020). Outrossim, deve ser feita a pesquisa por HM através da MAPA quando é diagnosticado uma pré-hipertensão no consultório e quando o paciente apresenta a PA normal no consultório, mas possui LOA ou alto risco CV (BARROSO *et al.*, 2020). Além disso, deve ser usada em caso de grande variabilidade da PA no consultório e em pacientes que possuem um aumento exacerbado da PA durante o exercício físico (BARROSO *et al.*, 2020). Como não é possível fazer a detecção de HAB e HM sem a medição da PA fora do consultório, o diagnóstico correto, que necessita de medidas como a MAPA, tem importância significativa no prognóstico (KU *et al.*, 2019).

Para confirmação do diagnóstico de HA resistente, caracterizada por valores de PA em consultório que permanece com valores acima de 140/90 mmHg, mesmo após o uso de três ou

mais classes de anti-hipertensivos, em doses máximas, também deve-se fazer o uso da MAPA (BARROSO *et al.*, 2020).

A investigação de hipotensão postural, descrita a partir de uma redução na pressão arterial sistólica (PAS) ≥ 20 mmHg ou na pressão arterial diastólica (PAD) ≥ 10 mmHg dentro do terceiro minuto em pé, pode ser feita com o auxílio da MAPA (BARROSO *et al.*, 2020), e como está associada a um maior risco de mortalidade e eventos cardiovasculares, o seu diagnóstico é importante (BARROSO *et al.*, 2020; BALIETTI *et al.*, 2018).

Por fim, a MAPA deve ser realizada para avaliação da PA durante o sono e/o descenso vigília/sono, em casos de suspeita de apneia obstrutiva do sono, diabetes, HA endócrina, disfunção autonômica, entre outros (BARROSO *et al.*, 2020). No caso de pacientes com diabetes tipo 2 e doença renal crônica, a MAPA permite um melhor controle da PA e melhora as possibilidades de desfechos cardiovasculares e renais (CARDOSO *et al.*, 2019). Portanto, seu uso pode auxiliar o diagnóstico e prognostico do paciente, auxiliando consideravelmente todo o seguimento do paciente (ASLAM *et al.*, 2019; CARDOSO *et al.*, 2019).

Realização do exame e orientações ao paciente

A MAPA possui um diagnóstico preciso devido a sua eficácia na avaliação e possível tratamento da HAS (ANDRADE *et al.*, 2018; TOWNSEND & COHEN, 2021). Para a realização do exame é importante que haja local adequado, profissionais treinados com conhecimento especifico ao método a ser empregado, equipamento calibrado e validado pela a *Association for the Advancement of Medical Instrumentation* ou pela *British Hypertension Society* e aprovado para tolerar os movimentos sem ocasionar erros de leitura (NOBRE *et al.*, 2018). Este deve estar disposto no braço não dominante caso não haja restrição e possuir uma largura que represente 40% e um comprimento 80% da circunferência do antebraço do paciente em um ponto equidistante entre o acrômio e o olécrano, envolvendo pelo menos dois terços do antebraço (ANDRADE *et al.*, 2018).

As medições são programadas para medir a pressão arterial a cada 15-20 minutos durante a vigília e entre 20-30 minutos durante o sono em um período de 24 horas com uma média entre 40 a 50 leituras sendo 65-75% leituras possíveis de análise (ANDRADE *et al.*, 2018). Já a interpretação do exame necessita de computadores com software adequado e, vale ressaltar que, a telemedicina é amplamente utilizada em outros países nesse tipo de exame e está sendo empregado aos poucos também no Brasil (NOBRE *et al.*, 2018). É importante orientar o paciente quanto à realização do exame conforme as Tabelas 16.1 e 16.2, visto que isso pode diminuir a chance de erro ou incoerência no exame.

Tabela 16.1. Orientações e recomendações ao paciente

Não é permitido tomar banho durante o período do exame.
O braço deve ficar imóvel e relaxado ao longo do corpo durante as medidas.
Não se deitar sobre o braço que está com o manguito instalado.
O monitor não pode ser desconectado e o manguito não pode ser trocado de braço.
O monitor não pode ser exposto a água, gelo, excesso de poeira ou fogo.
Realizar o preenchimento correto do diário.
Manter as atividades habituais durante o exame.
Orientar sobre como desinflar manualmente o manguito e como acionar uma medida manual em caso de necessidade ou presença de sintomas.
Recomendar que entre em contato em caso de urgência.
Orientar sobre eventual reajuste do manguito ao longo do dia e a colocação do monitor sob o travesseiro durante o período de sono.

Fonte: NOBRE *et al.*, 2018.

Tabela 16.2. Preenchimento do diário de atividades

Anotar
1. Nome, dose e horário dos medicamentos utilizados durante o exame.
2. Horário das refeições, incluindo o consumo de álcool, café e cigarros e quantidade.
3. Horários em trânsito e meios de locomoção.
4. Ocorrência e horários de eventos estressantes.
5. Presença de sintomas, preferencialmente, com horários de início e término, intensidade (forte, médio ou fraco), tipo (tontura, dor, falta de ar etc.) e medida tomada para sua resolução.
6. Horários em que dormiu e acordou e qualidade do sono, identificando-o como bom, regular e ruim, segundo sua percepção
7. Especificar horários e atividades realizadas nas 24 horas: profissionais, domésticas, escolares, físicas e de repouso.

Fonte: NOBRE *et al*., 2018.

Situações e populações especiais

São considerados grupos específicos, pela SBC: gestantes, idosos, crianças e adolescentes, pacientes com diabetes mellitus (DM), doença renal crônica (DRC), insuficiência cardíaca (IC) e síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS) (NOBRE *et al*., 2018). Ademais, há quem considere pacientes em condição de obesidade e com arritmias (MALACHIAS *et al*., 2016).

Os idosos, devido ao processo de envelhecimento, possuem maior variação da PA durante o dia e possuem alterações que causam valores falsamente baixos ou altos de pressão sistólica (FUJIWARA *et al*., 2020). Alterações durante o sono, como queda maior de 20% da PAS, foram associadas a acidente vascular encefálico (AVE) isquêmico. O aumento da PAS foi associado a AVE hemorrágico. Assim, a identificação dessas variações por meio da MAPA permite a identificação e tratamento adequado (NOBRE *et al*., 2018). Outra alteração importante é a HA matinal que possui relação estreita com risco cardiovascular (NOBRE *et al*., 2018; FUJIWARA *et al*., 2020).

Além disso, é mais provável que os idosos possuam mais processos ateroscleróticos, o que justifica uma avaliação diferenciada desse grupo, podendo ser realizada a manobra de Osler para identificar uma possível pseudo-hipertensão (MALACHIAS *et al*., 2016). Outras alterações que podem estar presentes e dificultam a medição da PA são: arritmias, efeito do avental branco (EAB), hipertensão ortostática e pós-prandial (MALACHIAS *et al*., 2016). Para pseudo-hipertensão, a MAPA está sujeita a erros (NOBRE *et al*., 2018).

Nas gestantes, apesar da função da MAPA não estar bem estabelecida, é comum a ocorrência de hipertensão durante o sono (NOBRE *et al*., 2018), hipertensão mascarada e do avental branco (HAB), de forma que a MAPA auxilia no diagnóstico e evita a adoção de um tratamento sem necessidade (MALACHIAS *et al*., 2016; NOBRE *et al*., 2018), que pode ser lesivo ao feto (NOBRE *et al*., 2018).

Em pacientes pediátricos a MAPA é utilizado para diagnosticar HAB, HM, para confirmação do diagnóstico de HA, avaliação de controle terapêutico e avaliação dos pacientes com doenças crônicas associadas (NOBRE *et al*., 2018; BARLETTA *et al*., 2018). Entretanto, há poucos monitores validados para uso em crianças (NOBRE *et al*., 2018; BARLETTA *et al*., 2018).

Em diabéticos, a MAPA pode contribuir para avaliar hipotensão secundária devido a neuropatia autonômica e o padrão vigília-sono que, quando alterado, pode estar relacionado ao aumento do risco cardiovascular (NOBRE *et al*., 2018).

Já nos pacientes com DRC, há variação da HA de acordo com o estágio da doença (NOBRE *et al*., 2018), sendo que 90% dos pacientes com a doença possuem hipertensão arterial (NETTI *et al.*, 2019). Em pacientes no estágio 5 há grande variação da PA por estarem realizando diálise (MALACHIAS *et al.*, 2016), de forma que a HAS acomete 87% desses indivíduos (NOBRE, *et al*., 2018). Sendo assim, nesses pacientes é recomendado medir a PA em períodos interdialítcos (MALACHIAS *et al.*, 2016; NOBRE *et al*., 2018) pois, antes do procedimento os valores são superestimados e após os valores são subestimados (MALACHIAS *et al.*, 2016). Ademais, nesses pacientes, é recomendado a realização da MAPA por 44 horas (MALACHIAS *et al*., 2016; NOBRE *et al*., 2018).

Quando IC, a MAPA é utilizada para orientar o tratamento de pacientes com sintomas devido a hipotensão e para avaliar aqueles em programas de exercício físico (NOBRE *et al*., 2018). Além disso, alterações do padrão vigília-sono foram associadas à gravidade da disfunção sistólica sendo importante a identificação de alterações (NOBRE *et al*., 2018).

Por fim, na SAOS, durante o sono, 50% dos pacientes apresentam descenso atenuado da PA e 20% possuem descenso ausente (NOBRE *et al*., 2018). Além disso, HM é três vezes mais frequente em pacientes com SAOS moderada ou grave do que em pacientes que não possuem SAOS, apesar de os resultados serem conflitantes acerca do impacto do tratamento da síndrome e o comportamento da PA durante o sono (NOBRE *et al*., 2018).

Laudo e interpretação do exame

Todo exame auxilia no diagnóstico e/ou exclusão de doenças, e nesse processo, o laudo e a interpretação deste é imprescindível (NOBRE *et al*., 2018). No caso da monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA), a diretriz brasileira da MAPA e MRPA descreve que no relatório dessa monitorização deve conter rigorosamente, como qualidade do exame, itens visto na Tabela 16.3 (NOBRE *et al*., 2018).

Tabela 16.3. Itens que necessariamente deverão constar em um relatório de MAPA

1.	Data e horário de início e término do exame.
2.	Número e porcentagem das medidas realizadas e das efetivamente válidas.
3.	Médias de PAS nas 24h, vigília e sono Médias de PAD nas 24h, vigília e sono.
4.	Comportamento da PA entre a vigília e o sono.
5.	Picos de PA Episódios de hipotensão.
6.	Correlação entre atividades, sintomas e medicamentos.
7.	Conclusão.

Fonte: NOBRE *et al*., 2018.

Na conclusão deve constar: comportamento normal ou anormal da PA nas 24 horas, ou em subperíodos, baseado nas médias de PA quando o exame tiver como objetivo avaliar as variações da PA (NOBRE *et al*., 2018; BASILE & BLOCH, 2021). Caso o objetivo do exame for avaliar a eficácia de determinado tratamento anti-hipertensivo em uso, deve-se alertar na conclusão de que o tratamento referido sugere adequado ou inadequado controle da PA nas 24 horas (NOBRE *et al*., 2018).

Apesar da MAPA ser um exame de realização simples, dependente apenas de aferições de PA, a diretriz brasileira evidencia os critérios mínimos para que o exame e a interpretação deste possam ser de qualidade (NOBRE *et al*., 2018). Esses critérios são 16 medidas na vigília e 8 medidas durante o

período de sono, no mínimo (NOBRE *et al*., 2018).

Apesar da simplicidade na realização da MAPA, a monitorização viabiliza a identificação de diversos fatores relacionados a PA, como hipertensão arterial, suspeita do efeito do avental branco, avaliação de síncope e lipotimia, avaliação de hipertensão em grupos mais específicos como diabéticos, crianças, idosos, gravidas; dentre outros diversos motivos (NOBRE *et al*., 2018). E, por isso, é ideal quando solicitar o exame, ter no relatório o motivo dessa solicitação para melhor direcionamento e acompanhamento (NOBRE *et al*., 2018).

Como o exame é baseado nas aferições dos valores pressóricos no período de 24 horas, sono e vigília são fundamentais estar de forma clara e evidente os comportamentos da pressão arterial sistólica e diastólica, através da descrição de todas as medidas de PAS e PAD, marcando os valores considerados alterados, e destacar os maiores e menores valores durante esse período de aferição (NOBRE *et al*., 2018).

Além da importância do comportamento durante o período de vigília, sono e 24 horas, é fundamental definir outros fatores que envolvem o paciente durante a realização da MAPA como, a hora que ele dormiu e acordou e a qualidade do sono desse paciente durante o exame (NOBRE *et al*., 2018). Esses fatores, presentes no laudo, são importantíssimos na interpretação do exame, pois direciona ao conhecimento se essas alterações estão dentro do parâmetro considerado fisiológico, ou não (NOBRE *et al*., 2018).

Ainda com relação ao comportamento, é crucial a correlação dos valores pressóricos com medicamentos, atividades e sintomas do paciente em questão (NOBRE *et al*., 2018). Por isso deve haver o rigoroso preenchimento diário de atividades pelo paciente, como: doses de medicamentos; horários de tomadas; e registro das principais atividades, como dormir, acordar, desjejum, almoço e jantar (NOBRE *et al*., 2018). Os sintomas deverão ser mencionados, assim como a hora em que ocorreram e a sua intensidade (NOBRE *et al*., 2018). No laudo, deve ser mencionado se o sintoma descrito provocou alguma variação da PA (NOBRE *et al*., 2018).

Avaliando os valores referenciais, segundo a diretriz, apesar de todas as aferições do MAPA ser importantes, estudos mostraram a consistência dos parâmetros obtidos no período de sono ou vigília, pois esses apresentam relação com LOA, com o próprio diagnóstico em si e até mesmo com o prognóstico de risco cardiovascular (NOBRE *et al*., 2018). Os valores referenciais em si, avaliado sem 24 horas, durante a vigília e o sono, podem ser vistos na Tabela 16.4 (NOBRE *et al*., 2018).

Tabela 16.4. Valores anormais de PA pela MAPA (mmHg)

Período	Valores anormais
24 horas	≥ 130/80
Vigília	≥ 135/85
Sono	≥ 120/70

Fonte: NOBRE *et al*., 2018.

A partir da Tabela 16.4 é possível compreender a expectativa de queda dos valores pressóricos durante o período de sono (NOBRE *et al*., 2018). O não acontecimento dessa queda, é um fator maléfico a saúde do paciente; inclusive segundo a diretriz brasileira e estudos observacionais essa manutenção dos valores pressóricos, mesmo durante o sono, associam-se a eventos cardiovasculares (NOBRE *et al*., 2018).

Ademais, a diretriz brasileira relata que a variação dos valores pressóricos durante a

MAPA alerta que a saúde do paciente pode estar em risco, de forma que as condutas terapêuticas, além de visar a diminuição dos valores pressóricos de forma global, devem buscar estabilizar os valores pressóricos (NOBRE *et al*., 2018).

Um pilar crucial que deve ser avaliado no exame do MAPA é o descenso noturno (NOBRE *et al*., 2018). Este pode ser classificado como: ausente ou com ascensão de PA, quando você não tem queda ou até mesmo tem um aumento do valor da PA; presente, quando há uma queda entre 10 a 20% dos valores de PA; atenuado, quando o descenso é maior que 0% mas menor que 10% dos valores de PA; e acentuado, se queda de mais de 20% dos valores de PA (NOBRE *et al*., 2018). Todas estas quatro possibilidades citadas são um comparativo entre o período de sono e vigília (NOBRE *et al*., 2018).

A diretriz do MAPA descreve que o descenso menor que 10% está atrelado a um pior prognostico cardiovascular (NOBRE *et al*., 2018). Além disso, foi relatado também que, em idosos, o descenso acima de 20% também está relacionado à pior prognostico cardiovascular e acontecimento de acidente vascular encefálico (NOBRE *et al*., 2018). Vale lembrar que a inversão do comportamento fisiológico da PA vigília-sono, a ausência de descenso ou a ascensão da PA podem estar relacionadas a determinadas condições, tais como: distúrbio do sono provocado pelo exame, controle inadequado da PA em pacientes tratados, em alguns tipos de hipertensão secundária, apneia do sono, disautonomia e uso de alguns medicamentos como a ciclosporina (NOBRE *et al*., 2018).

Dessa forma, é importante a identificação no exame de valores pressóricos muito altos e muito baixos (NOBRE *et al*., 2018). Valores pressóricos altos de modo isolado costumam ser considerados artefatos e é importante diferenciar picos de pressão de artefatos (NOBRE *et al*., 2018). Os picos de pressão são configurados por dois valores pressóricos aumentados de forma progressiva que sejam maiores que os anteriores e os posteriores (NOBRE *et al*., 2018). Já em casos de valores pressóricos baixos, é ideal verificar se foi um quadro sintomático e, se sim, se a queda de PA pode ser resultado de: uso de medicamentos, síncope, lipotimia, hipotensão postural, neuropatia autonômica e diabetes mellitus (NOBRE *et al*., 2018). Sendo assim, uma diminuição da PA de forma isolada e assintomática, após avaliação do histórico clínico do paciente, pode ser um artefato e não pode ser caracterizada como uma hipotensão (NOBRE *et al*., 2018).

CONCLUSÃO

A MAPA demonstrou-se uma ferramenta importante no diagnóstico e controle da HA em pacientes com pressão arterial limítrofe e suspeita de hipertensão mascarada e hipertensão do jaleco branco. Nos pacientes com HA resistente e hipotensão postural, o registro de diferentes medidas de PA durante o período de 24 ou 48h, incluindo o período de sono, aliado a um maior detalhamento da pressão arterial refletida nas atividades cotidianas do paciente, auxiliam em um melhor tratamento, e consequentemente melhor prognostico.

Outros grupos especiais também demonstraram benefícios na utilização da MAPA como idosos, que costumam ter fortes variações de PA durante o dia; diabéticos, que podem apresentar manifestações secundarias da PA; pacientes em hemodiálise, devido as grandes variações entre sessões de hemodiálise;

pacientes com IC praticantes de atividades físicas; entre outros.

Por fim, a alta prevalência da hipertensão arterial na população brasileira contribui para o aumento da mortalidade de DVCs, que é a maior causa de óbitos no país. Além disso, a PA elevada e DCVs são responsáveis por uma considerável parte dos gastos ambulatoriais e medicamentosas, podendo levar a sobrecarga no orçamento de saúde do Brasil. Portanto, a utilização da MAPA pode auxiliar na conduta de pacientes com DCVs, ocasionando em diminuição da mortalidade; evitar a utilização de medicamentos desnecessário em diagnósticos de PA equivocado; e diminuição dos custos governamentais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANDRADE, H. *et al*. Importância da monitorização ambulatorial da pressão arterial no diagnóstico e prognóstico da hipertensão arterial em idade pediátrica. Revista Portuguesa de Cardiologia, v. 37, n. 9, p. 783-789, 2018.

ASLAM, N. *et al.* Ambulatory Blood Pressure Monitoring: Profiles in Chronic Kidney Disease Patients and Utility in Management. Advances in Chronic Kidney Disease, 2019.

AUNG, K. & HTAY, T. Relationship Between Outpatient Clinic and Ambulatory Blood Pressure Measurements and Mortality. Current Cardiology Reports, v. 21, n. 5, 2019.

BALIETTI, P. *et al.* Ten-year changes in ambulatory blood pressure: the prognostic value of ambulatory pulse pressure. The Journal of Clinical Hypertension, v. 20, p. 1230-1237, 2018.

BANEGAS, J. R. *et al.* Relationship between Clinic and Ambulatory Blood-Pressure Measurements and Mortality. The New England Journal of Medicine, v. 378, n. 16, p. 1509-1520, 2018.

BARLETTA, G. M. *et al*. Is blood pressure Improving in Children with Chronic Kidney Disease? A period Analysis. Hypertension, v. 71, n. 3, p. 444-450, 2018.

BARROSO, W. K. S. *et al*. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2020. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, 2020.

BASILE, J. & BLOCH, M. J. Visão geral da hipertensão em adultos. UpToDate, 2021.

CARDOSO, C. R. L. *et al.* Prognostic Importance of Resistant Hypertension in Patients With Type 2 Diabetes: the Rio de Janeiro type 2 diabetes cohort study. Diabetes Care, v. 43, p. 219-227, 2019.

FUJIWARA, T. *et al*. Prognostic value of a Riser Pattern of Nighttime Blood Pressure in Very Elderly Adults of ≥80 years: A General Practice-Based Prospective SEARCH Study. American journal of Hypertension, v. 33, n. 7, p. 520-527, 2020.

KU, E. *et al.* Magnitude of the Difference Between Clinic and Ambulatory Blood Pressures and Risk of Adverse Outcomes in Patients With Chronic Kidney Disease. Journal Of The American Heart Association, v. 8, p. 1-2, 2019.

LITHOVIUS, R. *et al.* Ambulatory blood pressure and arterial stiffness in individuals with type 1 diabetes. Diabetologia, v. 61, n. 9, p. 1935-1945, 2018.

MALACHIAS, M. V. B. *et al*. 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. Arq. Bras. Cardiol. São Paulo, v. 107, n. 3, supl. 3, p. 7-13, 2016.

NETTI, A. *et al.* Role of Ambulatory Blood Pressure Monitoring (ABPM) in Chronic Kidney Patients: a review. Giornale Italiano di Nefrologia, v. 36, n. 3, 2019.

NILSON, E. A. F. *et al*. Custos atribuíveis à obesidade, hipertensão e diabetes no Sistema Único de Saúde, Brasil, 2018. Pan American jornal of public health, v. 44, 2020.

NOBRE, F. *et al.* 6ª Diretrizes de Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial e 4ª Diretrizes de Monitorização Residencial da Pressão Arterial. Sociedade Brasileira de Cardiologia, Arquivos Brasileiros de Cardiologia. Revista da Sociedade Brasileira de Cardiologia, v. 110, n. 5, 2018.

STERGIOU, G. S. *et al*. Blood pressure monitoring: theory and practice. European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability Teaching Course Proceedings. Blood Pressure Monitoring, v. 23, n. 1, p. 1-8, 2018.

TAHER, Z. A. *et al.* The Effect of Blood Pressure Variability on Hypertensive Patients' Prognosis. The Anatolian Journal of Cardiology, 2019.

TOWNSEND, R. R. & COHEN, J. Medicação da Pressão Arterial fora do consultório: monitoramento ambulatorial e auto-medido da pressão arterial. Up To Date, 2021.

CAPÍTULO 17

INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO: UMA REVISÃO DOS CASOS DE 2009 A 2019 NAS REGIÕES BRASILEIRAS

Palavras-chave: Infarto Agudo do Miocárdio; Internações; Mortalidade

CAROLINA SCHEER ELY[1]
MARCELA MENEZES TEIXEIRA[1]
DIOGO NORONHA MENEZES KREUTZ[1]
LUZIA BULLA PAVIANI[1]
LUCAS GRANVILLE MAYER[1]
GEÓRGIA SAVICKI SCHNEIDER[1]
GIOVANNA MAIOLLI SIGNORI[1]
MANOELLA CARDINAL PIAS[1]
MARTINA MARCANTE[1]
MELISSA NADAL DUARTE[1]
VITÓRIA TISCHER DACROCE[1]

1. Discente - Medicina da Universidade Luterana do Brasil (ULBRA).

INTRODUÇÃO

O perfil epidemiológico mundial tem apresentado mudanças no decorrer dos anos: enquanto há a diminuição de doenças infecto-parasitárias (DPI), há também o aumento das doenças crônicas não transmissíveis de forma acentuada, sendo que, entre elas, as do aparelho circulatório merecem destaque devido a sua grande magnitude (MEDEIROS *et al.*, 2018). Por tratar-se de um grupo de doenças multifatoriais, o foco das pesquisas é o controle dos fatores de risco. Entre estes, além dos fatores casuais biológicos, encontram-se os fatores sociais, econômicos, psicológicos, demográficos e ambientais – sendo que tais fatores estão amplamente relacionados (LUNKES *et al.*, 2018). A magnitude dessa doença é exemplificada no dado de que, somente nas últimas décadas, das 50 milhões de mortes no mundo, as doenças cardiovasculares foram responsáveis por 30%, o que equivale a aproximadamente 17 milhões de indivíduos (ANDRADE *et al.*, 2013). Além disso, de acordo com a Organização Mundial da Saúde, cerca de 75% da mortalidade cardiovascular podem ser diminuídos com adequadas mudanças no estilo de vida (SANTOS *et al.*, 2018).

Esse alto percentual de mortalidade pode ser explicado tanto pela mudança da estrutura etária da população – há 15 milhões de idosos no Brasil, sendo Porto Alegre a segunda capital com maior proporção destes, atrás apenas do Rio de Janeiro (ESPINOSA *et al.*, 2017) - quanto pelo aumento da prevalência de exposição aos fatores de risco reconhecidamente associados às doenças do aparelho circulatório, tais como o sedentarismo, o aumento do consumo de carnes e gorduras, a redução do consumo de frutas e verduras, o consumo de bebidas alcoólicas, o tabagismo e o aumento da prevalência de obesidade, além das desigualdades socioeconômicas e de acesso aos serviços de saúde. Os fatores comportamentais também dependem do estilo de vida e podem trazer diversos benefícios se modificados, como ter uma dieta saudável, cessar o tabagismo, diminuir a ingesta de bebidas alcóolicas e praticar exercícios físicos. No entanto, também há fatores que independem do paciente, como a hereditariedade, o sexo, a idade e o histórico familiar (MANSUR *et al.*, 2012).

A OMS, através do projeto MONICA (*Multinational Monitoring Of Trends And Determinants in Cardiovascular Disease*) reportou uma elevação de até cinco vezes no risco de IAM não fatal associado ao tabagismo em homens jovens (PEREIRA *et al.*, 2017). O aumento na duração do tabagismo é diretamente proporcional à incidência de IAM (PARISH *et al.*, 2018). Fumar foi em termos de risco e de prevalência, de longe, o maior fator de risco para infarto do miocárdio e morte (DOLL *et al.*, 2019). No Brasil, a prevalência de fumantes correntes é 17,2%, sendo 21,6% homens e 13,1% mulheres. O Brasil apresenta maior declínio da prevalência em homens do que mulheres, padrão observado nos países em desenvolvimento, e, prevalência entre mulheres jovens em crescimento maior do que homens da mesma idade, característica de países desenvolvidos (BARROS *et al.*, 2021).

A relação entre sobrepeso e obesidade com o IAM ainda necessita de estudos. Algumas bibliografias associam estes fatores com o infarto agudo do miocárdio enquanto outros mostram uma relação independente entre eles. Por exemplo, segundo Dhoot *et al.* (2017), a mortalidade de pacientes com obesidade foi menor do que entre os não obesos. Ademais, demonstraram que a obesidade abdominal aumentou o risco de IAM (ZHU *et al.*, 2014).

Além disso, o aumento do índice de massa corporal (IMC) tem maior relação com maiores pressões sistólica e diastólica, colesterol não-HDL e prevalência de diabetes, todos fatores de risco cardiovasculares já estabelecidos (LOGUE *et al.*, 2011). Segundo o INCA, no Brasil, mais da metade da população (55,7%) tem excesso de peso - um aumento de 30,8% quando comparado ao percentual de 2006, que era de 42,6% (MALTA *et al.*, 2018).

É descrito que o processo de envelhecimento é acompanhado de elevação progressiva da pressão sistólica secundária ao enrijecimento da parede das artérias. Antes de constituir-se em um processo benigno vinculado ao envelhecimento natural, o desenvolvimento da hipertensão arterial sistólica isolada em todas as idades, principalmente nas faixas etárias avançadas, é um determinante isolado de risco de eventos cardiovasculares. Estima-se que, globalmente, há maiores prevalências de HAS entre os homens (29,2%) do que para as mulheres (24,8%). O mesmo ocorreu no Brasil, que demonstrou um total de 25,8% no sexo masculino versus 20,0% no feminino (VALENÇA *et al.*, 2021).

A dislipidemia é reconhecida como um fator de risco proeminente para a doença cardiovascular, sendo que as *guidelines* atuais indicam a redução do LDL colesterol para melhores resultados; estudos indicam que a redução do LDL-C em 39 mg/dL foi associado com uma redução de 20% da incidência de eventos cardiovasculares em 5 anos. Como demonstrado em estudos observacionais conduzidos no Brasil, as prevalências de dislipidemia foram de 60% e 75% ao se investigar indivíduos obesos (GARCIA *et al.*, 2013).

Além das consequências descritas acima, sabe-se que o consumo pesado de álcool é associado a um risco maior de hipertensão, de diabetes, de doença cardiovascular e de mortalidade depois do IAM. Estima-se que a prevalência do consumo abusivo de álcool seja de 13,7% na população brasileira, superior entre os homens (21,6%) em relação às mulheres (6,6%). Prevalências maiores foram observadas entre adultos jovens, pretos, fumantes ocasionais, que avaliaram sua saúde como boa ou muito boa, e sem morbidades referidas (KANNEL *et al.*, 1991).

Nas últimas décadas, foi implementada a Política Nacional de Promoção à Saúde e o Programa de Prevenção e Controle da Hipertensão e do Diabetes (HIPERDIA), visando a reduzir a morbimortalidade por doenças do aparelho circulatório. Contudo, as taxas de mortalidade por doenças cardiovasculares no Brasil, entre elas do Infarto Agudo do Miocárdio, ainda permanecem altas quando comparadas às taxas de países desenvolvidos (MILLER, 2009).

Esse dado também é representado quando, além de haver crescimento das doenças crônicas vasculares, também notou-se que o IAM é a patologia que mais acomete indivíduos e merece destaque devido a sua severidade. Em 2011, cerca de 20 milhões de indivíduos sofreram doenças do aparelho cardiovascular em todo mundo, dos quais, aproximadamente, 12 milhões foram vítimas fatais (MOSTOFSKY *et al.*, 2016)

O IAM é caracterizado pela necrose tecidual do miocárdio devido à falta de irrigação sanguínea, por conta do comprometimento de algum vaso que leva sangue ao coração (ENGSTROM *et al.*, 2020). Seu sintoma característico é a dor retroesternal típica da dor isquêmica miocárdica no lado esquerdo ou, raramente, no lado direito, restringindo toda região ou apenas uma pequena área. Ela pode ir desde o lábio inferior até a cicatriz umbilical,

tendo um início súbito, em repouso, e sem fator de alívio (BAENA *et al.*, 2012).

O atendimento hospitalar rápido e eficiente é crucial nesse momento, tendo como objetivo reduzir o tempo entre o início do evento isquêmico até o tratamento, além de diminuir a mortalidade, revertendo a fibrilação ventricular por meio da desfibrilação (HUGHENIN *et al.*, 2016). O diagnóstico é feito pelo eletrocardiograma (ECG), além da história clínica e da análise das enzimas cardíacas (CK-MB, mioglobina e troponina) (PORTO, 2013).

A partir desses dados, o objetivo do trabalho foi analisar os números de mortalidade e de internações por IAM no Brasil durante o período de 2009 a 2019, associando com a prevalência por cor, por faixa etária e por idade.

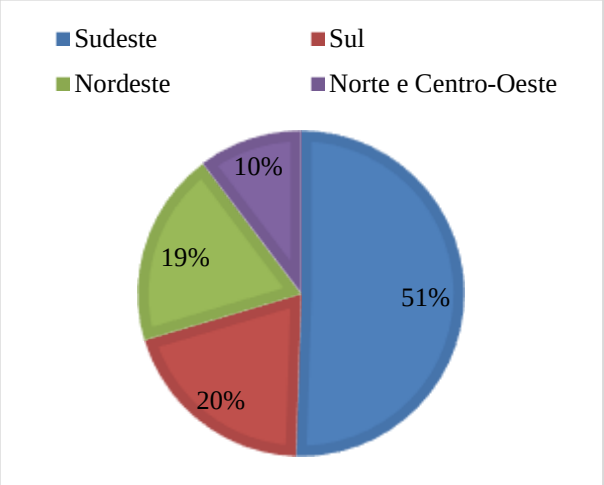
MÉTODO

Estudo epidemiológico transversal retrospectivo a partir de dados do Departamento de Informática do SUS (DATASUS), do período entre os anos 2009 a 2019, no qual foram analisados a mortalidade e a incidência de internações por IAM, levando em conta a prevalência por cor, por faixa etária e por região brasileira.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

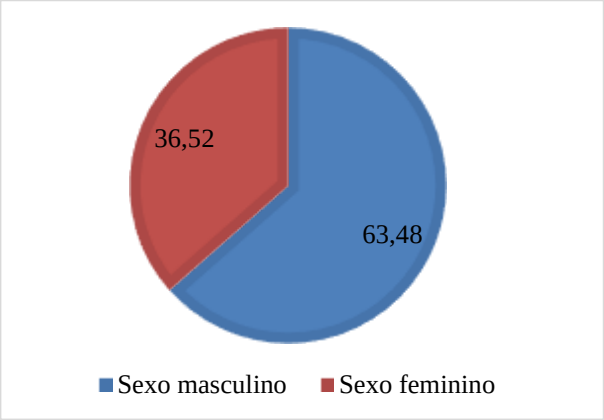
Identificaram-se 1.061.143 internações por IAM no Brasil, representando uma média de 106.114 internações/ano. A região com maior prevalência é a Sudeste, com 536.118 internações no total (correspondendo a 50,52% das internações ocasionadas pela doença no território brasileiro), seguida da região sul, com 211.124 internações (19.89% das internações totais) e da região nordeste, com 205.038 internações (19.32% das internações totais), conforme Gráfico 17.1.

Gráfico 17.1. Internações por IAM nas regiões brasileiras



Há um destaque para a população masculina, responsável por 673.660 das internações, representando 63,48% das internações totais (Gráfico 17.2).

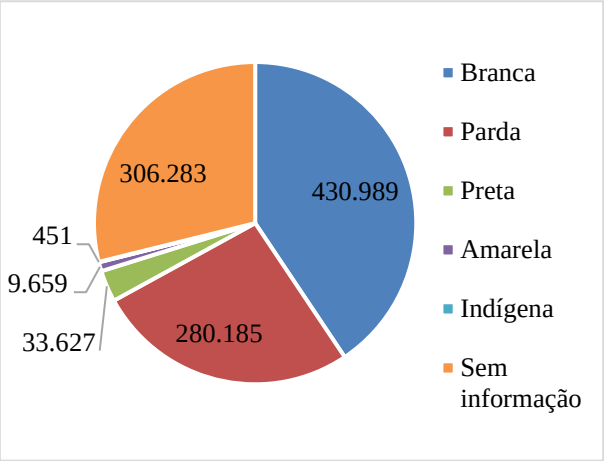
Gráfico 17.2. Internações por IAM por sexo



A população branca também se destaca, representando 430.989 internações, correspondendo 40,61% das internações totais; seguida da população parda, com 280.185 internações; da população preta, com 33.627 internações; da população amarela, com 9.659

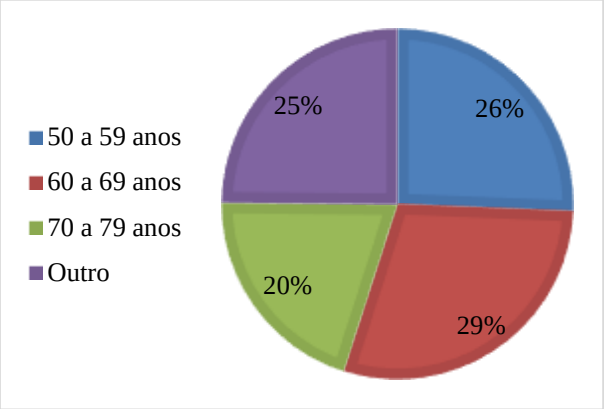
internações; e da população indígena, com 451 internações – 306.283 internações não possuem informação racial (Gráfico 17.3).

Gráfico 17.3. Internações por IAM por sexo



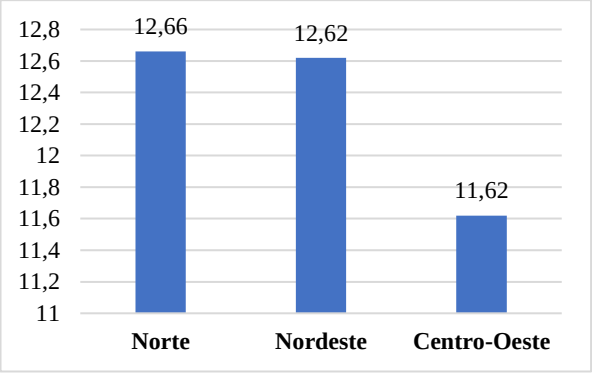
Com relação à idade dos internados (Gráfico 17.4), em sua maioria tinham entre 60 a 69 anos (29,31%), seguidos por aqueles com entre 50 a 59 (25,64%) e entre 70 a 79 (20,21%).

Gráfico 17.4. Internações por IAM por idade



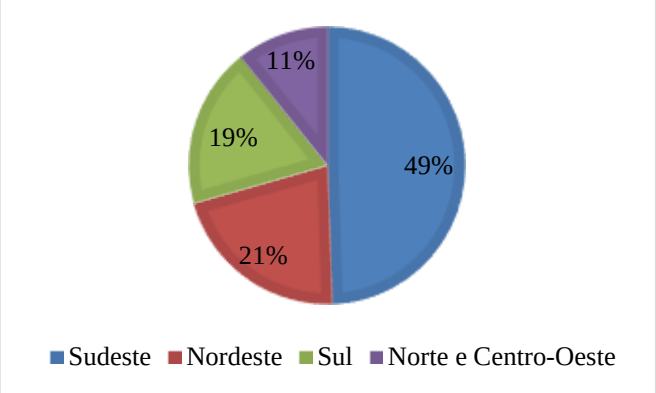
O número de internações tem aumentado desde 2009, sendo que em 2019 foram registradas 121.132 internações. A taxa de mortalidade por IAM (número total de óbitos/1000 habitantes) no Brasil no período analisado foi de 11,57, sendo que as regiões com maior prevalência foram a Norte (12,66), a Nordeste (12,62) e a Centro-Oeste (11,65), como demonstrado no Gráfico 17.5.

Gráfico 17.5. Taxa de mortalidade por IAM nas regiões



Além disso, temos que o total de óbitos hospitalares por IAM foi de 122.801, sendo que a região Sudeste teve a maior prevalência (49,48%), seguida pela Nordeste (21,08%) e pela Sul (18,73%) (Gráfico 17.6).

Gráfico 17.6. Óbitos hospitalares por IAM por região brasileira



Os óbitos foram, em maior parte, homens (55,78%), brancos (39,52%) e com 80 anos ou mais (21,93%).

Além disso, a mortalidade tem apresentado aumento crescente, sendo que o ano de 2009 registrou 8.889 ocorrências e o de 2019, 12.908.

Internações de Infarto Agudo do Miocárdio por região brasileira

Os dados desse estudo demonstraram que as regiões com maiores internações por IAM foram a sudeste, o sul e o nordeste, respectivamente. Esse dado é comprovado também em estudos da revista de enfermagem do Ceará, em que o maior percentual de internações por IAM se refere ao estado de São Paulo, representados por 33% de todas as internações brasileiras, incluindo nesse grupo pesquisas bibliográficas, estudos de coorte e estudos randomizados (COSTA *et al.*, 2018).

Outro estudo, publicado nos Arquivos Brasileiros de Cardiologia, compara as regiões demográficas em nível nacional e evidencia que a região Sudeste é a mais afetada, seguindo o perfil de idade média entre os hospitalizados de 63,1 anos, sendo 66,4% dos indivíduos do sexo masculino e 74,7% se consideravam brancos (NICOLAU *et al.*, 2018).

Em adição, uma avaliação realizada em hospital de referência cardiológica na região Sul do país mostra uma taxa de 20% de mortalidade intra-hospitalar em pacientes com IAM, o que está relacionado com a alta incidência de insuficiência cardíaca no estado (SILVA *et al.*, 2015).

Internações de Infarto Agudo do Miocárdio por sexo

Nota-se que as internações por IAM de 2009 a 2019 prevalecem na população masculina, sendo representado por 63,48%, assim como na maioria das bibliografias registradas. Conforme a Política Nacional de Atenção à Saúde do Homem, o homem apresenta dificuldade em reconhecer suas necessidades de saúde, na convicção de que não vai adoecer, resultando na vulnerabilidade da população masculina. Em estudo feito pela Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul, revelou-se que as mulheres têm um tempo de vida maior do que os homens e esse fato pode ser decorrente de diversos fatores comportamentais, mas também de uma maior atenção em relação à sua saúde e a uma maior procura aos serviços de saúde disponíveis (NASCIMENTO *et al.*, 2017).

Além disso, ultimamente, as políticas públicas de saúde têm atentado para o aumento do índice de morbimortalidade masculina e os mesmos demonstram a ocorrência de três mortes masculinas para uma feminina. Devido a essa situação catastrófica, a saúde do homem passou a ser enfoque e caracterizado como problema da saúde pública. Devido a esse problema, em 2008 foi implantada a Política Nacional de Assistência à Saúde do Homem (PNASH), que tem como objetivo inserir a população masculina nos programas de saúde, preocupando-se em buscar a promoção e prevenção de agravos à saúde do mesmo. O perfil dos homens que participam do programa são os com idade entre 25 a 59 anos, representando 41% dos indivíduos do sexo masculino – assim, ainda é possível fazer uma prevenção para evitar possíveis comorbidades e patologias (NASCIMENTO *et al.*, 2017).

Em um estudo feito no Hospital Pró-Cardíaco, em parceria com a Universidade Estadual do Rio de Janeiro, os pacientes internados por IAM eram também, na sua maioria, do sexo masculino, numa proporção de 2,6 homens para uma mulher. Além disso, um fator de risco importante foi a incidência de tabagismo, em que os homens apresentaram elevadas taxas (PIMENTA *et al.*, 2001).

Percebe-se que esse dado é explicado pela maior exposição aos fatores de risco pela população masculina, além de seu pior cuidado com a saúde – seja por questões culturais

relacionadas à construção da identidade masculina ou por menor procura por atendimento hospitalar. Tal realidade deve-se à exposição desigual aos fatores de risco nos dois sexos aos fatores de risco conhecidos para a referida doença. Ademais, pode relacionar-se ao fato das mulheres apresentarem mais cuidado com a saúde do que os homens, por questões socioculturais relacionadas à construção da masculinidade (MORAN *et al.*, 2014).

Internações de Infarto Agudo do Miocárdio por cor

Como já citado anteriormente, estudo publicado nos Arquivos Brasileiros de Cardiologia cita o perfil epidemiológico dos internados por Infarto Agudo do Miocárdio como um homem, branco e idoso (PIMENTA *et al.*, 2001). Em adição, um estudo clínico realizado no Instituto Cardiológico do Rio Grande do Sul, a fim de traçar a etiologia e as demais características de pacientes com diagnóstico de IAM, afirma que 80,6% dos internados se considera brancos (SCHMIDT *et* al., 2015).

Outro estudo, feito na cidade de João Pessoa, traz destaque para a raça branca, afirmando que 82,5% das internações analisadas foram de população branca (NETO *et al.*, 2019) O Hospital de Clínicas de Porto Alegre, em sua própria análise, fez a mesma afirmação, revelando que 90,4% dos internados eram brancos (MANFROI *et al.*, 2002).

Internações de Infarto Agudo do Miocárdio por idade

É evidente que a idade é um fator determinante para a incidência de IAM, visto que 80% dos casos de internação são de indivíduos com mais de 50 anos. O avanço da idade proporciona debilidade e maior predisposição à ocorrência de inúmeras doenças e disfunções orgânicas. Segundo uma análise do *European Heart Journal*, da análise de 12.460 casos analisados por IAM, em 752 casos, os pacientes tinham menos de 40 anos. Em 2.941, os pacientes tinham de 40 a 50 anos. Em 3.380, tinham 50 a 59 anos. E acima de 60 anos, tiveram 5.837 casos, demonstrando como o risco aumenta conforme a idade (ANAND *et al.*, 2008).

Estudos do Hospital dos Servidores do Estado do Rio de Janeiro demonstram que a média dos internados por IAM é de 60,2 anos (com desvio padrão de 2,4 anos) (ESTOSTEGUY *et al.*, 2003). A Associação Americana do Coração também afirma que a prevalência de falha cardíaca aumenta com a idade: a proporção de adultos com falha cardíaca é de 1,5/100 para homens entre 40 a 59 anos; 6,6/100 para homens entre 60 a 79 anos; e 10,6/100 para homens com mais de 80 anos (MOZAFFARIAN *et al.*, 2016).

Um dos motivos disso é que há um grande aumento dos casos de síndrome metabólica e de diabetes mellitus tipo 2 em pessoas mais velhas, e tal fator influencia no risco de IAM (FADINI *et al.*, 2010). Há também o aumento de casos de aterosclerose a partir de 65 anos: são formadas placas de gordura na camada intima arterial, aumentando permeabilidade do vaso à partículas de LDL e de colesterol total, aumentando drasticamente o risco de isquemia, de rompimento da placa e da formação de trombos (HEIDENREICH *et al.*, 2011). Os fatores de risco para aterosclerose são compatíveis com os do IAM (sedentarismo, obesidade, tabagismo, diabetes mellitus, dislipidemia).

Mortalidade por Infarto Agudo do Miocárdio por região

É possível observar que a região com maior mortalidade por IAM foi a Sudeste, seguida da Nordeste e do Sul. Em estudo da Universidade Federal de Pernambuco, notou-se a mesma análise, em que a região Sudeste liderou o estudo com o maior número de óbitos por IAM (47,9%), seguida pela Nordeste (20,2%) e Sul (14,8%). As regiões Norte e Centro-Oeste se aproximam com 8,0% e 9,1% respectivamente, embora apresente alternância entre os anos de 2010, 2014 e 2015. A mesma universidade também evidenciou que a mortalidade por IAM no sexo masculino na faixa etária de 50 a 59 anos foi de 53,5% na região Sudeste (MEDEIROS *et al.*, 2018).

Segundo o Ministério da Saúde, a região Sudeste tem maior coeficiente de mortalidade por doenças do aparelho circulatório (207 mortes/100 mil habitantes), haja vista que a média brasileira é de 169 mortes/100 mil habitantes. Diante deste fato, a genética e idade avançada são fatores de risco importantes, além dos hábitos relacionados ao estilo de vida que podem ser modificados (FERREIRA *et al.*, 2012).

Perfil da mortalidade por Infarto Agudo do Miocárdio

A partir dos resultados obtidos e das análises anteriores, nota-se que o perfil de mortalidade por IAM é um homem, branco e idoso. Como já citado anteriormente, estudos do Instituto cardiologia evidenciaram que, dos seus pacientes por IAM, 80,6% eram brancos; a média de idade era de 50,6 anos e 58,1% eram indivíduos do sexo masculino (SCHMIDT *et al.*, 2015). Ademais, uma pesquisa realizada em hospital cardiológico da Bahia caracterizou o perfil clínico da população estudada assim: 59,5% de indivíduos do sexo masculino, 64,3% se consideram brancos, e 50,8 anos foi a média de idade. O mesmo estudo demonstra a ocorrência de 3 mortes masculinas para 1 feminina (ROSA *et al.*, 2016).

Na Universidade Federal do Pernambuco, a análise dos dados permitiu observar que dos 21.938 óbitos ocorridos no período de 2008 a 2016 nas regiões do país houve predominância no sexo masculino com 13.587 mortes, representando 63,4% com 5.776 óbitos a mais do que entre as mulheres. Entre as faixas etárias avaliadas, a de maior número de óbitos foi de 50 a 59 anos (68,7%), seguida pela faixa etária de 40 a 49 (24,9%) e 30 a 39 com 6,2%. Fazendo um comparativo entre as regiões, a Sudeste foi a mais atingida com a mortalidade pelo IAM, mantendo prevalência em todas as faixas etárias e em ambos os sexos com 10.873 mortes, representando 50,8% em todo o período analisado (MEDEIROS *et al.*, 2018).

Em adição, artigo da revista Ciência & Saúde Coletiva analisou que a taxa de mortalidade média padronizada para o Brasil no sexo masculino (108,14 óbitos/100.000 homens) foi 1,75 vezes maior do que a do sexo feminino (61,49 óbitos/100.000 mulheres) pelo IAM e observaram-se as maiores taxas padronizadas no sexo masculino em todo o período analisado, realidade que também foi observada em todas as regiões geográficas do país (SANTOS *et al.*, 2018).

Aumento da Mortalidade por Infarto Agudo do Miocárdio

Por último, evidenciou-se que a mortalidade por IAM aumentou, no Brasil, desde 2009 até 2019. Estudos da Universidade Federal do Pernambuco sugerem progressivo aumento na mortalidade por IAM nas regiões brasileiras,

principalmente na faixa etária entre 50 e 59 anos (MEDEIROS *et al.*, 2018). Isso pode ser explicado pelo retardo na busca de tratamento ambulatorial assim como pela dificuldade no acesso de serviços especializados logo após as primeiras horas do início de sintomas indicativos de progressão da doença. Também pode ser explicado pela falta de orientação ou a ausência de atendimento eficaz nos níveis de atenção primária à saúde. Todavia, essas situações não são encontradas em todo o território brasileiro, tendo discrepâncias entre as regiões (SANTOS *et al.*, 2018). O aumento da mortalidade também pode estar associado com as mudanças no estilo de vida da população e com a carência da infraestrutura necessária para atender esses pacientes (PALANGINI *et al.*, 2020).

CONCLUSÃO

Ao analisarmos os dados obtidos por esse trabalho, torna-se evidente que o Brasil possui um perfil clássico tanto de internações quanto de mortalidade por Infarto Agudo do Miocárdio: um indivíduo do sexo masculino, que se declara branco, de idade elevada, provavelmente idoso, e possível residente da região Sudeste. Há diversos fatores que podem justificar esse perfil, entre eles o maior descuido dos homens quanto à saúde em relação às mulheres, a maior exposição aos fatores de risco e o aumento de riscos cardiovasculares ser proporcional ao envelhecimento. Além disso, a mortalidade por IAM aumentou ao longo dos anos, sendo um dado infeliz para a população brasileira. Por último, nota-se também que, os resultados obtidos foram compatíveis com diversas outras literaturas efetuadas no país.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANAND, S *et al.* Risk factors for myocardial infarction in women and men: insights from the INTERHEART study. Eur Heart J, v.7, p. 932-940, 2008.

ANDRADE, J. *et al.* Programa Nacional de qualificação de médicos na prevenção e atenção integral às doenças cardiovasculares. Arquivos Brasileiros de Cardiologia. 2013.

BAENA, CP. *et al.* Tendência de mortalidade por infarto agudo do miocárdio em Curitiba (PR) no período de 1998 a 2009. Arquivos Brasileiros de Cardiologia. 2012.

BARROS, Aluísio J. D. *et al*. Tabagismo no Brasil: desigualdades regionais e prevalência segundo características ocupacionais. Ciênc. saúde coletiva, Rio de Janeiro, v. 16, n. 9, p. 3707-3716, Sept. 2011.

COSTA, F. *et al.* Perfil demográfico de pacientes com infarto agudo do miocárdio no Brasil: revisão integrativa. SANARE, v.17 n.02, p.66-73, Jul./Dez. – 2018.

DOLL R, Peto R, Boreham J, *et al*. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. BMJ. 2004;328:15–19.

ENGSTROM, G *et al*. "Incidence of myocardial infarction in women. A cohort study of risk factors and modifiers of effect." Journal of epidemiology and Community health vol. 54,2 (2000): 104-7.

ESPINOSA, G. *et al.* Influência do exercício físico em Indicadores antropométricos de risco cardiovascular em idosas. Internacional Journal of Cardiovascular Sciences. 2017.

ESTOSTEGUY, C *et al.* Infarto Agudo do Miocárdio: Perfil Clínico-Epidemiológico e Fatores associados ao Óbito Hospitalar no Município do Rio de Janeiro. ArqBrasCardiol, volume 80 (nº 6), 593-9, 2003.

FADINI, G *et al.* At the crossroads of longevity and metabolism: the metabolic syndrome and lifes pandeterminant pathways. AgingCell. Epub, 10 nov 2010.

FERREIRA, A *et al.* Prevalência de mortalidade por doenças cardiovasculares em uma cidade do sul de Minas Gerais nos anos de 1999 a 2008. Rev ciênc saúde, v.2, p.57-66, 2012.

GARCIA, L. *et al.* Consumo abusivo de álcool no Brasil: resultados da Pesquisa Nacional de Saúde 2013. Epidemiol. Serv. Saúde, Brasília, v. 24, n. 2, p. 227-237, jun. 2015.

HEIDENREICH, P *et al*. Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States: a policy statement from the American Heart Association. Circulation. American Heart Association Advocacy Coordinatin Committe, 1 março de 2011.

HUGHENIN, F. Characterization of the variation of healthcare taking into account the costs of hospital admissions for acute myocardial infarction in Brazilian Unified Health System. Revista Brasileira de Epidemiologia. 2016.

KANNEL, W. B. *et al*. Systolic blood pressure, arterial rigidity and stroke. The Framingham Study. JAMA 245: 1225-1228, 1981.

LOGUE, Jennifer *et al*. "Obesity is associated with fatal coronary heart disease independently of traditional risk factors and deprivation." Heart (British Cardiac Society) vol. 97,7 (2011): 564-8.

LUNKES, L. *et al.* Fatores socioeconômicos relacionados às doenças cardiovasculares: uma revisão. Revista Brasileira de Geografia Médica e da Saúde. 2018.

MALTA, D *et al.* Prevalence of arterial hypertension according to diferente diagnostic criteria, National Health Survey. Pesquisa Nacional de Saúde. Revista brasileira de epidemiologia = Brazilian jornal of epidemiology, vol. 21 2018.

MANFROI, W *et al*. Infarto Agudo do Miocárdio. Primeira manifestação da Cardiopatia Isquêmica e Relação com Fatores de Risco. Arq. Bras. Cardiol, volume 78 (nº 4), 388-91, 2002.

MANSUR, A. P. *et al.* Epidemiologic transition in mortality rate from circulatóri diseases in Brazil. Arquivos Brasileiros de Cardiologia. 2009.

MEDEIROS, T. *et al.* Mortalidade por Infarto Agudo do Miocárdio. Revista de Enfermagem UFPE. 2018.

MILLER, M. "Dyslipidemia and cardiovascular risk: the importance of Early prevention." QJM : Monthly jornal of the Association of Physicians vol. 9, 2009.

MORAN, A *et al.* Temporal trends in ischemic heart disease mortality in 21 world regions, 1980 to 2010: the Global Burden of Disease 2010 study. Circulation, v.14, p.1483-1492, 2014.

MOSTOFSKY, E. *et al.* Alcohol and Immediate Risk of Cardiovascular Events: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis.Circulation vol. 10, p. 979-87, 2016.

MOZZAFARIAN, D *et al.* Heart disease and stroke statistics-2016 update: a report from the American Heart Association. Circulation, v.4, p38-360, 2016.

NASCIMENTO, E *et al*. Infarto agudo do miocárdio: levantamento de sua ocorrência em homens atendidos de 2008-2012 em um serviço de urgência e emergência de Passos (MG). *Ciência ET Praxis*, v. *6*, p.29–34, 2017.

NETO, F *et al.* Perfil dos pacientes atendidos por infarto agudo do miocárdio. RevSocBrasClin Med, v.16, n.4, 2018.

NICOLAU, J *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, 28 nov 2018.

PARISH S, Collins R, Peto R, *et al*. Cigarette smoking, taryields, and non-fatal myocardial infarction: 14,000 cases and 32,000 controls in the United Kingdom. The international studies of infarct survival (ISIS) collaborators. BMJ. 1995;311:471–77.

PEREIRA, N. *et al.* Análise da prevalência de infarto agudo do miocárdio em Montes Claros, MG. Revista Eletrônica Multidisciplinar. 2017.

PIEGAS, L. *et al*. Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre tratamento do infarto agudo do miocárdio com supradesnível do segmento ST. Arquivos Brasileiros de Cardiologia. 2017.

PIMENTA, L *et al*. É o Sexo Feminino um Preditor Independente de Mortalidade Hospitalar no Infarto Agudo do Miocárdio. Arq. Bras. Cardiol, volume 77 (nº 1), 37-43, 2001.

PORTO, C. C. Exame clínico Porto & Porto. 7a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan Ltda, 2013.

SANTOS, A. *et al.* Atuação da enfermagem ao paciente com infarto agudo do miocárdio (IAM). Revista Científica de Enfermagem. 2019.

SANTOS, J. *et al.* Mortalidade por Infarto Agudo do Miocárdio no Brasil e suas regiões geográficas: análise do efeito idade-período-coorte. Ciência & Saúde Coletiva. 2018.

SCHMIDT, M *et al*. Prevalência, etiologia e características dos pacientes com infarto agudo do miocárdio tipo 2. Rev. Bras, Cardiol Invasiva, v. 23, p. 119-123, 2015.

SILVA, P. *et al.* Avaliação do retardo pré-hospitalar no cuidado ao infarto agudo do miocárdio no Centro Oeste de Minas Gerais, Brasil. Rev Méd Minas Gerais 28 nov 2018.

VALENÇA, S. *et al.* Prevalência de dislipidemias e consumo alimentar: um estudo de base populacional. Cien Saude Colet [periódico na internet] (2020/Set). [Citado em 15/04/2021]. Está disponível em: http://www.cienciaesaudecoletiva.com.br/artigos/prevalencia-de-dislipidemias-e-consumo-alimentar-um-estudo-de-base-populacional/17781?id=17781.

ZHU, J. *et al.* The incidence of acute myocardial infarction in relation to overweight and obesity: a meta-analysis. Archives of medical Science, v.10, p.855-862, 2014.

CAPÍTULO 18

COVID-19 E ALTERAÇÕES CARDIOVASCULARES

Palavras-chave: Sistema Cardiovascular; SARS-CoV-2; Complicações Cardiovasculares

DARLAN ZAMBLANO MOUTINHO[1]
ERICK ROBERTO SILVÉRIO MARTINS[1]
GUSTAVO DE ALBUQUERQUE STANFORD[1]
KAWANNY KENNEDY DE ARRUDA BATISTA[1]
LÍVIA LEANDRO DE SOUZA PEREIRA[1]
MARIA EDUARDA OSÓRIO MARAFANTE[1]
MARIA EDUARDA TAVARES DE OLIVEIRA[1]
MILENA MARIA DA SILVA AGUIAR[1]
WESLLEY JONATHAN LOPES DA PENHA[1]
THAYANE REBECA ALVES DOS SANTOS[2]

1. Discente - Medicina da Faculdade Integrada Tiradentes.
2. Docente Titular - Medicina da Faculdade Integrada Tiradentes.

INTRODUÇÃO

A doença associada ao Coronavírus 2019 (COVID-19) emergiu da China, na cidade de Wuhan, e hoje, é vista como um problema de saúde a nível mundial, dado que está em expansão por vários países, caracterizando-se como uma pandemia viral segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) (FERRARI, 2020; LONG *et al.*, 2020; WU *et al.*, 2020). A COVID-19 é motivada pelo SARS-CoV-2 (Coronavírus 2), o qual pertence à família do SARS-CoV (Coronavírus) e MERS-CoV (Coronavírus do Oriente Médio), que causam a Síndrome Respiratória Aguda Grave e a Síndrome Respiratória do Oriente Médio, respectivamente. Este vírus possui uma alta infectividade, sendo assim, consegue ser transmitido rapidamente, mesmo durante a fase assintomática da doença, o que explica sua acelerada evolução no mundo (BANSAL, 2020; KOCHI *et al.*, 2020).

A COVID-19 compreende-se como uma infecção viral aguda a qual acomete o trato respiratório, sobretudo os pulmões, o que pode resultar em um quadro de síndrome da angústia respiratória aguda e/ou pneumonia grave, sendo estas as duas manifestações clínicas predominantes desta patologia. No entanto, há relatos também de manifestações extrapulmonares, principalmente complicações no sistema cardiovascular (CV), as quais estão presentes em um número significativo de pacientes. Estas complicações ocorrem, pois a infecção por SARS-CoV-2 está relacionada com diversos mediadores pró-inflamatórios, os quais podem atuar na fisiopatologia das complicações cardíacas e arrítmicas. Ademais, sabe-se que indivíduos com comorbidades cardiovasculares apresentam uma maior chance de adquirir a COVID-19, possuindo também um pior prognóstico, com sintomas mais graves e tendo uma maior probabilidade de desenvolver complicações, tais como choque séptico, acidose metabólica e síndrome da disfunção de múltiplos órgãos (BANSAL, 2020; KOCHI *et al.*, 2020; MARTINS *et al.* 2020).

Este artigo de revisão tem como objetivo apresentar um aspecto geral das complicações cardiovasculares causadas pelo SARS-Cov-2, bem como, demonstrar a relação entre as comorbidades CV e a COVID-19, uma vez que elas representam um fator de risco para essa patologia. Vale ressaltar que a compreensão desse assunto está limitada às informações sobre a COVID-19, as quais ainda são alvo de estudos e apresentam poucas evidências científicas.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa descritiva realizada no período de março a abril por meio de pesquisas nas bases de dados PubMed, SciELO, Biblioteca Virtual em Saúde, livros, Science Direct e *Google Scholar*. Foram utilizados os descritores: Sistema Cardiovascular; Coronavírus; COVID-19; Complicações Cardiovasculares. Desta busca foram encontrados 70 artigos que foram submetidos aos critérios de seleção. Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas português, inglês e espanhol; publicados no período de 2016 a 2021 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, artigos que não englobavam a proposta em questão e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção restaram 36 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados e discutidos de forma

descritiva com os seguintes subtópicos: epidemiologia, anatomia cardiovascular, fisiopatologia (consequências da COVID 19 no Sistema Cardiovascular), relação entre SARS-CoV-2 e ECA2, tempestade inflamatória e injúria cardíaca, hipoxemia e injúria cardíaca, a doença cardiovascular como grupo de risco para forma grave de COVID-19, manifestação clínica da COVID-19 no Sistema Cardiovascular, diagnóstico, tratamento e cuidados com os pacientes e por fluxograma de Avaliação Cardiológica em pacientes com COVID-19.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Epidemiologia

A pandemia motivada pela COVID-19 afeta a vida de milhares de pessoas no Brasil desde o início de 2020, alcançando cerca de 12.748.747 milhões de brasileiros. Isso se dá principalmente pelas características marcantes atribuídas ao SARS-CoV-2, uma vez que ele possui uma alta infectividade somada à aceleração frenética de propagação. Assim, essas junções de características são passíveis de propiciar o aumento exponencial elevado do número de indivíduos infectados em curtos espaços de tempo (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021).

Posto isto, observa-se que atualmente há aproximadamente 1.244.660 milhões de casos no país em acompanhamento, resultando em uma sobrecarga do sistema de saúde. Nesse prisma, a baixa adesão às medidas preventivas e alta circulação de cidadãos, motivam o surgimento de novas variantes preocupantes capazes de aumentar entre 40% e 70% o nível de transmissão do vírus (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021). Por conseguinte, até o presente momento, o Brasil alastra-se no pódio dos países com os maiores números de casos confirmados e de mortes em decorrência dessa infecção (REGIS *et al*., 2020).

Outro ponto a ser abordado, é o fato de outras comorbidades influenciarem na gravidade da infecção, sobretudo patologias cardiovasculares (CV). Esta afirmação, pode ser comprovada posto que 10% dos casos são suscetíveis a desenvolver miocardite, sendo mais de 20% destes categorizados como pacientes graves. Além disso, estudos promovidos na China, evidenciaram que a hipertensão é considerada a comorbidade mais prevalente entre aproximadamente 46 mil pacientes infectados com o SARS-CoV-2. Ainda de acordo com análises epidemiológicas realizadas no território chinês, também foi observado que as doenças cardiovasculares estão presentes na maioria dos pacientes evoluídos a óbito em decorrência da COVID-19. Dessa forma, pode-se associar a possível estrutura da relação entre esta infecção e as alterações cardiovasculares, com sua predominância em indivíduos de idade avançada, com altas taxas de ECA2, predispostos às doenças cardiovasculares e imunocomprometidos (ASKIN *et al*., 2020).

Anatomia Cardiovascular

O coração atua de modo semelhante a uma bomba, que, ao contrair, impulsiona o sangue para as artérias as quais distribuem o fluido por toda a rede de vasos. Neste fluxo, de acordo com o distanciamento do coração e com o aumento das ramificações, os vasos ficam com menor diâmetro, até que chegam aos leitos capilares. A bomba cardíaca é dividida em quatro câmaras as quais possuem atividades síncronas atuando no ciclo cardíaco, dois átrios e dois ventrículos, separados por septos, sendo estes um septo interatrial, dois septos

atrioventriculares e um septo interventricular (MOORE, 2019; TORTORA, 2016).

Todos os quatro compartimentos são constituídos de endocárdio (endotélio e tecido conjuntivo subendotelial), miocárdio (músculo cardíaco) e epicárdio (lâmina visceral do pericárdio seroso). O pericárdio é uma membrana fibrosserosa que protege o coração, permitindo sua movimentação/expansão dentro da normalidade e diminuindo o atrito. Este revestimento é dividido em pericárdio fibroso (inelástico) e pericárdio seroso (composto pela lâmina parietal, cavidade pericárdica e lâmina visceral). Na cavidade pericárdica há líquido pericárdico secretado pelas células regionais (JUNQUEIRA & CARNEIRO, 2018).

A localização do coração está intimamente ligada ao mediastino, compartimento da cavidade torácica, delimitado pela abertura superior do tórax superiormente, pelo diafragma inferiormente, pelo esterno e cartilagens costais anteriormente, pelo corpo das vértebras torácicas posteriormente e, por fim, pelos pulmões lateralmente. Mais especificamente, o coração é localizado no mediastino inferior em sua porção média, com ⅔ de sua massa à esquerda da linha mediana. O ápice equivale a parte do ventrículo esquerdo, à base, e ao início dos grandes vasos (TORTORA, 2016).

O conhecimento da localização do coração na prática clínica se deve ao conhecimento dos pontos de ausculta. São 5 pontos os mais utilizados na semiologia: o foco aórtico localizado no segundo espaço intercostal direito, o foco pulmonar no segundo espaço intercostal esquerdo, o foco aórtico acessório no terceiro espaço intercostal esquerdo, o foco tricúspide na base do processo xifoide, ligeiramente à esquerda, no quinto espaço intercostal, sendo todos esses anteriores junto ao esterno, e o foco mitral no quinto espaço intercostal na linha hemiclavicular (PORTO, 2017).

O ciclo cardíaco é definido pelo período entre o início de um batimento cardíaco até o início do próximo batimento, assim sendo, é iniciado pelo impulso elétrico, e é continuado por sua propagação pelas fibras de condução e pelas células do músculo estriado cardíaco que, por possuírem junções GAP, permitem a passagem do potencial de ação mais rapidamente. Na regulação normal do sistema de condução cardíaco, o estímulo tem início no nó sinusal ou sinoatrial, conhecido como marcapasso cardíaco, localizado no átrio direito, passando pelas vias internodais para o nó atrioventricular (AV) e segue em direção aos ventrículos pelo feixe de His e fibras de Purkinje (TORTORA, 2016).

O sangue venoso chega ao coração pelas veias cavas superior e inferior, desembocando no átrio direito, que está em diástole. Ao realizar a sístole, o sangue irá passar pela valva atrioventricular direita, também chamada de tricúspide, chegando no ventrículo direito que estará em diástole. O ventrículo direito, ao contrair, direciona o sangue pela valva semilunar pulmonar para a artéria pulmonar e, por fim, para os pulmões. O sangue oxigenado vindo pelas veias pulmonares esquerdas e direitas, entra no coração pelo átrio esquerdo, passando pela valva atrioventricular esquerda, bicúspide ou também chamada de mitral, entrando no ventrículo esquerdo. O ventrículo esquerdo possui paredes musculares de 2 a 3 vezes mais espessa comparada a parede do ventrículo direito, pois o sangue precisa ser ejetado com maior pressão, uma vez que após passar pela valva semilunar aórtica, vai pela artéria aorta e seus ramos para todo o corpo. De acordo com esta dinâmica, há 2 sons fisiologicamente auscultados, provenientes do fechamento das valvas. O primeiro som é maior

e mais grave, definido por "TUM", consequência do fechamento das valvas mitral e tricúspide, sendo esta a primeira bulha cardíaca (B1). O segundo som é mais agudo e curto, definido por "TÁ", consequência do fechamento das valvas pulmonar e aórtica, sendo este a segunda bulha cardíaca (B2) (MOORE, 2019).

Fisiopatologia (consequências da COVID-19 no Sistema Cardiovascular)

As alterações fisiopatológicas observadas no sistema cardiovascular dos pacientes acometidos pela COVID-19 ocorrem por múltiplas causas, as quais envolvem eventos consequentes da ação direta do vírus ao coração, bem como alterações sistêmicas que são desencadeadas pela infecção (COSTA *et al.*, 2020). O SARS-CoV-2 é um vírus que possui uma alta infectividade, e o seu principal mecanismo de invasão se dá por meio da ligação entre a sua proteína SPIKE (ou proteína S) com as proteínas transmembrânicas presentes nas células de grande parte dos tecidos, a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) e a serina protease transmembrana-2 (TMPRSS2) (NISHIGA *et al.*, 2020). Assim como nos pulmões, essas proteínas são encontradas em altas quantidades nas células miocárdicas, e, portanto, possibilita a infecção do SARS-CoV-2 ao coração causando um quadro de edema, degeneração e necrose celular.

Devido à infecção pulmonar, o vírus desencadeia alterações sistêmicas que vão causar ainda mais danos ao coração, as quais envolvem uma grande resposta inflamatória, que é ocasionada pela liberação de citocinas pró-inflamatórias na circulação. Ademais, a infecção pulmonar também resulta em uma situação de hipóxia, que leva ao coração já debilitado a um maior trabalho, em uma tentativa de recuperar a homeostase circulatória (IWASAKI *et al.*, 2020). Por sua vez, todas essas alterações em conjunto levam a uma injúria cardíaca, à qual será responsável pelo desenvolvimento de doenças como miocardite, insuficiência cardíaca, arritmia maligna e doenças trombóticas, levando a um quadro clínico de maior gravidade, o que resulta em um aumento significativo na morbimortalidade dos pacientes acometidos.

Relação entre SARS-CoV-2 e ECA2

Alguns estudos convergem na hipótese da relação nociva ao sistema cardiovascular entre a infecção pelo vírus SARS-CoV-2 com a enzima de conversão da angiotensina 2 (ECA2). Enzima encontrada em abundância no pulmão e coração, presente no sistema renina-angiotensina que objetiva o controle da dinâmica fisiológica corporal. A ECA2 é capaz de converter a angiotensina 2, um peptídeo que atua na regulação da pressão sanguínea e na homeostase dos fluidos corporais, por angiotensina 1-7. Esta, por sua vez, proporciona efeitos contrários à proliferação, fibrose e apoptose. Além disso, possui reação que favorece a vasodilatação na presença de efeitos utilizados pelo sistema cardiovascular como uma forma de proteção, sendo eles: antitrombose, anti-insuficiência cardíaca, antiarrítmica, anti-hipertrófica miocárdica, antiaterogênico, antifibrose e, por fim, diminuição do mau funcionamento vascular interligado a síndrome metabólica (NEPOMUCENO *et al.*, 2020).

O contato com o vírus SARS-CoV-2 acontece pela ligação da proteína SPIKE presente acoplada na estrutura viral, ativada pela TMPRSS2, ao receptor da ECA2, com posterior ingressão na célula do hospedeiro,

local favorável para replicação do vírus e desregulação da ECA2. Esta, participa do sistema renina-angiotensina e, quando há sua diminuição, tem-se como resultado danos ao miocárdio. Dessa forma, com a infecção há uma redução considerável de conversão da angiotensina 2, resultando em um acúmulo desta, o que induz vasoconstrição, efeitos pró-inflamatórios e pró-fibróticos. O acúmulo de angiotensina 2 reflete em quadros de hipertrofia dos cardiomiócitos e aumento da pressão arterial. Posto isto, é importante ressaltar que pacientes com doenças cardiovasculares (CV) pré-existentes possuem uma maior quantidade da ECA2, fato que contribui para o desenvolvimento da patologia por obter maiores condições de infecção pelo receptor da enzima, podendo chegar em estágios mais graves (BEVACQUA & PERRONE, 2020). Ademais, o uso medicamentoso de inibidores do ECA (IECA) e bloqueadores de receptores de angiotensina (BRA) aumentam o potencial de contágio, sendo sinal de alerta para pacientes com hipertensão arterial sistêmica (SALVADORI *et al*., 2020).

Tempestade inflamatória e injuria cardíaca

A infecção direta pelo SARS-CoV-2 às células miocárdicas é uma hipótese que por si só não parece ser suficiente para justificar as alterações fisiopatológicas no sistema cardiovascular dos pacientes acometidas pela COVID-19. Uma vez que, algumas complicações cardíacas presenciadas nos pacientes, como a miocardite, arritmia maligna e trombose nem sempre indicam que as injúrias cardíacas as quais a originaram possui origem decorrente da lesão direta no coração pela infecção viral, mas também por uma resposta inflamatória sistêmica (NISHIGA *et al*., 2020). Tal hipótese pode ainda ser observada devido ao aumento de mediadores inflamatórios relacionados à lesão cardíaca e citocinas pró-inflamatória no sangue (MARTINS *et al*., 2020). Com base nesses achados, acredita-se que esse cenário de inflamação sistêmica leva a injúria cardíaca por uma resposta imune exacerbada denominada de "tempestade inflamatória".

Essa resposta imune tem início no local de invasão viral e, em seguida, espalha-se de maneira sistêmica devido a uma elevada produção de citocinas inflamatórias que se espalham do local inicial de inflamação para a corrente sanguínea, afetando outros órgãos (IWASAK *et al*., 2020). Na COVID 19, devido a uma alta expressão dos receptores ECA2 tanto no coração quanto no pulmão, acredita-se que a alta produção de citocinas inflamatórias é derivada da lise das células cardíacas e pulmonares. Tal situação leva a uma alta taxa produção de citocinas pró-inflamatórias como as interleucinas 1 e 6, fator de necrose tumoral, dentre outras (COSTA *et al*., 2020). Por sua vez, o acúmulo dessas citocinas junto com a infiltração de células inflamatórias leva a uma hiperativação do sistema imune do corpo, a qual aumentará o dano e a apoptose das células do miocárdio, o que leva a uma situação de maior injúria cardíaca.

Hipoxemia e injúria cardíaca

As lesões causadas no pulmão refletem em problemas encontrados no sistema cardiovascular. A ação do vírus SARS-CoV-2 é capaz de causar diminuição do nível de saturação e baixa pressão de oxigênio circulante, indicando um quadro de hipoxemia nos pulmões. Dessa forma, encontra-se a liberação de moléculas instáveis e reativas para circulação sistêmica, e outros metabólitos que

têm potencial de danificar células da musculatura cardíaca (miocárdio) (MAMADE *et al*., 2020).

Com a infecção pulmonar, é necessário um mecanismo compensatório o qual é realizado pelo coração através do bombeamento cardíaco, para assim recuperar a normalidade em todos os sistemas em relação ao nível pressórico de oxigenação e outros nutrientes que, através do bombeamento sanguíneo, torna possível a estabilização. Com o vírus da COVID-19, a necessidade sistêmica aumenta, pois é encontrado um déficit na nutrição e na oxigenação dos sistemas, o que resulta na intensificação do trabalho realizado pelo coração para suprir a necessidade de todo o corpo humano com a circulação sanguínea nutrida e oxigenada. Esse trabalho exagerado pode acarretar insuficiência e/ou disfunção cardíaca, podendo evoluir para um quadro de infarto do miocárdio do tipo II (NEPOMUCENO *et al*., 2020).

Essas alterações são consideradas atualmente com alterações funcionais a curto prazo. O SARS-CoV-2 foi identificado recentemente e por esse motivo não existem estudos e casos que apresentem alguma alteração do sistema cardiovascular a longo prazo.

A Doença Cardiovascular como Fator de Risco para Forma Grave de COVID-19

Sabe-se que os pacientes considerados como grupos de risco, quando relacionado às doenças cardiovasculares, serão aqueles acometidos por Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), Doença Arterial Coronária, Cardiomiopatias, Hipercoagulabilidade, Coagulação Pulmonar Intravascular, Insuficiência Cardíaca, Microangiopatia e Tromboembolismo Venoso (TEV) ou Trombose Arterial. Mas, é importante destacar que as pessoas com fatores de risco para doenças cardiovasculares, como as que são acometidas pela *Diabetes Mellitus*, que tem idade avançada, por exemplo, os idosos, também são incluídos como grupo de risco (GEROTZIAFAS *et al*., 2020; COSTA *et al*., 2020).

Segundo estudos sobre a sobrevivência em indivíduos com COVID-19, na região Nordeste (NE), mais especificamente no estado do Rio Grande do Norte (RN), foram observados 52.607 casos e 1.842 óbitos por COVID-19 no estado, em que aproximadamente com comorbidades obtiveram uma taxa de sobrevivência de 86,4%, enquanto indivíduos sem comorbidades obtiveram a taxa de 99,4%, observando também que a presença destas aumenta o risco de óbito em 10,44 vezes quando comparado aos indivíduos sem elas. Sendo fundamental destacar as doenças crônicas mais comuns que são: a Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) e a *Diabetes Mellitus* (DM), as quais são fatores de risco cardiovasculares (GALVÃO & RONCALLI, 2020).

Além disso, estudos em Wuhan, na China, tiveram como foco em analisar pacientes em estado de internamento, e verificaram uma hegemonia de HAS com 31,2% dos casos, seguidos por Doenças Cardiovasculares em 19,6% e DM com 10,1%, provando que as enfermidades Cardiovasculares e seus fatores de risco são importantes elementos em relação à influência, quando se trata de taxa de acometimento de uma forma mais severa da COVID-19 e, consequentemente, internamentos (WANG *et al*., 2020).

Outrossim, em uma pesquisa, realizada por Zhou *et al.* (2020), com o foco nos elementos concomitantes entre os pacientes que

sucederam em morte e, foi visto que novamente a hegemonia foi da Hipertensão Arterial Sistêmica (fator de risco para doença cardiovasculares) com 48%, seguido da *Diabetes Mellitus* (fator de risco para doença cardiovasculares) com 31% e, em terceiro lugar as doenças cardiovasculares com 24%. E outra pesquisa, mostrou que o índice de letalidade é de 10,4% para pessoas com Doenças Cardiovasculares, provando que elas são um fator de risco importante para a forma grave de COVID-19.

Manifestações Clínicas da COVID-19 no Sistema Cardiovascular

As manifestações clínicas provocadas pela infecção por intermédio do SARS-CoV-2 inclui, sobretudo, a pneumonia viral. Entretanto, sabe-se que a COVID-19 também é causadora de Distúrbios Cardiovasculares, a exemplo disso têm-se: Lesão do miocárdio, Síndrome Coronariana Aguda (SCA), arritmias e Tromboembolismo Venoso. Tais comorbidades implícitas nos indivíduos acometidos pelo vírus estão associadas à alta mortalidade. No que se refere ao mecanismo envolvido para justificativa das manifestações cardiovasculares do SARS-CoV-2, tem-se o desencadeamento da entrada do vírus na célula hospedeira devido à interação entre a proteína Spike viral e a enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) como justificativa principal (NISHIGA *et al.*, 2020).

Miocardite e Arritmia Cardíaca

A miocardite consiste em uma patologia inflamatória que acomete o coração, possuindo como característica lesão miocárdica sem etiologia isquêmica e impregnados inflamatórios (SIRIPANTHONG *et al.*, 2020). As infecções causadas por vírus culminam na miocardite aguda, porém não existem comprovações suficientes que explanem a interligação entre o vírus e a sua atuação no envolvimento miocárdico (MAMADE *et al.*, 2020). A apresentação clínica da afecção varia em alguns pacientes, sintomas leves como dispneia e fadiga são relatados, mas também há outros sinais evidenciados, como angina ao esforço e a dor. Nos casos graves, são identificados taquicardia e insuficiência cardíaca direita, o que envolve a elevação da pressão venosa jugular, dor no quadrante superior direito e edema periférico. A manifestação mais procedente é a miocardite fulminante, ou seja, é a disfunção ventricular e insuficiência cardíaca (IC) que surge cerca de 15 a 21 dias após o período de contração do vírus. Os pacientes, nessas situações, irão apresentar-se febril, com extremidades frias, taquicardia sinusal e com a pressão de pulso baixa (SIRIPANTHONG *et al.*, 2020).

No contexto atual, a prevalência exata de arritmias nos pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 ainda não foi evidenciada, mas sabe-se que ela pode ocorrer no cenário de miocardite, visto que os estudos recentes relataram que quase 80% dos pacientes com miocardite manifestaram arritmia ventricular (SIRIPANTHONG *et al.*, 2020). Sabe-se, ainda, que as palpitações cardíacas são a principal manifestação do SARS-CoV-2 nos indivíduos sem febre ou tosse (NISHIGA *et al.*, 2020). A fisiopatologia vai variar com o estágio da lesão miocárdica, pois o aspecto dessas arritmias varia entre a miocardite ativa e curada (SIRIPANTHONG *et al.*, 2020).

Síndrome Coronariana Aguda (SCA) e Insuficiência Cardíaca (IC)

Os pacientes infectados pelo SARS-CoV 2 podem exibir sintomas que são característicos e

clássicos da SCA, pois a ruptura de placas do coração pode ocorrer devido a tempestade inflamatória eclodida pelo vírus (MAMADE *et al.*, 2020). A manifestação clínica engloba alterações no eletrocardiograma que sugerem isquemia miocárdica, infarto agudo do miocárdio e dor torácica. Existem estudos que associam a SCA como causa da lesão cardíaca aguda (FIGUEIREDO *et al.*, 2020).

A IC consiste em um agravamento da COVID-19, bem como um fator de risco para a apuração de quadros infecciosos graves. A etiologia de tal complicação ainda é desconhecida, mas sabe-se que pacientes acometidos pelo SARS-CoV-2 possuem idade mais avançada atrelada a comorbidades pré-existentes, podendo ser a IC resultado da piora dessas afecções simultâneas. Urge atenção especial com os pacientes que possuem IC preexistente, pois eles sofrem diminuição das reservas fisiológicas e circulatórias, culminando, então, em um curso mais grave da doença (NISHIGA *et al.*, 2020).

Anormalidades de coagulação e Trombose

As anormalidades de coagulação podem culminar em eventos tromboembólicos, a exemplo disso, a trombo inflamação, que é a ativação coordenada de respostas inflamatórias e trombóticas, sendo uma das etiologias principais de mortalidade e morbidade nos pacientes com SARS-CoV-2. A infecção causada pelo vírus em questão pode aumentar a formação de trombos, êmbolos e hemorragia por ação direta nas plaquetas e no endotélio, bem como inflamação e coagulopatia (GU *et al.*, 2020).

Síndrome Inflamatória Multiorgânica Incomum semelhante à Doença de Kawasaki

As crianças, em relação a COVID-19, são identificadas como menos suscetíveis ao vírus em comparação aos adultos. Geralmente, a criança exibe sintomas leves ou nenhum sintoma, sendo a taxa de hospitalização extremamente baixa. Porém, com o avançar da pandemia, foram relatadas situações de crianças em hospitais com uma espécie de síndrome inflamatória multiorgânica incomum semelhante à Doença de Kawasaki (GU *et al.*, 2020). A manifestação clínica do quadro relatado envolve febre, conjuntivite, edema periférico, erupção cutânea variável, dor nas extremidades e sintomatologia gastrointestinal grave. Além disso, também ocorreu um achado anormal na ecocardiografia, sendo visualizados vasos coronários com eco brilho, que evoluíram em um paciente para um aneurisma coronário com elevadas proporções (NISHIGA *et al.*, 2020).

Diagnóstico

Diagnóstico do SARS-CoV-2

Para confirmar o diagnóstico do novo Coronavírus é realizado o recolhimento de materiais respiratórios, exemplos: secreção respiratória, aspirado de nasofaringe, swabs associados de forma nasal e oral ou secreção respiratória inferior. Dessa forma, leva-se ao laboratório para a detecção do RNA viral através de biologia molecular (LIMA, 2020).

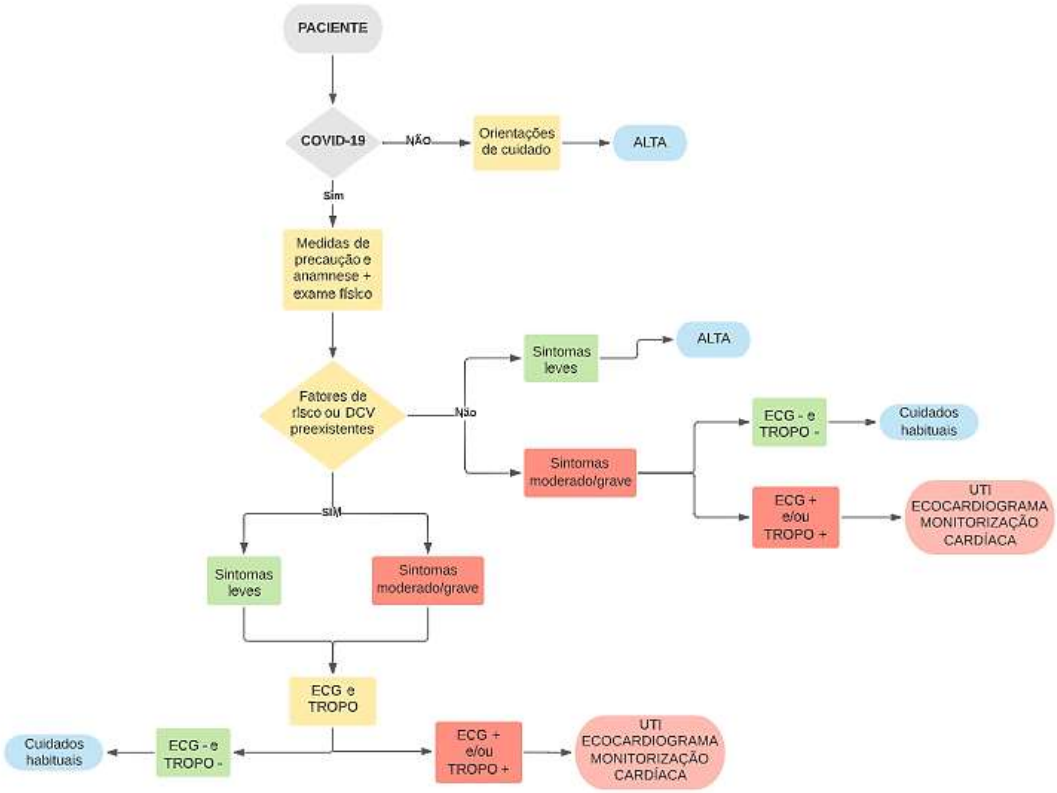
Avaliação do Sistema Cardiovascular para o diagnóstico das patologias

Ao diagnosticar a COVID-19 é de extrema relevância detectar alterações cardiovasculares

que possam acometer os indivíduos infectados, sendo assim é realizado uma avaliação do Sistema Cardiovascular em pacientes que possuam características como: uma Doença Cardiovascular (DCV) preexistente ou fatores de riscos cardiovasculares, se o enfermo apresenta dispneia, dor precordial, alterações no eletrocardiograma (ECG) ou expansão da área cardíaca (sinais e sintomas), mudanças nos biomarcadores ou pacientes necessitados de internação (COSTA *et al*, 2020).

A partir dessas características, deve-se ser analisado a história clínica, exame físico, dosagem de troponina e ECG do paciente de modo que a elevada presença de níveis de troponina e/ou modificações agudas no eletrocardiograma indicam os pacientes que possuem mais alto risco de acometimento cardiovascular e há um fluxograma (Figura 18.1) para que ocorra essa avaliação cardíaca em pacientes do novo Coronavírus (COSTA *et al*, 2020).

Figura 18.1. Fluxograma de Avaliação Cardiológica em pacientes com COVID-19



Fonte: Adaptado de COSTA *et al.*, 2020.

Tratamento

O tratamento para as infecções geradas pela SARS-CoV-2 deve se dar de acordo com cada alteração apresentada levando em conta a gravidade e as particularidades de cada patologia. As patologias relatadas foram: Miocardite e arritmias; Síndrome Coronariana Aguda e Insuficiência Cardíaca; Anormalidades de coagulação e Tromboses; Síndrome inflamatória multiorgânica incomum semelhante à Doença de Kawasaki (SIRIPANTHONG *et al.*, 2020).

Para a miocardite, o tratamento se dá por cuidados de suporte, direcionado para as diretrizes de Insuficiência Cardíaca e arritmias (SIRIPANTHONG *et al*., 2020). Nos casos mais graves em que a miocardite evolui para a miocardite fulminante, o controle deve ser feito com a implementação do protocolo de manejo inicial para choque cardiogênico (KOCIOL *et al*., 2020) que, de acordo com "*Contemporary treatment of cardiogenic shock: a scientific statement from the American Heart Association*", seria o uso de drogas vasoativas e suporte mecânico (VAN DIEPEN *et al.*, 2020).

Ao serem relatados os sintomas da Síndrome Coronária Aguda (SCA), inicialmente, deve-se receitar aspirina por via oral (162 a 325 mg) (SWITAJ *et al.*, 2017). Obtendo um diagnóstico definitivo para SCA, deve-se proceder com uma intervenção coronária percutânea (ICP) se possível, caso não haja a possibilidade em um período de 90 minutos, é necessária ser feita uma fibrinólise e encaminhar para um laboratório de cateterismo. Durante todo o processo é preciso seguir rigorosamente os protocolos adequados de proteção individual para diminuir o risco de contágio e propagação do vírus SARS-Cov-2 (AZEVEDO *et al*., 2020).

Sendo detectado anormalidades na coagulação ou a formação de trombo, as intervenções devem ser feitas por meio de fármacos anticoagulantes como a heparina não fracionada por via intravenosa, ou heparina de baixo peso molecular (HBPM) e fondaparinux por via subcutânea (CRUZ, 2018). Existem também fármacos de via oral que podem ser prescritos, esses são inibidores diretos da trombina, um exemplo seria a rivaroxabana administrada em dose fixa diária, sem necessidade de monitorização laboratorial (GALEGO *et al.*, 2017).

A Síndrome Inflamatória Multiorgânica Incomum (MIS-C) tem uma indicação de tratamento igual a doença de Kawasaki devido à semelhança de causas e sintomas (GU *et al*., 2020). A terapia da fase aguda tem o objetivo de reduzir a inflamação e os danos nas artérias e ainda prevenir tromboses em pacientes que têm alterações nas artérias coronárias. O tratamento da MIS-C deve ser feito nos primeiros 10 dias da apresentação dos sintomas, daí a importância de um diagnóstico rápido, através do uso de com imunoglobulina intravenosa (IVIG) associado a aspirina por via oral (162 a 325 mg) (MCCRINDLE *et al.*, 2017).

CONCLUSÃO

O SARS-CoV-2 pertence a uma família de vírus muito comuns como etiologias para infecções respiratórias. Esta nova variante causou impactos pandêmicos, sem restrição de idade, sexo ou etnia, e acometendo não somente o sistema respiratório, mas com diversas complicações das quais abordamos as cardiovasculares. Dos pacientes acometidos pela COVID-19 que sofreram manifestações no sistema cardiovascular, a maioria deles evoluiu para óbito. Sua fisiopatologia é relacionada com a ligação da proteína SPIKE com algumas proteínas, em especial a ECA2 e a TMPRSS2. A resposta inflamatória com o aumento das citocinas pró-inflamatórias circulantes no sangue é um fator associado com lesões por resposta imune exacerbada. Lesões pulmonares, por diminuírem o nível de saturação e da pressão de oxigênio, também contribuem para o acometimento cardíaco.

Pacientes com a COVID-19 que possuem fatores de risco relacionados a doenças cardiovasculares, idosos e acometidos pela diabetes mellitus precisam de cuidado

redobrado, uma vez que há um maior risco do desenvolvimento da forma grave da doença. As principais alterações cardiovasculares identificadas foram Miocardite, Arritmia Cardíaca, Síndrome Coronariana Aguda (SCA), Insuficiência Cardíaca (IC), anormalidades de coagulação, trombose e Síndrome Inflamatória Multiorgânica Incomum semelhante a doença de Kawasaki. Seus diagnósticos são realizados inicialmente por uma triagem de doenças cardiovasculares ou fatores de risco preexistentes, dando sequência na avaliação de sinais e sintomas como dispneia e dor precordial e finalizados com exames complementares (ECG, biomarcadores). Já o tratamento é feito de acordo com a alteração apresentada, levando sempre em conta as particularidades do paciente e gravidade dos quadros.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ASKIN, Lutfu *et al*. O Efeito da Doença de Coronavírus 2019 nas Doenças Cardiovasculares. São Paulo, ano 2020, v. 114, n. 5, p. 817-822, 2020.

AZEVEDO, Rafael Bellotti; BOTELHO, Bruna Gopp; HOLLANDA, João Victor Gonçalves de; FERREIRA, Leonardo Villa Leão; ANDRADE, Letícia Zarur Junqueira de; OEI, Stephanie Si Min Lilienwald; MELLO, Tomás de Souza; MUXFELDT, Elizabeth Silaid. Practical Approach to Acute Coronary Syndrome in Patients with COVID-19. International Journal of Cardiovascular Sciences, [S.L.], p. 89-98, 17 dez. 2020.

BANSAL, Manish. Cardiovascular disease and COVID-19. Diabetes &Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews, [S.L.], v. 14, n. 3, p. 247-250, maio 2020. Elsevier BV.

BEVACQUA, Raúl J.; PERRONE, Sergio V. COVID-19:relación entre enzima convertidora de angiotensina 2, sistema cardiovascular y respuesta in imune del luésped. Insuficiencia Cardíaca, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, v. 15, n. 2, p. 34-51, jun. 2020.

BRASIL. Secretarias Estaduais da Saúde. Coronavírus - Brasil. 2021. Disponível em: https://covid.saude.gov.br/. Acesso em: 6 abr. 2021.

COSTA, Isabela Bispo Santos da Silva *et al*. O Coração e a COVID-19: o que o cardiologista precisa saber. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, [S.L.], v. 114, n. 5, p. 805-816, maio de 2020..

CRUZ, Tamara Coelho. COMPARAÇÃO DOS DIFERENTES MEDICAMENTOS EMPREGADOS NO TRATAMENTO DA TROMBOSE VENOSA PROFUNDA, UMA REVISÃO SISTEMÁTICA. 2018. 56 f. Tese (Doutorado) - Curso de Farmácia, Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto, 2018.

FERRARI, Filipe. COVID-19: dados atualizados e sua relação com o sistema cardiovascular. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, [S.L. 823-826, 8 maio 2020.

FIGUEIREDO, José Albuquerque de; MARCONDES-BRAGA, Fabiana G.; MOURA, Lídia Zytinski; FIGUEIREDO, André Melo e Silva de; FIGUEIREDO, Viviane Melo e Silva de; MOURILHE-ROCHA, Ricardo; MESQUITA, Evandro Tinoco. Doença de Coronavírus-19 e o Miocárdio. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, [S.L.], v. 114, n. 6, p. 1051-1057, jun. 2020.

FU, Leiwen*et al*. Clinical characteristics of coronavírus disease 2019 (COVID-19) in China: a systematic review and meta-analysis. Journal Of Infection, [S.L.], v. 80, n. 6, p. 656-665, jun. 2020. Elsevier BV.

GALEGO, Gilberto do Nascimento; SILVEIRA, Pierre Galvagni; FRANKLIN, Rafael Narciso; BORTOLUZZI, Cristiano Torres; ELI, Eduardo da Silva; BROERING, Júlia Jochen. TRATAMENTO DA TROMBOSE VENOSA PROFUNDA AGUDA COM RIVAROXABANA. Arquivos Catarinenses de Medicina, Santa Catarina, v. 46, n. 1, p. 68-79, 1 jan. 2017.

GALVÃO, Maria Helena; RONCALLI, Angelo Giuseppe. FATORES ASSOCIADOS A MAIOR RISCO DE OCORRÊNCIA DE ÓBITO POR COVID-19: análise de sobrevivência a partir de casos confirmados. Scielo Preprints, [S.L.], v. 0, n. 0, p. 0-0, 3 set. 2020.

GEROTZIAFAS, Grigoris T. *et al*. Guidance for the Management of Patients with Vascular Diseaseor Cardiovascular Risk Factors and COVID-19: position paper from vas-european independente foundation in angiology/vascular medicine. Thrombosis And Haemostasis, [S.L.], v. 120, n. 12, p. 1597-1628, 13 set. 2020.

GU, Sean X.; TYAGI, Tarun; JAIN, Kanika; GU, Vivian W.; LEE, SeungHee; HWA, Jonathan M.; KWAN, Jennifer M.; KRAUSE, Diane S.; LEE, Alfred I.; HALENE, Stephanie. Thrombocyto pathy and endothelio pathy: crucial contributors to covid-19 thrombo inflammation. Nature Reviews Cardiology, [S.L.], v. 18, n. 3, p. 194-209, 19 nov. 2020.

IWASAKI, Masae; SAITO, Junichi; ZHAO, Hailin; SAKAMOTO, Atsuhiro; HIROTA, Kazuyoshi; MA, Daqing. Inflammation Triggeredby SARS-CoV-2 and ACE2 Augment Drives Multiple Organ Failure of Severe COVID-19: molecular mechanisms and implications. Inflammation, [S.L.], v. 44, n. 1, p. 13-34, 8 out. 2020.

JUNQUEIRA, Luiz Carlos Uchoa; CARNEIRO, José. Histologia Básica. 13ª edição. Editora Guanabara Koogan LTDA. Pág. 222-224. Rio de Janeiro, 2018.

KOCHI, Adriano Nunes; TAGLIARI, Ana Paula; FORLEO, Giovanni Battista; FASSINI, Gaetano Michele; TONDO, Claudio. Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID-19. Journalof Cardiovascular Electrophysiology, [S.L.], v. 31, n. 5, p. 1003-1008, 13 abr. 2020.

KOCIOL, Robb D.; COOPER, Leslie T.; FANG, James C.; MOSLEHI, Javid J.; PANG, Peter S.; SABE, Marwa A.; SHAH, Ravi V.; SIMS, Daniel B.; THIENE, Gaetano; VARDENY, Orly. Recognition and Initial Management of Fulminant Myocarditis. Circulation, [S.L.], v. 141, n. 6, p. 69-92, 11 fev. 2020.

LIMA, Claudio Amaral de Oliveira. Informações sobre o novo coronavírus (COVID-19). RadiolBras vol.53 no.2 São Paulo Mar./Apr. 2020.

LONG, Brit; BRADY, William J.; KOYFMAN, Alex; GOTTLIEB, Michael. Cardiovascular complications in COVID-19. The American Journal Of Emergency Medicine, [S.L.], v. 38, n. 7, p. 1504-1507, jul. 2020.

MAMADE, Yasmin; MENDES, Inês; BALHANA, Sílvia; PEREIRA, Carla Sofia; VASCONCELOS, Mafalda; MOREIRA, Ana Patrícia; ARAÚJO, Francisco. COVID-19 e Doença Cardiovascular: consequências diretas e linhas de investigação. Medicina Interna, [S.L.], v. 27, n. 3, p. 257-263, 24 set. 2020.

MARTINS, Jaqueline Dantas Neres *et al*. As implicações da COVID-19 no sistema cardiovascular: prognóstico e intercorrências. Journal of Health & Biological Sciences, v. 8, n. 1, p. 1-9, 2020.

MARTINS, Jaqueline Dantas Neres; SARDINHA, Daniele Melo; SILVA, Roseli Reis da; LIMA, Karla Valéria Batista; LIMA, Luana Nepomuceno Gondim Costa. As implicações da COVID-19 no sistema cardiovascular: prognóstico e intercorrências. Journal of Health &Biological Sciences, [S.L.], v. 8, n. 1, p. 1, 6 jul. 2020.

MCCRINDLE, B.W. *et al*. Diagnosis, Treatment, andLong-Term Management of Kawasaki Disease: a scientific statement for health professionals from the american heart association. Circulation, [S.L.], v. 135, n. 17, p. 927-999, 25 abr. 2017.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (Brasil). Fiocruz. Boletim observatório Covid-19: Boletim Extraordinário. Boletim Epidemiológico, Brasil, ano 2021, p. 1-6, 23 mar. 2021.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (Brasil). Secretaria de Vigilância em Saúde. Painel de casos de doença pelo coronavírus 2019 (COVID-19) no Brasil. 2.0. 1. ed. Brasil: Ministério da Saúde, 5 abr. 2021. Disponível em: https://covid.saude.gov.br/. Acesso em: 6 abr. 2021.

MOORE, Keith; DALLEY, Arthur; AGUR, Anne. Anatomia orientada para a Clínica. 8ª edição. Editora Guanabara Koogan LTDA. Pág. 342-274. Rio de Janeiro, 2019.

NISHIGA, Masataka; WANG, Dao Wen; HAN, Yaling; LEWIS, David B.; WU, Joseph C. COVID-19 and cardiovascular disease: from basic mechanismstoclinical perspectives. Nature Reviews Cardiology, [S.L.], v. 17, n. 9, p. 543-558, 20 jul. 2020.

REGIS, Beatriz Cavalcanti; FERNANDES, Ariadne Sampaio Toledo; POL-FACHIN, Laércio; CAMPION, Anna Carolina Omena Vasconsellos Le. Atualização sobre a pandemia do COVID-19: uma revisão integrativa / update on the covid-19 pandemic. Brazilian Journal Of Health Review, [S.L.], v. 3, n. 5, p. 11710-11724, 2020.

SIRIPANTHONG, B. *et al*. A. Recognizing COVID-19–related myocarditis: the possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management. Heart Rhythm, [S.L.], v. 17, n. 9, p. 1463-1471, set. 2020.

SONG, Wen-Chao; FITZGERALD, Garret A. COVID-19, microangiopathy, hemostatic activation, and complement. Journal of Clinical Investigation, [S.L.], v. 0, n. 0, p. 0-0, 22 jun. 2020. mar. 2021.

TORTORA, Gerard J.; DERRICKSON, Bryan. Princípios de anatomia e fisiologia. 14ª edição. Editora Guanabara Koogan LTDA. Pág. 693-703. Rio de Janeiro, 2016.

SWITAJ, Timothy L.; CHRISTENSEN, Scott; BREWER, Dean M. Acute coronary syndrome: currentt reatment. American Family physician, v. 95, n. 4, p. 232-240, 2017.

VAN DIEPEN, S. *et al*. Contemporary Management of Cardiogenic Shock: a scientific statement from the american heart association. Circulation, [S.L.], v. 136, n. 16, p. 232-268, 17 out. 2017.

WANG, Zhongliang *et al*. Clinical Featuresof 69 Cases With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. Clinical Infectious Diseases, [S.L.], v. 71, n. 15, p. 769-777, 16 mar. 2020.

WU, C.-I. *et al*. SARS-CoV-2, COVID-19, and in herited arrhythmia syndromes. Heart Rhythm, [S.L.], v. 17, n. 9, p. 1456-1462, set. 2020.]

ZHOU, Fei *et al*. Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. The Lancet, [S.L.], v. 395, n. 10229, p. 1054-1062, mar. 2020.

CAPÍTULO 19

A VALSARTANA NA PREVENÇÃO DE DOENÇAS CORONARIANAS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Palavras-chave: Bloqueador do Receptor de Angiotensina II; Infarto Agudo do Miocárdio; Doenças Cardiovasculares

MATEUS RUFINO DE ANDRADE CRUZ[1]
ANTÔNIO DE MEDEIROS BATISTA FILHO[1]
FELIPE SILVA BARBOSA[2]
GERMÂNIA BANDEIRA LACERDA[1]
JOSIHERBETHY RODRIGUES DE OLIVEIRA[1]
LARISSA VIVIANE SAMPAIO NEGRÃO[1]
MARIA KAROLAYNE OLIVEIRA LIMA[1]

1. Discente - Medicina do Centro Universitário Unifacisa.
2. Médico e Residente em Medicina da Família e Comunidade pela Universidade Federal de Campina Grande (UFCG).

INTRODUÇÃO

A Valsartana é um antagonista seletivo do receptor angiotensina II-1 (AT1), oralmente ativo, desenvolvido para o tratamento de hipertensão (KJELDSEN *et al*., 2001). A angiotensina II é um grande regulador da pressão arterial, equilíbrio eletrolítico e função endócrina relacionada tanto a homeostase cardiovascular como também a doenças (IWATA *et al*., 2007). As doenças cardiovasculares são uma causa de liderança global em morte e deficiência, onde as doenças coronárias e os acidentes vasculares encefálicos são estimados de serem a primeira e segunda causa principal de morte no mundo (SAWADA *et al*., 2012).

O termo infarto agudo do miocárdio (IAM) deve ser utilizado quando houver evidência de necrose micárdica com elevação de marcadores de necrose miocárdica (preferencialmente troponina) acima do percentual 99 do limite máximo de referência e, pelo menos, um dos seguintes parâmetros: sintomas sugestivos de isquemia; desenvolvimento de novas ondas Q no ECG; novas ou presumivelmente novas alterações significativas do segmento ST, da onda T ou presença de BRE novo; evidência, em exame de imagem, de perda de miocárdio viável ou de nova alteração segmentar de contratilidade ventricular; identificação de trombo intracoronariano por angiografia ou necropsia (SOCESP, 2015). Apesar da significativa redução da mortalidade hospitalar do IAM nas últimas décadas, houve pouco avanço no conhecimento sobre a epidemiologia e o tratamento na fase pré-hospitalar (SBC, 2015).

A prevenção de doenças cardiovasculares (DCV) é possível pela redução da prevalência de fatores de risco (hipertensão, dislipidemia, pouca atividade física e tabagismo) e pode ter um maior impacto no controle do fardo das DCV se comparado com os efeitos das estratégias terapêuticas, especialmente em países de baixa e média renda (MALEKZADEH *et al*., 2020). O *Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation* (VALUE) foi desenvolvido para testar a hipótese que, para o mesmo controle de pressão arterial, o bloqueador do receptor de angiotensina, valsartana, reduziria a morbidade e mortalidade cardíaca (primaria) mais do que o antagonista do cálcio, anlodipino, em pacientes hipertensivos com alto risco cardiovascular (ZANCHETTI *et al*., 2006).

Devido aos fatos anteriores, é valido avaliar os diversos métodos de prevenção dessa enfermidade. Assim essa revisão tem como objetivo analisar pesquisas longitudinais visando avaliar o papel que a valsartana, medicamento aprovado para uso no Brasil em 2017, possui na prevenção e controle das DCV.

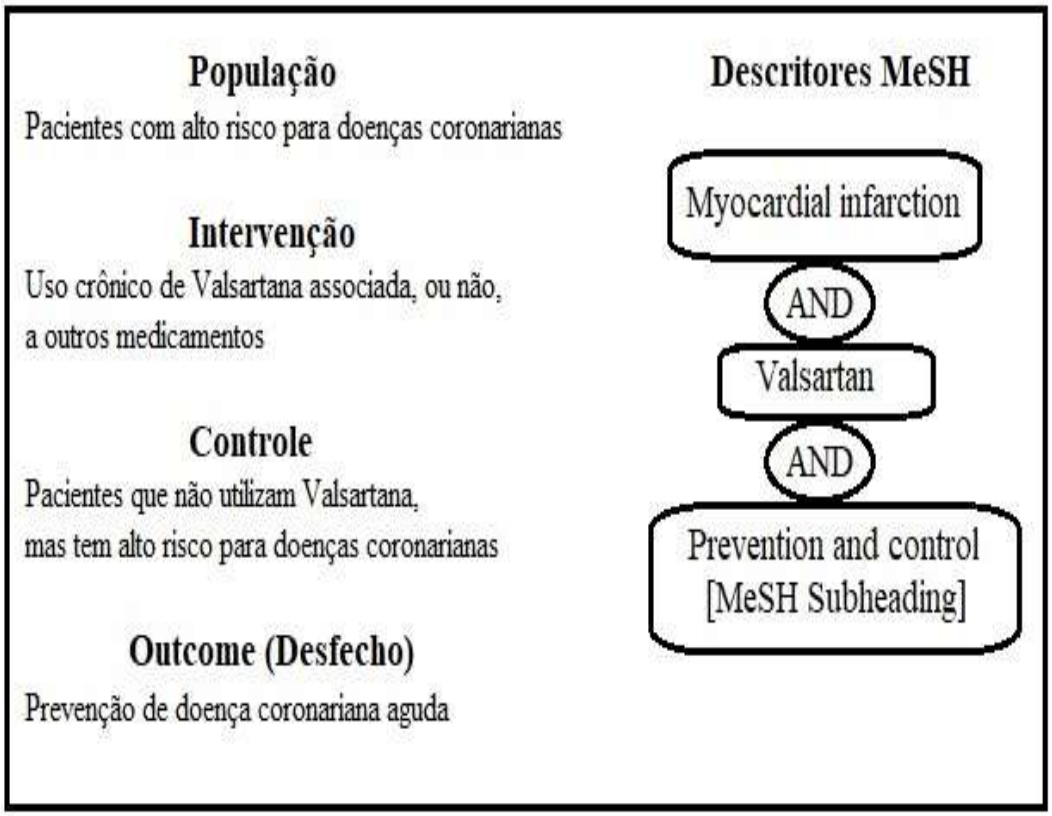
MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa que seguiu as etapas segundo um trabalho de atualização de metodologia sobre esse modo de revisão. Assim as etapas foram: elaboração da questão e uso da estratégia PICO; Pesquisa em base de dados e elaboração de fluxograma prisma; Avaliação e análise dos dados e uma síntese, em forma de quadro, dos principais resultados (WHITTEMORE & KNALF, 2005).

Dessa forma, a questão pensada foi avaliar a eficácia da valsartana na prevenção de doenças coronarianas agudas. Para esse fim foi elaborado a seguinte estratégia PICO (*Population; Intervention; Control; Outcome*) para guiar a pesquisa (Figura 19.1). No período de março de 2021, foi realizada uma

pesquisa no banco de dados da MEDLINE via o site da PubMed, utilizando os descritores MeSH (*Medical Subject Headings*), e no EMBASE pelo site da Cochrane Libary. No Pubmed os filtros *"Clinical Trial"* e *"Randomized Controlled Trial"* foram aplicados e na Cochrane Libary os artigos foram pesquisados na aba *"Trials"*.

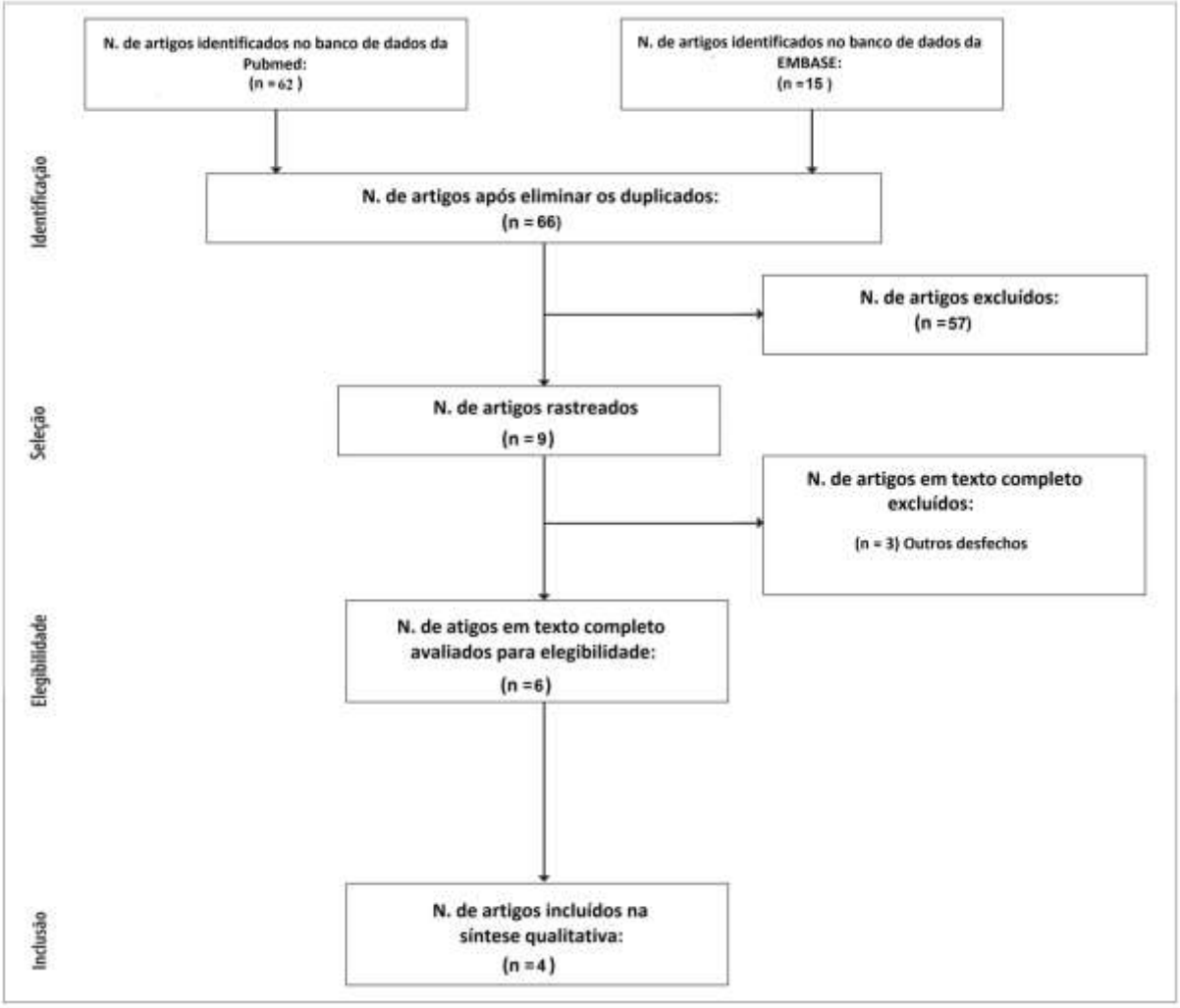
Figura 19.1. Estratégia PICO e descritores MeSH utilizados na pesquisa



Após excluir os repetidos, os trabalhos encontrados nas bases de dados tiveram seus títulos e resumos analisados para ver quais se encaixavam nos critérios de inclusão e exclusão definidos. Assim, os critérios de inclusão utilizados foram: Artigo que utilizava a valsartana em monoterapia, ou não, em pacientes com risco para doenças coronarianas; Publicações em inglês; Estudos longitudinais. Enquanto, os de exclusão são: textos de revisões, editoriais, relatos de caso e tese; artigos que não consideravam doenças coronarianas como desfecho (*outcome*). A seleção dos artigos foi esquematizada em um fluxograma prisma (Figura 19.2).

Para finalizar, foi construído um quadro de síntese qualitativa (baseada no nível de evidência) com a função de sumarizar informações referentes ao ano de publicação; o local e o tipo de estudo; os métodos e os principais resultados. A caraterização do nível de evidência, conforme o método de estudos: Nível I para as meta-análises de estudos controlados e randomizados; nível II para estudos experimentais; nível III para os estudos quase experimentais; nível IV para os estudos descritivos/ não experimentais ou qualitativos; nível V para os relatos de caso e de experiência e o nível VI para opiniões de especialistas e consensos (SOARES *et al.*, 2014).

Figura 19.2. Fluxograma prisma



RESULTADOS E DISCUSSÃO

O Quadro 1 trata-se de uma síntese qualitativa dos principais estudos expondo o ano de publicação e país de origem; o delineamento e o resumo dos resultados. O quadro reflete aqueles estudos que mais intimamente discorrem sobre o tema dessa revisão, mas os outros artigos também serão discutidos. Os estudos encontrados na EMBASE não se mostraram condizentes com o tema da revisão. Desse modo, foi acordado entre os autores em não os acrescentar nesse estudo. No geral, os estudos analisados mostraram resultados promissores para o uso de Valsartana na prevenção de IAM.

Como foi é verificar, os estudos mostraram um efeito positivo da valsartana na prevenção de IAM, melhor do que o anlodipino na recorrência dessa condição, como foi demonstrado no estudo de Zanchetti *et al*. (2006). Contudo, é importante frisar que, sem a IAM prévio, não há superioridade significativa se comparada a outras drogas como o captopril e BCC, como demonstraram Pefeffer *et al*. (2003) e Sawada *et al*. (2011), mas a valsartana ainda continua sendo uma alternativa viável.

Quadro 19.1. Síntese qualitativa

Autor(s)	Ano/País	Metodologia	Resultados
PEFEFFER *et al.*	2003/ Estados Unidos	*Ensaio duplo-cego randomizado*: foram utilizados pacientes de 931 centros, em 24 países. Os participantes já tiveram infarto do miocárdio (até 10 dias depois do evento) e seria avaliado a eficácia da valsartana em monoterapia, em associação com captopril e o captopril em monoterapia na sobrevida dessas pessoas. Um dos desfechos é outro infarto do miocárdio.	A Valsartana em monoterapia demonstrou ser tão efetiva quanto o captopril sozinho ($p < 0.001$). A valsartana associada com captopril mostrou ser mais eficaz que o captopril em monoterapia na prevenção de mortes por causas cardiovasculares e IAM ($P < 0.40$).
ZANCHETTI *et al.*	2006/ Estados Unidos	*Ensaio de comparação paralela, duplo cego e randomizado*: Um total de 15245 pacientes hipertensivos acompanhados por 4.2 anos enquanto faziam uso diário de Valsartana ou anlodipino.	Dos mais de 15000 participantes, 3014 sofreram um IAM ou infarto transitório do miocárdio. O estudo mostrou que em paciente com infarto prévio, a valsartana mostrou resultados melhores do que o anlodipino ($p = 0.027$).
SAWADA *et al.*	2011/ Japão	*Ensaio clínico randomizado com múltiplos desfechos*: O estudo *Kyoto Heart*, teve um total de 3031 pacientes com hipertensão descompensada foram acompanhados por 3 anos e 3 meses. Esses participantes foram separados em grupos que eram tratados com valsartana, em monoterapia ou com bloqueador do canal de cálcio (BCC), e outro sem AT1.	O estudo demonstrou que o uso de Valsartana associada com BCC mostrou uma redução significativa de doenças coronarianas, se comparada com o grupo que utilizava apenas BCC (valor de $p = 0.0002$).
IWATA *et al.*	2007/ Japão	*Caso-controle*: Estudo com 1,303 pacientes utilizando stents que utilizaram losartana foram analisados para verificar a eficácia da droga na sobrevida e a possibilidade de outra doença coronariana. No estudo 2, 44 pacientes com stent foram analisado como no estudo 1, mas agora com valsartana no lugar da losartana.	No presente estudo os autores demonstraram uma eficiência melhor da valsartana, mas os mesmos concordaram que mais estudos precisam ser realizados.

Dois ensaios clínicos randomizados também evidenciaram que a valsartana pode estar relacionada a uma menor chance de IAM. Os estudos de Roshandel *et al*. (2019) e Malekzadeh *et al.* (2020) denominados PolyIran e PolyPars, respectivamente, foram estudo realizados no irã que analisaram a eficácia de múltiplos medicamentos na prevenção de várias doenças cardiovasculares, incluindo a coronariana. Os medicamentos foram Hidroclorotiazida, aspirina, atorvastatina e ou enalapril ou valsartana (a depender do surgimento de tosse). O PolyIran demonstrou uma redução no risco de complicação cardiovascular igual a 40%, prevenção primaria, e 20% na prevenção secundaria. Já o PolyPars afirmou que 76% do grupo que usava a estratégia medicamentosa reportou DCV enquanto no controle foram 78,8%.

CONCLUSÃO

As doenças coronarianas são uma das complicações mais fatais que uma pessoa em alto risco cardiovascular pode ter e estratégias medicamentosas que possam diminuir sua incidência de forma eficaz e segura são sempre bem vindas. Essa revisão demonstrou que a valsartana possui potencial para ser uma

droga preventiva de IAM em indivíduos com alto risco cardiovascular.

Entretanto mais estudos precisam ser realizados, pois a principal limitação no desenvolvimento desse estudo foi o reduzido número de artigos longitudinais e intervencionais de alto valor no meio científico. É preciso continuar investigando os benefícios dessa droga para que se possa criar protocolos e diretrizes mais eficientes na prevenção dessa fatalidade.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BARACIOLI, LUCIANO MOREIRA; ARANTES, FLÁVIA BITTAR B.; NICOLAU, JOSÉ CARLOS. Diagnóstico e Tratamento das Síndromes Coronarianas Agudas sem Supradesnivelamento do Segmento ST. In: Magalhães, Carlos Costa *et al.*, editores. Tratado de Cardiologia SOCESP. São Paulo: Manole; 2015. p. 563 – 578.

IWATA, ATSUSHI *et al.* Do Valsartan and Losartan Have the Same Effects in the Treatment of Coronary Artery Disease?. Circulation Journal, v. 71, p. 32 – 38, 2007.

KJELDSEN, SVERRE E. *et al.* Characteristics of 15314 Hypertensive Patients at High Coronary Risk. The VALUE Trial. Blood Pressure: Taylor & Francis, v. 10, p. 83 – 91, 2001.

MALEKZADEH, FATEMEH *et al.* Effectiveness of Polypill for Prevention of Cardiovascular Disease (PolyPars): Protocol of a Rondomized Controlled Trial. Archives of Iranian Medicine, v. 23, n.8, p. 548-556, 2020.

PEFEFFER, MARC A. *et al*. Valsartan, Captopril, or Both in Myocardial Infarction Complicated by Heart Failure, Left Ventricular Dysfunction, or both. The New England Journal of Medicine, v. 349, n. 20, p. 1893 – 1906, 2003.

ROSHANDEL, GHOLAMREZA *et al.* Effectiveness of polypill for primary and secondary prevention of cardiovascular diseases (PolyIran): a pragmatic, cluster-randomised trial. The Lancet, v. 394, p. 672 – 683, 2019.

SAWADA, TAKAHISA *et al.* Combination Effect of Calcium Channel Blocker and Valsartan on Cardiovascular Event Prevention in Patients with High-Risk Hypertension: Ancillary Results of the KYOTO HEART Study. Informa Healthcare, v. 34, n. 2, p. 153-159, 2011.

SOARES, C. B. *et al*. Integrative review: concepts and methods used in nursing. RevEscEnferm USP, v. 48, n. 2, p. 329-39, 2014.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. V Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre o tratamento do infarto agudo do miocárdio com supradesnível do segmento ST. São Paulo: Arquivos Brasileiros de Cardiologia; v. 105, n. 2, 2015.

WHITTEMORE, R; KNAFL, K. The integrative review: updated methodology. J AdvNurs., v. 52, n. 5, p. 546-53, 2005.

ZANCHETTI, ALBERTO *et al.* Outcomes in subgroups of hypertensive patients treated with regimens based on valsartan and amlodipine: an analysis of findings from the VALUE trial. Lippincott Williams & Wilkins, v. 24, n. 11, p. 2163 – 2168, 2006.

CAPÍTULO 20

AVALIAÇÃO DA CARDIOTOXICIDADE DOS PACIENTES SUBMETIDOS À QUIMIOTERAPIA

Palavras-chave: Cardiotoxicity; Chemotherapy; Câncer

ANA CLARA FONSÊCA SOUZA DE JESUS[1]
HELENA DINIZ OLIVEIRA[1]
ANA RAQUEL DE MOURA[1]
LAILA MAMERI PIRES[1]
HENRIQUE CÁSSIO SILVA RODRIGUES[1]
FLÁVIO FORMIGA FERNANDES[1]
MARIA EDUARDA ANDRADE DE MELLO[1]
MÔNICA MARIA COSTA CALDAS[2]

1. Discente - Medicina da Faculdade de Minas - Belo Horizonte.
2. Docente - Departamento de Cardiologia da Faculdade de Minas - Belo Horizonte.

INTRODUÇÃO

A evolução da oncologia nas últimas décadas levou a uma queda importante na taxa geral de mortalidade por câncer (AVILA *et al.*, 2019). Isso se deve a novos métodos diagnósticos com detecção precoce da doença, controle de fatores de risco, desenvolvimento de terapias mais eficazes e melhor compreensão sobre a biologia do câncer (AVILA *et al*., 2019; DE SOUZA *et al*., 2019). Entretanto, apesar do benefício clínico das terapias quimioterápicas e do consequente aumento da sobrevida dos pacientes, não se deve subestimar o crescimento dos efeitos cardiotóxicos causados por agentes frequentemente utilizados no tratamento de neoplasias malignas, como as antraciclinas e o traztuzumabe (DE SOUZA *et al*., 2019; OIKONOMOU *et al.*, 2019).

Atualmente, é possível afirmar que os pacientes com neoplasias malignas que recebem quimioterápicos possuem um risco relativamente maior de desenvolver doenças cardiovasculares, principalmente se houver doenças cardíacas prévias (DE SOUZA *et al*., 2019). Arritmia cardíaca, angina de peito, infarto do miocárdio, doença pericárdica, cardiomiopatia dilatada e insuficiência cardíaca, são algumas das alterações que ocorrem nos pacientes oncológicos em tratamento com quimioterápicos (ASNANI *et al*., 2019). Desse modo, tornou-se necessária a interação da cardiologia e da oncologia no cuidado dos pacientes com câncer (DE SOUZA *et al*., 2019; PADEGIMAS *et al*., 2020). Assim, em janeiro de 2009 foi criada a Sociedade Internacional de Cardio-Oncologia, para que as duas especialidades atuassem juntas na prevenção, diagnóstico precoce e tratamento adequado das comorbidades cardíacas (PARADIGMAS *et al.*, 2020).

Os objetivos deste capítulo incluem apresentar alguns dos efeitos cardiotóxicos dos medicamentos quimioterápicos utilizados para o tratamento de algumas neoplasias, expor os métodos de acompanhamento e monitorização do dano cardíaco, analisando suas vantagens e desvantagens, bem como elencar a incidência geral da cardiotoxicidade com as comorbidades pré-existentes nos pacientes.

MÉTODO

Esse capítulo trata-se de uma revisão sistemática da literatura, cuja pesquisa foi realizada pela base eletrônica de dados MEDLINE utilizando os descritores: "*cardiotoxicity*", "*chemotherapy*" e "*cancer*" em inglês e suas respectivas traduções no português disponíveis no DeCS (Descritores em Ciências da Saúde). A pesquisa ocorreu no período de fevereiro e março de 2021 e foi realizada de modo que o descritor "*cardiotoxicity*" estivesse presente no título das publicações e o descritor "*chemotherapy*" presente no título ou no resumo. Foram utilizados como critérios de inclusão os artigos escritos nos idiomas inglês e português, publicados no período de 2018 a 2021, e que estivessem disponibilizados de forma gratuita. Os critérios utilizados para exclusão foram: artigos duplicados ou disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão. Após aplicação dos filtros, foram encontradas 47 publicações no total. Dessas, 18 artigos foram rejeitados pelo critério de leitura flutuante do título. Dos que sobraram, após leitura dos resumos, foram selecionadas 16 pesquisas para leitura minuciosa, análise e construção do texto. Ainda se fez necessário a adição de 5 artigos e a I Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia da

Sociedade Brasileira de Cardiologia para complementar os achados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, com base na bibliografia selecionada.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Definição

Muitas terapias para o tratamento de neoplasia maligna podem causar complicações cardiovasculares, sobretudo com o tratamento de antraciclinas e trastuzumab. A lesão cardíaca mais comum, encontrada nos pacientes em terapêutica de câncer, são as encontradas no miocárdio, como a disfunção sistólica do ventrículo esquerdo. Entretanto, podem ser encontradas lesões nas artérias coronárias, pericárdio e válvulas (DE SOUZA *et al.*, 2019).

Existem várias definições para cardiotoxicidade, segundo a I Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia da Sociedade Brasileira de Cardiologia, as definições de cardiotoxicidade são baseadas na fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) (KALIL FILHO *et al.*, 2011).

Além disso, as Diretrizes Clínicas SEOM sobre Toxicidade Cardiovascular de 2018 definem a cardiotoxicidade como um evento cardiovascular que esteja relacionado com o tratamento de câncer. Os critérios para o diagnóstico são semelhantes aos usados para a população em geral, a diferença nos critérios se encontra na disfunção cardíaca proveniente da medicação para o tratamento do câncer. Essa disfunção é definida como a diminuição da FEVE menor que 10% do valor de referência para uma FEVE final abaixo do limite inferior do normal que é menor que 53% (VIRIZUELA *et al.*, 2019).

Paralelamente, de acordo com o Comitê de Avaliação e Revisão Cardíaca, o achado de um dos seguintes expostos é suficiente para confirmar ou classificar de forma preliminar uma disfunção cardíaca, além de estabelecer o diagnóstico de cardiotoxicidade. Dentre eles, estão: (1) presença de cardiomiopatia relacionada à redução da FEVE, com compromisso global ou alterações segmentares mais evidentes na região septal; (2) sintomatologia associada à IC; (3) detecção de galope S3, taquicardia ou ambos; (4) redução da FEVE de, pelo menos, 5% para níveis inferiores a 55%, presença sinais ou sintomas de IC, ou uma queda na FEVE de, pelo menos, 10% para níveis inferiores a 55%, na ausência de sinais ou sintomas, comparativamente aos valores basais do indivíduo (CRUZ *et al.*, 2016).

Ademais, o Instituto Nacional de Saúde (INS) separa a cardiotoxicidade em 3 graus, sendo o Grau I: quando ocorre a redução assintomática da FEVE entre 10% e 20%; Grau II: quando a redução da FEVE <20% ou abaixo do normal; e o Grau III: quando há uma insuficiência cardíaca sintomática (KALIL FILHO *et al.*, 2011). Nesse contexto, a fase aguda é caracterizada por alterações súbitas que são observadas desde o início do tratamento até 14 dias após o término do tratamento, e a fase crônica possui dois subtipos, as manifestações que ocorrem dentro de um ano após o término do tratamento e as que ocorrem depois de um ano do tratamento (KALIL FILHO *et al.*, 2011). Estabeleceu-se uma classificação de cardiotoxicidade baseada na alteração histopatológica e na reversibilidade dos sintomas acometidos. No tipo I, causada por agentes como antraciclinas e ciclofosfamida observa-se queda na fração de ejeção do ventrículo esquerdo devido a dano permanente no miocárdio, relacionado à indução de apoptose dos miócitos, ocasionando fibrose e perda da função cardíaca. Já no tipo II, atribuída ao uso de anticorpos monoclonais, como

trastuzumabe e o bevacizumabe causa, há disfunção ventricular transitória e reversível dos miócitos. Portanto, salienta-se que a fisiopatologia da agressão cardíaca está relacionada ao medicamento utilizado (KALIL FILHO *et al.*, 2011).

Drogas causadoras e mecanismo de cardiotoxicidade

Antraciclinas

Antraciclinas como daunorrubicina, doxorrubicina e mitoxantrona atuam contra o câncer principalmente pela formação de ligações cruzadas da topoisomerase IIα com a dupla fita de DNA, formando complexos passíveis de clivagem, o que promove a ruptura dos filamentos, induzindo apoptose (MINOTTI *et al.*, 2004; CHANG & WANG, 2018). Entretanto, há estudos que evidenciam importante papel da topoisomerase-IIβ como direcionador do mecanismo de cardiotoxicidade, uma vez que se observou a ação da doxorrubicina, por meio dessa molécula, ativando a resposta do DNA, e as vias de apoptose, como também prejudicando a fosforilação oxidativa e a biogênese mitocondrial em cardiomiócitos (ZHANG *et al.*, 2012; CRUZ *et al.*, 2016; DE SOUZA *et al.*, 2019).

Nesse contexto, os principais mecanismos de cardiotoxicidade apontados são a ação medicamentosa via topoisomerase IIβ, peroxidação lipídica, estresse oxidativo, apoptose e necrose das células cardíacas (CRUZ *et al.*, 2016). Outras causas também são apontadas, como mitocondriopatia, alterações na homeostase da cadeia respiratória e no metabolismo de cálcio e de ferro (DE SOUZA *et al.*, 2019), dano retículo sarcoplasmático, balanço negativo das proteínas sarcomérica e alterações na atividade adrenérgica (CRUZ *et al.*, 2016). Além disso, os danos cardíacos são associados comumente à formação de Espécies Reativas de Oxigênio (EROs) (MINOTTI *et al.*, 2004; KALIL FILHO *et al.*, 2011; ZHANG *et al.*, 2012; CHANG & WANG, 2018; DE SOUZA *et al.*, 2019).

Sendo assim, a lesão miocárdica por antraciclinas sucede apoptose induzida pelo medicamento, que evolui para necrose miocárdica, sendo substituída por tecido de granulação e acúmulo de fibrina, levando à fibrose intersticial e, com o avançar do tratamento, à fibrose miocárdica multifocal. Como consequência a modificação funcional da estrutura de miofibrilas e perda total ou parcial da matriz intercalada com placas de colágeno no interstício, logo, ocorre modificação do acoplamento excitação-contração e do fluxo do cálcio, que prejudica a capacidade contrátil do coração e apresenta-se como insuficiência cardíaca congestiva (ICC) clinicamente evidente (MINOTTI *et al.*, 2004; KALIL FILHO *et al.*, 2011, ARMENIAN & BHATIA, 2018). Uma vez o paciente diagnosticado com ICC, a taxa de sobrevida em 5 anos é inferior a 50% (ARMENIAN & BHATIA, 2018).

Trastuzumabe

O Trastuzumabe é um conhecido anticorpo monoclonal que se liga seletivamente ao receptor tirosina-proteína quinase 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2), utilizado no tratamento de câncer de mama metastático, com super expressão do gene associado (MINOTTI *et al.*, 2004; CHANG & WANG, 2018; DE SOUZA *et al.*, 2019). Partindo desse pressuposto, observa-se que os receptores HER2 são fisiologicamente expressos nos miócitos e estão relacionados a funções essenciais de cardioproteção, o que

justifica a cardiotoxicidade descrita, haja vista que esses receptores estão presentes nas vias que regulam mitose, apoptose, adesão celular, angiogênese, sensibilidade a sinalização adrenérgica, na hipertrofia e no alongamento celular (MINOTTI *et al*., 2004; KALIL FILHO *et al*., 2011; CHANG & WANG, 2018; DE SOUZA *et al*., 2019), além de potencializar a formação de EROs, principalmente quando utilizado conjuntamente a antraciclinas (MINOTTI *et al*., 2004, KALIL FILHO *et al*., 2011). O uso do medicamento está associado a danos nos miócitos que podem levar a insuficiência cardíaca congestiva (ICC), (MINOTTI *et al*., 2004; HENRRY *et al*., 2018; PADEGIMAS *et al*., 2020).

Quando associado com outra medicação, como o paclitaxel, antraciclinas ou ciclofosfamida, o trastuzumabe aumenta o rico de cardiotoxicidade em cerca de 20% (DE SOUZA *et al*., 2019).

Taxanos

Taxanos como paclitaxel e docetaxel agem impedindo a formação de microtúbulos, por meio da agregação dos dímeros de tubulina que são estabilizados, assim não há despolimerização e as funções celulares são prejudicadas, induzindo apoptose da célula cancerígena, como também inibem a angiogeneses tumoral (MINOTTI *et al*., 2004; CHANG & WANG, 2018; DE SOUZA *et al*., 2019). Nesse contexto, o uso do fármaco está associado, principalmente, a arritmias, bradicardia, bloqueios atrioventriculares, taquicardia ventricular e extrassístoles e isquemia miocárdica principalmente em pacientes que já possuem alguma disfunção cardiovascular e/ou quando associados à antraciclinas (KALIL FILHO *et al*., 2011; DE SOUZA *et al*., 2019). Acredita-se que tais efeitos colaterais ocorrem devido à anormalidade no metabolismo de cálcio e na liberação de histamina (DE SOUZA *et al*., 2019).

Inibidores de tirosina quinase (ITQs)

Os ITQs, como imatinibe, dasatinibe, sunitinibe, lapatinibe e o nilotinibe, competem com o sítio de ligação do ATP na tirosina quinase oncogênica, impedindo a continuidade de vias sinalizadoras da progressão tumoral. Logo, o principal objetivo é a inibição do fator de crescimento epidérmico e o HER2 (KALIL FILHO *et al*., 2011; CHANG & WANG, 2018; DE SOUZA *et al*., 2019). No entanto, observa-se que pode haver o comprometimento de vias importantes para a funcionalidade dos cardiomiócitos, ocasionando dano tecidual e podendo levar à hipertensão, disfunção ventricular esquerda, insuficiência cardíaca (DE SOUZA *et al*., 2019), prolongamento do intervalo QT e infarto agudo do miocárdio (IAM), além de hipertensão arterial sistêmica (HAS) e morte súbita (KALIL FILHO *et al*., 2011).

Inibidores de angiogênese

Inibidores de angiogênese, como bevacizumabe, que é um anticorpo monoclonal capaz de se ligar e neutralizar seletivamente a atividade biológica do fator de crescimento do endotélio vascular humano (VEGF), assim como inibidores de tirosina quinase multi-direcionados, como sunitinibe e dasatanibe, que inibem a atividade da tirosina quinase do receptor de crescimento do endotélio vascular, estão associados ao prolongamento do segmento QT no ECG, com possível progressão para torsade de pointes e morte súbita em

alguns casos (KALIL FILHO *et al*., 2011; CHANG & WANG, 2018).

Além dos citados, sorafenibe, vatalanibe, pazopanibe, mosetamibe, axitinibe e aflibercept, também considerados inibidores de angiogênese, inibem a enzima óxido nítrico sintase (NOS), ocasionando diminuição na produção de NO e subsequentemente vasoconstrição, também inibem o aumento da permeabilidade capilar, com menor migração e proliferação das células endoteliais. Dessa forma, estão associados à rarefação vascular na microcirculação, contribuindo para o desenvolvimento de hipertensão (FILHO *et al*., 2011).

Fluoropirimidinas

As fluoropirimidinas, como o 5-fluorouracil (5-FU), a capecitabina e a gencitabina, são antimetabólitos, cujos mecanismos de ação ainda não estão totalmente elucidados, sendo que uma das teorias é que elas inibem a timidilato sintase, interferindo na síntese de DNA. Os efeitos colaterais do uso destes quimioterápicos estão relacionados com isquemia miocárdica, dor anginosa, IAM, arritmia, ICC, choque cardiogênico e morte súbita. A 5-FU pode induzir a vasoconstrição, enquanto a capecitabina está relacionada com trombose arterial, arterite ou vasoespasmo, toxicidade direta por ativação endotelial, ativação da coagulação, depleção dos fosfatos de alta energia e apoptose dos miócitos e das células endoteliais, levando a um estado trombogênico (KALIL FILHO *et al*., 2011; CHANG & WANG, 2018).

Alquilantes

Os alquilantes, como a ciclofosfamida e ifosfamida possuem propriedades antineoplásicas, imunossupressoras e imunomoduladoras potentes. Entretanto, o mecanismo preciso de cardiotoxicidade ainda não foi totalmente estabelecido. Estima-se que os metabólitos podem causar estresse oxidativo e dano endotelial, resultando em injúria aos cardiomiócitos, hemorragia intersticial e edema. Nesse sentido têm-se redução na complacência ventricular e alteração na função diastólica, evoluindo para disfunção sistólica. A clínica pode apresentar desde derrame pericárdico assintomático a quadros graves de insuficiência cardíaca, miopericardite e arritmias (KALIL FILHO *et al*., 2011; DE SOUZA *et al*., 2019).

Além disso, a cisplatina e carboplatina, derivados da platina, podem estar relacionados ao aumento da incidência de HAS, obesidade, maior ocorrência de eventos coronarianos e disfunção ventricular esquerda. Sendo correlacionados com disfunção mitocondrial e apoptose como mecanismos cardiotóxicos. Há também o bussulfan e a mitomicina, que têm o mecanismo de cardiotoxicidade desconhecidos. São relatados casos de fibrose endomiocárdica e pericárdica após tratamento com o primeiro. Já o segundo, especialmente quando associado a antraciclinas, relata-se o desenvolvimento de cardiomiopatia, tardiamente após o tratamento. Propõe-se que, em condições aeróbicas, a mitomicina seja reduzida a um radical semiquinona cardiotóxico (KALIL FILHO *et al*., 2011).

Mitoxantrona

A mitoxantrona é um agente antracenediona, capaz de inibir a topoisomerase II do DNA com atividade antineoplásica, além de possuir propriedades antiinflamatórias e imunomoduladoras. Nesse sentido, atua intercalando e reduzindo o reparo do DNA,

além de interferir na síntese de RNA. A cardiotoxicidade manifesta-se como disfunção sistólica e diastólica. Embora esta condição seja assintomática na maioria dos casos, pode evoluir para ICC (DE SOUZA *et al*., 2019).

Métodos de diagnósticos e acompanhamento do dano cardíaco

Sabida a correlação de alguns fármacos com o efeito cardiotóxico, muito se discute sobre os atuais métodos disponíveis para o diagnóstico, preferencialmente precoce, dessa morbidade associada ao tratamento de câncer. Considerando a ampla disponibilidade de exames para a avaliação da função cardíaca é interessante que o método preferencial de diagnóstico desses pacientes seja feito garantindo reprodutibilidade, melhores índices de sensibilidade, especificidade e valor preditivo, além de menor exposição possível a radiação para o paciente (DE SOUZA *et al.*, 2019).

Biomarcadores

Mensurar biomarcadores é uma técnica comumente utilizada para avaliação cardíaca em diversos casos, como no infarto agudo do miocárdio. Todavia, quando se considera a detecção precoce de potencial efeito cardiotóxico de alguns medicamentos muito ainda se discute sobre essa metodologia. A troponina cardíaca T (cTnT) e I (cTnI), peptídeo natriurético do tipo B e CKMB, utilizados para avaliação de dano cardíaco, possuem limitada capacidade diagnóstica nestes casos, mas podem ser avaliadas durante terapias com elevadas doses de elementos cardiotóxicos para identificar injúria cardíaca imediata. Alguns imunomarcadores como CXCL6, sICAM-1 CCL23 e CCL27 têm sido discutidos em trabalhos recentes, tais como citocinas que têm valores alterados após uso de antraciclinas e a relação desses imunomarcadores com o efeito cardiotóxico produzido pelo medicamento. Todavia, atualmente não existem biomarcadores com evidências precoces de identificação de cardiotoxicidade derivada de quimioterapia (YU *et al.*, 2018; CRUZ *et al.*, 2016, KALIL FILHO *et al.*, 2011).

Eletrocardiograma

A prática cardiológica leva em conta o uso de eletrocardiograma (ECG) de 12 derivações com grande frequência. Tal exame pode indicar importantes informações, sobretudo a respeito da condução de impulsos elétricos no miocárdio, avaliação do ritmo cardíaco e de possíveis sinais de isquemia. Esse exame possui vantagem de não ser invasivo e ter baixo custo. Segundo uma coorte prospectiva realizada com pacientes do Instituto do Câncer da Uganda pode ser encontrado encurtamento do complexo QRS e um prolongamento do intervalo QT, sugerindo diminuição do tempo de despolarização e aumento do tempo de repolarização do miocárdio, em pacientes que fizeram uso de antraciclina. Ainda, foram encontrados taquicardia sinusal e supraventricular possivelmente transitória em casos de cardiotoxicidade aguda e/ou subaguda. Isto posto, é recomendada a realização do ECG antes e durante o tratamento, assim podendo indicar sinais como taquicardia em repouso, distúrbios de condução arritmias e prolongamentos de intervalo QT, alterações essas possíveis de serem transitórias e não se relacionar ao desenvolvimento de cardiomiopatias, ou mesmo serem mais associadas a outros fatores externos ao tratamento do câncer, como função renal

prejudicada e idade avançada (KIBUDDE *et al.*, 2019; CRUZ *et al*., 2016, ZAMORANO *et al*., 2016).

Exames de Imagem

A principal maneira de identificação de morbidade cardíaca e mais amplamente aceita atualmente se faz por meio de exames de imagem. Os métodos mais utilizados são o ecocardiograma, ressonância magnética cardíaca e medicina nuclear. Acredita-se que o ecocardiograma possua alto valor preditivos positivos, além de ter um custo menor quando comparado com os demais métodos, sendo uma excelente forma de monitoramento e recomendada pela American Heart Association. Contudo, a ressonância magnética apresenta vantagens sobre esse método quando se considera avaliação da morfologia cardíaca e a sua função. Isso se dá porque é possível a consideração precisa das dimensões de câmaras, padrão de fibras, e análise quantitativas de deformação miocárdica, logo podendo ser o método de escolha de diagnóstico, caso o médico responsável julgue necessário e levando em conta os custos do procedimento (DE SOUZA *et al.*, 2019).

Para a ecocardiografia transtorácica padrão deve-se fazer a obter de imagem 2D *strain* com incidência apical em três, quatro e duas câmaras; obter 3 ou mais ciclos cardíacos; imagens devem ser obtidas simultaneamente mantendo o mesmo frame rate (entre 40-90 frames/segundo ou ≥ 40% da frequência cardíaca) e integral velocidade-tempo aórtico (tempo/período de ejeção aórtico) (CRUZ *et al.*, 2016). Para analisar a imagem deve-se quantificar a *strain* segmentar e global (GLS), mostrar as curvas na incidência apical num formato quadrangular e em perspectiva *bull's-eye*. Também deve-se fazer a aquisição da imagem 2D, apical de quatro câmaras, para avaliar o volume ventricular esquerdo na sístole e diástole e calcular a FEVE, resolução espacial e temporal otimizadas para batimentos únicos ou múltiplos. O laudo deve constar o momento da ecocardiografia em relação a infusão IV (número de dias antes ou depois); frequência cardíaca e pressão arterial; 3D FEVE/2D método de Simpson biplano; GLS (ecocardiógrafo, software e versão utilizadas), na ausência de GLS, faz-se a medição do MAPSE (excursão sistólica do plano do anel mitral) medial e lateral; ventrículo direito: TAPSE (excursão sistólica do plano do anel tricúspide) (CRUZ *et al*. 2016).

Diversos estudos na área, como o conduzido por GRIPP e colaboradores, com 49 pacientes portadoras de câncer de mama em tratamento antineoplásico realizado no Rio de Janeiro, confirmam o impacto do *strain* longitudinal global do ventrículo esquerdo, ou de outras modalidades desse tipo de avaliação, para predizer cardiotoxicidade e com eficácia em diagnóstico precoce. Ainda, quando avaliados os pacientes que possuíram exposição a quimioterápicos cardiotóxicos, por KANG e colaboradores, observou-se uma redução nos valores do *strain* circunferencial das camadas endocárdicas, quando comparado com pacientes de grupos controle. Tal achado indica encurtamento das fibras miocárdicas dessa região, o que não é encontrado, em estágios iniciais, no restante do coração, sendo um preditivo de injúria nesse tecido (KANG *et al.*, 2018; THAVENDIRANATHAN *et al*., 2018, GRIPP *et al*., 2018).

A ultrassonografia com Doppler consiste na avaliação do fluxo sanguíneo por meio da emissão de ondas sonoras, que são recaptadas após serem refletidas pelos vasos, logo é possível mensurar se o fluxo está dentro do padrão de normalidade. Nesse sentido, um

estudo observacional prospectivo conduzido em 237 pacientes que tratavam de neoplasia maligna mamária com Trastuzumabe, observou-se um prolongamento do atraso eletromecânico do ventrículo esquerdo, medido no início e no pico do fluxo transaórtico na ecocardiografia, quando comparou-se pacientes que desenvolveram cardiotoxicidade induzida pelo tratamento com aqueles que não desenvolveram. O achado descrito pode ser utilizado como parâmetro de avaliação, pois é pregresso das demais alterações, como as que podem ser encontradas no eletrocardiograma. Destarte, faz-se interessante essa avaliação via doppler no ecocardiograma visando um diagnóstico precoce de cardiotoxicidade (CHOE *et al.*, 2018).

Existem outras formas diagnósticas menos discutidas, tais como a ventriculografia radioisotópica, que apesar do grande valor diagnóstico promove a exposição à radiação e exige equipamentos de elevado custo para sua realização. Ademais, é descrito que, para resultados reprodutíveis faz-se necessária a presença de ritmo sinusal, que nem sempre está presente em casos em que já tem-se dano difuso pela cardiotoxicidade ou consequências dessa; e tem limitações anatômicas, quando comparado à ressonância e ao ecocardiograma com avaliação do *strain* (DE SOUZA *et al.*, 2019).

A partir da biópsia endomiocárdica é possível fazer uma análise histopatológica do tecido lesado, sendo comumente encontrado na microscopia eletrônica de casos mais graves a presença de vacúolos citoplasmáticos, destruição de sarcômeros e necrose tecidual; já em lesões reversíveis as alterações estruturais nem sempre são detectáveis ou são muito discretas, exemplo disso é na cardiotoxicidade produzida por Trastuzumabe. É um método de maior especificidade e sensibilidade quando se considera a análise de lesões causadas por antraciclinas, e é possível a percepção de dano mitocondrial e de membranas de cardiomiócitos quando o processo de cardiotoxicidade é gerado por imatinibe ou por sunitinibe (inibidores de tirosinoquinase). Contudo, a 1ª Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia da Sociedade Brasileira de Cardiologia cita o desencorajamento do seu uso pelo caráter invasivo do procedimento e pela possibilidade de erro na amostragem, não sendo justificada seu uso rotineiro (KALIL FILHO *et al.*, 2011).

Dado o exposto, um relatório conjunto da *American College of Radiology* e *American College of Cardiology*, que levava em conta os benefícios de monitoramento da função ventricular e dos resultados confiáveis e reprodutíveis para identificação de cardiotoxicidade, considerou-se que o ecocardiograma, em termos de facilidade de acesso e relação de benefícios/dano ao paciente, possui maior recomendação de uso para rastreio de cardiotoxicidade quando comparado a outras metodologias (DE SOUZA *et al.*, 2019).

Fatores de risco

O risco de disfunção cardíaca aumenta com a dose de antraciclina, mas há fatores de risco que interferem como a idade jovem (<5 anos ou > 65 anos), sexo feminino, radiação torácica e presença de fatores de risco cardiovascular (diabetes, hipertensão, obesidade, etc.) (ARMENIAN & BHATIA, 2018; NICOLAZZI *et al.*, 2018). A hipertensão teve o efeito modificador mais forte no risco de ICC, um risco de 12,4 vezes maior (IC 95%, 7,5-20,1) em comparação com aqueles sem hipertensão (ARMENIAN & BHATIA, 2018). Em contraste com a cardiotoxicidade induzida por antraciclina, a cardiotoxicidade do

Trastuzumabe não é dependente da dose e costuma ser reversível (NICOLAZZI *et al.*, 2018). O Trastuzumabe pode exacerbar e precipitar os danos causados por tratamentos anteriores com antraciclinas por meio da interferência nos mecanismos homeostáticos e nas vias de sobrevivência e reparo celular (NICOLAZZI *et al.*, 2018). A Tabela 20.1 resume as variáveis mais comuns que aumentam o risco de cardiotoxicidade (VIRIZUELA *et al.*, 2019).

Tabela 20.1. Variáveis comuns que aumentam o risco para cardiotoxicidade

Fatores de Risco para Cardiotoxicidade	
Características Demográficas - Sexo Feminino - Idade <15 ou > 65 anos	
Tratamento de Câncer Anterior - Alta dose de antraciclina(> 250 mg/m² de doxorrubicina ou equivalente) - Alta dose de Radioterapia torácica (>30 Gy) - Antraciclina em dose baixa com radioterapia torácica ou Trastuzumabe (terapia sequencial)	
Terapias Anticâncer Atuais - O risco de cardiotoxicidade depende do esquema terapêutico	
Múltiplos Fatores de Risco Cardiovascular (≥2)	**Alvos de Tratamento para Controle de Fatores de Risco Cardiovascular**
Hipertensão	<130/80 mmHg (iniciar terapia anti-hipertensiva se PA >140/90 mmHg ou PA >160/90 mmHg se > 80 anos)
Diabetes	HbA1c < 7,5 %
Dislipidemia	Prevenção secundária ou risco CV muito alto*: LDL < 70 mg/dl Prevenção primária em caso de alto risco CV*: LDL< 100 mg/dl Prevenção primária em caso de alto risco CV baixo e moderado*: LDL < 115 mg/dl
Tabagismo	Não
Obesidade	< 25 kg/ m²
Sedentarismo	> 2,5 horas/semana de atividade física moderada a intensa
Condições não cardíacas que podem aumentar o risco de cardiotoxicidade: disfunção tireoidiana, anormalidades eletrolíticas, doença renal crônica.	
Doenças cardíacas anteriores: - Fração de ejeção ventricular esquerda limítrofe (50% a 55%). - História de insuficiência cardíaca, cardiomiopatia, infarto do miocárdio, clinica relevante de arritmias cardíacas (fibrilação atrial, QT prolongado, taquicardia supraventricular, taquicardia ventricular), valvulopatia moderada ou grave.	

Fonte: Adaptado de VIRIZUELA, 2019.

Os fatores de risco associados à cardiotoxicidade induzida por Trastuzumabe são tratamento prévio ou concomitante com antraciclina, curto tempo entre o tratamento com antraciclina e anti-HER2, idade > 65 anos, índice de massa corporal elevado (> 30 kg/m^2), disfunção ventricular esquerda anterior,

hipertensão arterial e terapia de radiação anterior (NICOLAZZI *et al.*, 2018).

Além disso, alguns estudos revelam que uma prevenção primária para riscos cardiovasculares pode diminuir os índices de cardiotoxicidade nos pacientes com câncer de mama e que estão em tratamento com quimioterápicos, fazendo o uso de medicamentos, como inibidores de enzimas conversoras de angiotensina, estatinas e beta bloqueadores, levando a bons resultados cardíacos (CURIGLIANO *et al.*, 2012; ZAMORANO *et al.*, 2016; KOSALKA *et al.*, 2019), sendo essa prevenção uma alternativa viável para esses pacientes com comorbidades prévias. Somado a isso, o uso de exames de imagem que permitem uma melhor avaliação e detectam os marcadores precoces de remodelação do ventrículo esquerdo devem ser usados, a fim de evitar danos ocasionados pelos medicamentos para o tratamento do câncer de mama.

CONCLUSÃO

É possível concluir que as terapias quimioterápicas têm efeitos cardiotóxicos ocasionados por diferentes mecanismos, sendo as manifestações cardíacas mais comuns as lesões miocárdicas com disfunção sistólica do ventrículo esquerdo. Idade entre 5 e 65 anos, sexo feminino, radiação torácica e a presença de comorbidades como diabetes, hipertensão arterial e obesidade, são fatores de risco para o desenvolvimento de cardiotoxicidade nos pacientes em terapias quimioterápicas, sendo muito importante a avaliação e monitoramento do dano cardíaco dos mesmos, que deve ser feito por meio de exames de imagem, sendo o ecocardiograma o mais utilizado. Por fim, com o aumento da sobrevida dos pacientes com câncer e o proporcional aumento da cardiotoxicidade induzida pelas terapias antineoplásicas, é muito importante à ação conjunta da oncologia com a cardiologia para estratificação do risco de cardiotoxicidade, diagnóstico e tratamento precoce do dano cardíaco, melhorando o prognóstico e a qualidade de vida desses pacientes. É importante salientar, também, a falta de consenso científico da área médica com relação a incidência da cardiotoxicidade em pacientes em tratamento oncológico, por esse motivo estudos prospectivos randomizados são necessários para uma melhor definição sobre o rastreio das alterações cardíacas, levando em consideração o acesso, custo e aplicabilidade.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARMENIAN, S.; BHATIA, S. Predicting and preventing anthracycline-related cardiotoxicity. American Society of Clinical Oncology Educational Book, v. 38, p. 3-12, 2018.

AVILA, M.S. *et al*. Prevention and Treatment of Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity. Houston Methodist DeBakey Cardiovascular Journal, v. 15, n. 4, p. 267-273, 2019.

CHANG, V.Y.; WANG, J.J. Pharmacogenetics of chemotherapy-induced cardiotoxicity. Current oncology reports, v. 20, n. 7, p. 1-8, 2018.

CHOE, J.C. *et al*. Prolonged electromechanical delay as an early predictor of trastuzumab-induced cardiotoxicity in patients undergoing treatment for breast cancer. Clinical cardiology, v. 41, n. 10, p. 1308-1314, 2018.

CRUZ, M. DUARTE-RODRIGUES, J.CAMPELO, M. Cardiotoxicity in anthracycline therapy: prevention strategies. Revista Portuguesa de Cardiologia (EnglishEdition), v. 35, n. 6, p. 359-371, 2016.

CURIGLIANO, G. *et al*. Toxicidade cardiovascular induzida por quimioterapia, agentes direcionados e radioterapia: ESMO ClinicalPracticeGuidelines. Annals of Oncology, v. 23, p. vii155-vii166, 2012.

DE SOUZA, T.F. *et al*. Assessment of Cardiotoxicity of Cancer Chemotherapy: The Value of Cardiac MRI. Magnetic resonance imaging clinics of North America, v. 27, n. 3, p. 533, 2019.

GRIPP, E.A. *et al*. Global longitudinal strain accuracy for cardiotoxicity prediction in a cohort of breast cancer patients during anthracycline and/or trastuzumab treatment. Arquivos brasileiros de cardiologia, v. 110, n. 2, p. 140-150, 2018.

HENRY, M.L. *et al*. Cardiotoxicity and cardiac monitoring among chemotherapy-treated breast cancer patients. JACC: Cardiovascular Imaging, v. 11, n. 8, p. 1084-1093, 2018.

KALIL FILHO, R. *et al*. I Diretriz Brasileira de cardio-oncologia da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 96, n. 2, p. 01-52, 2011.

KANG, Y. *et al*. Subclinical anthracycline-induced cardiotoxicity in the long-term follow-up of lymphoma survivors: a multi-layer speckle tracking analysis. Arquivos brasileiros de cardiologia, v. 110, n. 3, p. 219-228, 2018.

KIBUDDE, S. *et al*. Anthracycline induced cardiotoxicity in adult cancer patients: a prospective cohort study from a specialized oncology treatment centre in Uganda. African health sciences, v. 19, n. 1, p. 1647-1656, 2019.

KOSALKA, P. *et al*. Effect of obesity, dyslipidemia, and diabetes on trastuzumab-related cardiotoxicity in breast cancer. Current Oncology, v. 26, n. 3, p. e314, 2019.

MINOTTI, G. *et al*. Anthracyclines: molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity. Pharmacological reviews, v. 56, n. 2, p. 185-229, 2004.

NICOLAZZI, M.A. *et al*. Cardiotoxicidade induzida por antraciclina e trastuzumabe no câncer de mama. Eur Rev Med PharmacolSei, v. 22, n. 7, pág. 2175-85, 2018.

OIKONOMOU, E.K. *et al*. Assessment of Prognostic Value of Left Ventricular Global Longitudinal Strain for Early Prediction of Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Cardiology, v. 4, n. 10, p. 1007-1018, 24 jun. 2019.

PADEGIMAS, A.CLASEN, S. KY, B. Cardioprotective strategies to prevent breast cancer therapy-induced cardiotoxicity. Trends in cardiovascular medicine, v. 30, n. 1, p. 22-28, 2020.

THAVENDIRANATHAN, P. *et al*. Single versus standard multiview assessment of global longitudinal strain for the diagnosis of cardiotoxicity during cancer therapy. JACC: Cardiovascular Imaging, v. 11, n. 8, p. 1109-1118, 2018.

VIRIZUELA, J.A. *et al*. SEOM clinical guidelines on cardiovascular toxicity (2018). Clinical and translational oncology, v. 21, n. 1, p. 94-105, 2019.

YU, L.R. *et al*. Immune response proteins as predictive biomarkers of doxorubicin-induced cardiotoxicity in breast cancer patients. Experimental biologyand medicine, v. 243, n. 3, p. 248-255, 2018.

ZAMORANO, J.L. *et al*. 2016 ESC Position Paper sobre tratamentos de câncer e toxicidade cardiovascular desenvolvido sob os auspícios do Comitê ESC para Diretrizes Práticas: A Força-Tarefa para tratamentos de câncer e toxicidade cardiovascular da Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC). Jornal europeu do coração, v. 37, n. 36, pág. 2768-2801, 2016.

ZHANG, S. *et al*. Identification of the molecular basis of doxorubicin-induced cardiotoxicity. Nature medicine, v. 18, n. 11, p. 1639-1642, 2012.

CAPÍTULO 21

IMPACTO FINANCEIRO DA CIRURGIA DE TETRALOGIA DE FALLOT EM CRIANÇAS E EM ADOLESCENTES NO PERÍODO DE JUNHO DE 2019 A JULHO DE 2020

Palavras-chave: Tetralogia de Fallot; Custos Hospitalares; Intervenção Cirúrgica

GEÓRGIA SAVICKI SCHNEIDER[1]
GIOVANNA MAIOLLI SIGNORI[1]
MANOELLA CARDINAL PIAS[1]
MARTINA MARCANTE[1]
MELISSA NADAL DUARTE[1]
VITÓRIA TISCHER DACROCE[1]
CAROLINA SCHEER ELY[1]
MARCELA MENEZES TEIXEIRA[1]
DIOGO NORONHA MENEZES KREUTZ[1]
LUZIA BULLA PAVIANI[1]
LUCAS GRANVILLE GARCIA MAYER[1]

1. Discente - Medicina da Universidade Luterana do Brasil (ULBRA).

INTRODUÇÃO

O defeito básico da Tetralogia de Fallot (T4F) é a anteriorização do septo de saída associada a estenose subpulmonar, o cavalgamento da aorta e a comunicação interventricular (MAGALHÃES *et al.*, 2016). A T4F é responsável por 10% das cardiopatias congênitas e a forma mais comum de doença cardíaca cianogênica (LI *et al.*, 2014).

Adotou-se universalmente a conduta do tratamento cirúrgico em dois tempos: operação de "shunt", preferencialmente a operação de Blalock-Taussig, nos dois ou três primeiros anos de vida e correção com circulação extracorpórea nas crianças maiores (NETO, 2008). Apesar de a técnica convencional utilizada no reparo cirúrgico completo incluir infundibulectomia, o método de preservação transatrial/transpulmonar ou infundibular oferece melhor função do ventrículo direito em médio prazo e menor risco de arritmia (SFYRIDIS, 2013).

Antes da terapêutica cirúrgica, era nula a sobrevida de crianças com transposição de grandes vasos após os primeiros dez anos. Estudos mostram que em noventa por cento dos nascidos vivos com T4F tem a possibilidade de atingir a idade adulta com expectativa de vida excelente nos dias atuais. A cirurgia de rotina para a correção da T4F é um agente de intervenção benéfica na história natural desta doença (DAUDT, 2004, KARAMLOU, 2006; PEDRA, 2019). A maioria dos pacientes com artérias pulmonares confluentes de bom tamanho passam por reparo primário eletivo sem intercorrências no primeiro ano de vida com excelentes resultados; no entanto, o procedimento pode ser realizado após esse período (SANDOVAL, 2016; PEDRA, 2019).

As intervenções cirúrgicas cardíacas fazem parte da terapêutica atual das cardiopatias congênitas, são fonte significativa de demanda de recursos econômicos e técnicos, e constituem demandas de maior impacto econômico (FERNANDES, 2004). Embora, no País, tenham ocorrido implementações nas políticas públicas de saúde materno-infantil e avanços tecnológicos no diagnóstico e tratamento, o prognóstico ainda tem implicações sérias na qualidade de vida das crianças acometidas (SOARES, 2020). Assim, procedimento cirúrgico para correção gera elevado custeio de curto prazo para o Sistema Único de Saúde (SUS), devido ao desafio de repasse financeiro, muitas vezes insuficiente para as cirurgias cardíacas, e de quase não haver diferenciação no pagamento dos procedimentos mais complexos (JESUS, 2018).

O objetivo deste estudo é analisar o impacto financeiro da cirurgia de T4F em crianças e em adolescentes no período de junho de 2019 a junho de 2020.

MÉTODOS

Estudo descritivo documental a partir de dados de procedimentos cirúrgicos da correção de T4F em crianças e em adolescentes no Brasil disponibilizados pelo Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS) entre junho de 2019 e junho de 2020.

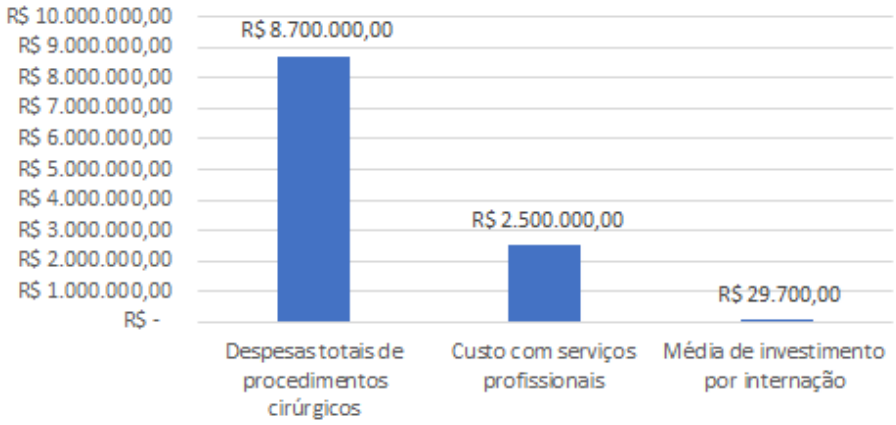
RESULTADOS E DISCUSSÃO

O estudo viabiliza a análise dos impactos financeiros da correção cirúrgica da T4F em crianças e em adolescentes no período de um ano. Entre junho de 2019 e junho de 2020 foram feitas 294 internações decorrentes da correção cirúrgica da T4F, sendo na Região Sudeste (55%) a maioria delas, em consequência de um maior número populacional, e com maior parte

dos procedimentos (41,8%), dos quais a ventriculotomia direita foi o principal realizado. A incisão vertical para ventriculotomia é a mais utilizada na T4F quando a adequação do diâmetro da artéria pulmonar ou sua região proximal é questionável, sendo feita na porção média da via de saída do ventrículo direito e as artérias coronárias são preservadas, principalmente a artéria interventricular anterior, que pode ter origem anômala (DOTY, 2012). A incisão é continuada ao anel da valva pulmonar, que é preservado se seu diâmetro for comparável ao normal com base no tamanho do paciente utilizando o dilatador de calibração Hegar, realizando valvotomia pulmonar com exposição alcançada por baixo através da incisão nas comissuras da valva (DOTY, 2012). Além disso, os feixes musculares hipertrofiados são mobilizados e excitados para nivelar com o septo interventricular (DOTY, 2012).

O investimento envolvendo esses procedimentos no Brasil foi de R$8,7 milhões (Figura 21.1), cerca de 0,05% das despesas totais de procedimentos hospitalares no período. A média de investimento por internação foi de R$29,7 mil e o custo com serviços profissionais foi de R$2,5 milhões, sendo a relação gastos/internações maior na Região Sul e a média de permanência por internação de 14,8 dias (279,2% do tempo em relação às demais causas).

Figura 21.1. Valores gastos nos procedimentos da cirurgia da Tetralogia de Fallot pelo SUS



Fonte: DATASUS.

Em relação aos óbitos, verificam-se 23 decorrentes de cirurgia corretiva de T4F, tendo nesse ano, taxa de mortalidade de 7,82%. Portanto, não deve se associar a maior taxa de mortalidade com o menor investimento, a exemplo de que locais com maiores aplicações de recursos, como São Paulo, podem ter casos mais caros e de maiores complicações vindos de outros estados, pelo fato de serem referência terapêutica por conta de seu elevado desenvolvimento em saúde. É estipulado que a taxa de mortalidade seja maior na Região Sul em função do menor número de internações nessa região, por esse motivo um óbito corresponde a 0,694% na taxa de mortalidade, à medida que uma morte na Região Sudeste representa 0,194%. Após uma análise de morbimortalidade em pacientes submetidos ao reparo primário precoce da T4F com menos de 4 meses de idade e neonatos, que necessitaram de reparo nas primeiras 4 semanas de vida, os resultaram mostraram que não houve

mortalidade em 30 dias. A mortalidade tardia foi de 2% após um tempo médio de acompanhamento de 4,7 anos. Observa-se que o reparo primário precoce da T4F pode ser realizado com segurança e eficácia em bebês menores de 4 meses de idade e mesmo em neonatos menores de 28 dias com circulação pulmonar dependente de ducto ou hipoxemia grave.

Constata-se um maior número de internações e gastos por T4F no sudeste comparado ao sul no período analisado. Ademais, há vantagens econômicas na correção cirúrgica e definitiva da T4F durante o primeiro ano de vida do paciente, visto que a correção total restaura precocemente a fisiologia normal do coração e da circulação e a saturação arterial de oxigênio, além de que o risco cirúrgico é igual ao da paliação. Em razão disso, foi comprovado que a cirurgia em idade mais avançada resulta em maiores cuidados e comorbidades, além de uma elevada taxa de mortalidade. Quanto mais protelado o tempo para fazer a correção permanente da T4F, maior serão os prejuízos ao paciente. Um exemplo disso são as crises hipercianóticas, que requerem intervenção imediata, com oxigênio, líquidos IV e, às vezes, fármacos. Se a crise persistir, a terapia médica padrão inclui morfina, fenilefrina e betabloqueadores. Especialistas relataram o uso de midazolam e fentanil intranasais como fármacos alternativos para tratamento dessas crises, já que eles não necessitam do acesso intravenoso. Outro fator negativo é que, em consequência do aumento do período de internação do paciente e a maior probabilidade do procedimento não adquirir sucesso, todo o processo acaba gerando mais gastos ao hospital, corroborando com a literatura encontrada (BELO, 2016).

CONCLUSÃO

Conclui-se, portanto, que o impacto financeiro da correção da T4F em crianças e em adolescentes no período de junho de 2019 a junho de 2020 no Brasil é maior quando o procedimento cirúrgico é realizado em idades avançadas, especialmente após o primeiro ano de vida. A análise da evolução dos pacientes entre 3 e 6 meses de idade submetidos a tal cirurgia sugere menor tempo de permanência na internação, uso de ventilação mecânica, complicações peri e pós-operatórias, necessidade de reoperação e taxa de mortalidade (MARTINS, 2018). Logo, as despesas do reparo cirúrgico da T4F se tornam mais elevadas conforme é prolongado o período de internação, sendo este resultante da maior necessidade de cuidados para com pacientes da faixa etária superior a um ano de idade, os quais são associados a maiores comorbidades e menor probabilidade de sucesso cirúrgico em comparação aos pacientes que realizam a correção definitiva durante o primeiro ano. Além disso, a análise dos dados evidencia que a T4F é mais prevalente na região Sudeste em virtude do maior número populacional e, consequentemente, da maior probabilidade de haver casos raros e encaminhamentos provenientes de outras regiões do país. Por outro lado, a elevada taxa de mortalidade da doença no Sul do Brasil é decorrente do menor número de internações, não denotando escassez de investimentos nesta região. Nessa perspectiva, a melhora da técnica cirúrgica e a orientação adequada do pós-operatório estão contribuindo para diminuir os riscos da cirurgia corretiva neonatal, hoje factível para tantas anomalias que abrangem a TF4, além de oportunizar um melhor rendimento terapêutico e qualidade de vida do paciente, o que gera um impacto financeiro reduzido a longo prazo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BELO, W.A. *et al.* Perfil clínico-hospitalar de crianças com cardiopatia congênita. Cadernos de Saúde Coletiva, v. 24, nº 2, p. 216-220, 2016.

DAUDT, N.S. Acompanhamento tardio das cardiopatias congênitas. Revista da Sociedade de Cardiologia do Rio Grande do Sul, nº 01, 2004.

FERNANDES, A.M.S. *et al.* Redução do período de internação e de despesas no atendimento de portadores de cardiopatias congênitas submetidos à intervenção cirúrgica cardíaca no protocolo da via rápida. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v.83, nº 1, 2004.

JESUS, V.S. *et al.* Fila de Espera para tratamento de pacientes com cardiopatia congênita: Retrato de um centro de referência amazônico. International Journal of Cardiovascular Sciences, v. 31, nº 4, p. 374-382, 2018.

KARAMLOU, T.M.D. *et al.* Outcomes After Late Reoperation in Patients With Repaired Tetralogy of Fallot: The Impact of Arrhythmia and Arrhythmia Surgery. The annals of Thoracic Surgery, v. 81, nº 5, p. 1786-1793, 2006.

LI, X., *et al*. Safety and feasibility of transseptal puncture for atrial fibrillation ablation in patients with atrial septal defect closure devices. Heart Rhythm, v. 11, nº 2, p.330-335, 2014.

MAGALHÃES, L.P. *et al.* Diretriz de arritmias cardíacas em crianças e cardiopatias congênitas. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, V.107, Nº 1, p.6, 2016.

MARTINS, I.F. *et al.* When is the Best Time for Corrective Surgery in Patients with Tetralogy of Fallot between 0 and 12 Months of Age? Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery, v. 33, nº 13, p. 505-510, 2018.

NETO, F.R.M. *et al.* Correção intracardíaca da tetralogia de Fallot no primeiro ano de vida. Resultados a curto e médio prazos. Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular, v. 23, nº 2, 2008.

PEDRA, S.R.F.F. *et al.* Diretriz Brasileira de Cardiologia Fetal - 2019. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 112, nº 5, p. 600- 648, 2019.

SANDOVAL, J.P. *et al.* Right Ventricular Outflow Tract Stenting in Tetralogy of Fallot Infants With Risk Factors for Early Primary Repair. Circulation: Cardiovascular Insterventions, v. 9, nº 12, 2016.

SFYRIDIS, P.G. *et al.* Preservation of right ventricular structure and function following transatrial-transpulmonary repair of tetralogy of Fallot. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery, v. 43, nº 2, p. 336-342, 2013.

SOARES, A.C.H.A.M.; NASCIMENTO, A.M.M.A. Perfil epidemiológico de crianças com cardiopatias congênitas internadas em hospital de referência em pediatria do Distrito Federal. Health Residencies Journal, v.1, nº 5, 2020.

STELLIN G, Milanesi O, Rubino M *et al* - Repair of tetralogy of Fallot in the first months of life: Transatrial versus transventricular approach. Ann Thorac Surg 1995.

TAMESBERGER, M.I. *et al.* Early Primary Repair of Tetralogy of Fallot in Neonates and Infants Less Than Four Months of Age. The annals of Thoracic Surgery, v. 86, nº 6, p.1928-1935, 2008.

CAPÍTULO 22

ALTERAÇÕES CARDÍACAS POR USO DE ANABOLIZANTES

Palavras-chave: Esteroide; Testosterona; Cardiopatia

LARA LETYCIA ARAUJO COSTA[1]
ÁLEFF EDREI GOMES SANTOS[1]
HENRIKY SANTANA SANTOS[1]
JÚLLIA BEATRIZ ARAUJO SOUZA[1]
LARISSA EMILY OGANDO DE JESUS SENA[1]
MARÍLIA ALVES MENEZES[1]
PEDRO ALVES DE FIGUEIREDO NETO[1]
VINÍCIUS GOES[1]
CARLOS EDUARDO DE ANDRADE[2]

1. Discente - Medicina da Universidade Tiradentes - UNIT – Aracaju, SE.
2. Docente - Medicina da Universidade Tiradentes - UNIT – Aracaju, SE.

INTRODUÇÃO

O uso de substâncias para aumentar o desempenho esportivo não é algo recente. Dados comprovam que desde 2700 a.c, na China, o ser humano fazia uso de plantas para aumentar o ânimo e a coragem de lutadores. Hoje, esteroides anabólicos androgênicos (EAAs) são compostos naturais ou sintéticos à testosterona, encontrados no ramo do esporte, que minimizam as ações androgênicas e maximizam as anabólicas, com a finalidade de aumento do desempenho físico e da síntese proteica, além do aumento de reserva energética e diminuição do tempo de recuperação muscular.

Atualmente, a predominância do uso de EAAs, em todo o mundo, é cerca de 1% a 5%. Ademais, sua prevalência no sexo masculino é de 6,4%, e de 1,6% no sexo feminino. Contudo, dados mostram que a prevalência de abuso de esteroides anabolizantes tem aumentado constantemente nas últimas duas décadas, o que resulta em alterações na integridade orgânica ou funcional, tanto no coração quanto no sistema vascular periférico, e em distúrbios hormonais.

O uso dos EAAs possui maior prevalência em esportistas recreativos (18,4%), seguidos por atletas (13,4%), presidiários (12,4%) e usuários de drogas (8,0%). Além disso, a taxa de prevalência global do uso de EAAs ao longo da vida é estimada em 3,3%, maior em homens do que em mulheres (6,4% vs. 1,6%) (SAGOE *et al.*, 2018). Além desse núcleo de usuários com fins não terapêuticos, essas substâncias são utilizadas para fins terapêuticos, como no tratamento de substituição do hipogonadismo (reposição direta de testosterona - TRT) (TORRISSI *et al.*, 2020). Os EAAs são, normalmente, comercializados como Nandrolona, Stanozolol, Oxandrolona, Metandrostenolona e Trembolona.

O aumento da incidência do uso desses fármacos pode ser justificado devido à grande exposição corporal nas mídias sociais e às exigências de um padrão de beleza tal qual os gregos, que correspondiam a estética corpórea com o caráter do indivíduo e a glorificação do Estado.

Apesar dos efeitos positivos - hipertrofia dos músculos esqueléticos, aumento no rendimento e na força - os prejuízos do uso de EAAs não podem ser ignorados. Um dos sistemas mais suscetíveis a mudanças complexas é o cardiovascular.

O objetivo deste estudo é apresentar e discorrer acerca das alterações associadas ao uso de esteroides anabolizantes androgênios.

MÉTODOS

Revisão sistemática nas bases de dados Biblioteca Virtual em Saúde, LILACS, PubMed e SciELO. Ao total, foram selecionados 1 capítulo de livro e 10 artigos para o tema proposto. Os descritores utilizados em inglês foram **"***anabolic steroids*", "*cardiovascular*" e em português "anabolizantes", "efeitos adversos" e "sistema cardiovascular" em DeCS/MeSH. O filtro utilizado foi: "texto completo". Os critérios de inclusão foram (1) alterações miocárdicas por uso de anabolizantes (2) complicações cardiovasculares por substância androgênica. Os critérios de exclusão se baseiam em todos os estudos que não apresentam relevância para o tema proposto, trabalhos de conclusão de curso, textos incompletos, teses de doutorado e dissertação de mestrado.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Esteroides Anabólicos Androgênicos: definição, uso e mecanismo de ação

Os esteroides anabólicos-androgênicos (EAAs) são derivados sintéticos da testosterona, que no seu efeito base proporcionam anabolismo maior que o androgenismo, sendo então utilizados para aumentar a síntese proteica, a massa magra e a eritropoiese. Com isso, leva a uma melhora no desempenho atlético considerável, guardadas as proporções de cada nível de competição. Estes são medicamentos que são utilizados como tratamento para consequências de diversas doenças conhecidas, como a leucemia, câncer de mama, caquexia do HIV e atuam positivamente no crescimento estrutural e muscular em doenças que causam baixa estatura.

No passado, além de serem utilizados para tratamento, também eram usados na reabilitação de diversas condições médicas, sejam cirúrgicas, traumáticas e até em casos de queimaduras extensas e graves. Com o passar do tempo, ao ficarem conhecidos e populares, começou-se então o uso desenfreado de EAAs com diversos intuitos, seja para melhora do desempenho físico de atletas ou simplesmente para questões estéticas, o que culminou no abuso massivo dessas substâncias. Ao passo que seu uso indiscriminado foi aumentando, ficou evidente na saúde da população que usava deste em excesso os efeitos adversos do seu uso equivocado e sem controle. Além de uma grande parcela de dependentes químicos pelos EAAs, muitos, até hoje, sofrem com as complicações. Dentre estas, as alterações cardiovasculares merecem destaque devido a seu potencial morbimortalidade.

O mecanismo de ação principal desse tipo de droga (Sendo as principais apresentações comerciais as seguintes: Nandrolona, Stanozolol [STZ], Oxandrolona, Metandrostenolona e Trembolona) é a estimulação diretamente no núcleo celular, modificando assim em cadeia a transcrição do DNA para proporcionar hipertrofia das fibras do tipo 1 e 2 do tecido muscular. Antes de chegar na célula, ao ingerir esse tipo de substância ela é absorvida nos enterócitos do intestino delgado, entra na circulação sanguínea e é então transportada agregada a uma proteína carreadora, podendo estar também em sua forma livre. É nessa forma livre que o EAAs pode passar pela membrana plasmática da célula-alvo e a partir daí se ligar a receptores proteicos específicos dentro do próprio corpo celular, os receptores androgênicos (RA). Concomitante à ação nuclear, há um considerável aumento do metabolismo celular subsequente ao aumento de AMPc (adenosina monofosfato cíclico). Quando aumentada essa atividade, unindo-se ao próprio caráter anti catabólico dos esteroides anabolizantes, finda-se a nível dos receptores uma menor ação dos glicocorticoides, em especial o cortisol que é fisiologicamente produzido pela camada fasciculada da glândula adrenal e grande atuante na homeostase do sistema imunológico e nervoso do ser humano.

Sabido de todo esse percurso farmacocinético, deve-se tomar nota dos efeitos diretos ao sistema cardiovascular posterior ao uso exacerbado de EAAs. Dentre esses, temos o importante acréscimo no risco cardiovascular, principalmente por uma crescente disfunção miocárdica, aterosclerose sistêmica (principalmente a coronariana, nesse caso), hipercoagulabilidade, disfunção hepática, hipertensão arterial, arritmias complexas e em casos mais graves, morte súbita. Ampliando

ainda mais o leque de alterações, temos uma progressiva rigidez arterial a qual vai contribuir para o aumento da pressão arterial e diminuir a capacidade adaptativa do vaso frente a possíveis outras doenças de acometimento hemodinâmico (a exemplo da resposta ao choque hemodinâmico) em situações extremas.

Alterações cardiovasculares

As doenças cardiovasculares são aquelas que alteram o sistema circulatório e são consideradas como a maior ameaça à vida humana, sendo uma das principais questões de saúde pública no mundo; no Brasil, representam as principais causas de morte. As doenças que envolvem o coração e os vasos sanguíneos incluem doença arterial coronariana (DAC), hipertensão, arritmia cardíaca, cardiomiopatia e tromboembolismo. Estas condições e lesões cardiovasculares podem surgir como consequência do abuso de esteroides anabólicos-androgênicos (EAA) e variam devido a diferenças individuais, apresentando diversos sinais e sintomas. Portanto, é de grande importância o entendimento da fisiopatologia e das consequências de seu uso abusivo (Tabela 22.1).

Tabela 22.1. Consequências e efeitos tóxicos de dose suprafisiológica de Esteroide Anabólico Androgênico

ALTERAÇÕES CARDIOVASCULARES	ETIOLOGIA
Aterosclerose	↑LDL, ↓HDL, desordem do metabolismo lipídico e ↑níveis de homocisteína.
Tromboembolismo	↑Densidade dos receptores de TXA2, ↑TXA2, ↑trombina, ↑geração e agregação plaquetária.
Calcificação vascular	Perda de elasticidade e hiperplasia fibrótica dos vasos.
Hipertensão	Deturpação do controle autonômico e ↑ retenção de água e sódio.
Arritmia	Estímulo exagerado de sistemas de neurotransmissores: disfunção autonômica cardíaca.
Espasmo Coronariano	↓Expressão dos receptores androgênicos (RA).
Parada Cardíaca Súbita	↓Recaptação de catecolaminas, ↑concentração de catecolaminas, ↑ estimulação do sistema nervoso simpático.
Hipertrofia Cardíaca	↑Atividade de RA, ↑síntese de proteína, ↑produção de colágeno, ↑crescimento fibroblástico cardíaco.

Aterosclerose

Os EAA podem induzir distúrbio do metabolismo lipídico, o que leva à diminuição da lipoproteína de alta densidade (HDL) e aumento dos níveis de lipoproteína de baixa densidade (LDL), o que aumenta o risco de doença arterial coronariana (DAC) e doença cerebrovascular. Modifica a absorção de quilomícrons no intestino delgado, promovendo uma elevação da lipase triglicerídica hepática (HTGL), a qual provoca uma maior liberação de frações de lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL-c), LDL-c, apoproteína B (Apo-B), triglicerídeos e lipoproteína A (Lp-A) e, de forma oposta, inibe a formação da fração de colesterol HDL-c. Por

causa dessa relação hepática, as formas de administração acabam colaborando para uma maior exacerbação dos efeitos adversos provocados, sendo a via oral relacionada com mais complicações. Além disso, o abuso de EAAs a longo prazo leva a um aumento contínuo dos níveis de homocisteína no sangue, resultando em hiper-homocisteinemia, que é um fator de risco para doenças aterogênicas em vasos coronarianos e cerebrais, podendo evoluir para, respectivamente, infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral. Os níveis de lipoproteínas retornam ao normal depois que o EAAs é descontinuado por semanas a meses. Ademais, sabe-se que doses elevadas de EAAs na corrente sanguínea relacionam-se com o aumento da ligação de receptores androgênicos com os glicocorticoides. Esse complexo esteroide-glicocorticoides promove o acréscimo da concentração de glicose sérica. Esta interação pode estar relacionada com o aumento do risco de distúrbios metabólicos.

Tromboembolismo

Os EAAs podem afetar diretamente o sistema de coagulação/fibrinólise, e seus usuários têm um risco maior de embolia arterial e intracardíaca e uma maior incidência de trombose venosa profunda e embolia pulmonar. Essas drogas aumentam a geração e a agregação plaquetária, que expandem a gama de embolias trombocitárias e promovem a geração de trombina e tromboxano A2 (TXA2), que inibem a produção de prostaciclina (prostaglandina I2, um inibidor da agregação plaquetária) e resultam em hipercoagulabilidade. Além disso, a testosterona regula diretamente a densidade do receptor TXA2 nas plaquetas e células vasculares, afetando assim a função de coagulação/fibrinólise. Estudos são necessários para esclarecer se este estado patológico aumenta o risco trombótico em abusadores de EAAs mesmo após a cessação.

Hipertensão

A fisiopatologia dos EAAs também está associada ao aumento da pressão arterial, sendo esse resultado de origem multifatorial. Estudos demonstram que essa afecção tem como base alterações nos mecanismos de segundo mensageiro, o monofosfato cíclico de guanosina (GMPc) - importante para a promoção do relaxamento muscular - fica hipofuncionante. Além disso, aponta-se que há uma deturpação do controle autonômico, tendo um aumento da atividade simpática e diminuição do controle barorreflexo da frequência cardíaca. Supõe-se que quando se observa hipertensão reversível, ela pode seguir a retenção de água-sódio no rim induzida pelos EAAs, o que resulta em um aumento do volume sanguíneo e da PA. Se tal hipertensão for irreversível, a aterosclerose induzida pelo EAAs será provavelmente a principal causa. Entretanto, são necessários mais estudos para confirmar esses mecanismos.

BARBOSA *et al.* (2017) elaboraram um estudo com 45 indivíduos do sexo masculino que faziam uso de esteroides anabolizantes androgênicos. Nesta pesquisa foi examinada a hipótese de que usuários de esteroides anabólicos androgênicos (EAAs) teriam distúrbios autonômicos cardíacos relacionados com a modulação simpática, hipertensão arterial e alterações nas dimensões cardíacas. O estudo foi realizado de forma que 3 grupos de 15 indivíduos (usuários de EAAs; fisiculturistas que nunca usaram EAAs; sedentários saudáveis pareados por idade) foram monitorados quanto ao comportamento cardíaco. Ao fim da

pesquisa, os resultados obtidos favoreceram a hipótese em questão, visto que houve uma alteração autonômica cardíaca acentuada em usuários de EAAs, com uma mudança em direção à predominância da modulação simpática e atenuação vagal. A hipertensão observada no grupo de fisiculturistas usando EAAs foi relacionada a um aumento da modulação simpática, e esse aumento da modulação simpática foi associado a alterações estruturais no coração.

Hipertrofia cardíaca

LIU *et al.* (2019) realizaram estudos utilizando ecocardiografia padrão de Doppler ou ressonância magnética cardíaca. Os resultados mostraram hipertrofia cardíaca patológica em usuários da EAA. Nos corações hipertróficos, pode-se observar que os níveis de expressão 5α-reductase, aromatase e RA (Receptor Androgênicos) são significativamente elevados, tanto em humanos quanto em camundongos, e foi sugerido que o EAA aumentou a síntese proteica. Ela é um estágio vital no processo de crescimento cardíaco, ativando o RA intracelular. Além disso, o EAA pode estimular fortemente a produção de colágeno e o crescimento fibroblástico do miocárdio. Muitos pacientes com hipertrofia cardíaca são atletas profissionais que usam EAAs há muito tempo. O uso dessa substância e o treinamento de alta intensidade têm um efeito cumulativo na hipertrofia cardíaca, causando disfunção cardíaca e até mesmo insuficiência cardíaca.

Um estudo realizado no laboratório do InCor, verificou-se a partir de ecografia, que o uso de EAA induz um aumento significativo no índice de massa do ventrículo esquerdo, apesar de não terem sido relatadas modificações na espessura da parede posterior, no volume diastólico final e volume sistólico final.

Espasmo coronariano

Em doses fisiológicas, os EAAs se ligam diretamente aos receptores de andrógenos nas artérias, promovendo uma liberação de óxido nítrico para inibir a tensão do músculo liso vascular. Porém, doses suprafisiológicas causam espasmo coronariano, por reduzirem a expressão do RA. Supõe-se que o efeito do vasoespasmo pode ser potencializado em usuários de EAA com doença arterial coronariana, mesmo induzindo infarto do miocárdio.

Apoptose miocárdica

Há uma associação entre os EAAs e a apoptose miocárdica de maneira dose-dependente. Andrógenos promovem o influxo e a mobilização de Cálcio (Ca^{2+}) no retículo sarcoplasmático para aumentar a permeabilidade mitocondrial, o que leva à liberação de fatores de apoptose, tais como citocromo C, fator indutor da apoptose e caspase, resultando na apoptose. Portanto, os estudos indicam que os EAAs tiveram um efeito pró-apoptótico nos miócitos cardíacos.

Arritmia

Os EAAs, em excesso, podem induzir uma atividade elétrica anormal do coração. Os ECGs geralmente demonstram atividade elétrica irregular durante o esforço físico, como atraso da onda QRS, fibrilação ventricular (FV), batimento ectópico supraventricular e ventricular. Sugere-se que os EAAs induzem disfunção nervosa autônoma por alterar uma variedade de sistemas neurotransmissores,

como o sistema dopaminérgico, o sistema hidroxitriptofano e o sistema GABA.

Parada cardíaca súbita

O abuso de EAA está associado à parada cardíaca súbita, apesar do mecanismo da parada cardíaca súbita permanecer desconhecido. A morte da maioria dos usuários de EAA por parada cardíaca súbita foi observada como cardiomiopatia, hipertrofia cardíaca, dilatação ventricular e fibrose miocárdica durante uma autópsia. A combinação de EAAs e exercícios físicos superestimula o sistema nervoso simpático para induzir um distúrbio funcional temporário dos terminais dos axônios simpáticos, o que aumenta a suscetibilidade à FV, resultando em morte cardíaca súbita.

CONCLUSÃO

A busca pelo corpo e condicionamento físico ideais expõe muitos praticantes de atividade físicas de alta intensidade a atalhos perigosos à saúde. Nesse contexto, destaca-se o uso abusivo de EAA com importantes consequências cardiovasculares que aumentam a mortalidade e a morbidade dos seus usuários. Dentre essas alterações, há hipertrofia cardíaca, parada cardíaca súbita, espasmos coronarianos, arritmia, hipertensão, aterosclerose, calcificação vascular e tromboembolismo. Dessa forma, é imprescindível informar e conscientizar pacientes e profissionais de saúde sobre os riscos do uso abusivo dessas substâncias, a fim de que haja a correta análise da necessidade de administração de EAA e diminuição do uso desenfreado dessas substâncias pelos atletas, reduzindo as chances de efeitos adversos associados ao EAA.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALSHAREEF, Sanad; GOKARAKONDA, Srinivasa B.; MARWAHA, Raman. Anabolic Steroid Use Disorder. Stat Pearls Publishing, Treasure Island (FL), [*S. l.*], 23 dez. 2020.

ALVES, Maria Janieire de Nazaré Nunes; DOS SANTOS, Marcelo Rodrigues; DE SOUZA, Francis Ribeiro. Anabolizantes e exercício físico. *In*: CARDIOLOGIA do exercício. 4. ed. [*S. l.*: *s. n.*], 2019. cap. 39, p. 762-775.

BARBOSA, N. O., MOTA, G. R. da, De Sordi, C. C. *et al.* Long-term anabolic steroids in male bodybuilders induce cardiovascular structural and autonomic abnormalities. *Clin Auton Res* 28, p. 231–244 (2018).

BRINQUINHO, M., Sousa A. S., Resende J., Valente J. Hepatotoxicidade associada ao uso de esteroides anabolizantes. Galicia Clin, p. 79-81, 2017.

DEMOULIN, R. *et al.* Complications cardiovasculaires des produits dopants. Ann Cardiol Angeiol, Paris, v. 67, n. 5, p. 365-369, 2021.

HORWITZ, H. *et al* Health consequences of androgenic anabolic steroid use. Journal of Internal Medicine: 20 Nov. 2018- Volume 285 - Ed. 3 - p 333-340.

KOZICZAK-HOLBRO, M. *et al.* Pharmacological Characterization of a Novel 5-Hydroxybenzothiazolone-Derived ß 2-Adrenoceptor Agonist with Functional Selectivity for Anabolic Effects on Skeletal Muscle Resulting in a Wider Cardiovascular Safety Window in Preclinical Studies. J Pharmacol Exp Ther, v. 369, ed. 2, p. 188-199, 2019.

LIU, Jian-Di; WU, Yan-Qing. Anabolic-androgenic steroids and cardiovascular risk. Chinese Medical Journal: 20 Set. 2019 - Volume 132 - Ed. 18 - p 2229-2236.

PERRY, J. C. *et al.* "Anabolic Steroids and Cardiovascular Outcomes: The Controversy." *Cureus* vol. 12,7 e9333. 22 de julho de 2020, doi: 10.7759 / cureus.9333

SAGOE, D.; PALLESEN, S. Androgen abuse epidemiology. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2018 Jun;25(3):185-194.

SANTOS, M. R. dos *et al*. Resting spontaneous baroreflex sensitivity and cardiac autonomic control in anabolic androgenic steroid users. Clinics, São Paulo, v. 73, e226, 2018.

TORRISI, M. *et al.* Sudden Cardiac Death in Anabolic-Androgenic Steroid Users: A Literature Review. Medicina (Kaunas). 2020 Nov 4;56(11):587.

VIEIRA, M. L. *et al*. O risco cardiovascular no uso de esteroides anabolizantes androgênicos, 2021.

CAPÍTULO 23

MIXOMA ATRIAL

Palavras-chave: Tumor Cardíaco; Diagnóstico; Tratamento

LUIS HENRIQUE ALVES GOMES[1]
CAIO CÉZAR TENÓRIO ALVES DA SILVA[2]
CAMILLA MONIELYCK MENDONÇA GUIMARÃES[1]
ALICE WANDERLEY ROCHA[2]
CECILIA CONDE PLÁCIDO IDALINO[2]
EDVALDO XAVIER FERREIRA JUNIOR[4]
ALFREDO AURÉLIO MARINHO ROSA[3,4]
ALFREDO AURÉLIO MARINHO ROSA FILHO[5]

1. Discente - Medicina do Centro Universitário CESMAC.
2. Discente - Medicina do Centro Universitário UNIT.
3. Docente - Medicina do Centro Universitário Tiradentes – UNIT.
4. Cardiologista da Santa Casa de Misericórdia de Maceió-AL.
5. Residente de Clínica Médica do Hospital Universitário Professor Alberto Antunes- UFAL.

INTRODUÇÃO

Os tumores cardíacos primários são doenças raras com uma incidência entre 0,0017% e 0,19% (DONG-SOO, 2020). Três quartos dos tumores são benignos e quase metade dos tumores cardíacos benignos são mixomas. A incidência anual de mixoma é de 0,5 por milhão de pessoas, sendo mais comum em adultos entre 30 e 50 anos, em que é ligeiramente maior em mulheres (65%). Mixoma cardíaco geralmente é uma doença esporádica e solitária. Apenas 5-10% são heranças hereditárias e geralmente ocorrem no átrio (75% no átrio esquerdo e 18% no átrio direito). É considerada uma neoplasia benigna no sentido histológico tradicional. No entanto, a avaliação de um tumor benigno subestima os efeitos potencialmente devastadores que o tumor pode ter no paciente (SCALISE *et al.*, 2020).

Os mixomas cardíacos são geralmente solitários e fixados ao septo interatrial na borda da fossa oval, geralmente projetando-se para o átrio esquerdo, mas ocasionalmente para o átrio direito e raramente para os ventrículos. A mobilidade do tumor depende da extensão da fixação ao septo interatrial e do comprimento da haste. Seu tamanho varia entre 1–15 cm (média de 3–4 cm) de diâmetro. São geralmente polipoides com uma superfície lisa ou levemente lobulada, frequentemente pedunculados, e caracteristicamente surgem de um pedúnculo estreito. Por outro lado, as vilosidades ou mixomas papilares menos comuns apresentam múltiplas extensões vilosas finas e frágeis com maior risco de embolia. Sabe-se que a embolia é cerca de 10-20%, mas não está relacionada ao tamanho do tumor (DONG-SOO, 2020).

Em virtude de sua localização, tamanho e mobilidade, os mixomas cardíacos podem produzir inúmeras manifestações clínicas, as mais frequentes são: dispneia por obstrução intracardíaca, sintomas constitucionais e embolia, onde é considerada a "tríade do mixoma" (DONG-SOO, 2020), às vezes evolui com consequências fatais, insuficiência cardíaca e embolias distantes do sistema nervoso central ou de outros órgãos, dependendo de sua localização. Portanto, esses tumores benignos, apesar de raros, continuam a gerar interesse devido à sua apresentação clínica e histogênese incerta (MIHIKA *et al.*, 2020).

O objetivo deste estudo é abordar aspecto diagnóstico, apresentação clínica e os métodos terapêuticos empregados para os mixomas cardíacos.

MÉTODO

A estratégia de busca: "*Atrial myxoma" AND "cardiactumors" AND "diagnosis" AND "treatment"*, cujo os descritores foram estabelecidos pelas plataformas Decs e Mesh, de modo a estabelecer o princípio da organização desse estudo, o que culminou na posterior discussão dos critérios de inclusão e exclusão entre os pesquisadores. Os artigos incluídos são observacionais, analíticos ou descritivos, que abordaram as características clínicas, terapêuticas e manejo do mixoma atrial. A perspectiva dos trabalhos excluídos, estão os artigos que fogem da abordagem temática e os relatos de casos. As buscas foram realizadas durante o mês de março de 2021, com restrição de idiomas português e inglês, nas bases de dados MEDLINE (via PubMed), SciELO, LILACS (via BVS), na qual a etapa seletiva foi, inicialmente, por meio dos títulos relevantes, em seguida, foi realizada a leitura dos resumos e, por fim, a leitura dos textos completos para a seleção dos artigos incluídos. Após essa seleção, aconteceu a extração dos

dados e o debate entre os pesquisadores dos dados captados. Por fim, houve a definição dos tópicos abordados e análise dos dados, como também a construção do texto final.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram encontrados 116 artigos nas bases de dados, dos quais, após a utilização dos critérios de inclusão e exclusão, restaram 20 publicações. Após a leitura do título, resumo e texto completo, 12 artigos foram considerados relevantes para a confecção deste capítulo. A partir da leitura destes trabalhos depreende-se que os mixomas cardíacos são o tipo mais comum de tumores cardíacos benignos originários do endocárdio do coração, projetando-se para as câmaras cardíacas. O diagnóstico frequentemente ocorre de forma atrasada devido à apresentação variada e inespecífica. A investigação inicial com hemograma, eletrocardiograma (ECG) e radiografia de tórax oferece apenas achados inespecíficos e não diagnósticos, portanto, a suspeita clínica é precípua (DONG-SOO, 2020).

Clinicamente pacientes com tumores cardíacos apresentam uma combinação de sinais e sintomas de insuficiência cardíaca, fenômenos embólicos e arritmias, sendo os dois primeiros mais comuns em tumores intracavitários, e os eventos arrítmicos mais comuns em tumores intramurais. Além disso, fatores como o tamanho do tumor, a localização anatômica e sua relação com estruturas adjacentes são fundamentais para entender a apresentação sintomática do paciente (GRAZIA *et al.*, 2020). Tumores atriais podem reduzir o fluxo de entrada sanguínea mimetizando quadros de estenoses valvares, podendo levar a síncopes, dispneia ou fenômenos embólicos. Tumores ventriculares podem aparecer com sinais de hipertrofia miocárdica.

Os mixomas cardíacos são originados do tecido endocárdico com projeção para as câmaras cardíacas, normalmente polipoides, redondos ou ovais e com aparência lisa e lobulada, também podem se apresentar em forma pedunculada ou sésseis. Estes tumores possuem em média 5 cm de diâmetro, podendo variar até os 15 cm. Histologicamente, podem apresentar áreas de fibrose, calcificação, hematopoiese extramedular e células produtoras de mucina (MCALLISTER, 2020).

Cerca de 80% dos mixomas cardíacos ocorrem no átrio esquerdo, localizados em íntima relação com a *fossa oval*, no entanto também podem ser encontrados em outras câmaras cardíacas. Por este motivo, acredita-se que esse tumor tenha sua origem de remanescentes das células subendoteliais ou de células multipotenciais mesenquimais da região da *fossa oval* (BUSSANI *et al.*, 2020). Normalmente mixomas são tumores esporádicos, mas podem ter relação genética familiar em 3 a 10% dos casos, estando relacionados com a síndrome de Carney, uma doença autossômica dominante que cursa com mixomas atriais e extracardíacos, schwannomas, endocrinopatias como a síndrome de Cushing e alterações de pigmentação cutânea (GRAZIA *et al.*, 2020; BUSSANI *et al.*, 2020).

Também há uma pequena parcela desses tumores que se apresentam de forma subclínica e são identificados incidentalmente durante a investigação de outras patologias. Exames de imagem são utilizados quando há suspeita clínica do mixoma atrial e fornecem um diagnóstico mais preciso (GUPTA *et al.*, 2020). Estes exames são a ecocardiografia, tomografia computadorizada (TC) com contraste,

ressonância magnética (RM) e tomografia por emissão de pósitrons.

O ecocardiograma (ECO) pode auxiliar na quantificação da lesão, tamanho e inserção do tumor e, combinada com a ultrassonografia doppler, pode permitir a avaliação da doença valvar e orientar o planejamento cirúrgico. A ecocardiografia transtorácica ajuda a visualizar as massas ventriculares, no entanto, o ECO transesofágico oferece transdutores de alta frequência, melhores janelas acústicas e planos de imagem adicionais, permitindo visualização superior da câmara posterior e segmentos atriais, bem como identificação de pequenos tumores (< 5 mm) (KIM, 2020).

O desenvolvimento recente da ecocardiografia com contraste auxilia na diferenciação de tumores cardíacos malignos de trombos, com os primeiros exibindo rica vascularização e realce de imagem com a administração de meio de contraste. Além disso, o ECO tridimensional fornece uma melhor avaliação estrutural dos tumores e da relação com as estruturas adjacentes. As limitações desses exames, no entanto, incluem dependência do operador, campos de visão restritos e dificuldade no subtipo de tumor (SCALISE *et al.*, 2020).

O ECO é um bom exame e concede informações suficientes para o diagnóstico de um tumor, entretanto, os exames de TC e RM possuem maior acurácia quanto a caracterização deste tumor, sendo muito importantes para o diagnóstico final e para o planejamento de estratégias terapêuticas. A angiografia é um método pouco utilizado, porém útil para avaliação do acometimento das artérias coronárias ou para o acesso a neovascularização dos tumores (MORKA *et al.*, 2020).

A tomografia contrastada fornece imagens de alta resolução e uma descrição precisa da morfologia cardíaca e estruturas adjacentes. Além disso, os avanços tecnológicos na TC por meio do uso de tomografia computadorizada de multidetectores (TCMD), algoritmos de pós-processamento e gating de ECG resultaram em imagens muito mais detalhadas, detecção de tumores menores e avaliação de gordura e calcificação nas massas estudadas (SCALISE *et al.*, 2020).

A ressonância magnética cardíaca é um exame de alta qualidade com uma boa resolução espacial e temporal e reconstruções de imagem em vários planos. Possui certas vantagens em relação ao ECO e a TC contrastada devido à capacidade de diferenciação de tumores benignos e malignos por meio de diferentes sequências e ponderações, tamanho do tumor, infiltração local, heterogeneidade de sinal e alterações de perfusão. Além de ser um exame não invasivo e sem uso de radiação ionizante (AGGELI *et al.*, 2020).

O tratamento conservativo dos tumores cardíacos normalmente se restringe a massas pequenas, imóveis e de lenta progressão como lipomas e fibroelastomas. Estes pacientes seriam acompanhados e monitorizados por meio de exames de imagem periódicos e apresentação sintomática. No caso do mixoma cardíaco, apesar de ser um tumor benigno, é indicado o tratamento de ressecção cirúrgica devido ao alto risco de eventos embólicos associado a este tipo de tumor (JOSHI *et al.*, 2020).

A ressecção cirúrgica da massa e de toda a base tumoral é o padrão ouro de tratamento definitivo para o mixoma. A cirurgia deve ser realizada por uma equipe experiente e normalmente possui bom resultado e ótima recuperação pós-operatória (JOSHI *et al.*, 2020). Há relatos de recidiva do tumor, especialmente em adultos jovens, em tumores

multifocais e em pacientes com síndrome de Carney. Sendo assim, esses pacientes devem ser observados em acompanhamento com ECO transtorácico pelos próximos anos (BUSSANI *et al.*, 2020).

CONCLUSÃO

O mixoma atrial se mostra como uma condição rara e desafiadora, exigindo alta suspeição para evitar morbidade e mortalidade em seus portadores. Entretanto, por ser um tumor benigno e a neoplasia cardíaca primária mais comum, possui um bom prognóstico. É importante salientar a precisão em seu diagnóstico, visto que este pode se dar de forma errônea com outras condições como valvopatias, miocardite, cardiomiopatias congênitas, doença pulmonar intersticial ou até doenças cerebrovasculares. A suspeita clínica associada a um diagnóstico precoce é o maior desafio dessa patologia, nesse sentido, o grande avanço em técnicas de diagnóstico por imagem tem sido de fundamental importância, sendo imprescindível para um bom seguimento e abordagem terapêutica. A ressecção cirúrgica é o tratamento de escolha e apresenta, geralmente, um bom seguimento e boa recuperação pós-operatória.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGGELI, Constantina *et al*. Cardiac Masses: The Role of Cardiovascular Imaging in the Differential Diagnosis. Diagnostics, v. 10, n. 12, p. 1088, 2020.

BUSSANI, Rossana *et al*. Cardiac Tumors: Diagnosis, Prognosis, and Treatment. Current Cardiology Reports, v. 22, n. 12, p. 1-13, 2020.

GRAZIA, Casavecchia *et al*. Cardiac Tumors. Journal of cardiovascular echography, v. 30, n. Suppl 1, p. S45-S53, 2020.

GUPTA, Rajeev *et al*. Primary malignant cardiac tumors: a rare disease with anadventurous journey. 2020.

JOSHI, Mihika *et al*. The Current Management of Cardiac Tumours: a Comprehensive Literature Review. Brazilian Journalof Cardiovascular Surgery, n. AHEAD, 2020.

KIM, Dong-Soo. A Comprehensive Perspective of Clinical and Echocardiographic Features in the Differential Diagnosis of Cardiac Myxomas and Myxoma-Like Masses. Korean Circulation Journal, v. 50, n. 9, p. 833-835, 2020.

LEE, Sun Hwa *et al*. Comparison of clinical and echocardiographic characteristics between cardiac myxoma sand masses mimicking myxoma. Korean CirculationJournal, v. 50, n. 9, p. 822-832, 2020.

LIU, En-Tao *et al*. Combined PET/CT with thoraciccontrast-enhanced CT in assessment of primary cardiac tumors in adult patients. EJNMMI research, v. 10, n. 1, p. 1-13, 2020.

MCALLISTER, Brylie J. Multi Modality Imaging Features of Cardiac Myxoma. Journalof Cardiovascular Imaging, v. 28, n. 4, p. 235, 2020.

MORKA, Aleksandra *et al*. Echocardiography and Newer Imaging Techniques in Diagnosis and Long-Term Follow-Up of Primary Heart Tumors in Children. International Journal of Environmental Research and Public Health, v. 17, n. 15, p. 5471, 2020.

ROOMI, Sohaib *et al*. Rhabdomyosarcoma from uterusto heart. Journalof Community Hospital Internal Medicine Perspectives, v. 10, n. 3, p. 245-249, 2020.

SCALISE, Mariangela *et al*. Atrial myxoma sarise from multipotente cardiac stem cells. European heart journal, v. 41, n. 45, p. 4332-4345, 2020.

CAPÍTULO 24

ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO COMPARATIVO REFERENTE ÀS MORBIMORTALIDADES E ÀS INTERNAÇÕES HOSPITALARES OCASIONADAS POR DOENÇAS CARDIOVASCULARES ANTES E APÓS A COVID-19 NO BRASIL

Palavras-chave: Óbito; Internamento; Enfermidade Cardíaca; Coronavírus

ALANA DARLY SANTOS ANDRADE[1]
FABIANA TORRES VALADARES[2]
IANNE JESUS SANTANA[2]
ISABELE DANTAS SILVEIRA[1]
MATEUS ARAÚJO DOS SANTOS[1]
REBECA APOLINÁRIO SOUSA[2]
SARA MIKAELE SOUZA SANTOS[2]
ANDERSON DOS SANTOS BARBOSA[3]
MARCOS ANTONIO ALMEIDA-SANTOS[4]
MILENA DOS SANTOS BARROS CAMPOS[5]

1. Discente - Medicina da Universidade Tiradentes - SE.
2. Discente - Medicina da Faculdade Tiradentes - AL.
3. Docente - Faculdade AGES de Medicina e Doutor em Biotecnologia Industrial.
4. Docente - Programa de Pós-graduação em Saúde e Ambiente, Universidade Tiradentes – SE. Doutor em Ciências da Saúde.
5. Docente - Universidade Tiradentes – SE. Mestre em Ciências da Saúde.

INTRODUÇÃO

A COVID-19 (*Coronavirus Disease* - 2019), declarada pandemia pela Organização Mundial da Saúde em 11 de março de 2020, causada pelo SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*), propagou-se rapidamente, ocasionando diferentes impactos nas regiões do mundo (FREITAS *et al.*, 2020). Os sistemas de saúde apresentaram superlotação no número de pacientes com sintomas de COVID-19, provocando atraso na busca por atendimento médico para outras enfermidades, em virtude do risco de contaminação no ambiente hospitalar (FARO *et al.*, 2020). Adicionado a isso, a falta de imunização e a elevada transmissão viral têm caracterizado a emergência do problema de saúde pública internacional (SOHRABI *et al.*, 2020). Em consequência desses fatores, têm-se a possibilidade de ocorrer desfechos desfavoráveis em tais pacientes (OSERAN *et al.*, 2020).

Nesse contexto, a Sociedade Brasileira de Cardiologia publicou análises referentes ao impacto dos primeiros meses da pandemia acerca do número de procedimentos médicos, das internações e dos óbitos intra-hospitalares por doenças cardiovasculares (DCV) na esfera do serviço público de saúde no Brasil, revelando elevado número de óbitos provenientes da COVID-19 e decréscimo de 12% nas notificações das mortes por infarto e acidente vascular cerebral (AVC). Porém, em relação aos óbitos por doenças cardíacas de origem indeterminada domiciliar, houve aumento de 50% das notificações (NOBRE, 2020).

As DCV constituem a principal causa de mortalidade no mundo, além de promoverem impacto socioeconômico na saúde pública, proveniente do alto custo das internações hospitalares (SIQUEIRA *et al.*, 2017). Nesse cenário, sabe-se que a COVID-19 interage com o sistema cardiovascular e aumenta a morbimortalidade, ao promover disfunção miocárdica, principalmente em indivíduos com comorbidades e/ou DCV prévias (ASKIN, *et al.*, 2020).

Os objetivos deste estudo foram avaliar o impacto da COVID-19 no número de internações e de óbitos por DCV no Brasil, e investigar as variantes epidemiológicas.

MÉTODO

Trata-se de estudo observacional, transversal e analítico, constituído em dois grupos: 1- antes da COVID-19 e 2- após a COVID-19. O grupo 1 foi originado da média dos anos de 2016 a 2019 e o grupo 2, foi correspondente ao ano de 2020. Os dados foram coletados na plataforma do DATASUS (TABNET), selecionadas as internações e os óbitos no Brasil, capítulo CID-10: IX-Doenças do aparelho circulatório, lista Morb CID-10: Doença reumática crônica do coração, Infarto agudo do miocárdio, outras doenças isquêmicas do coração, Transtornos de condução e arritmias cardíacas, Insuficiência cardíaca e outras doenças do coração, com as variantes: sexo, faixa etária e raça/cor.

As variáveis quantitativas foram descritas como média (± desvio padrão) para os anos pré-COVID (2016-2019), as variáveis categóricas foram sumarizadas como porcentagens e a comparação mediante o teste Qui-quadrado (X^2). Foi adotado o nível de confiança de 0,05 (95%) para o erro α e os testes foram bicaudais.

A exportação dos dados do Excel® para o Qui-quadrado foi realizada por intermédio do Comando Code, via matrizes de programação,

ponderadas através de frequência, direcionando os resultados de forma precisa e confiável. Vale salientar que a variável categórica do tipo raça, não evidencia a soma real dos casos, em consequência da subnotificação dessa informação.

A realização das análises estatísticas descritas e a confecção das tabulações e dos gráficos foram elaboradas, por meio dos programas Microsoft® Excel® e Qui-quadrado.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

Internações

Foram registradas 2.932.070 por internações em decorrência de DCV no grupo 1, correspondentes aos anos: 2016 (579.585), 2017 (583.070), 2018 (582.511) e 2019 (603.834), com média de 587.250 ± 11.161. Já os valores obtidos no grupo 2, ano de 2020, foram de 499.100 internações. Houve redução significativa de 8,12% do número de internações após a COVID-19 ($p < 0,001$) (Tabela 24.1).

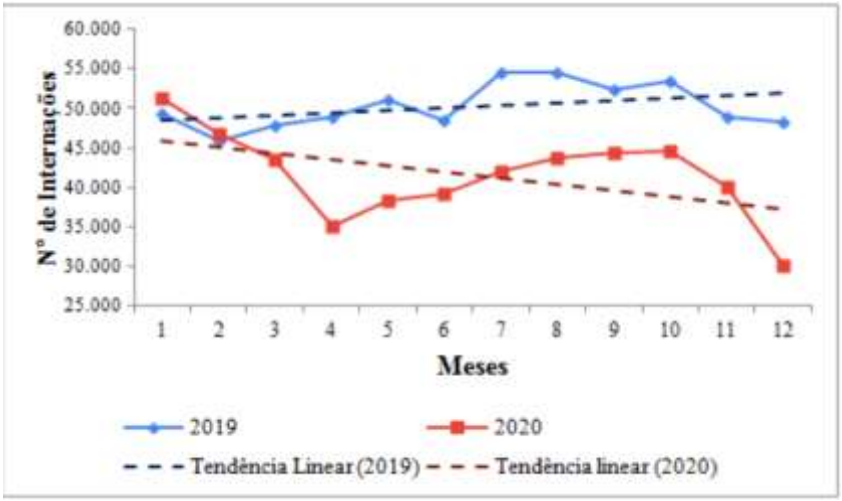
Tabela 24.1. Análise descritiva do número de internações levando em consideração os parâmetros epidemiológicos (Gênero, Raça e Idade) versus anos pré-COVID e pós-COVID. p-valor calculado utilizando a distribuição de qui-quadrado

Parâmetros		2016	2017	2018	2019	Pré-COVID (Média ± DP) 2016-2019	Pós-COVID 2020	p-valor
Gênero	*Mas*	322.328	324.756	327.084	340.970	328.785 ± 8.353 (55,99%)	285.342 (57,17%)	<0,001
	Fem	257.257	258.314	255.427	262.864	258.466 ± 3.166 (44,01%)	213.758 (42,83%)	
Raça*	*Bra*	249.921	253.099	251.810	258.457	253.322 ± 3.664 (54,97%)	212.008 (52,63%)	<0,001
	Pre	22.209	23.799	23.671	25.445	23.781 ± 1.323 (5,16%)	22.301 (5,54%)	
	Par	165.901	171.360	175.822	185.524	174.652 ± 8.306 (37,90)	158.820 (39,43%)	
	Ama	7.102	8.396	9.212	10.242	8.738 ± 1.327 (1,90%)	9.387 (2,33%)	
	Ind	290	284	295	356	306 ± 33 (0,07%)	276 (0,07%)	
Idade	*< 60 anos*	206.878	203.809	201.691	208.606	205.246 ± 3.091 (34,95%)	173.265 (34,74%)	0,022
	≥ 60 anos	372.707	379.261	380.820	395.228	382.004 ± 9.491(65,05%)	325.475 (65,26%)	
TOTAL		**579.585**	**583.070**	**582.511**	**603.834**	**587.250 ± 11.161**	**499.100**	<0,001

Legenda: Variáveis categóricas expressas em frequência absoluta = n (frequência relativa = %). O período pré-COVID foi expresso em média ± DP. **Mas* = *Masculino, Fem = Feminino, Bra = Branca, Pre = Preta, Par = Parda, Ama = Amarela, Ind = Indígena.* DP = *desvio padrão.* **Fonte:** Departamento de Informática do SUS (DATASUS). *Levar em consideração a subnotificação de informação por parte da população.

O Gráfico 24.1 representa a comparação mensal dos valores absolutos das internações entre os anos de 2019 e 2020, por meio da tendência linear, caracterizando como função afim crescente no ano de 2019, e decrescente no ano 2020 (p = 0,0003).

Gráfico 24.1. Análise da tendência linear do número de internações nos meses de janeiro a dezembro dos anos de 2019 e 2020, p-valor calculado utilizando a distribuição t de Student



Fonte: Departamento de Informática do SUS (DATASUS).

Ao analisar os parâmetros epidemiológicos, foi possível verificar que o número de mulheres internadas no período pré-COVID foi de 258.466 (44,01%) e pós-COVID 213.758 (42,83%), em contrapartida, houve aumento acima do esperado do gênero masculino no período pós-COVID (p < 0,001).

Em relação à raça, foram obtidos os seguintes valores no pré-COVID: branca 253.322 (54,97%), parda 174.652(37,90%), preta 23.781(5,16%), amarela 8.738 (1,90%), indígena 306 (0,07%), com elevação superior à esperada no pós-COVID, para as raças parda 158.820 (39,43%), preta 22.301(5,54%) e amarela 9.387 (2,33%), (p< 0,001).

A respeito da faixa etária, no pré-COVID foram evidenciados 205.246 pacientes < 60 anos, (34.95%) e no pós-COVID, 173.265 (34,74%). Enquanto, que na faixa dos indivíduos ≥ 60 anos, antes da pandemia 382.004 (65,05%) e pós-pandemia 325.475 (65,26%). Apontando associação não aleatória entre a idade nas internações por DCV após a COVID-19, uma vez que as internações de pessoas com idade superior aos 60 anos foram acima do valor esperado (p = 0,022).

Óbitos

O total de óbitos no pré-COVID foi de 200.699, correspondendo aos anos: 2016 (49.920), 2017 (49.180), 2018 (49.833) e 2019 (51.766) com média de 50.175 ± 1.111, já no pós-COVID o total foi de 46.31, apresentando redução de 4% para o pós-COVID, p < 0.001 (Tabela 24.2).

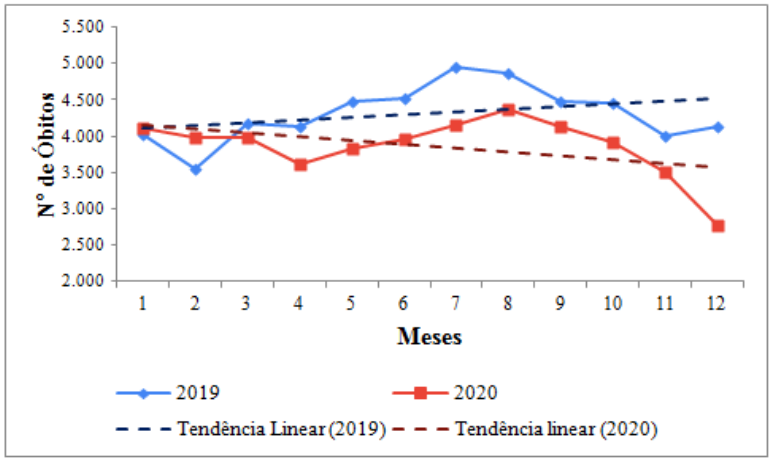
Tabela 24.2. Análise descritiva do número de óbitos levando em consideração os parâmetros epidemiológicos (Gênero, Raça e Idade) versus anos pré-COVID e pós-COVID. p-valor calculado utilizando a distribuição de qui-quadrado

Parâmetros		2016	2017	2018	2019	Pré-COVID (Média ± DP) 2016-2019	Pós-COVID 2020	p-valor
Gênero	*Mas*	26.113	25.607	26.073	27.307	26.275 ± 725 (52,37%)	24.678 (53,29%)	0,004
	Fem	23.807	23.573	23.760	24.459	23.900 ± 386 (47,63%)	21.634 (46,71%)	
Raça*	*Bra*	19.417	19.374	19.415	19.871	19.519 ± 235 (52,26%)	17.885 (50,51%)	<0,001
	Pre	1.950	2.009	2.227	2.293	2.120 ± 166 (5,68%)	2.225 (6,28%)	
	Par	14.339	14.334	14.919	15.960	14.888 ± 766 (39,86%)	14.299 (40,39%)	
	Ama	623	707	848	1.000	795 ± 165 (2,13%)	970 (2,74%)	
	Ind	23	28	37	35	31 ± 6 (0,08%)	27 (0,08%)	
Idade	*< 60 anos*	11.264	10.866	10.954	11.274	11.090 ± 210 (22,10%)	10.377 (22,41%)	0,257
	≥ 60 anos	38.656	38.314	38.879	40.492	39.085 ± 966 (77,90%)	35.935 (77,59%)	
TOTAL		**49.920**	**49.180**	**49.833**	**51.766**	**50.175 ± 1.111**	**46.312**	<0,001

Legenda: Variáveis categóricas expressas em frequência absoluta = n (frequência relativa = %). O período pré-COVID foi expresso em média ± DP. **Mas = Masculino, Fem = Feminino, Bra = Branca, Pre = Preta, Par = Parda, Ama = Amarela, Ind = Indígena.* DP = *desvio padrão.* **Fonte:** Departamento de Informática do SUS (DATASUS). *Levar em consideração a subnotificação de informação por parte da população.

O Gráfico 24.2 representa a comparação mensal dos valores absolutos de óbitos nos anos de 2019 e 2020, por meio da tendência linear, caracterizando como função afim crescente no ano de 2019, e decrescente no ano 2020 (p = 0,0003).

Gráfico 24.2. Análise da tendência linear do número de óbitos nos meses de janeiro a dezembro dos anos de 2019 e 2020. p-valor calculado utilizando a distribuição t de Student



Fonte: Departamento de Informática do SUS (DATASUS).

No que diz respeito ao gênero, os óbitos tiveram predominância do sexo masculino com média no pré-COVID de 26.275 (52,37%), enquanto que no pós-COVID foram 24.678(53,29%), superando o valor esperado (24.456), p = 0,004.

Quanto à raça, foram constatados os resultados pré-COVID: branca 19.519 (52,26%), parda 14.888 (39,86%), preta 2.120 (5,68%), amarela 795 (2,13), indígena 31 (0,08%). Já no pós-COVID, as raças que tiveram número de óbitos acima do aleatoriamente esperado foram parda 14.299 (40,39%), preta 2.225 (6,28%) e amarela 970 (2,74%), (p < 0,001).

Em relação à faixa etária, foram evidenciados no pré-COVID, 11.090 pacientes (22,10%) com menos de 60 anos e no pós-COVID, 10.377 (22,41%). Os pacientes com 60 anos ou mais, antes da pandemia foram 39.085 (77,90%) e pós-pandemia 35.935 (77,59%). Sendo assim, não houve associação significativa entre a idade e a taxa de óbitos, mantendo-se o padrão anterior (p = 0,257).

A proteção aos idosos é estratégia prioritária, tendo em vista que eles constituem o grupo com maior risco de complicações e de morte pela COVID-19. As pessoas com mais de 60 anos de idade, por serem as mais vulneráveis, devem permanecer em casa sempre que possível, restringir seus deslocamentos para a realização de atividades estritamente necessárias, evitar o uso de meios de transporte coletivo, além de evitar locais com aglomerações (OLIVEIRA *et al.*, 2020).

Os danos cardiovasculares causados pela COVID-19, somado às comorbidades do paciente e a idade avançada, influenciam diretamente no desfecho clínico. Por outro lado, hesitar atendimento durante a pandemia, reduz significativamente as internações e consequentemente a intervenção médica precoce, podendo agravar o quadro clínico, observando dessa maneira, um aumento das paradas cardiorrespiratórias extra-hospitalares (MESQUITA, 2021). O impacto do sistema de saúde gerado pela COVID-19, dificultou os atendimentos e a assistência especializada. Ocasionando assim, alterações na dinâmica das consultas, reduzindo os serviços de internações e intervenções emergenciais, propiciando muitas mortes desassistidas, inclusive no ambiente domiciliar (ALVES *et al.*, 2021).

A Sociedade Brasileira de Cardiologia divulgou uma diretriz a respeito da telemedicina na cardiologia, em 2019. Durante o período de pandemia, essa ferramenta tecnológica ganhou espaço, garantindo de forma remota, o contato entre médico-paciente, auxiliando no rastreamento, prevenção, tratamento e controle das comorbidades (LOPES *et al.*, 2021). Entretanto, é importante destacar que, um dos fatores considerados de risco para a COVID-19 é a DCV, dado que, pacientes que as possuem, podem potencializar a doença, resultando em complicações, como arritmias cardíacas, insuficiência coronariana e cardíaca, miocardite, injúria miocárdica, choque e morte. Dessa forma, fica evidente a necessidade da assistência e cuidados maiores para esses pacientes, na tentativa de amenizar tais consequências (KAWAHARA *et al.*, 2020).

Outrossim, as medidas preventivas contra a COVID-19 devem ser reforçadas por pacientes portadores de DCV, orientando o distanciamento social, a lavagem das mãos, a utilização de máscara e álcool 70%, além de manter bons hábitos de vida, como alimentação adequada e atividades físicas

orientadas por um profissional capacitado (COSTA *et al.*, 2020).

CONCLUSÃO

O trabalho demonstrou redução do número de óbitos e internações por DCV após a pandemia da COVID-19. As variantes epidemiológicas relacionadas à internação, como sexo masculino, raças amarela, preta, parda, e idade superior a 60 anos, demonstraram aumento dos valores esperados no período pós-COVID. Já as variantes citadas em relação aos óbitos, manteve o mesmo perfil das internações, exceto a faixa etária, a qual não se constatou ligação significativa, sendo preservado o padrão pré-COVID. É importante salientar que, a diminuição dos valores gerais das internações e dos óbitos, não significa redução da mortalidade por DCV, podendo inferir, que durante a pandemia os atendimentos foram reduzidos por múltiplas causas, como receio à exposição em ambientes considerados de alto contágio, suspensão e/ou remarcação de procedimentos eletivos, além da subnotificação das complicações cardíacas e super notificação da COVID-19.

O estudo apresentou como limitação a metodologia adotada, por não encampar a complexidade do fenômeno, é apenas exploratória. O teste do Qui-quadrado (X^2) em caso de amostra muito grande pode apresentar diferença estatisticamente significativa, mas nem sempre relevante. A diferença entre valor encontrado e esperado foi pequena na maioria das vezes, principalmente se analisarmos em termos percentuais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALVES, T. H. E. *et al*. Análise de óbitos domiciliares e hospitalares por causas respiratórias e cardiovasculares durante a pandemia da COVID-19 em Minas Gerais. Vigilância Sanitária em Debate: Sociedade, Ciência & Tecnologia. v. 8, n. 3, p. 104-113. Uberlândia, 2020.

ASKIN, L. *et al.* O Efeito da Doença de Coronavírus 2019 nas Doenças Cardiovasculares. Arq. Bras. Cardiol., São Paulo, v. 114, n. 5, p. 817-822, maio 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do SUS – DATASUS. Informações de Saúde, Epidemiológicas e Morbidade: banco de dados. Disponível em: http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php. Acesso em: 11 abr. 2021.

CAVALCANTE, J. R. *et al*. COVID-19 no Brasil: evolução da epidemia até a semana epidemiológica 20 de 2020. Epidemiologia e Serviços de Saúde [online]. v. 29, n. 4 [Acessado 15 Abril 2021], e2020376.

CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). How coronavirus spreads. Acces on 14 Apr. 2021 Available from: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prepare/transmission.html. Acesso em: 11 abr. 2021.

COSTA, I. B. S. S. *et al*. O Coração e a COVID-19: O que o Cardiologista Precisa Saber. Arq. Bras. Cardiol., São Paulo, v. 114, n. 5, p. 805-816, 2020.

FARO, A. *et al*. COVID-19 e saúde mental: a emergência do cuidado. Estud. psicol. (Campinas), Campinas, v. 37, e200074, 2020.

FERRARI, F. COVID-19: Dados Atualizados e sua Relação Com o Sistema Cardiovascular. Arq. Bras. Cardiol, São Paulo, v. 114, n. 5, p. 823-826, 2020.

FREITAS, A. R. R.; NAPIMOGA, M.; DONALISIO, M. R. Análise da gravidade da pandemia de Covid-19.Epidemiol. Serv. Saúde, Brasília, v.29, n.2, e2020119, 2020.

GUIMARÃES, N. S. *et al*. Aumento de Óbitos Domiciliares devido a Parada Cardiorrespiratória em Tempos de Pandemia de COVID-19. Arq. Bras. Cardiol., São Paulo, v. 116, n. 2, p. 266-271, Feb. 2021.

KAWAHARA, L. T. *et al*. Câncer e Doenças Cardiovasculares na Pandemia de COVID-19. Arq. Bras. Cardiol., São Paulo, v. 115, n. 3, p. 547-557, 2020.

LOPES, M.A.C. *et al*. Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Telemedicina na Cardiologia – 2019. Arq Bras Cardiol, São Paulo, v.113, n.5, p. 1006-1056.

MESQUITA, C. T. Parada Cardiorrespiratória Extra-Hospitalar durante a Pandemia da Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19) no Brasil: A Mortalidade Oculta. Arq. Bras. Cardiol, São Paulo, v. 116, n. 2, p. 272-274, 2021.

NOBRE, N., Cardiologistas alertam para necessidade de atenção a doenças do coração durante a pandemia. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Disponível em: <https://www.portal.cardiol.br/post/cardiologistas-alertam-para-necessidade-de-aten%C3%A7%C3%A3o-a-doen%C3%A7as-do-cora%C3%A7%C3%A3o-durante-a-pandemia>. Acesso em: 14, Abr. e 2020.

OLIVEIRA, W. K. de *et al*. Como o Brasil pode deter a COVID-19. Epidemiol. Serv. Saúde, Brasília, v. 29, n. 2, e2020044, 2020

OSERAN, A. S. *et al*. Changes in hospital admissions for urgent conditions during COVID-19 pandemic. Am J Manag Care, v. 26, n. 8, p. 327-328, 2020.

SIQUEIRA, A. S. E.; FILHO, A. G. S.; LAND, M. G. P. Análise do impacto econômico das doenças cardiovasculares nos últimos cinco anos no Brasil. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 109, n. 1, p. 39-46, 2017.

SOHRABI, C., *et al*. World Health Organization declares global emergency: a review of the 2019 novel coronavirus (COVID-19).*International Journal of Surgery*, *76*, 71-76.

CAPÍTULO 25

ABORDAGEM INTEGRAL DO PACIENTE COM INFARTO DO MIOCÁRDIO

Palavras-chave: Infarto Agudo do Miocárdio; Biomarcadores de Necrose Miocárdica; Eletrocardiograma

LARISSA CRISTIANO RAMOS[1]
BEATRIZ DE OLIVEIRA SIMÕES[1]

1. Discente - Medicina na Universidade Municipal de São Caetano do Sul, São Paulo - SP.

INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares, incluindo o Infarto Agudo do Miocárdio, representam um importante problema de saúde pública no Brasil e no mundo, apresentando altas taxas de incidência e mortalidade. Isso é explicado tanto pela mudança da estrutura etária da população quanto pelo aumento da prevalência de exposição aos fatores de risco associados às doenças do aparelho circulatório, sendo esses fatores de risco modificáveis e não modificáveis, bem como as desigualdades socioeconômicas e de acesso aos serviços de saúde (SANTOS *et al.*, 2018).

O infarto agudo do miocárdio é a primeira causa de morte no Brasil, de acordo com a base de dados do DATASUS (Departamento de Informática do SUS), que registra cerca de 100 mil óbitos anuais devido à doença. Além disso, é a terceira maior causa de internação no país.

O infarto do miocárdio é uma síndrome clínica caracterizada por sintomas de isquemia miocárdica, alterações eletrocardiográficas (ECG) persistentes e liberação de biomarcadores de necrose miocárdica resultantes de um fornecimento insuficiente de sangue oxigenado para uma área do coração.

O IAM pode ser classificado em Infarto do Miocárdio com elevação do segmento ST e Infarto do miocárdio sem elevação do segmento ST (SANTOS *et al.*, 2018).

Este estudo tem como objetivo descrever a abordagem realizada atualmente dos pacientes com Infarto do Miocárdio, a fim de direcionar a o atendimento destes pacientes para obter um melhor manejo e abordagem.

MÉTODO

Este estudo trata-se de uma revisão de literatura, realizada por meio de pesquisas em livros e bases de dados (PubMed, SciELO e LILACS). Foram selecionados livros e artigos publicados entre os anos de 2018 a 2021, nos idiomas português e inglês e disponíveis na íntegra. Os resultados foram apresentados de forma descritiva e em tabelas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Classificação

O IAM pode ser classificado de duas maneiras dependendo dos achados do ECG na manifestação do Infarto do Miocárdio. Sendo essas, Infarto do Miocárdio com elevação do segmento ST, mostrado na Figura 25.1 e Infarto do miocárdio sem elevação do segmento ST, mostrado na Figura 25.2.

Fisiopatologia

A definição de infarto agudo do miocárdio é a morte dos cardiomiócitos, causado por isquemias prolongadas. Em geral, essa isquemia ocorre por trombose e/ou vasoespasmo sobre uma placa aterosclerótica.

Fisiopatologia do Infarto do Miocárdio sem elevação do segmento ST

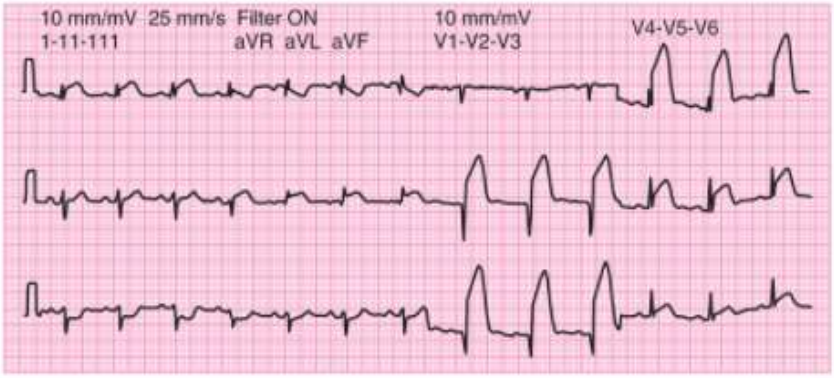
No caso do IAMCSST o mais comum de se acontecer é a ruptura ou erosão da placa coronária aterosclerótica, dessa forma ocorrendo agregação plaquetária e formação de trombos e com isso ocasionando à oclusão parcial da artéria comprometida. A ruptura ou erosão da placa é o primeiro evento a se forma com a deposição de lipoproteína de baixa

densidade oxidada na parede arterial e assim desencadeando uma resposta inflamatória a qual estimula macrófagos e linfócitos a estimularem citocinas que irão inibir a deposição de colágeno, e também enzimas que promovem a degradação do colágeno e elastina, deixando a placa vulnerável.

Após a erosão ou ruptura de uma placa as plaquetas circulantes aderem às proteínas subendoteliais, com isso aumentando a área da superfície em que a formação da trombina pode ocorrer. Dessa maneira, as plaquetas aumentam o número de receptores de glicoproteína IIB/IIIa e aumentando a afinidade desses receptores se ligam ao fibrinogênio circulante.

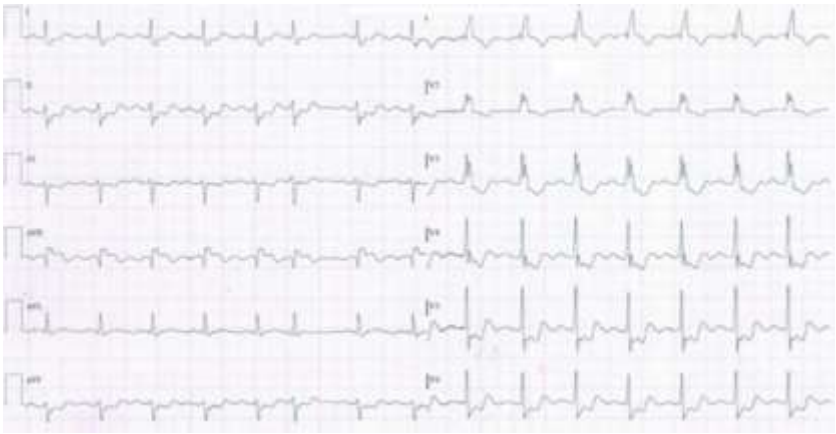
O resultado desse processo é a agregação plaquetária estimulando o sistema de coagulação ativa e produz trombina que vai agregar fibrinogênio e fibrina ao trombo. A suboclusão arterial coronariana compromete a oferta e demanda de oxigênio dos miócitos perfundidos pela artéria. Se esse desbalanço de oxigênio for sustentado, os miócitos isquêmicos começam a morrer e o infarto acontece.

Figura 25.1. Imagem de eletrocardiograma de paciente com infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST



Fonte: GOLDMAN, 2018.

Figura 25.2. Imagem de eletrocardiograma de paciente com infarto agudo do miocárdio sem elevação do segmento ST



Fonte: BENJAMIN, VIRANI & CALLAWAY, 2018.

Fisiopatologia do Infarto do Miocárdio sem elevação do segmento ST

No caso do IAMCSST o mais comum de se acontecer é a ruptura ou erosão da placa coronária aterosclerótica, dessa forma ocorrendo agregação plaquetária e formação de trombos e com isso ocasionando à oclusão parcial da artéria comprometida. A ruptura ou erosão da placa é o primeiro evento a se forma com a deposição de lipoproteína de baixa densidade oxidada na parede arterial e assim desencadeando uma resposta inflamatória a qual estimula macrófagos e linfócitos a estimularem citocinas que irão inibir a deposição de colágeno, e também enzimas que promovem a degradação do colágeno e elastina, deixando a placa vulnerável.

Após a erosão ou ruptura de uma placa as plaquetas circulantes aderem às proteínas subendoteliais, com isso aumentando a área da superfície em que a formação da trombina pode ocorrer. Dessa maneira, as plaquetas aumentam o número de receptores de glicoproteína IIB/IIIa e aumentando a afinidade desses receptores se ligam ao fibrinogênio circulante.

O resultado desse processo é a agregação plaquetária estimulando o sistema de coagulação ativa e produz trombina que vai agregar fibrinogênio e fibrina ao trombo. A suboclusão arterial coronariana compromete a oferta e demanda de oxigênio dos miócitos perfundidos pela artéria. Se esse desbalanço de oxigênio for sustentado, os miócitos isquêmicos começam a morrer e o infarto acontece.

Fisiopatologia do Infarto do Miocárdio com elevação do segmento ST

No caso do IAMCST os mecanismos mais comuns de se acontecer são: erosão, fissura ou ruptura de placas ateroscleróticas vulneráveis. Desencadeando oclusão trombótica que gera hemorragia. A ruptura da placa faz com que macrófagos sejam recrutados, respondendo a mediadores inflamatórios e moléculas de adesão. Com isso as plaquetas aderem, são ativadas e agregam-se. Os mediadores, vasoconstritores e trombogênicos são secretados, ocorre vasoespasmo, gera-se a trombina e forma-se fibrina, com isso ocorre à formação do trombo parcial ou totalmente inclusivo. Quando o fluxo coronariano é interrompido, ocorre a elevação do segmento ST eletrocardiográfica, resultando em IAMCST.

Quadro Clínico

O principal sintoma associado ao IAM é um quadro de dor torácica do tipo pressão substernal, que irradia para o pescoço, mandíbula inferior, braço esquerdo ou para o meio das costas. Com duração de 20 minutos ou mais, e que não alivia com a nitroglicerina sublingual. A dor pode não ser severa.

Alguns pacientes podem apresentar sintomas atípicos como: náuseas, vômitos falta de ar, fadiga, palpitações e diaforese (transpiração excessiva). Os idosos, em específico, podem apresentar tontura ou síncope.

Os pacientes que tendem a apresentar sintomas atípicos, sejam mulheres, pacientes diabéticos ou idosos, recebem com menos frequência terapia de reperfusão e outras terapias baseadas em evidências do que pacientes com uma manifestação típica de dor torácica.

Achados no exame físico

- A pele pode apresentar-se diaforética e pálida (devido à redução da oxigenação).
- Pode haver presença de crepitações na base dos pulmões (indício de insuficiência cardíaca).
- A ausculta cardíaca pode revelar a presença de sopro sistólico apical causado por regurgitação mitral resultante de disfunção do músculo papilar; possível presença também de S_3 ou S_4.
- Até 10% dos pacientes podem apresentar edema pulmonar agudo e/ou choque cardiogênico.
- Em alguns casos o exame clínico pode ser completamente normal.

Fatores De Risco

Os fatores de risco para IAM são divididos em fatores modificáveis e fatores não modificáveis. Os fatores modificáveis são: alimentação desequilibrada rica em gordura, carboidrato, sal e alimentos processados, uso excessivo de álcool, tabagismo e outras drogas, estresse e o sedentarismo. Os fatores não modificáveis são: idade, raça, sexo e o histórico familiar. Quando os fatores não modificáveis são somados com os fatores modificáveis aumentam o risco do indivíduo apresentar IAM futuramente.

Diagnóstico

O diagnóstico para confirmar dentro de algumas horas é baseado no eletrocardiograma e exames de sangue (marcadores cardíacos). Porém quando estes exames não fornecerem informações suficientes pode-se fazer exames de imagem (ecocardiograma e cintilografia).

Pelo menos um dos cinco critérios deve ser satisfeito para que o diagnóstico de infarto seja confirmado: (1) sintomas de isquemia miocárdica; (2) alterações do segmento ST/onda T ou bloqueio completo de ramo esquerdo novos; (3) desenvolvimento de ondas Q patológicas no ECG; (4) perda de músculo miocárdico viável ou alteração de motilidade segmentar por exame de imagem; (5) identificação de trombo intracoronário por angiografia ou autópsia.

Eletrocardiograma

O ECG é o procedimento diagnóstico inicial mais importante. Esse procedimento fornece a representação gráfica da produção de corrente elétrica a cada batida do coração.

Em muitos casos, ele indica imediatamente uma pessoa que está tendo um ataque cardíaco.

As anormalidades no eletrocardiograma também ajudam a mostrar onde o músculo cardíaco foi lesionado.

Há possibilidade de surgimento de arritmias ventriculares súbitas e fatais no IAM com isso recomenda-se que todos pacientes sejam monitorizados com ECG contínuo na admissão hospitalar, a qual deve ser mantida durante o período de investigação diagnóstica e suspensa entre 12 a 24 horas após a estabilização clínica, mostrado na Tabela 25.1.

Tabela 25.1. Alterações no ECG em casos de IAM

Mudanças do ECG	Tempo	Duração
Prolongamento QT	Minutos	Minutos
Ondas T hiperagudas	Minutos	Minutos
Elevação do segmento ST	Minutos	Horas
Onda Q patológica	Horas	Indefinido
Inversão da onda T	Horas	Semanas/meses

Fonte: MARCHINI, 2020.

Biomarcadores cardíacos

Os marcadores bioquímicos são fundamentais para auxiliar no diagnóstico e no prognóstico dos pacientes com IAM.

Atualmente utilizam-se os marcadores bioquímicos constituintes proteicos da célula muscular e sem função enzimática, denominados de marcadores bioquímicos de lesão miocárdica.

As troponinas são proteínas do complexo de regulação miofibrilar, que não estão presentes no músculo liso. Existem três subunidades: Troponina T (TnTc), Troponina I (TnIc) e troponina C.

As troponinas na admissão estão dentro do valor de normalidade em até um quinto dos pacientes que depois confirmam diagnóstico de IAM. Naqueles que se apresentam em menos de 3 horas do início dos sintomas, esse número é ainda maior, sendo sempre necessária a mensuração seriada do marcador. A medida seriada da troponina também é importante para o diagnóstico correto de infarto agudo, é necessário curvar à troponina a cada 6-8h durante 24h.

Avaliação de Risco e Triagem

A avaliação inicial do paciente com suspeita de Síndrome Coronariana Aguda (SCA) deve ser feita com base na classificação de risco do paciente apresentar um evento isquêmico cardíaco agudo (morte, IM ou isquemia recorrente).

Se os achados dessa avaliação são normais, o paciente deverá ter alta, com avaliação posterior realizada no ambulatório. Os pacientes considerados como baixo risco para evento isquêmico cardíaco podem ser observados em uma unidade de avaliação de dor torácica durante algumas horas, com repetição dos níveis de troponina e do ECG. E os pacientes que não forem classificados de baixo risco devem ser hospitalizados para avaliação e tratamento.

Após a classificação de risco inicial, as intervenções terapêuticas são indicadas com base no risco de eventos adversos nas horas, dias, semanas e meses seguintes.

Estima-se esse risco por meio de escores de risco como *Thrombolysis in Myocardial Infarction* (TIMI) apresentado na Tabela 25.2 abaixo, ou *Global Registry of Acute Coronary Events* (GRACE), que avaliam o risco de uma complicação hemorrágica pelo tratamento clínico agressivo ou algum evento adverso decorrente de procedimentos cardíacos invasivos.

Com base na avaliação inicial o tratamento do paciente pode ser adaptado, para minimizar a probabilidade de eventos adversos.

Variáveis de risco preditivas de morte, Infarto do Miocárdio ou Isquemia recorrente

I. Escore TIMI

Tabela 25.2. Tabela do escore de avaliação de risco TIMI

História/Clínica	Pontos	Risco de eventos adversos
Idade >65 anos	1	TIMI < ou igual 2: baixo risco
Três ou mais fatores de risco para a aterosclerose	1	TIMI 3 ou 4: médio risco
Doença arterial coronariana conhecida (angiografia coronariana ou infarto do miocárdio prévios)	1	TIMI > ou igual 5: alto risco
Dois ou mais episódios de dor torácica anginosa nas 24 horas antes da hospitalização	1	
Uso de ácido acetilsalicílico nos últimos 7 dias antes da hospitalização	1	
Desvio do segmento ST ≥0,5 mV	1	
Concentrações séricas elevadas de troponina ou CK-MB	1	

Fonte: GOLDMAN, 2018.

II. Escore GRACE

- Idade
- Classe de insuficiência cardíaca (Killip)
- Frequência cardíaca
- Pressão arterial sistólica
- Desvio do segmento ST
- Parada cardíaca durante apresentação
- Concentração de creatinina sérica
- Marcadores de necrose miocárdica séricos elevados

O escore GRACE é utilizado para avaliar o prognóstico do paciente, permitindo avaliar o risco de mortalidade.

Fatores de risco para complicações hemorrágicas com terapia agressiva

- Sexo feminino
- Idade mais avançada
- Insuficiência renal
- Baixo peso corporal
- Taquicardia Pressão arterial sistólica (alta ou baixa)
- Anemia
- Diabetes melito

Tratamento sem Elevação do Segmento St (Scassst)

Os objetivos do tratamento do paciente com SCASSST são prevenir a recorrência da isquemia, corrigindo o desbalanço entre a oferta e o consumo de oxigênio no miocárdio; prevenir a propagação do trombo; e estabilizar a placa "vulnerável".

Inicialmente todos os pacientes com suspeita de SCA sem elevação de segmento ST devem ser atendidos em sala de emergência e serem submetidos ao MOVE:

M. Monitorização não invasiva contínua (Pressão arterial, frequência cardíaca, ECG e oximetria).

O. Oxigênio suplementar, se saturação periférica de oxigênio < 90% ou desconforto respiratório.

V. Acesso venoso periférico garantindo para a coleta de exames e infusão de medicações.

E. ECG de 12 derivações que deve ser interpretado por um médico em até 10 minutos da admissão do paciente.

Terapia farmacológica

Todos pacientes com SCA-SSST, independentemente da classe de risco, devem imediatamente receber medicamentos antianginosos, terapia antiplaquetária e estatina, a menos que contraindicado. Um paciente de baixo risco também deve receber heparina não fracionada, mas não terapia anticoagulante mais agressiva, pois esta aumenta o risco de sangramento sem uma maior redução do risco de um evento cardíaco isquêmico.

- O uso de Ácido acetilsalicílico (AAS) 150 -300 mg (recomendado 300 mg) VO na admissão e seguido por 100 mg VO 1x/dia é indicado para todos os pacientes com SCA. Contra indicação para pacientes com suspeita de aórtica significativa.
- O uso de inibidor de receptor de ADP P2Y é indicado para todos os pacientes com diagnóstico de SCA de alto risco, para a redução da agregação plaquetária em associação ao AAS.

1. **Ticagrelor:** 180 mg VO na admissão, seguido por 90 mg VO 2x/dia. Indicado para todos os pacientes com SCA.
2. **Prasugrel:** 60 mg VO na admissão, seguido por 10 mg VO 1x/dia.
3. **Clopidogrel:** 300 mg na admissão, seguido por 75 mg VO 1x/dia.

OBS: Ambos os ticagrelor e prasugrel se mostraram superiores ao clopidogrel nas SCA. O clopidogrel é alternativa em muitos locais que não dispõem de outros antiagregantes.

- A anticoagulação é indicada para pacientes com SCA de risco intermediário ou alto para realizar a inibição da geração e atividade da protrombina reduzindo os eventos de trombo.

1. **Heparina não fracionada**: 60-70 U/kg (máximo 5.000 U) EV, seguido por infusão de 12-15 U/kg/h ajustável para manter TTPA entre 1,5-2,5x o controle.
2. **Enoxaparina:** 1 mg/kg SC 2x/dia. Pacientes com ClCr 15-29 devem receber 1 mg/kg SC 1x/dia. Pacientes > 75 anos devem receber 0,75 mg/kg SC 2x/dia
3. **Fondaparinux:** 2,5 mg SC 1x/dia

A terapia Anti isquêmica é realizar a diminuição da demanda miocárdica de oxigênio (diminuindo a frequência cardíaca, a pressão arterial, a pré-carga e a contratilidade miocárdica) ou aumentar o suprimento de oxigênio no miocárdio (por administração de oxigênio ou por meio de vasodilatação coronariana).

Se a dor do paciente não passar em duas horas é recomendado a realização de uma angiografia coronariana independe dos achados da troponina e ECG. Quando os sintomas isquêmicos não aliviarem com a prescrição de nitratos e betabloqueadores se recomenda o uso de morfina 2-3 mg IV.

- Nitratos: os nitratos intravenosos (nitroglicerina 25 mg/5 mL 10 mL + SG 240 mL, correr EV BIC dose inicial de 5-10 mcg/min ou 1,5-3 mL/h). Sob uma monitoração cuidadosa da pressão arterial, a dose deve ser titulada para cima até que os sintomas sejam aliviados e em pacientes hipertensos até a pressão arterial ser normalizada, a menos que surjam efeitos secundários (principalmente dor de cabeça ou hipotensão).

OBS: os nitratos não devem ser administrados devido ao risco de hipotensão grave. Outra contraindicação é o infarto de ventrículo direito (constatado por supra ST em V3R e V4R).

- Betabloqueadores: os betabloqueadores inibem competitivamente os efeitos miocárdicos das catecolaminas circulantes, reduzindo a frequência cardíaca, a pressão arterial e a contratilidade miocárdica, diminuindo, portanto, o consumo de oxigênio no miocárdio.

  - **Metoprolol:** 25-100 mg VO 1x/dia.
  - **Propranolol**: 10-80 mg VO 2-3x/dia.
  - **Atenolol:** 25-50 mg VO de 12/12 horas.
  - **Metoprolol:** 5 mg (1 Ampola) EV de 5/5 minuto, até dose máxima de 15 mg (monitorar PA a cada dose).

- Bloqueadores dos canais de cálcio: Os efeitos benéficos nas síndromes coronarianas se devem a uma combinação das suas ações, diminuindo o consumo miocárdico de oxigênio, a pós-carga, a contratilidade e a FC, além de aumentarem a oferta de oxigênio ao miocárdio, pela vasodilatação coronariana que promovem. A vasodilatação coronariana originada é semelhante e independe do agente usado.

  - **Verapamil:** 80 - 120 mg 3x/dia.
  - **Diltiazem:** 60 mg 3-4x/dia.

- Estatinas: recomenda-se iniciar terapia com estatina de alta intensidade (p. ex., atorvastatina 40 mg VO 1x/dia) na admissão em todos os pacientes com SCA.

Angiografia coronariana

A angiografia é um exame invasivo que pode ser realizado de forma eletiva, para confirmar a presença de obstruções das artérias coronárias ou avaliar o funcionamento das valvas e do músculo cardíaco - especialmente quando está sendo programada uma intervenção (angioplastia, por exemplo) - ou em situações de emergência, para determinar a exata localização da obstrução que está causando o infarto agudo do miocárdio e planejar a melhor estratégia de intervenção.

A realização da angiografia coronariana deve ser realizada em paciente de alto risco de morte, IM ou isquemia recorrente nos próximos dias, semanas e meses. Os resultados da angiografia ajudam a determinar se a revascularização é indicada e, se assim for, se ela deve ser realizada através de enxerto de *bypass* na artéria coronariana ou através de intervenção coronariana percutânea (ICP).

Tratamento Com Elevação Do Segmento St (Scacst)

Avaliação de pacientes com dor torácica e outras suspeitas de síndromes coronárias agudas começa com um ECG de 12 derivações, com testes sanguíneos biomarcadores cardíacos como troponina I ou T.

- Monitorização não invasiva contínua (Pressão arterial, frequência cardíaca, ECG e oximetria).
- Obter acesso venoso
- Avaliar a necessidade de oxigênio suplementar se saturação < 90%.

É recomendado se iniciar o tratamento para IAMCST no momento que é identificado o supradesnivelamento significativo de ECG, independentemente do resultado da troponina. Neste caso pacientes com eletrocardiograma significativo devem ser submetidos há:

Deve-se escolher uma estratégia de reperfusão. As opções são:

- Intervenção coronariana percutânea primária (ICP primária; o paciente é transferido diretamente para o laboratório de cateterismo, com um objetivo de tempo desde o primeiro contato médico até o dispositivo de menos de 90 minutos).
- Fibrinólise (começada imediatamente no setor de emergência, com um tempo da porta à agulha de menos de 30 minutos).
- Em pacientes que se apresentam em um hospital não capaz de realizar ICP, o objetivo é um tempo de primeiro contato médico até o dispositivo de 120 minutos ou menos; caso contrário, a terapia fibrinolítica está indicada.

Critério de reperfusão

Os critérios de reperfusão de 60 a 90 minutos após infusão do trombolítico são:

- Resolução do supradesnivelamento do segmento ST;
- Estabilidade hemodinâmica e elétrica;
- Resolução da dor.

Angioplastia primária

É considerada como tratamento padrão ouro para IAMCST (Tabela 25.3). Estão indicados o prasugrel (60 mg *bolus* e 10 mg 1 vez ao dia de manutenção*) ou ticagrelor (180 mg *bolus* e 90 mg de 12/12 horas de manutenção). O clopidogrel (600 mg *bolus* e

75 mg 1 vez ao dia de manutenção) só deve ser utilizado na falta desses dois medicamentos, a heparina não fracionada ou de baixo peso molecular não deve ser realizada antes da punção do acesso arterial pelo hemodinamicista.

OBS:

- ❖ pacientes que se apresentam com mais de 12 horas do início do quadro, a indicação de angioplastia primária é classe I se o paciente ainda estiver sintomático, apresentar instabilidade hemodinâmica ou elétrica.
- ❖ Se o paciente estiver assintomático e se apresentar após 12 horas, mas até 48 horas a indicação de angioplastia primária é classe IIa. Após 48 horas, no paciente assintomático a angioplastia primária é contraindicada.

A indicação do implante de endoprótese farmacológico (Stent) é recomendado em detrimento da endoprótese metálica

Para iniciar o tratamento do paciente deve se indicar o uso de mais medicamentos para controlar os sintomas do paciente:

- Nitrato - Deve ser indicado o uso para amenizar a dor do paciente. Nitratos não melhoram a sobrevida ou diminuem desfechos cardiovasculares adversos graves, mas são indicados para controle de pressão arterial, insuficiência cardíaca e alívio de sintomas anginosos. O nitrato é contraindicado na presença de infarto de ventrículo direito ou se o paciente fez uso de inibidor seletivo da fosfodiesterase 5 (p. ex., sildenafil ou tadalafil).
  - os nitratos intravenosos (nitroglicerina 25 mg/ 5 mL 10 mL + SG 240 mL, correr EV BIC dose inicial de 5-10 mcg/min ou 1,5-3 mL/h).

- Dupla agregação plaquetária:

O uso de Ácido acetilsalicílico (AAS) 150 -300 mg (recomendado 300 mg) VO na admissão e seguido por 100 mg VO 1x/dia é indicado para todos os pacientes com SCA. Contra indicação para pacientes com suspeita de aórtica significativa.

O uso de inibidor de receptor de ADP P2Y é indicado para todos os pacientes com diagnóstico de SCA de alto risco, para a redução da agregação plaquetária em associação ao AAS.

- **Ticagrelor:** 180 mg VO na admissão, seguido por 90 mg VO 2x/dia. Indicado para todos os pacientes com SCA.
- **Prasugrel:** 60 mg VO na admissão, seguido por 10 mg VO 1x/dia.
- **Clopidogrel:** 300 mg VO na admissão, seguido por 75 mg VO 1x/dia.

OBS: Ambos os ticagrelor e prasugrel se mostraram superiores ao clopidogrel nas SCA. O clopidogrel é alternativa em muitos locais que não dispõem de outros antiagregantes.

- Betabloqueadores: os betabloqueadores inibem competitivamente os efeitos miocárdicos das catecolaminas circulantes, reduzindo a frequência cardíaca, a pressão arterial e a contratilidade miocárdica, diminuindo, portanto, o consumo de oxigênio no miocárdio.
  - **Metoprolol:** 25-100 mg VO 1x/dia.
  - **Propranolol:** 10-80 mg VO 2-3x/dia.
  - **Atenolol:** 25-50 mg VO de 12/12 horas.
  - **Metoprolol:** 5 mg (1 Ampola) EV de 5/5 minutos, até dose máxima de 15 mg (monitorar PA a cada dose).

- A terapia com inibidor da ECA pode prevenir o remodelamento miocárdico adverso após o IAM e reduzir a insuficiência cardíaca e a morte; ela é claramente indicada para o uso em longo prazo em pacientes com IAM anterior ou uma fração de ejeção menor que 40%. Inibidores da ECA também reduzem IM recorrente em pacientes de maior risco com uma fração de ejeção acima de 40%.
  - **Captopril (12,5 mg/cp):** 6,25-50 mg VO de 8/8 horas
  - **Enalapril (5 mg /cp):** 2,5-20 mg VO de 12/12 horas
- Fibrinolíticos - O alvo para início do fibrinolítico é de 30 minutos após entrada do paciente no serviço. As opções incluem:
  - **Estreptoquinase:** dose 1.500.000 U infundido em 1 hora. O paciente deve ser monitorado de perto e o médico deve permanecer do lado durante a infusão.
  - **Alteplase:** em pacientes com mais de 65 kg, a dose é de 15 mg em *bolus*, 50 mg em 30 minutos e 35 mg em 1 hora. Para pacientes com menos de 65 kg, a dose é 15 mg em *bolus*, 0,75 mg/kg em 30 minutos e 0,5 mg/kg em 60 minutos.
  - **Tenecteplase:** dose total em *bolus* de acordo com o peso e idade. Para pacientes com menos de 60 kg, a dose é 30 mg. Para pacientes entre 60 e 70 kg, a dose é de 35 mg. Para pacientes entre 70 e 80 kg, a dose é de 40 mg. Para pacientes entre 80 e 90 kg, a dose é de 45 mg. Finalmente, para pacientes acima de 90 kg a dose é de 50 mg. Pacientes com mais de 75 anos devem receber a metade da dose.

Tabela 25.3. Manual prático para tratamento IAMCST

IAMCST
Monitorização, oxigênio se sat menor que 90%, acesso venoso periférico, coleta de exames.
Ácido acetilsalicílico 300 mg VO
Ticagrelor: 180 mg VO ou Prasugrel: 60 mg VO ou Clopidogrel: 300 mg VO
Nitrato SL/EV ou Morfina
Estatina IBP
Inibidor de ECA
Seguimento de tratamento a seguir: 1. Intervenção coronariana percutânea primária OU 2. Fibrinolítico e Enoxaparina

Fonte: GOLDMAN, 2018.

Acompanhamento

É necessário ser feita a avaliação e acompanhamento do paciente pós-infarto do miocárdio.

- Deve-se realizar um exame não invasivo para isquemia antes da alta hospitalar para avaliar a presença e a extensão da isquemia induzível em pacientes com IAMCST não submetidos à angiografia coronariana e que não apresentam características clínicas de alto risco para as quais a angiografia coronariana seria necessária.
- Avaliação da função do ventrículo esquerdo: A fração de ejeção do ventrículo esquerdo deve ser medida em todo paciente com IAMCST.
- Avaliação do risco de morte súbita cardíaca: pacientes com uma fração de ejeção do ventrículo esquerdo inicialmente reduzida,

< 40%, que sejam possíveis candidatos à terapia com cardioversor-desfibrilador implantável (ICD), devem submeter-se a uma reavaliação da fração de ejeção do ventrículo esquerdo depois de 90 dias (ou 42 dias se não tiver sido feita a revascularização).

- O ICD é recomendado quando a fração de ejeção do ventrículo esquerdo permanece <35% na presença de insuficiência cardíaca classe II ou III pela classificação da NYHA (New York Heart Association), ou em pacientes com uma fração de ejeção <30%, independentemente dos sintomas, se a expectativa de vida for >1 ano.
- Ecocardiografia para descarte da presença de trombos murais em pacientes com suspeita de infarto extenso (mais comum no infarto da parede anterior do miocárdio); a ecocardiografia com contraste é realizada em caso de suspeita de trombo mural.
- Realizar programas de reabilitação cardíaca/prevenção secundária são recomendados para pacientes com IAMCST.
- Realizar modificação dos fatores de risco do estilo de vida, incluindo aconselhamento sobre atividade física, dieta, cessação do tabagismo, controle de peso e metas para controle de lipídios e pressão arterial, devem ser indicados no relatório de alta do paciente.

CONCLUSÃO

Conclui-se que as doenças cardiovasculares e o Infarto do Miocárdio representam importante problema de saúde pública e o IAM é a principal causa de morte no Brasil, por isso nota-se a necessidade de realizar estudos sobre esse tema e como é importante ser feita uma abordagem integral visando diminuir erros durante o manejo do paciente. E de acordo com este estudo, ressalta-se a necessidade de conhecimento das classificações da doença, fatores de risco, avaliação inicial e classificação do risco de eventos adversos, diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos pacientes com IAM.

A realização diagnóstica é baseada na clínica, no Eletrocardiograma, e marcadores cardíacos, o que demonstra a necessidade de realizar uma boa triagem do paciente. E com isso ser feita a classificação de risco de eventos adversos para a realização de uma terapêutica adequada para cada paciente com o objetivo de diminuir os riscos de consequências indesejáveis.

De acordo com este estudo, evidencia-se o quanto é importante que os profissionais de saúde saibam reconhecer casos de IAM e como conduzir cada paciente, pois isso pode levar a menores taxas de mortalidade e eventos adversos associados à doença, com realização de uma abordagem integral e adequada.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

CASTRO, I. Livro-texto da sociedade brasileira de cardiologia 3a ed.: Editora Manole, 2021.

FERRI. F. F. F. Cardiologia - Recomendações Atualizadas de Diagnóstico e Tratamento Acesso em: 29 Mar 2021.

FLÁVIO G. LYRA. Interrupção precoce de infarto agudo do miocárdio com supra de ST: Relato de caso e revisão de um desfecho que merece destaque. UNIFESP - Univers. Federal de São Paulo - São Paulo - SP - Brasil. Disponível em: http://www.socesp2017.com.br/trabalho/resumo/866%20(. Acesso em: 16 abr. 2021.

GOLDMAN, L. Goldman-Cecil Medicina. [Digite o Local da Editora]: Grupo GEN, 2018.

MATOS, S. A. D.; TORRES, L. T. D. C. A.; TAVARES, O. J. M. Cardiologia de Emergências em Fluxogramas. [Digite o Local da Editora]: Editora Manole, 2015.

PIEGAS L. S., Timerman A, Feitosa G. S., Nicolau J. C., Mattos L. A. P., Andrade M. D., *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.

SANTOS, Juliano dos, et *al*. Mortalidade por infarto agudo do miocárdio no Brasil e suas regiões geográficas: análise do efeito da idade-período-coorte. Ciênc. saúde coletiva, Rio de Janeiro, v. 23, n. 5, p. 1621-1634, May 2018.

CAPÍTULO 26

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E IMPACTOS NA QUALIDADE DE VIDA NAS CRIANÇAS PORTADORAS DA SÍNDROME DO QT LONGO: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Palavras-chave: QT longo; Diagnóstico; Tratamento

CECÍLIA CONDE PLÁCIDO IDALINO[1]
GIOVANNA MENDONÇA FERREIRA[2]
LARA ANTUNAS MARTINS MACEDO[2]
MARIANA TENÓRIO COSTA[2]
FERNANDA FREIRE DANTAS PORTUGAL[2]
GIOVANNA MENDONÇA DOS SANTOS[3]
JÉSSICA LARA CIPRIANO SANTOS[3]
OLÍVIA DE ARAÚJO REZENDE OLIVEIRA[4]
LUIS HENRIQUE ALVES GOMES[5]
HORTÊNCIA GARCIA NOGUEIRA[6]

1. Doutoranda - Medicina Interna do Centro Universitário Tiradentes.
2. Doutorado - Medicina Interna do Centro Universitário Tiradentes.
3. Discente - Enfermagem do Centro Universitário Tiradentes.
4. Discente - Medicina da Universidade Federal de Alagoas.
5. Discente - Medicina do Centro Universitário Cesmac.
6. Doutoranda - Medicina Interna da Universidade Tiradentes, SE.

INTRODUÇÃO

O intervalo QT no eletrocardiograma (ECG) reflete a repolarização dos potenciais de ação ventricular que são orquestrados por vários canais iônicos, incluindo canais de sódio, cálcio e potássio. Quando há queda da corrente de potássio (perda de função) ou aumento das correntes de sódio e cálcio (ganho de função) causados por uma mutação genética nesse canal iônico ou numa proteína auxiliar, ocorre um prolongamento do potencial de ação que se manifesta no ECG de 12 derivações como prolongamento do intervalo QT (FRAGATA *et al.*, 2016).

A Síndrome do QT longo (LQTS) pode ser congênita ou adquirida. Embora a LQTS congênita esteja associada a mutações em canais iônicos e / ou proteínas associadas, LQTS adquirida é geralmente associada a drogas e desequilíbrio eletrolítico (hipocalemia, hipocalcemia e hipomagnesemia) (FERNÁNDEZ-FALGUERAS *et al.*, 2017).

A prevalência de LQTS é de aproximadamente 1:2.000 (na população predominantemente caucasiana, pois não temos dados específicos em outras populações). Síncope é geralmente o sintoma mais comum, e parada cardíaca revertida ou morte súbita podem ocorrer em 1% a 3% dos adultos. Dos pacientes sintomáticos, 50% apresentam seu primeiro evento cardíaco por volta dos 12 anos de idade e 90%, aos 40 anos (FRAGATA *et al.*, 2016).

É considerada uma importante causa de síndrome da morte súbita da infância (SIDS, do inglês suddenin fant death syndrome) e em aproximadamente 10% dos casos de SIDS a criança apresentava mutação em um gene causador de LQTS (FRAGATA *et al.*, 2016).

O gênero é um fator importante na determinação do curso e manifestação clínica da LQTS. Mesmo que a duração do intervalo QT seja semelhante entre meninos e meninas, as diferenças aparecem durante a puberdade em que os meninos apresentam um QT mais curto intervalo. Na LQTS congênita, as mulheres têm intervalos QT mais longos do que os homens. Portanto, mulheres são mais frequentemente diagnosticadas clinicamente do que os homens, apesar da distribuição sexual do genótipo igual. Curiosamente, a probabilidade de um primeiro evento cardíaco é maior em homens aos 15 anos, mas diminui após a puberdade (FERNÁNDEZ-FALGUERAS *et al.*, 2017).

Sugere-se que os hormônios sexuais desempenham um papel importante em conferir essas diferenças de gênero; diferentes fases do ciclo menstrual, gravidez e período pós-parto estão todos associados a mudanças na duração do QT e na incidência de PVT em pacientes com LQTS. No entanto, o primeiro evento cardíaco tende a ser mais frequentemente fatal em homens do que em mulheres. Além disso, em resposta ao prolongamento do QT drogas, as mulheres também correm mais risco de desenvolver arritmias do que os homens (FERNÁNDEZ-FALGUERAS *et al.*, 2017).

O objetivo do estudo foi apresentar as principais manifestações clínicas e os impactos na qualidade de vida das crianças portadoras da síndrome. Além de permitir que os estudantes e profissionais da área da saúde possam ter um melhor embasamento sobre o tema e conseguir perceber e diagnosticar de forma precoce para evitar complicações decorrentes dessa síndrome.

MÉTODO

Para a produção do estudo, foi utilizado o método de revisão integrativa por ser constantemente utilizado na análise de conceitos, na revisão de teorias e/ou evidências, além de sintetizar o conhecimento sobre

determinado tema, e identificar lacunas que precisam ser preenchidas com a realização de novos estudos.

A seleção dos artigos ocorreu no período de junho de 2020 a abril de 2021, sendo norteada pela seguinte pergunta: Quais as principais manifestações clínicas em crianças portadores da síndrome do QT longo e como essa patologia pode afetar na qualidade de vida?

A pesquisa foi realizada através de bases de dados eletrônicos como PubMed e SciELO (*Scientific Electronic Library Online*). Para busca dos artigos foram utilizados os seguintes descritores indexados aos Descritores em Ciência da Saúde (DeCS) e ao *Medical Subject Headings* (MeSH): "Long QT Syndrome", "Child", "Quality of Life". Como estratégia de busca, os descritores foram combinados por meio do operador booleano (AND), "Long QT Syndrome AND Child" e "Long QT Syndrome AND Quality of Life". Resultaram em 1.948 artigos, sendo posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Como critérios de inclusão foram utilizados: artigos nos idiomas português e inglês, publicados no período de 2016 a 2020, disponibilizados na íntegra e que abordavam os aspectos clínicos e a qualidade de vida nas crianças com a síndrome estudada.

Foram excluídos os artigos duplicados, aqueles que abordavam doenças cardiovasculares hereditárias no geral sem focar na síndrome do QT longo ou que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Os critérios de seleção resultaram em 209 artigos, já a amostra selecionada para o estudo foi constituída por 6 trabalhos, os quais atendiam aos critérios e objetivos propostos, e foram posteriormente submetidos a leitura criteriosa para a análise dos dados.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

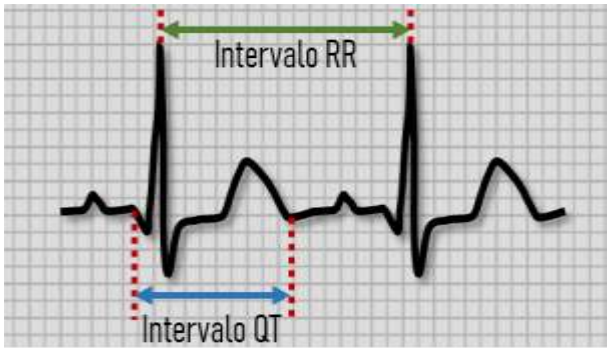
As canalopatias consistem em uma disfunção hereditária ou adquirida do canal iônico. Como resultado disso, há uma alteração na despolarização e repolarização cardíaca que pode ser vista por meio de exames complementares, como o eletrocardiograma (ECG) (PASTORE *et al.*, 2016). Entre elas, a síndrome do QT longo (LQTS) destaca-se como uma das mais comuns, sendo uma síndrome de arritmia primária hereditária que pode se manifestar com arritmia maligna e, raramente, risco de morte súbita (WALLACE *et al*. 2019).

É de fundamental importância que o profissional da saúde conheça de forma precoce, a fim de evitar complicações que resultem na mortalidade do portador da enfermidade ou até mesmo na redução da qualidade de vida deste (CZOSEK, 2016).

Antes de apresentar a fisiopatologia e as manifestações clínicas da doença, é indispensável mostrar a fisiologia do circuito elétrico envolvido.

O intervalo 4QT consiste no tempo total do potencial elétrico ventricular. A duração dele varia entre 0,46-0,30 segundos, sendo diretamente proporcionais à frequência cardíaca (REIS *et al*., 2013) (Figura 26.1).

Figura 26.1. Imagem do eletrocardiograma



Fonte: FERRAZ, 2020.

Quais fatores influenciam na variação de tempo do intervalo QT? Um deles é o sexo, na medida em que as mulheres apresentam intervalos maiores quando comparadas aos homens. A duração vista no eletrocardiograma varia de forma diretamente proporcional à frequência cardíaca, podendo ficar alargado com o avanço da idade e durante o sono (REIS *et al*, 2013) (Figura 26.2).

Agora falando sobre a fisiopatologia do circuito elétrico do coração, quando há uma alteração na repolarização cardíaca ventricular ocasionada por vários fatores, como: efeitos de fármacos, distúrbios hidroeletrolíticos, hipotermia, toxemias, neoplasias que comprimem estruturas do sistema nervoso central, além das alterações que acontecem de forma hereditária (REIS *et al*., 2013).

Figura 26.2. Imagem de um eletrocardiograma com o intervalo QT alargado

Legenda: C 55 bpm, intervalo QTc longo, com QT medido de 500 ms.

Clinicamente, essa síndrome apresenta manifestações inespecíficas, como episódios de síncope, pré-síncope, convulsões e até mesmo evolução para uma parada cardiorrespiratória. Desencadeadas por uma sobrecarga cardíaca, como acontece em momentos de estresse emocional e atividade física, por isso, as crianças portadoras dessa enfermidade são desaconselhadas a praticar exercícios físicos de recreação e os de competitividade, a exposição a ruídos, abalos emocionais, despertar súbito por alarme, uma tempestade, nadar, entre várias outras coisas (PASTORE *et al.*, 2016). Dos pacientes sintomáticos, 50% apresentam seu primeiro evento cardíaco por volta dos 12 anos de idade (FRAGATA *et al.*, 2016).

Ademais, observa-se como subtipos de LQTS os tipos LTQS 1, LTQS 2 e LTQS 3, sendo o principal desencadeador da LTQS 1 as atividades físicas e da LTQS 2 o estresse emocional e estímulos auditivos. Também é possível observar episódios mais frequentes de epilepsia na LQTS 2 quando comparado a outros subtipos, enquanto os sinais e sintomas da LTQS 3 apresentam maior frequência no período noturno (FRAGATA *et al.*, 2016).

Mediante a isso, é de fundamental importância que os profissionais de saúde sempre fiquem atentos para essas manifestações e sigam uma pesquisa minuciosa para o diagnóstico e logo estabelecer o tratamento a fim de evitar possíveis complicações.

Para o diagnóstico, é preciso fazer uma anamnese minuciosa para ter uma história da doença atual detalhada, além da história familiar de episódios de síncopes, parada cardiorrespiratória, entre outros (PASTORES *et al.*, 2016). Como exames complementares, o primeiro que deve ser feito é o eletrocardiograma, para visualizar o alargamento do intervalo QT. Outros exames

super importantes seriam o Holter de 24h e o teste do esforço, pois, seria uma boa escolha para afastar os possíveis diagnósticos diferenciais que provocam arritmias primárias (WALLACE *et al.*, 2019).

Como tratamento, o principal medicamento utilizado são os betabloqueadores não cardiosseletivos, pois, vão atenuar a estimulação adrenérgica do coração e com isso, impedir drásticas variações de frequência cardíaca na qual é diretamente proporcional ao alargamento do intervalo QT, com isso, vai resultar na diminuição da ocorrência de arritmias (WALLACE *et al.*, 2019). Além dos betabloqueadores, pode-se fazer a associação com diuréticos poupadores de potássio. Lembre-se que já foi visto que nas formas adquiridas, uma das causas seria a hipocalemia (WALLACE *et al.*, 2019).

CONCLUSÃO

A Síndrome do QT Longo (LQTS) é uma das principais e mais prevalentes canalopatias e importante precipitador de morte súbita na infância, de etiologia congênita, hereditária ou adquirida. Está relacionada a mutações que levam a alteração de função dos canais iônicos e/ou proteínas associadas, ou, em casos adquiridos, a drogas ou alterações hidroeletrolíticas. Essas alterações causam mudanças na repolarização e despolarização cardíaca, verificada através do Eletrocardiograma (ECG) com a presença de alongamento do segmento QT. Seu quadro clínico é variado, com alguns pacientes assintomáticos e outros com possibilidade maior de episódios de síncopes e até morte súbita por parada cardíaca. Estima-se que até os 40 anos de idade 90% dos pacientes sintomáticos tenham seu primeiro evento cardíaco, especialmente quando do sexo feminino. As mulheres portadoras de LQTS, por possuírem um prolongamento maior do segmento ST, geralmente são mais sintomáticas do que os homens após a puberdade, embora apresentem menores taxas de mortalidade, e sugere-se que os hormônios sexuais possuam importância na diferença de apresentação entre os gêneros. Os principais desencadeadores de eventos são atividades físicas, estímulos auditivos, estresse emocional, e as orientações privam muitas crianças portadoras de realizarem atividades importantes para o desenvolvimento. O diagnóstico é feito através da anamnese em associação com eletrocardiograma, além de Holter de 24 horas e teste de esforço. O principal tratamento é realizado com betabloqueadores não cardiosseletivos, que podem ser associados com diuréticos poupadores de potássio. Os portadores possuem maiores chances de desenvolver diabetes, doenças respiratórias, além de depressão, ansiedade e comorbidades neurológicas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMESTOY, S. C. *et al.* Paralelo entre educação permanente em saúde e administração complexa. Revista Gaúcha de Enfermagem, v. 31, p. 383, 2010.

CZOSEK, R. J. *et al.* Quality of Life of Pediatric Patients With Long QT Syndrome. The American JournalofCardiology. 117(4): 605-610. 2015.

ECG: manual prático de eletrocardiograma / editores Helder José Lima Reis...[*et al.]*. -- São Paulo: Editora Atheneu, 2013.

FALGUERAS, A. F. *et al.* Cardiac Channel o pathies and Sudden Death: Recent Clinical and Genetic Advances. Biology. 2017 Jan 29;

FRAGATA, C. M. *et al.* Síndrome do QT longo congênito: o que sabemos até o momento?. Relampa. 29(1):16-23. 2016.

WALLACE, Eimear *et al.* "Long QT Syndrome: Genetics and Future Perspective." Pediatric cardiology vol. 40,7 (2019): 1419-1430.

CAPÍTULO 27

PRÉ ECLÂMPSIA: DEFINIÇÃO AO TRATAMENTO

Palavras-chave: QT Síndrome Hipertensiva; Distúrbios Hipertensivos; Gravidez

BEATRIZ DE MOURA MOREIRA[1]
ANA GABRIELA CAMPOS LIMA[1]
CLARA NÓBREGA[1]
ELIZABETH DE OLIVEIRA TEOTONIO[1]
KAREN ABRANTES COURA[1]
LETÍCIA GOMES SOUTO MAIOR[1]
NATÁLIA VICTÓRIA GUEDES GALINDO[1]
RAYANA TAVARES DE QUEIROZ[1]
GUSTAVO SOARES FERNANDES[2]

1. Discente - Medicina do Centro Universitário de João Pessoa – UNIPÊ.
2. Docente - Medicina do Centro Universitário de João Pessoa – UNIPÊ.

INTRODUÇÃO

A pré-eclâmpsia (PE) é caracterizada por um quadro de hipertensão associada à proteinúria iniciada após 20 semanas de gestação em uma mulher previamente normotensa. Tal patologia é um potencial causador de morbimortalidade materna, sobretudo quando se apresenta em suas formas graves como eclâmpsia e síndrome HELLP (AUGUST & SIBAI, 2021).

O objetivo deste estudo foi analisar na literatura científica aspectos significativos da pré-eclâmpsia com ênfase na identificação dos fatores de risco, visando auxiliar médicos e profissionais de saúde na prevenção e diagnóstico precoce desta condição.

MÉTODO

Foi realizada uma revisão da literatura integrativa por meio de publicações científicas extraídas nas bases de dados LILACS, PubMed, SciELO e MEDLINE. Os descritores utilizados foram “pré-eclâmpsia”, “distúrbios hipertensivos” e “gravidez’’ e suas respectivas correspondentes em inglês, juntamente com o operador booleano “AND”. Foram incluídos artigos originais e revisões bibliográficas publicadas entre os anos de 2010 e 2021, no idioma português ou inglês e que estivessem disponíveis na íntegra.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Epidemiologia

As síndromes hipertensivas da gestação correspondem aos fatores mais relevantes de letalidade materna, fetal, neonatal e perinatal no mundo. Considera-se que a pré-eclâmpsia é uma complicação em cerca de 2 a 8% de todas as gestações mundiais, ocorrendo majoritariamente em países em desenvolvimento. Em concordância com a Organização Mundial da Saúde (OMS), aproximadamente 14 mil mortes/ano maternas estão relacionadas a essas síndromes mundialmente. No Brasil é a causa protagonista de parto prematuro terapêutico e contabiliza-se uma incidência de 1,5% (BARROSO *et al.*, 2020; COMSOLIM-COLOMBO *et al.*, 2019; PERAÇOLI *et al.*, 2019).

Mulheres que apresentam antecedentes de pré-eclâmpsia possuem um forte fator de risco para novo episódio em gestações seguintes, podendo chegar a um risco de até 65% quando associado a outros agentes (CORMIK *et al.*, 2016).

Etiologia e Fisiopatologia

De etiologia não totalmente conhecida e chamada de "doença das teorias" desde 1916, a pré-eclâmpsia mostrava-se repleta de fatores e teorias que explicariam o motivo de seu desenvolvimento. De tal forma que a sua fisiopatologia é composta por hipóteses, e reconhecida como patologia multifatorial e influenciada por fatores ambientais, genéticos e imunológicos (KAHHALE *et al.*, 2018).

Todavia, é de comum acordo que a pré-eclâmpsia ocorre primordialmente em decorrência da moléstia trofoblástica, camada celular que contribui para a formação placentária. Esse padecimento ocorre por episódios de hipóxia placentária que geram estresses oxidativos, liberação de produtos trofoblásticos e ativação do sistema inflamatório materno, favorecendo o processo de apoptose celular que gera excesso de fatores antiangiogênicos (SFlt-1) (KAHHALE *et al.*, 2018).

A combinação desses fatores contribui para uma perfusão trofoblástica empobrecida que por sua vez elimina substâncias responsáveis pelo sofrimento endotelial e limitação na vascularização placentária, fator desencadeador da síndrome clínica. É interessante ressaltar como a regulação equilibrada dos fatores antiangiogênicos com fatores angiogênicos podem premeditar uma placentação fisiológica (RAMOS *et al.*, 2017).

Fatores de risco

Com relação aos fatores de risco, a literatura mostra que uma história pregressa de pré-eclâmpsia aumenta em oito vezes o risco de desenvolver PE em uma gravidez subsequente em comparação com mulheres sem essa história. Além disso, condições médicas pré-existentes como diabetes pré-gestacional, hipertensão crônica, Lúpus Eritematoso Sistêmico, sobrepeso e doença renal crônica também são fatores predisponentes para PE (AUGUST & SIBAI, 2021; FERREIRA *et al.*, 2019).

Essa doença é duas vezes mais comum em nulíparas do que em multíparas. Acredita-se que tal fato decorra do sistema imunológico das nulíparas ter uma exposição limitada aos antígenos paternos, desempenhando um papel na patogênese da doença. Outros fatores de risco encontrados foram gestação multifetal, história familiar de pré-eclâmpsia, complicações pela insuficiência placentária em gravidez anterior, idade materna avançada e o uso de tecnologia de reprodução assistida (AUGUST & SIBAI, 2021; RAMOS; SASS; COSTA, 2017).

Vale salientar que, embora o tabagismo seja um fator de risco para muitas condições clínicas, na PE parece apresentar fator protetor. Uma possível hipótese para explicar esse fato é a ação do monóxido de carbono, levando à maior invasão trofoblástica e ao remodelamento das arteríolas espirais (AUGUST & SIBAI, 2021).

Manifestações clínicas

A apresentação clínica é por vezes insidiosa e caracterizada por sintomas inespecíficos podendo ser encontrados em diversas outras complicações clínicas. Nos casos de apresentação clínica anteparto, 10% ocorrem antes das 34 semanas, ou seja, pré-eclâmpsia de início precoce, e raramente em 20 a 22 semanas. Em aproximadamente 5% dos casos a apresentação clínica só é reconhecida pela primeira vez no pós-parto, geralmente dentro das primeiras 48 horas, sendo denominada de pré-eclâmpsia pós-parto (AUGUST & SIBAI, 2021).

A literatura aponta que, em 80 a 90% dos casos existe dor localizada no andar superior do abdome, associados ou não a cefaleia, alterações visuais e náuseas ou vômitos. Quando a PE não é tratada ou não se interrompe a gestação, tal patologia pode evoluir para suas formas graves, como eclâmpsia e síndrome HELLP (AUGUST & SIBAI, 2021).

A síndrome HELLP é uma complicação que pode ocorrer em 10 a 20% dos casos, sendo caracterizada pela presença de hemólise, comprometimento hepático e consumo de plaquetas. Sabe-se que essa síndrome possui algumas complicações diretas como descolamento da placenta, coagulação intravascular disseminada e insuficiência renal aguda. Em uma menor frequência, pode-se apresentar eclâmpsia, edema pulmonar e hematoma hepático subcapsular (STEEGERS *et al.*, 2010).

Outra complicação causada pela evolução da PE inclui a eclâmpsia, em 1 a 2% dos casos,

que se refere ao desenvolvimento de convulsões tônico-clônicas em pacientes com o diagnóstico de pré-eclâmpsia, que não pode ser atribuída a outras causas. Embora difícil de prever, na maioria dos casos, estão presentes sinais e sintomas premonitórios antes do primeiro episódio de convulsão como cefaleia, torpor, obnubilação, amaurose, escotomas, turvação visual, dor epigástrica e reflexos tendinosos profundos exaltados (STEEGERS *et al.*, 2010).

Diagnóstico e exames complementares

Segundo August e Sibai (2021, p. 7), o critério base para o diagnóstico preciso da Pré-eclâmpsia é a presença de uma elevação da pressão arterial em pacientes com novo início de hipertensão ou agravamento adicionado a uma proteinúria, no período da 20ª semana até a 37ª. Esse perfil traçado perfaz 85% das gestantes com quadro de PE. A maioria dos quadros dessa patologia atinge uma "gama hipertensiva", isto é, quando a pressão sistólica excede a 140 mmHg e a pressão diastólica maior que 80 mmHg (CUNNINGHAM *et al.*, 2016).

De acordo com o quadro clínico deve-se solicitar exames laboratoriais que se encaixem com o perfil clínico da gestante (AUGUST & SIBAI, 2021).

I. Para todas as pacientes com sintomas típicos sem/com complicações

a. Hemograma completo: pode ocorrer um aumento no hematócrito em cerca de 36 a 43% (AUGUST & SIBAI, 2021), há ainda a possibilidade de encontrar plaquetopenia <100.000/mm³ (KAHHALE *et al.*, 2018).

b. Creatinina sérica: Mesmo com o aumento fisiológico da taxa de filtração glomerular na gestação, o normal é ocorrer diminuição da creatinina. Na pré-eclâmpsia quando os níveis séricos de creatinina estão elevados podem indicar um estágio mais avançado, ou até mesmo uma lesão renal causada pela pré-eclâmpsia. Os valores normais podem variar de 0,4 a 0,8 mg/dL, porém uma creatinina > 1,1mg/dL indica a gravidade do espectro da doença (AUGUST e SIBAI, 2021).

c. AST e ALT: em alguns casos as enzimas hepáticas podem estar alteradas, quando isso ocorre indica lesão hepática e requer bastante atenção (KAHHALE *et al.*, 2018).

d. Determinação da proteína urinária: para Kahhale *et al.* (2018), deve haver um aumento maior ou igual a 300 mg/dl em urina de 24h, ou a relação proteína/creatinina pode aumentar cerca de 0,3mg/dl e ainda o obstetra pode solicitar a proteinúria de fita, caso esses métodos anteriores não estejam disponíveis, o aumento em casos de PE é > 1,1 mg/dL ou o dobro da basal em casos de nefropatia.

Desse modo, para August e Sibai (2021, p. 10) e Barra *et al.* (2012, p. 427), todas as mulheres com suspeita de pré-eclâmpsia, além da hipertensão, devem ser avaliadas quanto à ocorrência de proteinúria, já que é um achado laboratorial patognomônico.

II. Para pacientes com complicações

a) Tempo de protrombina;
b) Tempo de tromboplastina parcial;
c) Fibrinogênio.

Esses exames são solicitados quando há complicações adicionais como descolamento de placenta, sangramento grave, trombocitopenia ou hepatopatia grave (AUGUST & SIBAI, 2021).

III. Os exames de imagem podem ser

a) USG fetal;
b) Doppler da artéria uterina e umbilical;
c) Estudos de imagem hemodinâmica materna.

IV. Possíveis achados histológicos

No rim e na placenta podem ser encontradas alterações histológicas, no entanto as alterações na placenta podem ser inespecíficas. O achado mais comum é a aterose aguda, isto é, o acúmulo de macrófagos espumosos na parede do vaso perfaz a necrose fibrinoide. Todo esse processo corrobora com o remodelamento das artérias espiraladas e reduz a perfusão útero-placentária. De outro lado, as alterações histopatológicas renais são específicas, a chamada endoteliose glomerular, reduz as fenestrações e os lúmens dos capilares são estenosados, tudo isso acontece devido ao inchaço das células endoteliais (AUGUST & SIBAI, 2021).

Diagnóstico Diferencial

Os distúrbios hipertensivos incluem a pré-eclâmpsia, eclâmpsia, síndrome HELLP, hipertensão gestacional, hipertensão crônica e a pré-eclâmpsia sobreposta à hipertensão crônica. Dessa forma, é essencial um diagnóstico preciso, pois auxiliará a tomar decisões de como manejar o caso. Além disso, é necessário fazer correlação com diagnósticos diferenciais (Tabela 27.1), que compartilham características clínicas e/ou laboratoriais com os distúrbios hipertensivos na gestante (AUGUST & SIBAI, 2021).

Convulsões sem alterações neurológicas podem ser causadas por distúrbios metabólicos como hiponatremia, hipocalemia e hipoglicemia (PERAÇOLI *et al*., 2019).

Tabela 27.1. Exemplos de diagnósticos diferenciais

Causas da hipertensão gestacional	Exemplo
Alterações renais	Doença Renal Crônica
Distúrbios endócrinos	Hipertireoidismo
Hepatopatias / Pancreatopatias	Fígado gorduroso agudo, hemorragia hepática, Pancreatite aguda
Microangiopatia trombótica	Púrpura trombocitopênica trombótica, síndrome hemolítico-urêmica, Lúpus eritematoso sistêmico e Síndrome antifosfolípide
Uso de drogas ou medicamentos	Cocaína, anfetaminas, fenciclidina, álcool e antidepressivos tricíclicos
Retirada de alguns medicamentos	Anti-hipertensivos de curta duração
Distúrbios neurológicos	Convulsões e AVC
Outros distúrbios médicos	Feocromocitoma

Fonte: AUGUST & SIBAI, 2021; PERAÇOLI *et al*., 2019.

Tratamento

Após o diagnóstico da pré-eclâmpsia, o objetivo inicial do tratamento não se limita a "evitar" a PE, mas de prevenir a morbimortalidade materna e perinatal. Para isso, são necessárias orientações sobre sinais de comprometimento e avanço da doença, de assistência em serviços terciários, bom controle pressórico, tratamento precoce e vigilância para as complicações, além da inclusão da avaliação fetal, culminando na realização do parto, única

forma de tratamento definitivo (PERAÇOLI *et al.*, 2019).

Tratamento preventivo: várias revisões sistemáticas realizadas recentemente sobre um tratamento preventivo eficaz tem mostrado que repouso absoluto, uso de suplementação de magnésio, ingestão de proteínas, baixa ingestão de sal, óleo de peixe como precursores de prostaglandinas e antioxidantes como vitaminas C, D e não tem benefícios reais para tal intervenção (KAHHALE *et al.*, 2018; PERAÇOLI *et al.*, 2019; Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2020). Todavia, recomenda-se para gestações de alto risco o uso de aspirina (AAS) em baixa dose diária de 50-150 mg, durante a noite, iniciando por volta da 12ª semana (preferencialmente antes da 16ª semana) e mantido até a 36ª semana, e o uso da suplementação de cálcio (carbonato de cálcio 1.000-2.000 mg/dia) é efetivo em atenuar a doença hipertensiva, resultando em uma redução de risco de até 55% e em paciente com baixa ingesta diminuição de até 74% (PERAÇOLI *et al.*, 2019; Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2020).

Ainda no contexto preventivo, uma alternativa para quadros de iminência de eclâmpsia ou PE com sinais de gravidade, especialmente aquelas com difícil controle de PA, e síndrome de HELLP, é a inclusão do sulfato de magnésio no pré-natal dessas pacientes. Essa é a droga de escolha também para os casos de convulsões eclâmpticas, considerado uma emergência obstétrica, iniciando uma dose de ataque de 4 g, por via endovenosa, de forma lenta em até 20 minutos, associado a 10 g a 50% (5g – 10 ml, em cada glúteo), por via intramuscular profundo (PERAÇOLI *et al.*, 2019).

Tratamento farmacológico: de acordo com a Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC), 2020, há divergências nos consensos internacionais sobre o início do tratamento farmacológico. Deve-se sempre levar em consideração os riscos e benefícios para a mãe e o feto a decisão de introduzir anti-hipertensivos no tratamento, levando em consideração fatores como o valor da PA e a presença de sinais e sintomas dos níveis pressóricos relacionados ao período gestacional, visto que existem mudanças fisiológicas específicas da gestação trimestralmente. É importante lembrar que pacientes com hipertensão crônica muitas vezes já toleram níveis elevados da PA, ao contrário de pacientes com níveis anteriores de PA considerados baixos, e podem evoluir para quadros graves e eclâmpsia com pouca elevação da PA (PERAÇOLI *et al.*, 2019). Com isso, classifica-se a PA durante a gestação, para avaliação da necessidade do tratamento medicamentoso, em:

- **Hipertensão arterial leve:** PA sistólica (PAS) ≥ 140 e < 150 mmHg e/ou PA diastólica (PAD) ≥ 90 e < 100 mmHg;
- **Hipertensão arterial moderada:** Hipertensão arterial moderada: PAS entre ≥ 150 e < 160 mmHg e/ou PAD ≥ 100 e < 110 mmHg;
- **Hipertensão arterial grave:** PAS ≥ 160 mmHg e/ou PAD ≥ 110 mmHg.

A SBC (2020) traz que a meta da pressão arterial deve ser de PAS de 110 a 140 mmHg e PAD de 80 a 85 mmHg. Caso a PAD < 80 mmHg, a utilização dos anti-hipertensivos deve ser diminuída ou cessada. A queda repentina da PA materna superior a 25% aumenta o risco de hipoperfusão em órgãos-alvo da mãe e de baixo fluxo sanguíneo placentário que podem

ocasionar uma baixa nutrição e/ou oxigenação fetal.

Com todo o exposto, é indicada a utilização inicial de monoterapia com fármacos de primeira linha, como agonistas dos receptores alfa-2a-adrenérgicos de ação central, como o metildopa e betabloqueadores dos canais de cálcio (BCC), como a nifedipina, e a hidralazina, droga de segunda linha. A dose inicial recomendada da metildopa é de 250 mg, 2 ou 3 vezes ao dia, com dose máxima de 3 g/dia, seus efeitos colaterais mais comuns são sonolência e boca seca. A nifedipina oral possui recomendação de dose diária máxima de 120 mg, fracionada em 3 ou 4 tomadas ou 30-60 mg uma vez ao dia, quando de liberação controlada, e seus efeitos colaterais são taquicardia, palpitações, edema periférico, dores de cabeça e rubor facial, mas sua experiência tem sido favorável e não parece ser teratogênica. A hidralazina está recomendada para associação com os outros fármacos quando não atingida a meta pressórica ou na impossibilidade de uso das outras drogas, na posologia de 50-150 mg/dia (PERAÇOLI *et al*., 2019; Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2020). A escolha das drogas deve se basear na experiência e familiaridade de quem está prescrevendo, sendo contraindicada a utilização de IECA e BRA, associados à lesão renal aguda fetal, e Atenolol (beta bloqueador), que pode levar ao baixo peso placentário e a restrição de crescimento intra-uterino (RCIU).

Conduta na emergência hipertensiva: enquadra-se como crise a hipertensão grave, devendo ser corrigida de forma imediata. Para esse quadro as drogas de escolha são a hidralazina, a nifedipina, nitroglicerina, quando associado a edema agudo de pulmão, e o nitroprussiato de sódio, em situações excepcionais como hipertensão refratária ou grave com risco de morte, mostrados no Quadro 27.1 (PERAÇOLI *et al*., 2019; Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2020).

Quadro 27.1. Fármacos recomendados para o tratamento da crise hipertensiva

Fármaco	Dose inicial	Repetir, se necessário	Dose máxima
Hidralazina* Ampola de 20 mg/mL	5 mg, via intravenosa, em bolus, lentamente por 1 a 2 minutos	5 mg, a cada 20 minutos	45 mg
Nifedipina	10 mg, via oral	10 mg, a cada 20-30 minutos, via oral	30 mg
Nitroglicerina	5 mg/min, via intravenosa	5 mg a cada 3 a 5 minutos	100 mg/min
Nitroprussiato de Sódio** Ampola 50 mg/2 mL	0,25 a 4 mcg, infusão intravenosa contínua		<4 h de infusão
*A ampola de hidralazina contém 1 mL, na concentração de 20 mg/mL. Diluir uma ampola (1 mL) em 19 mL de água destilada, assim, obtém-se a concentração de 1 mg/mL.			
** A ampola de nitroprussiato de sódio contém 2 mL, na concentração de 50 mg/2 mL. Diluir uma ampola (2 mL) em 248 mL de soro glicosado 5%, assim teremos a concentração de 200 mcg/mL.			

Fonte: PERAÇOLI *et al*., 2019; Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2020.

Conduta obstétrica: o parto é a única conduta que leva à solução da pré-eclâmpsia e eclâmpsia. A conduta expectante, baseado em evidências, somente deve ser conduzida até a 37ª semana, desde que a paciente apresente condições clínicas e laboratoriais estáveis, e

após essa data gestacional ou sempre que o diagnóstico de PE for realizado a termo, o parto deverá ser indicado, reduzindo, assim, os riscos maternos, sem alteração nos resultados perinatais. A medida expectante também inclui a avaliação de vitalidade fetal em todo o processo de acompanhamento gestacional, a fim de observar qualquer anormalidade que indique a interrupção da gravidez ou atinja a idade gestacional adequada. Essa avaliação compreende: verificação do crescimento fetal por medida seriada de altura uterina e USG mensal; volume de líquido amniótico; função placentária e resposta hemodinâmica fetal à hipoxia, avaliando a dopplervelocimetria de artérias umbilicais, uterinas, cerebral média e ducto venoso; e perfil biofísico fetal (PERAÇOLI *et al.*, 2019; Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2020).

O uso de corticoterapia para maturação pulmonar fetal é indicado nessas situações, com idade gestacional entre 24 a 34 semanas. Utiliza-se a betametasona 12 mg, via intramuscular a cada 24 horas/48 horas ou dexametasona 6 mg, por via intramuscular a cada 12 horas/48 horas, quando não há disponibilidade da primeira (PERAÇOLI *et al.*, 2019).

Conforme PERAÇOLI *et al.* (2019), alguns cuidados devem permanecer no pós-parto imediato e puerpério, como a monitorização da PA a cada 4 horas enquanto a paciente estiver internada, mas se controlada pode ser dispensado o monitoramento noturno; evitar uso de anti-inflamatórios não esteroides se comprometimento da função renal ou perda sanguínea importante; evitar uso de medicações para supressão da lactação, uma vez que aumentam o risco de eventos vasculares cerebrais; manter o uso do sulfato de magnésio por 24h, e por um período de 5 dias se persistência das convulsões. Em casos de maior gravidade recomenda-se o uso de anti-hipertensivos no puerpério imediato, exceto se a PA estiver < 110/70 mmHg. A reavaliação laboratorial é importante em até 24 horas pós-parto, ou novos exames serão solicitados a depender de cada caso. Todas as mulheres com diagnóstico de pré-eclâmpsia devem ser orientadas quanto ao risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares e renais.

Prognóstico e prevenção

Quanto ao prognóstico, podemos falar que existem riscos de complicações obstétricas, maternas de longo prazo da hipertensão associada à gravidez e doenças cardiovasculares. A American Heart Association considera a PE um grande risco ao desenvolvimento de DCV, sendo necessário um acompanhamento durante e após a concepção na avaliação de doenças como insuficiência cardíaca, acidente vascular cerebral e doença cardíaca coronária. Além disso, existe um risco de PE em gestações futuras (NORWITZ, 2021).

Para a prevenção, temos que a aspirina seria a droga de escolha, apesar de ser variável seu resultado, podendo a mulher ter uma redução de PE proteinúrica, da morte fetal ou neonatal, do nascimento prematura <37 semanas e de bebês pequenos para a idade gestacional. Desse modo, é recomendado a aspirina em baixas doses (81 mg), com início entre 12 ou 13 semanas de gestação naquelas de alto risco para o desenvolvimento da doença, já que o resultado em baixo risco é semelhante ao das mulheres não tratadas. Ademais, a perda de peso na pré concepção é

um fator de prevenção para a PE (AUGUST & JEYABALAN, 2021).

CONCLUSÃO

A pré-eclâmpsia é uma importante condição na gravidez gerando números alarmantes de morbimortalidade materna. Essa patologia configura-se como uma das principais causas de mortalidade materna, fetal e neonatal no Brasil e em países com o desenvolvimento socioeconômico semelhantes a esse, além de aumentar o risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares nas mulheres, mesmo após longo período da gestação (BURTON *et al.*, 2019). A apresentação clínica, bem como a etiologia e a patogênese da doença são heterogêneas, incluindo fatores socioeconômicos e étnicos, além de fatores genéticos e imunológicos, eventualmente agravados pelo estilo de vida da paciente, evidenciando a dificuldade em se estabelecer fatores preditores da pré-eclâmpsia, bem como a propositura de condutas preventivas mais eficazes (BURTON *et al.*, 2019; PHIPPS *et al.*, 2019).

Além do anteriormente exposto, e considerando que o único tratamento definitivo para essa condição ainda é a realização do parto, ressalta-se a fundamental importância da disseminação do conhecimento acerca dessa condição, possibilitando que durante a realização do pré-natal através dos sistemas de saúde público e privado, sejam feitos precocemente o diagnóstico e o rastreio das gestantes com alto risco para desenvolver essa condição que, ao possibilitar melhores opções de conduta clínica, vem contribuindo para a redução dos números de morbimortalidade materno fetal derivados da pré-eclâmpsia (MOL *et al.*, 2016).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AUGUST, P. & JEYABALAN, A. Pré eclâmpsia: Prevenção. Post TW, UpToDate. Waltham, MA: UpToDate, 2021.

AUGUST, P. & SIBAI, B. M. Pré-eclâmpsia: características clínicas e diagnóstico. Post TW, UpToDate. Waltham, MA: UpToDate, 2021.

AVILA, W. S. *et al*. Posicionamento da Sociedade Brasileira de Cardiologia para gravidez e planejamento familiar na mulher portadora de cardiopatia. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, Rio de Janeiro, v. 114, n. 5, p. 849-942, 2020.

BARRA, S. *et al*. Hypertension in pregnancy: The current state of the art. Revista Portuguesa de Cardiologia, v. 31, n. 6, p. 425–432, 2012.

BARROSO, W. K. S. *et al.* Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, 2020.

BURTON, G. J. *et al*. Pre-eclampsia: pathophysiology and clinical implications. BMJ, v. 366, 2019.

CONSOLIM-COLOMBO, F. M.; IZAR, M. C. D. O.; SARAIVA, J. F. K. Tratado de cardiologia SOCESP 4a ed. - Manole, 2019 p. 534-544.

CORMIK G *et al.*, Inter-pregnancy interval and risk of recurrent pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. Reprod Health 13 ed, article number 83, 2016.

CUNNINGHAM, F. Gary; LEVENO, Kenneth J. Williams. Obstetrics 23rd edition – McGraw Hill´s, 2016 p. 728-779.

FERREIRA, E. T. M. *et al.* Características maternas e fatores de risco para pré-eclâmpsia em gestantes. Revista Rene, Fortaleza, v. 20, e40327, 2019.

KAHHALE, S.; FRANCISCO, R. P. V.; ZUGAIB, M. Pré-eclâmpsia. Revista de Medicina USP, São Paulo, v. 97, n. 2, p. 226-234, 2018.

MOL, B. W. J. *et al*. Pre-eclampsia. The Lancet, v. 387, 2016.

PERAÇOLI, J. C. *et al*. Pré-eclâmpsia/ eclâmpsia. Revista Femina, São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo), v. 47, n. 5, p. 258-273, 2019.

PHIPPS, E. A. *et al*. Pre-eclampsia: pathogenesis, novel diagnostics and therapies. Nature Reviews, v. 15, p. 275-289, 2019.

RAMOS, J. G. L.; SASS, N.; COSTA, S. H. M. Pré-eclâmpsia. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia, v. 39, n. 9, p. 496-512, 2017.

STEEGERS, E. A. P *et al*. Pré-eclâmpsia. The Lancet, v. 376, n. 9741, pág. 631-644, 2010.

CAPÍTULO 28

O IMPACTO DO USO DAS GLIFLOZINAS NO TRATAMENTO DE PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Palavras-chave: Gliflozinas; Insuficiência Cardíaca; Tratamento Farmacológico

EDUARDO FRANCO CORREIA CRUZ FILHO[1]
CAMILA ARAÚJO NOVAIS LIMA[1]
DANIEL GUSTAVO GUEDES PEREIRA DE ALBUQUERQUE[2]
FRANCISCO AUGUSTO SANTANA PIRES[1]
GABRIELLE DANTAS SOARES GALINDO VAZ[1]
HUGO LIMEIRA HENRIQUES[1]
JÚLIA DUTRA SOARES[1]
MANUELA MAGALHÃES DARDENNE TENÓRIO[1]
MARCELA LUKERLI ARAUJO PAULINA DA SILVA[3]
FRANCISCO ÍTALO KUMAMOTO[4]

1. Discente - Medicina do Centro Universitário de João Pessoa – UNIPÊ, João Pessoa-PB.
2. Discente - Medicina da Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba – FCM, João Pessoa-PB.
3. Discente - Medicina na Universidade Federal da Paraíba –UFPB, João Pessoa-PB.
4. Cardiologista pela Sociedade Brasileira de Cardiologia, Diretor do setor de Cardiologia do Hospital Memorial São Francisco e Presidente do Instituto Felipe Kumamoto, João Pessoa-PB.

INTRODUÇÃO

A presença de diabetes tipo 2 é considerada um fator de alto risco para complicações cardiovasculares, estando associada com um maior desenvolvimento de insuficiência cardíaca (VERMA & MCMURRAY, 2019). Diante disso, os avanços na criação de novos antidiabéticos acarretaram no surgimento dos Inibidores do Cotransportador de Sódio-Glicose (ISGLT) 2, chamados de Gliflozinas.

Os ISGLT2 são hipoglicemiantes orais usados para o tratamento de Diabetes Mellitus tipo 2, que atuam reduzindo a reabsorção de glicose para o sangue através da inibição de proteínas presentes no túbulo proximal. No entanto, as proteínas inibidas pelas gliflozinas são também cotransportadores de sódio, logo, promovem efeito similar ao diurético de alça, proporcionando diurese e efeito anti-hipertensivo nos pacientes.

Dessa forma, diversos estudos têm mostrado a existência de benefício adicional oferecido pelos ISGLT-2 para o controle da insuficiência cardíaca em pacientes diabéticos e não diabéticos, no que diz respeito à prevenção e redução da hospitalização. Foram propostos, sobre essa associação, mecanismos que apresentam efeitos no metabolismo do miocárdio, no transporte iônico, nas adipocinas, na fibrose e na função vascular (MCMURRAY *et al*., 2019).

Além desses impactos, sabe-se que a melhora da função renal causada pelas gliflozinas traz ainda mais benefícios para esses pacientes. Apesar da piora nas taxas de hospitalizações e mortes por IC evidenciadas em alguns ensaios clínicos randomizados com o uso de ISGLT2, a dapagliflozina ainda permanece auxiliando na redução desses desfechos em relação ao grupo placebo. A empagliflozina também se mostra favorável na diminuição do risco de morte e hospitalização, embora ainda haja relatos de infecção geniturinária, cetoacidose diabética, fratura óssea associados ao seu uso (ZELNIKER & BRAUNWALD, 2020).

Diante deste contexto, justifica-se a realização do presente trabalho pela elevada prevalência da insuficiência cardíaca e índices de morbimortalidade na população mundial, bem como pelo fato de serem necessários mais estudos sobre a utilização os ISGLT2 em pacientes com IC a fim de se descobrir seus efeitos colaterais a longo prazo, sua interação com outras classes de fármacos.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão de literatura integrativa do tipo descritiva, com análise qualitativa sobre o impacto das gliflozinas na redução da mortalidade e hospitalização em pacientes com Insuficiência Cardíaca (IC).

Foram utilizados artigos, revisões sistemáticas, metanálises, tendo como base de dados as plataformas *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), PubMed, além de buscas nas revistas *New England Journal of Medicine* (NEJM), *Journal of the American Heart Association* (JAHA), *Journal of American Medical Association* (JAMA) *Cardiology*, *Journal of American College of Cardiology* (JACC), publicadas nos últimos cinco anos, compreendendo o período de 2016 a 2021.

A estratégia de busca utilizada foi pautada nos seguintes descritores: “Gliflozinas”, “Insuficiência Cardíaca” e “Tratamento Farmacológico”.

A seleção de artigos obedeceu aos seguintes critérios de inclusão: artigos online, na língua inglesa, disponíveis na íntegra que abordassem sobre o impacto positivo das gliflozinas no tratamento de pacientes com Insuficiência

Cardíaca (IC), além disso, sobre a influência dos inibidores de SGLT2 na diminuição da mortalidade global em pacientes portadores de IC.

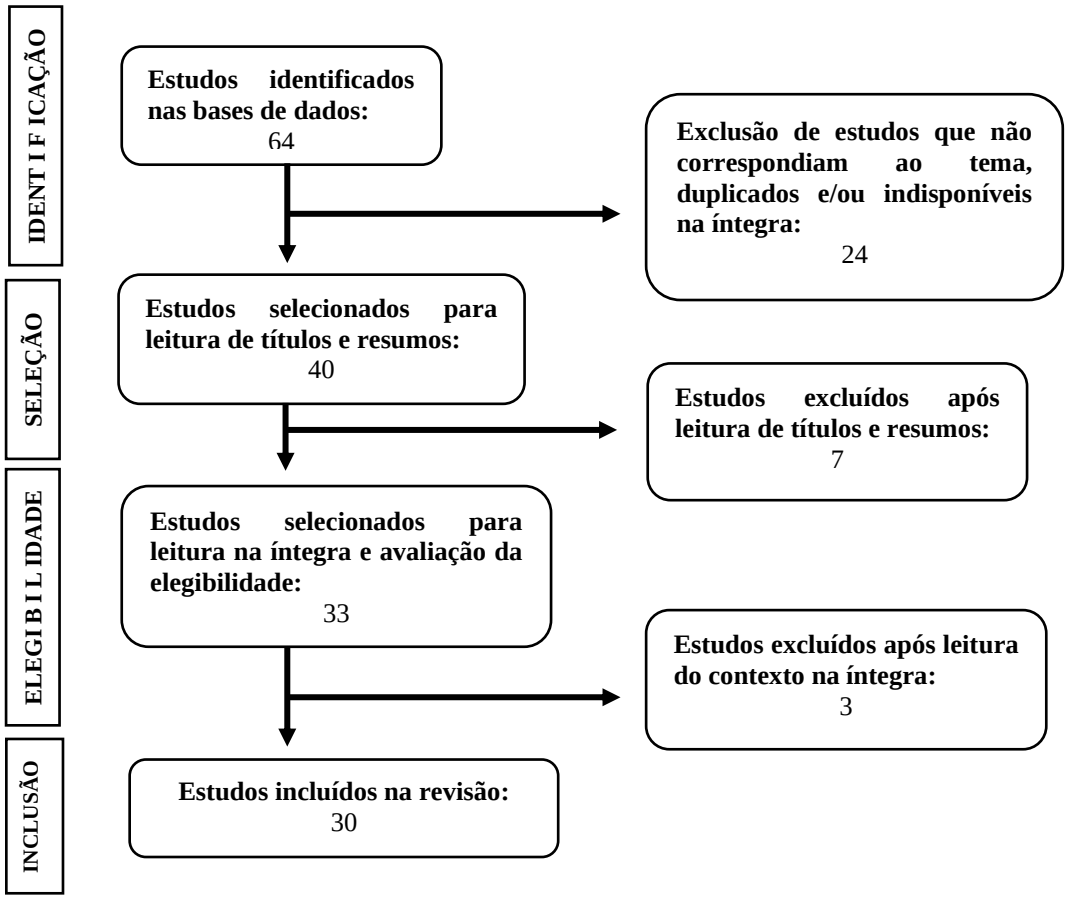
Como critérios de exclusão, foram eliminados estudos que não abordassem o tema da pesquisa ou sobre a associação de gliflozinas ao tratamento de pacientes com diabetes tipo 1 e IC. Artigos duplicados, indisponíveis na íntegra ou fora do período pré-estabelecido também foram excluídos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para realizar a seleção dos artigos, inicialmente foram encontrados 64 estudos com base nos critérios de busca aplicados às bases de dados selecionadas. Destes, 23 artigos não correspondiam ao tema proposto e 2 encontravam-se duplicados na primeira seleção.

Após a leitura dos títulos e resumos, 7 artigos foram excluídos por não contemplar os critérios de inclusão pré-definidos, portanto, 33 artigos foram selecionados para leitura integral e avaliação em elegibilidade. 3 artigos foram excluídos após a leitura na íntegra e 30 artigos foram incluídos na revisão. O fluxograma esquematiza a extração dos dados para a construção do estudo (Figura 28.1).

Figura 28.1. Fluxograma representando o método Prisma aplicado para seleção dos artigos



Com o surgimento dos fármacos da classe das gliflozinas: fármacos Inibidores dos Cotransportadores de Sódio e Glicose (ISGLT) 2, foram introduzidas no mercado,

inicialmente, apenas para o tratamento da hiperglicemia em pacientes com diabetes tipo 2. Com o tempo, foi visto que havia uma correlação entre o uso desses medicamentos e uma melhora nos desfechos de pacientes com Insuficiência Cardíaca (IC) e disfunção renal (CANNON *et al.*, 2020).

Diante disso, pesquisas foram realizadas a fim de desvendar o papel dos inibidores de SGLT2 na insuficiência cardíaca, visto que, além do papel da IC no cenário mundial, a Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) corresponde ao fator prognóstico de maior importância dentre aqueles estabelecidos para IC, independente da fração de ejeção. As vias fisiopatológicas da DM2 são responsáveis por complicações isquêmicas de pacientes com IC. Logo, é também fator precipitante da descompensação e, consequentemente, hospitalização e morte de pacientes com IC e DM concomitantemente (VERMA & MCMURRAY, 2019).

O EMPA-REG *outcome trial* foi o primeiro ensaio a demonstrar uma redução de 35% do risco relativo na hospitalização por IC em pacientes com DM2 e doença aterosclerótica pré-estabelecida após o uso de inibidores SGLT2, sobretudo a empagliflozina. Essa medicação possui um efeito significativo na melhora da função tubular renal, com efeitos de melhora pressórica por indução da glicosúria e natriurese, mesmo em não diabéticos, além disso, não alteram a oxigenação do córtex renal ou do tecido medular (ZANCHI *et al.*, 2020; CANNON *et al.*, 2020).

O estudo DEFINE-HF destaca-se juntamente com o estudo DAPA-HF por estudar os benefícios da dapagliflozina em pacientes com Insuficiência cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida. Envolveu 510 pacientes, diabéticos ou não, com classificação *New York Heart Association* (NYHA) II e III, triados ao uso da droga ou ao uso do placebo. Não foi demonstrado, em um dos desfechos primários, alterações significativas nos níveis de um tipo específico de Peptídeo Natriurético, o NT-pro BNP, em um período de 6 a 12 meses. Contudo, demonstrou também, em um segundo desfecho primário, melhora do quadro clínico dos pacientes, que reportaram um aumento em 5 ou mais pontos no escore "Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire" ou pelo menos redução de 20% nos níveis de NT-pro BNP (P=0,039) (NASSIF, 2019).

Segundo Bocchi *et al.* (2021) e Verma, McGuire e Kosiborod (2020) os ISGLT2 possuem capacidade de melhorar a disfunção ventricular, diminuindo a tensão da parede do ventrículo esquerdo. Em decorrência disso, diminui a hipertrofia e melhora o enchimento, diminuindo a pré e pós-carga, por indução à natriurese e diurese osmótica.

Esses achados corroboram com o estudo EMPA-HEART *CardioLink-6 Randomized Clinical Trial*, que mostram os efeitos da empagliflozina sobre a massa do ventrículo esquerdo em pacientes com Diabetes Mellitus tipo 2 e Doença Arterial Coronariana (DAC). Foi demonstrada a redução na massa do VE indexada à superfície corporal, aferida aos exames de imagem, de 3,35 g/m^2 (P=0,01) com 6 meses de uso da droga. Além disso, houve também redução na pressão arterial sistólica, com diferença média de 6,8 mmHg (P=0,0003), e diastólica, com diferença média de 3,2 mmHg (P=0,02) entre os grupos, com benefício em favor do uso da empagliflozina (VERMA & MCMURRAY, 2019).

O mesmo é dito por LAM *et al.* (2019), que ressalta a melhora da função endotelial, o estímulo à natriurese e a diminuição da massa ventricular esquerda, sobretudo da empagliflozina, como fatores de atuação dos inibidores SGLT2 na IC.

Outros estudos constataram que, em animais, a empagliflozina pode se ligar diretamente aos transportadores de glicose para reduzir a glicólise e a fosforilação oxidativa. Além disso, age sobre a proteína quinase ativada por AMP (AMPK) para atenuar a remodelação cardíaca adversa e a progressão da IC induzida por sobrecarga de pressão em camundongos não diabéticos (LI *et al*., 2021).

Packer *et al*. (2020) também confirmaram a melhora no declínio da filtração renal pelo uso da empagliflozina, com menor risco para evolução da insuficiência renal grave. Corroborando com a hipótese dos estudos envolvendo inibidores SGLT2 e IC, este estudo também demonstrou que a associação reduziu o número de hospitalizações por IC (RR 0,70; IC de 95%, 0,58 a 0,85; P <0,001) com redução também do risco de morte por eventos cardiovasculares derivados da IC.

O uso de i-SGLT2 teve por efeito redução de 13% na mortalidade geral (RR 0,87, IC de 95%, p = 0,018) e redução de 14% na morte cardiovascular (ZANNAD *et al*., 2020), aumentando a proporção de pacientes que experimentaram melhorias clínicas significativas relacionadas à condição de insuficiência cardíaca, mesmo nos pacientes sem diabetes mellitus (NASSIF *et al*., 2019).

Importa frisar que, no estudo EMPA-REG OUTCOME, foram examinados os efeitos da empagliflozina, em comparação com placebo, na morbidade cardiovascular e mortalidade em pacientes com diabetes tipo 2 com alto risco de eventos cardiovasculares que estavam recebendo tratamento padrão. Um total de 7.028 pacientes foram submetidos à randomização, recebendo placebo ou empagliflozina. Este estudo ainda evidenciou que os desfechos cardiovasculares tiveram redução percentual significativa nos pacientes em uso da empagliflozina, que ocorreu em 12,8% dos pacientes do grupo experimental em comparação a 14,3% dos pacientes do grupo controle (razão de risco, 0,89; IC 95%, 0,78 a 1,01; P <0,001 para não inferioridade e P = 0,08 para superioridade).

Além disso, em comparação ao placebo, a empagliflozina resultou em um risco significativamente menor de morte por causas cardiovasculares (RR= 0,62; IC de 95%, 0,49 a 0,77; P<0,001), morte por outras causas distintas (RR= 0,68; IC=95%, 0,57 para 0,82, P <0,001), e hospitalização por insuficiência cardíaca (RR=0,65; IC 95%, 0,50 a 0,85; P = 0,002). Apesar disso, não houve diferenças significativas entre os grupos na ocorrência de infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral, com relato de infarto em 4,8% dos pacientes no grupo da empagliflozina e 5,4% daqueles no grupo placebo e acidente vascular cerebral em 3,5% e 3,0% dos pacientes, respectivamente.

Assim, conseguiu-se estabelecer, notavelmente, diferença entre o uso da empagliflozina e o placebo por uma redução significativa na morte por causas cardiovasculares, quase 32%, sem diferença significativa entre os grupos no risco de infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral. Os pacientes do grupo empagliflozina tiveram riscos significativamente menores de morte por qualquer causa, bem como hospitalização por insuficiência cardíaca, do que aqueles no grupo do placebo. Com isso, foi possível inferir os benefícios da empagliflozina envolvendo diversos aspectos, como a função cardíaca, efeitos cardiorrenais, redução do ácido úrico, peso corporal e adiposidade visceral, pressão arterial, assim como demais efeitos vistos em outros hipoglicemiantes.

Além dos estudos com a empagliflozina, também foram realizados outros ensaios clínicos com diferentes drogas pertencentes a

classe dos ISGLT2. Os estudos CANVAS e DECLARE TIMI 58 resultaram em benefícios da canagliflozina e dapagliflozina na hospitalização em pacientes com IC e vale ressaltar que ambos envolviam pacientes diabéticos com e sem doença aterosclerótica pré-estabelecida. Além disso, demonstraram que uma pior função renal estava associada a maior hospitalização e morte por IC, havendo, após o uso desses inibidores, maior redução do risco em pacientes com filtração glomerular reduzida (VERMA & MCMURRAY, 2019).

Outro ensaio de relevância realizado foi o que avalia os efeitos da canagliflozina, feito pelo programa CANVAS, em 10.142 participantes com DM tipo 2 e alto risco cardiovascular. O resultado obtido foi o menor risco de eventos cardiovasculares nos pacientes tratados com canagliflozina do que com os que receberam placebo. Além disso, apesar de resultados pouco significativos, a sua utilização resultou em possível benefício em relação à progressão da albuminúria. Entretanto, o estudo também mostrou que o uso da canaglifozina oferece maior risco para amputação, sobretudo ao nível do dedo do pé ou metatarso (NEAL *et al*., 2017).

O estudo randomizado SOLOIST-WHF conteve 1222 pacientes e foi realizado com uso de sotaglifozina em pacientes diabéticos com piora da insuficiência cardíaca recente. Os resultados obtidos foram benéficos nos 608 pacientes que usaram sotaglifozina na alta hospitalar e tiveram taxa de mortalidade por causa cardiovascular de 10,6%, enquanto em relação àqueles 614 pacientes que receberam placebo a taxa de morte por causa cardiovascular foi de 12,5%. Esse resultado evidenciou menor número de mortes por causas cardiovasculares, assim como as hospitalizações, nos pacientes que passaram a usar a sotaglifozina (BHATT *et al*., 2021).

Diferente dos resultados anteriores que demonstraram benefícios em relação aos desfechos cardiovasculares com os SLGT2, o estudo randomizado feito com ertuglifozina, com 8.246 pacientes, não mostrou resultado diferente em relação placebo nos eventos cardiovasculares adversos maiores (CANNON *et al*., 2020).

CONCLUSÃO

A revisão proposta permitiu concluir que as gliflozinas reduzem, significativamente, o risco de morte por doenças cardiovasculares, bem como, as taxas de mortalidade geral e de hospitalização por insuficiência cardíaca, independente da presença ou não de diabetes, porém, proporcionando maiores benefícios para os pacientes que apresentam tal associação.

De acordo com os estudos avaliados nesta revisão, foi visto que os ISGLT2 atuam em diversos mecanismos relacionados à fisiopatologia da IC, revertendo o processo de remodelamento cardíaco, reduzindo o declínio da função renal e dos níveis pressóricos.

Portanto, os benefícios das gliflozinas no quadro clínico desses pacientes vão além da prevenção aos eventos isquêmicos relacionados a ambas patologias, mas, principalmente, o controle destes fatores melhoram o prognóstico de pacientes com IC, visto que essa patologia é a causa mais comum de hospitalização em pacientes com complicações isquêmicas da DM2.

Logo, essa nova classe medicamentosa tem se mostrado uma importante estratégia terapêutica em pacientes com insuficiência cardíaca, independente da fração de ejeção, ao promoverem a diminuição da sintomatologia e, principalmente, por aumentar a sobrevida e melhorar o desfecho dos portadores desta síndrome, cuja taxa de morbimortalidade trata-se de uma questão de saúde pública mundial.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANKER, Stefan D. *et al*. Effect of empagliflozin on cardiovascular and renal outcomes in patients with heart failure by baseline diabetes status-results from the EMPEROR-reduced trial. Circulation, 2020.

BHATT, Deepak L. *et al*. Sotagliflozin in patients with diabetes and recent worsening heart failure. New England Journal of Medicine, v. 384, n. 2, p. 117-128, 2021.

BOCCHI, Edimar Alcides *et al*. Tópicos Emergentes em Insuficiência Cardíaca: Inibidores do Cotransportador Sódio-Glicose 2 (iSGLT2) na IC. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 116, n. 2, p. 355-358, 2021.

CANNON, Christopher P. *et al*. Cardiovascular outcomes with ertugliflozin in type 2 diabetes. New England Journal of Medicine, v. 383, n. 15, p. 1425-1435, 2020.

CANNON, Christopher P. *et al*. Evaluating the Effects of Canagliflozin on Cardiovascular and Renal Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Kidney Disease According to Baseline HbA1c, Including Those With HbA1c< 7% Results From the CREDENCE Trial. Circulation, v. 141, n. 5, p. 407-410, 2020.

FERREIRA, João Pedro *et al*. Cardio/Kidney Composite End Points: A Post Hoc Analysis of the EMPA-REG OUTCOME Trial. Journal of the American Heart Association, v. 10, p. e020053, 2021.

GIUGLIANO, Dario *et al*. Glycemic control, preexisting cardiovascular disease, and risk of major cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review with meta-analysis of cardiovascular outcome trials and intensive glucose control trials. Journal of the American Heart Association, v. 8, n. 12, p. e012356, 2019.

GRIFFIN, Matthew *et al*. Empagliflozin in heart failure: diuretic and cardiorenal effects. Circulation, v. 142, n. 11, p. 1028-1039, 2020.

JHUND, Pardeep S. *et al*. Efficacy of dapagliflozin on renal function and outcomes in patients with heart failure with reduced ejection fraction: results of DAPA-HF. Circulation, 2020.

LAM, Carolyn SP *et al*. SGLT-2 inhibitors in heart failure: current management, unmet needs, and therapeutic prospects. Journal of the American Heart Association, v. 8, n. 20, p. e013389, 2019.

LEE, Matthew MY *et al*. Effect of empagliflozin on left ventricular volumes in patients with type 2 diabetes, or prediabetes, and heart failure with reduced ejection fraction (SUGAR-DM-HF). Circulation, v. 143, n. 6, p. 516-525, 2021.

MAZIDI, Mohsen *et al*. Effect of sodium-glucose cotransport-2 inhibitors on blood pressure in people with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of 43 randomized control trials with 22 528 patients. Journal of the American Heart Association, v. 6, n. 6, p. e004007, 2017.

MCMURRAY, John JV *et al*. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. New England Journal of Medicine, v. 381, n. 21, p. 1995-2008, 2019.

NASSIF, Michael E. *et al*. Dapagliflozin effects on biomarkers, symptoms, and functional status in patients with heart failure with reduced ejection fraction: the DEFINE-HF trial. Circulation, v. 140, n. 18, p. 1463-1476, 2019.

PACKER, Milton *et al*. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. New England Journal of Medicine, v. 383, n. 15, p. 1413-1424, 2020.

PACKER, Milton *et al*. Effect of empagliflozin on the clinical stability of patients with heart failure and a reduced ejection fraction: the EMPEROR-Reduced trial. Circulation, v. 143, n. 4, p. 326-336, 2021.

PACKER, Milton. Molecular, cellular, and clinical evidence that Sodium-Glucose Cotransporter 2 inhibitors act as neurohormonal antagonists when used for the treatment of chronic heart failure. Journal of the American Heart Association, v. 9, n. 16, p. e016270, 2020.

PILIO, Thais de Paula Silva *et al*. Uso dos inibidores de SGLT2 no tratamento da insuficiência cardíaca. Brazilian Journal of Health Review, v. 4, n. 2, p. 4111-4119, 2021.

PONIKOWSKI, Piotr *et al*. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. European heart journal, v. 37, n. 27, p. 2129-2200, 2016.

QIU, Mei; DING, Liangliang; ZHOU, Hairong. Effects of SGLT2 inhibitors on cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: A meta-analysis with trial sequential analysis. Medicine, v. 100, n. 10, 2021.

TEO, Yao Hao *et al*. Effects of Sodium/Glucose Cotransporter 2 (SGLT2) Inhibitors on Cardiovascular and Metabolic Outcomes in Patients Without Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized-Controlled Trials. Journal of the American Heart Association, v. 10, n. 5, p. e019463, 2021.

VERMA, Subodh; MCGUIRE, Darren K.; KOSIBOROD, Mikhail N. Two Tales: One Story: EMPEROR-Reduced and DAPA-HF. Circulation, v. 142, n. 23, p. 2201-2204, 2020.

VERMA, Subodh; MCMURRAY, John JV. The serendipitous story of SGLT2 inhibitors in heart failure: new insights from DECLARE-TIMI 58. 2019.

WAIJER, Simke W. *et al*. Short-term changes in albuminuria and risk of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes mellitus: a post hoc analysis of the EMPA-REG OUTCOME trial. Journal of the American Heart Association, v. 9, n. 18, p. e016976, 2020.

WIVIOTT, Stephen D. *et al*. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. New England Journal of Medicine, v. 380, n. 4, p. 347-357, 2019.

YAN, Cen *et al*. Opportunities of Antidiabetic Drugs in Cardiovascular Medicine: A Meta-Analysis and Perspectives for Trial Design. Hypertension, v. 76, n. 2, p. 420-431, 2020.

ZANCHI, Anne *et al*. Acute and Chronic Effects of SGLT2 Inhibitor Empagliflozin on Renal Oxygenation and Blood Pressure Control in Nondiabetic Normotensive Subjects: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. Journal of the American Heart Association, v. 9, n. 13, p. e016173, 2020.

ZANNAD, Faiez *et al*. Cardiac and kidney benefits of empagliflozin in heart failure across the spectrum of kidney function: insights from EMPEROR-Reduced. Circulation, v. 143, n. 4, p. 310-321, 2021.

ZELNIKER, Thomas A. *et al*. Effect of dapagliflozin on atrial fibrillation in patients with type 2 diabetes mellitus: insights from the DECLARE-TIMI 58 trial. Circulation, v. 141, n. 15, p. 1227-1234, 2020.

ZELNIKER, Thomas A.; BRAUNWALD, Eugene. Clinical benefit of cardiorenal effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: JACC state-of-the-art review. Journal of the American College of Cardiology, v. 75, n. 4, p. 435-447, 2020.

CAPÍTULO 29

TRATAMENTO DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA COM FRAÇÃO DE EJEÇÃO REDUZIDA: O QUE FALAM OS ESTUDOS MAIS RECENTES?

Palavras-chave: Insuficiência Cardíaca; Fração de Ejeção Reduzida; Tratamento Farmacológico

EDUARDO FRANCO CORREIA CRUZ FILHO[1]
ANNA JULIE MEDEIROS CABRAL[1]
BRUNA FURTADO GAMBARRA[1]
CAMILA ARAÚJO NOVAIS LIMA[1]
FERNANDO DE PAIVA MELO NETO[1]
FILIPE EDUARDO AGUIAR COSTA FILHO[1]
GABRIEL LUCENA DE CARVALHO SOARES[1]
PAULO FRANCISCO LUCENA DE ARAÚJO ESPÍNOLA[1]
SAMUEL ESTRELA DE ABRANTES[1]
FRANCISCO ÍTALO KUMAMOTO[2]

1. Discente - Medicina do Centro Universitário de João Pessoa - UNIPÊ, João Pessoa-PB, Brasil.
2. Cardiologista pela Sociedade Brasileira de Cardiologia, Diretor do setor de Cardiologia do Hospital Memorial São Francisco e Presidente do Instituto Felipe Kumamoto, João Pessoa-PB, Brasil.

INTRODUÇÃO

Um fenômeno notório que vem sendo observado nos países ocidentais mais industrializados é a inversão da pirâmide etária. Com essa nova distribuição populacional surge novos desafios. Dentre estes, deve-se considerar o relativo aumento e a consequente necessidade de maior atenção a ser dada para as doenças que atinjam a população mais velha. Sendo assim, uma preocupação prevista é o aumento na prevalência de Insuficiência Cardíaca (IC), o que deverá trazer consigo consequências no âmbito tanto da saúde coletiva, como da economia. A insuficiência cardíaca tem a prevalência de 1 a 2% nos países ocidentais industrializados, no entanto, esses números crescem com o avançar da idade analisada, partindo de menos de 1% para a população abaixo dos 55 anos, até 10% nas pessoas com mais de 80 anos. Como agravante, vale destacar que aproximadamente 50% dos pacientes diagnosticados com IC morrem dentro de 5 anos, além de que, pelos dados europeus do estudo ESC-HF, 17% morre, enquanto 44% sofrem re-hospitalização dentro dos primeiros 12 meses (BERLINER *et al.*, 2020).

Segundo a Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC), a insuficiência cardíaca é uma síndrome definida por sintomas clínicos decorrentes de uma anormalidade estrutural e/ou funcional do coração, especialmente do ventrículo esquerdo (SOTIRAKOS *et al.*, 2020). Uma possível classificação da IC é referente à fração de ejeção. Na condição que apresenta a fração de ejeção dita como normal (≥ 50%) é denominada IC com fração de ejeção preservada (ICFEp); aquela em que a fração está entre 40 e 49% é dita como IC de Fração de Ejeção Intermediária (ICFEi); e com a Fração de Ejeção abaixo de 40% é conhecida como IC com Fração de Ejeção Reduzida (ICFEr). É válido ressaltar que no contexto dos países desenvolvidos, a ICFEr corresponde a aproximadamente 50% dos casos de IC, sendo uma categoria promissora na pesquisa de opções terapêuticas, visto que tem sido evidenciada a redução da morbidade ou mortalidade dos pacientes, enquanto os mesmos resultados não são obtidos em pacientes com ICFEp (ROHDE *et al.*, 2018; TSUTSUI *et al.*, 2016).

Com o aproveitamento das terapêuticas farmacológicas mais recentes, tem se observado uma relativa melhora nas taxas de mortalidade dos pacientes com ICFEr. Na tentativa de tratamento de ICFEr, o recomendado integra a combinação de um Inibidor da Enzima de Conversão da Angiotensina (IECA), ou um Bloqueador do Receptor da Angiotensina II (BRA) caso o IECA não for tolerado, um β-Bloqueador (BB) e um Antagonista do Receptor Mineralocorticoide (ARM). Todavia, mesmo que o tratamento seja guiado por drogas cujas evidências são bem embasadas, as taxas de mortalidade nos pacientes com ICFEr permanecem altas, o que abre margem para novos estudos sobre drogas e aparelhos que possam contribuir para melhorar a eficácia do tratamento e diminuir morbidade e mortalidade envolvendo a ICFEr (BERLINER *et al.*, 2020; TSUTSUI *et al.*, 2016).

Diante dessa seara de oportunidades, alguns estudos têm demonstrado se destacar como possibilidades viáveis e exequíveis para melhora da qualidade de vida e redução da mortalidade em pacientes com ICFEr. A combinação de um BRA com um inibidor dos receptores da neprilisina e angiotensina (ARNI) encontrada na associação sacubitril/valsartan substituindo um IECA ou um BRA, bem como a dapagliflozin, uma droga que inibe o receptor

SGLT2, em adição à terapia convencional, são duas opções com grande potencial que vem mostrando benefícios promissores no tratamento de ICFEr (SOTIRAKOS *et al.*, 2020). Sendo assim, o objetivo desse estudo foi discorrer sobre os estudos mais recentes descritos na literatura respectivos ao tratamento da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida.

MÉTODO

O trabalho refere-se a uma revisão bibliográfica do tipo integrativa, com intuito descritivo de estudos nacionais e internacionais, a partir de uma abordagem qualitativa. Outrossim, apresenta natureza aplicada, com o uso de procedimento bibliográfico para análise dos respectivos resultados coletados relativos aos estudos mais recentes ao tratamento da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida.

O presente estudo foi realizado através da busca de artigos realizados em abril de 2021, por meio do acesso das bases de dados PubMed e a Biblioteca Virtual de Saúde (BVS). A princípio foi realizada a coleta dos descritores respectivos à temática tratada nesta revisão, sendo vocabulário dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) que compuseram as palavras-chave do presente trabalho. Os termos selecionados foram: "Insuficiência Cardíaca", "Tratamento Farmacológico" e "Volume Sistólico" nos idiomas: português, inglês e espanhol. Tais descritores foram associados aos operadores booleanos "OR" e "AND" elaborando a fórmula de pesquisa: "(Insuficiência Cardíaca OR Heart Failure OR Insuficiencia Cardíaca) AND (Tratamento Farmacológico OR Drug Therapy OR Quimioterapia) AND (Volume Sistólico OR Stroke Volume OR Volumen Sistólico)".

Sendo assim, após a aplicação da fundamentação da fórmula supracitada, foram encontrados um total de 127 artigos nas bases de dados selecionadas, sendo 62 artigos da PubMed e 65 disponíveis na BVS nos últimos dez anos. Os critérios de inclusão foram: artigos disponíveis na íntegra, que retratassem a temática referente à revisão integrativa e artigos publicados e indexados nas bases de dados publicadas nos últimos cinco anos que apresentassem o idioma em inglês, português e espanhol.

Ademais, os artigos que estavam duplicados, não apresentavam conteúdo na íntegra e que não atendiam aos objetivos da pesquisa foram excluídos da revisão integrativa. Após o uso desses critérios, restaram 42 artigos, e desses, 13 foram selecionados manualmente por melhor se adequar e abordar a temática do trabalho. A revisão bibliográfica integrativa não tem caráter prático, logo, não precisa de submissão ao Comitê de Ética em Pesquisas (CEP).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

São frequentes os estudos que procuram aprimorar o tratamento e promover a redução da morbimortalidade da Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida (ICFEr). Os Antagonistas dos Receptores de Mineralocorticoides (ARM), espironolactona e a mais nova esplerenona, protagonizam efeitos importantes da redução da mortalidade por ICFEr.

O estudo EMPHASIS-HF (*Eplerenone in Patients with Systolic Heart Failure and Mild Symptoms*) realizado entre março de 2006 e maio de 2010, foi um estudo randomizado duplo-cego, envolvendo 2.737 pacientes com fração de ejeção reduzida. O artigo utilizou os seguintes critérios de elegibilidade: paciente

com idade de pelo menos 55 anos, sintomas de classe funcional II da New York Heart Association (NYHA), uma fração de ejeção maior que 30%, e em tratamento com um Inibidor da Enzima de Conversão da Angiotensina (IECA),um Bloqueador do Receptor de Angiotensina (BRA), ou ambos e um beta-bloqueador (a menos que contraindicado) na dose recomendada ou dose máxima tolerada (ZANNAD, 2011).

Além disso, o estudo EMPHASIS-HF, utilizou como critérios de exclusão: infarto agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca classe III ou IV do NYHA, nível de potássio sérico maior ou superior a 5,0 mmol por litro, uma taxa de filtração glomerular estimada de menos 30 mL/min/1,73 m^2 e necessidade de um diurético poupador de potássio. Ademais, o desfecho primário utilizado foi: composto de morte de causas cardiovasculares ou uma primeira hospitalização por insuficiência cardíaca (ZANNAD, 2011).

O EMPHASIS-HF acrescenta novas abordagens aos ARMs por meio de estudos randomizados para eplerenona e placebo. Utiliza 2587 pacientes com classe II da NYHA, IC com fração ejeção reduzida, categorizando-os conforme a Circunferência Abdominal (CA), sendo: obesidade abdominal se CA ≥ 102 cm em homens e ≥ 88 cm em mulheres. A avaliação estatística entre o tratamento e a CA foi evidenciada no desfecho primário de morte por causas cardiovasculares ou hospitalização por IC e outros desfechos secundários (OLIVER, 2018).

A análise ocorreu por um seguimento mediano de 21 meses, resultando em um benefício significativo da eplerenona para o desfecho primário, foi postulado que em ambos os subgrupos normais [razão de risco (FC) 0,77, Intervalo de Confiança (IC) de 95% 0,61–0,98, P = 0,03] quanto aumentado (FC 0,48, IC 95% 0,37–0,63, P < 0,0001), mas estes últimos pacientes receberam maior benefício do que os pacientes com CA normal (P para interação = 0,01). Doses médias de eplerenona, alterações da pressão arterial e do potássio sérico e eventos adversos foram semelhantes entre os subgrupos de CA. Assim, é visto um valor de P <0,05, considerado estatisticamente significativo para os efeitos principais e <0,10 para os termos de interação (OLIVER, 2018).

Dentre as mais novas atualizações, o estudo ATHENA-HF (*Aldosterone Targeted Neurohormonal Combined with Natriuresis Therapy in Heart Failure*) foi um ensaio randomizado, duplo-cego e controlado por placebo que avaliou os efeitos de altas doses de espironolactona em pacientes com Insuficiência Cardíaca Aguda (ICA). Este ensaio clínico foi realizado em 22 hospitais de cuidados agudos dos EUA e em pacientes que estavam recebendo nenhuma ou baixa dose (12,5 mg ou 25 mg por dia) e tinham níveis de NT-proBNP de 1000 pg/mL ou mais, ou níveis de peptídeo natriurético tipo B de 250 pg/mL ou mais (BUTLER, 2017).

Os critérios de elegibilidade utilizados foram: diagnóstico de insuficiência cardíaca com pelo menos 1 sinal e 1 sintoma de ICA e com um nível de peptídeo natriurético tipo N-B (NT-proBNP) de 1000 pg/mL ou mais, ou nível de BNP de 250 pg/mL ou mais, independente da fração de ejeção, medido dentro de 24 horas após à randomização. Além disso, os pacientes estavam recebendo espironolactona em baixas doses (12,5 ou 25 mg por dia) em casa antes da admissão hospitalar ou não utilizando essas medicações. Os pacientes também precisavam ter uma concentração sérica de potássio de 5,0 mEq/L ou menos, uma taxa de filtração glomerular estimada de 30 mL/min/1,73 m^2 ou mais e um nível de pressão arterial sistólica superior a 90 mm Hg. Por sua vez, os critérios

de exclusão foram pacientes que já faziam o uso de mais de 25 mg de espironolactona e os que tomavam eplerenona (BUTLER, 2017).

O estudo utilizou 182 pacientes recebendo altas doses de espironolactona associada a cuidados usuais e 178 apenas para os cuidados usuais (placebo [n = 132] ou espironolactona em baixas doses contínuas [n = 46]). As características da população são: mediana de idade de 65 anos, 65 (36%) eram do sexo feminino e 101 (56%) eram brancos, a mediana da fração de ejeção foi de 34%; 93 pacientes (26%) tiveram uma fração de ejeção de mais de 45%, a pressão arterial sistólica mediana foi de 122 mm Hg, frequência cardíaca foi de 79 bpm, concentração sérica de potássio foi de 4,0 mEq/L, creatinina sérica foi de 1,2 mg/dL e a taxa de filtração glomerular estimada foi de 56 mL/min. Além disso, o ATHENA-HF teve como enfoque o desfecho primário na mudança nos níveis de NT-proBNP desde o início até 96 horas. Os desfechos secundários incluíram o escore de congestão clínica, avaliação da dispneia, débito urinário líquido e mudança líquida de peso. Os desfechos de segurança incluíram hipercalemia e alterações na função renal (BUTLER, 2017).

Dessa forma, os resultados obtidos foram a mediana basal (intervalo interquartil) dos níveis de NT-proBNP de 4601 (2697-9596) pg/mL entre o grupo tratado com altas doses de espironolactona e 3753 (1968-7633) pg/mL entre o grupo que recebeu cuidados habituais. Assim, não houve diferença significativa na redução de NT-proBNP entre os grupos com altas doses de espironolactona e com os cuidados habituais. Ademais, nenhum desfecho secundário diferiu entre os dois grupos e as alterações no potássio sérico e a taxa de filtração glomerular estimada em 24, 48, 72 e 96 horas foram semelhantes entre os dois grupos (BUTLER, 2017).

São muitas atualizações com relação ao uso dos Antagonistas de Mineralocorticoides, entretanto a espironolactona continua sendo a droga de primeira escolha no tratamento da ICREr. Todavia, novos estudos como o ATHENA-HF, comprovou que o uso de altas doses de espironolactona não foram associadas a melhora da morbimortalidade, apesar de diminuir a congestão, superar a resistência diurética e mitigar os efeitos da ativação neuro-hormonal adversa na ICA (BUTLER, 2017).

Além disso, no EMPHASIS-HF, a eplerenona foi associada a uma melhora da ICFEr em pacientes com e sem obesidade abdominal, sendo os benéficos maiores nos portadores de obesidade abdominal. A gordura visceral é uma fonte de aldosterona sérica, um importante mediador do risco cardiovascular associado à obesidade, assim os estudos têm sugerido que a terapia com ARM melhora a função ventricular esquerda e as anormalidades miocárdica com reduções de marcadores fibróticos circulantes (OLIVER, 2018).

O uso de esplerenona diminuiu, significativamente, a mortalidade total, a morte súbita e o desfecho combinado de mortalidade cardiovascular ou hospitalização por IC. Esse medicamento não é disponível no Brasil, investimentos nessa questão farmacológica trarão grande benefício, pois segundo a Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda de 2018 os resultados verificados pela esplerenona podem extrapolar os da espironolactona (ROHDE, 2018).

O estudo PARADIGM-HF (*Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure*) realizado em entre dezembro de 2009 e novembro de 2012, foi um estudo randomizado duplo-cego, envolvendo 8.442 pacientes com fração de ejeção reduzida. O artigo utilizou os seguintes critérios de elegibilidade: pacientes com no mínimo 18

anos, as classes II, III ou IV da NYHA, fração de ejeção de 40% ou menor, tinham que ter um nivel de peptídeo natriurético tipo B plasmático (BNP) de pelo menos 150 pg por mililitro (caso hospitalizados por falha no coração, um nível de BNP de 100 pg por mililitro), tomando qualquer dose, pelo menos 4 semanas antes da triagem, de um IECA ou BRA, além disso, os pacientes tiveram que tomar pelo menos um beta-bloqueador e um IECA (ou BRA) equivalente a pelo menos 10 mg de enalapril diariamente (MCMURRAY *et al*., 2014).

Ademais, foram utilizados como critério de exclusão: hipotensão sintomática, uma pressão arterial sistólica menor a 100 mmHg na triagem ou 95 mmHg na randomização, uma taxa de filtração glomerular estimada (eGFR) abaixo de 30 ml por minuto por 1,73 m^2 de área de superfície corporal na triagem ou na randomização ou uma diminuição no eTFG maior que 25% (que foi alterado para 35%) entre a triagem e randomização, um nível de potássio sérico maior que 5,2 mmol por litro na triagem (ou acima de 5,4 mmol por litro na randomização), ou um história de angioedema ou efeitos colaterais inaceitáveis durante o recebimento de IECAs ou BRAs. Outrossim, o desfecho primário utilizado foi: composto de morte de causas cardiovasculares ou uma primeira hospitalização por insuficiência cardíaca (MCMURRAY *et al.*, 2014).

A divisão dos pacientes ocorreu da seguinte maneira: 4187 pacientes receberam sacubitril/valsartan (LCZ696) com dose de 375 mg e 4212 receberam enalapril com dose de 18,9 mg. Os resultados mostraram que a morte por causas cardiovasculares ou hospitalização por insuficiência cardíaca (o desfecho primário) ocorreu em 914 pacientes (21,8%) no grupo LCZ696 e 1117 pacientes (26,5%) no grupo enalapril (razão de risco no grupo LCZ696, 0,80; intervalo de confiança de 95% [IC], 0,73 a 0,87; P <0,001 [P exato = 4,0 × 10−7]) (MCMURRAY *et al*., 2014).

De acordo com esses dados, podemos analisar que a inibição da angiotensina II pelo LCZ696 obteve melhores resultados que a IECA pelo Enalapril, dessa forma percebemos que o LCZ696 é uma droga mais segura. O LCZ696 também foi superior ao enalapril na redução do risco de morte por qualquer causa e na redução dos sintomas e limitações físicas da insuficiência cardíaca. Dessa forma, podemos considerar a sulfadiazina/valsartan como uma droga de melhor escolha para tratamento da ICREF do que o Enalapril (MCMURRAY *et al.*, 2014).

Outra classe de medicamentos que têm demonstrado grande potencial de atuação em pacientes com insuficiência cardíaca é a classe das Gliflozinas. Essas drogas, que também possuem efeito comprovado para o tratamento de Diabetes Mellitus do tipo 2 (DM2), têm a capacidade de reduzir a hemoglobina glicada do paciente em até 1% por aumentarem a excreção de glicose pela urina, efeito comprovado na perda de peso (2 a 3 kg) e redução da Pressão Arterial (3 a 5 mmHg) por inibirem o cotransportador de sódio-glicose nos rins. Sendo assim, existem vários estudos publicados e em desenvolvimento que demonstram o potencial dessas substâncias para o tratamento da ICFER (ZELNIKER & BRAUNWALD, 2020).

O estudo DAPA-HF é um dos maiores estudos sobre o tema, discorrendo acerca do uso da dapagliflozina em pacientes com ICFER, independentemente de terem ou não DM2. Esse estudo fase 3, randomizado e placebo controlado envolveu 4.744 pacientes, cujas classes funcionais NYHA estão entre II e IV e fração de ejeção de 40% ou inferior. De início, os pacientes receberam terapia base com implante de Cardiodesfibrilador Implantável

(CDI), terapia de ressincronização cardíaca ou ambos, somado à terapia farmacológica de escolha para cada caso. Selecionados os grupos controle e experimental, os pacientes foram randomicamente designados a acrescentarem a sua terapia medicamentosa placebo ou dapagliflozina (MCMURRAY *et al*., 2019).

Ainda sobre o mesmo artigo, é prudente analisar os tipos de desfecho considerados nesse estudo. Quanto aos desfechos primários analisados nesse estudo, buscou-se observar um grupo de acontecimentos, tais como piora do quadro de IC ou morte por causas cardiovasculares. Os desfechos secundários estavam relacionados a um composto de hospitalização por IC ou morte por causas cardiovasculares ou então o número total de hospitalizações por IC e morte cardiovascular (MCMURRAY *et al*., 2019).

Quanto aos resultados obtidos pelo estudo DAPA-HF, temos algumas considerações interessantes. A dapagliflozina não foi suspendida por qualquer motivo que não a morte, que ocorreu em 249 pacientes contra 258 que usaram placebo, não havendo, assim, correlação estatística quanto à redução da mortalidade geral (P=0,71). Quanto aos desfechos primários, tivemos resultados bastante expressivos. O grupo dos desfechos primários ocorreu em 16,3% do grupo experimental contra 21,2% do grupo controle (P<0,001), demonstrando clara redução da chance de ocorrência desses acometimentos por aqueles que usaram a dapagliflozina. Em relação aos desfechos secundários, os desfechos de hospitalização por IC ou morte por causas cardiovasculares foram menores no grupo da dapagliflozina (P<0,001) (MCMURRAY *et al*., 2019).

Sendo assim, esse estudo demonstra como a dapagliflozina pode ser de grande valia para o tratamento de pacientes com ICFER. Isso, principalmente porque o risco de mortalidade cardiovascular mostrou-se reduzido no grupo designado ao tratamento com essa droga. Somado a isso, notou-se também redução dos sintomas reportados de ICFER, sendo aferido por meio do questionário "Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ-OS)". Esses resultados mostraram-se eficazes tanto para pacientes com diabetes quanto aqueles sem diabetes (MCMURRAY *et al*., 2019).

Outro importante estudo que também merece destaque por também focar nos pacientes com Fração de Ejeção Reduzida é o DEFINE-HF (*Dapagliflozin Effects on Biomarkers, Symptoms, and Functional Status in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction*). O estudo utilizou um total de 263 pacientes, dentre os quais foram randomizados, em dois grupos, um grupo com doses de 10 mg de dapaglifozina diário ou placebo por 12 semanas. Os critérios de elegibilidade foram: fração de ejeção reduzida menor ou igual a 40%, as classes II e III do NYHA e taxa de filtração glomerular estimada ≥30 mL / min / 1,73 m^2. Assim como foi demonstrado no artigo DAPA-HF, o estudo DEFINE-HF mostra que houve melhora clínica significativa nos pacientes, com redução nos sintomas reportados por eles por meio do questionário KCCQ-OS (NASSIF, 2019).

CONCLUSÃO

Muitos avanços já ocorreram no tratamento da Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida, entretanto as taxas de morbimortalidade ainda são significativas, o que evidencia a necessidade de promover conhecimento das opções terapêuticas mais atualizadas aos profissionais de saúde. A exemplo dessas inovações no tratamento da IC temos os Antagonistas de Receptores de

Mineralocorticoides com a esplerenona e a espironolactona, a inibição do receptor de angiotensina-neprilisina com o LCZ696 e a dapagliflozina, um inibidor do SGLT2.

No que se refere a Esplerenona, o estudo EMPHASIS-HF, concluiu uma redução de 24% na mortalidade geral e de 37% em eventos combinados (óbito cardiovascular e hospitalizações por IC). Ainda demonstrou que os pacientes com obesidade abdominal têm um benefício melhor no uso da droga do que aqueles que não têm obesidade abdominal. Ainda com relação aos ARMs, o ATHENA-HF ressaltou a não recomendação da espironolactona em altas doses, fomentando a necessidade de mais estudos direcionados especificamente a pacientes resistentes a diuréticos com altas doses de espironolactona.

Ademais, dentre as novas atualizações, segundo o PARADIGMA-HF, o LCZ696 se mostrou superior ao enalapril na redução dos riscos de morte e de hospitalização por insuficiência cardíaca. Isso demonstra evidências de que a inibição associada do receptor de angiotensina e da neprilisina é superior à inibição do sistema renina-angiotensina isolada em pacientes com insuficiência cardíaca crônica.

Por fim, a dapagliflozina também se mostrou como redutor de risco de agravamento da insuficiência cardíaca, mortes cardiovasculares, independente da presença de diabete, segundo o DAPA-HF.

Dessarte, a Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida exige um tratamento ainda mais eficaz, a fim de modificar o curso da doença. A Esplerenona, Espironolactona, o LCZ696 e a dapagliflozina têm sido evidenciados como um novo padrão terapêutico de benefícios significativos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BERLINER, Dominik; HÄNSELMANN, Anja; BAUERSACHS, Johann. The treatment of heart failure with reduced ejection fraction. DeutschesÄrzteblatt International, v. 117, n. 21, p. 376, 2020.

BUTLER, Javed *et al*. Efficacy and safety of spironolactone in acute heart failure: the ATHENA-HF randomized clinical trial. JAMA cardiology, v. 2, n. 9, p. 950-958, 2017.

BYRNE, Nikole J. *et al*. Empagliflozin prevents worsening of cardiac function in an experimental model of pressure overload-induced heart failure. JACC: Basic to Translational Science, v. 2, n. 4, p. 347-354, 2017.

MCMURRAY, John J. V. *et al*. Angiotensin–neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. N Engl J Med, v. 371, p. 993-1004, 2014.

MCMURRAY, John J. V. *et al*. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. New England Journal of Medicine, v. 381, n. 21, p. 1995-2008, 2019.

NASSIF, Michael E. *et al*. Dapagliflozin effects on biomarkers, symptoms, and functional status in patients with heart failure with reduced ejection fraction: the DEFINE-HF trial. Circulation, v. 140, n. 18, p. 1463-1476, 2019.

OLIVIER, Arnaud *et al*. Effect of eplerenone in patients with heart failure and reduced ejection fraction: potential effect modification by abdominal obesity. Insight from the EMPHASIS-HF trial. European journal of heart failure, v. 19, n. 9, p. 1186-1197, 2017.

ROHDE, Luis Eduardo Paim *et al*. Diretriz brasileira de insuficiência cardíaca crônica e aguda. Arquivos brasileiros de cardiologia, v. 111, n. 3, p. 436-539, 2018.

SOTIRAKOS, Sara *et al*. New pharmacotherapy for heart failure with reduced ejection fraction. Expert Review of Cardiovascular Therapy, v. 18, n. 7, p. 405-414, 2020.

TSUTSUI, Hiroyuki *et al*. Efficacy and safety of sacubitril/valsartan (LCZ696) in Japanese patients with chronic heart failure and reduced ejection fraction: Rationale for and design of the randomized, double-blind PARALLEL-HF study. Journal of cardiology, v. 70, n. 3, p. 225-231, 2017.

VERMA, Subodh *et al*. Effect of empagliflozin on left ventricular mass in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease: the EMPA-HEART CardioLink-6 randomized clinical trial. Circulation, v. 140, n. 21, p. 1693-1702, 2019.

ZANNAD, Faiez *et al*. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. New England Journal of Medicine, v. 364, n. 1, p. 11-21, 2011.

ZELNIKER, Thomas A.; BRAUNWALD, Eugene. Clinical benefit of cardiorenal effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: JACC state-of-the-art review. Journal of the American College of Cardiology, v. 75, n. 4, p. 435-447, 2020.

CAPÍTULO 30

CARDIOMIOPATIA DE TAKOTSUBO (SÍNDROME DO CORAÇÃO PARTIDO) UMA SÍNDROME INDUZIDA POR ESTRESSE TRANSITÓRIO – ESTUDO COM ÊNFASE NO NOVO CORONAVÍRUS

Palavras-chave: Cardiopatias; Síndrome de Takotsubo; Síndrome Coronariana Aguda

RYANNE MONTEIRO MAGALHÃES[1]

1. Enfermeira pela Universidade Estácio de Sá, Pós graduação em Enfermagem de Urgência e Emergência.

INTRODUÇÃO

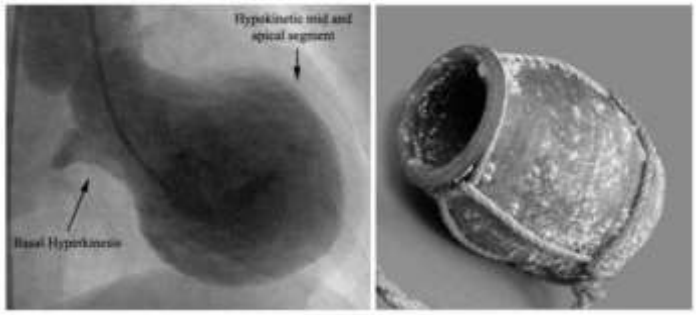
Cardiomiopatia de Takotsubo, conhecida também como síndrome do balonamento apical transitório do ventrículo esquerdo, cardiomiopatia induzida por estresse ou síndrome do coração partido, é uma doença rara que afeta a musculatura cardíaca, comumente desencadeada por estresse transitório, emocional ou físico, que por sua vez é confundida com o infarto agudo do miocárdio (IAM), por apresentarem quadro clínico semelhante, dor no peito, fadiga, dispeneia. O diagnóstico de diferenciação é feito através da cineangiocoronariografia e ventriculografia esquerda (BARBOSA *et al*., 2019).

A cardiomiopatia induzida por estresse, foi relatada pela primeira vez por Sato *et al*. em 1990, no Japão. O nome dado à Síndrome de Takotsubo tem origem devido a um "jarro de polvo" usado por pescadores japoneses (método para captura de polvos), pois o takotsubo se assemelha à forma visual do ventrículo esquerdo acometido (Figura 30.1). A palavra japonesa takotsubo é destrinchada em duas partes, "tako" traduzida como polvo e "tsubo", como jarro ou panela (NASCIMENTO *et al*., 2011).

Conforme pesquisas americanas, realizada por pesquisadores da Cleveland Clínic, em Ohio, nos Estados Unidos, a cardiomiopatia do estresse tem aumentado devido ao cenário de isolamento social que a pandemia do novo coronavírus (SARS-CoV- 2) apresenta. Por ter como características principais o estresse físico e emocional, a sociedade encontra – se em um estado caótico e debilitado, até mesmo pela ansiedade gerada por restrições empostas para controle sanitário. O número de casos constatados com a pandemia da Covid- 19 possou de 1,7% para 7,8% em consequência do estresse psicológico, social e financeiro no decorrer da pandemia (JABRI *et al*., 2020).

Segundo Hoekstra (2014), permanecem incertos a fisiopatologia e o tratamento específico da doença de Takotsubo, pois a relação do estresse (emocional ou físico) por estimulação simpática exagerada, eleva os níveis de catecolaminas. Descrevem que as principais manifestações clínicas são dor torácica, alterações eletrocardiográficas de isquemia, discreto aumento de enzimas cardíacas e comprometimento segmentar da função ventricular.

Figura 30.1. Imagem de demostração visual da semelhança entre a armadilha usada pelos pescadores japoneses, na captura de polvos, e o balonismo apical do ventrículo esquerdo apresentado na Síndrome de Takotsubo



Fonte: CTSEM – Centro de Treinamento e Simulação de Emergências Médicas, 2020.

MÉTODO

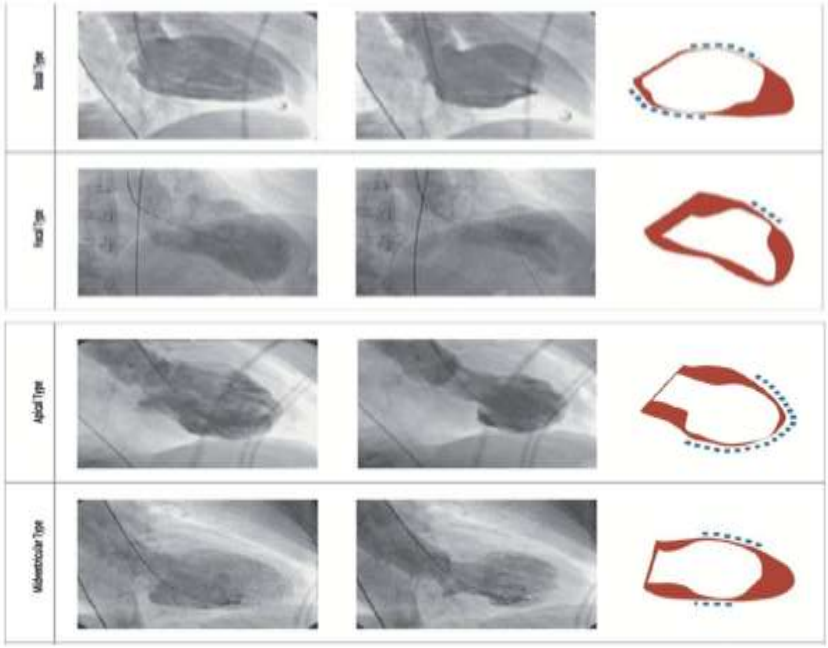
Trata-se de um estudo de revisão integrativa de literatura baseada em análise descritivo reflexivo das referências bibliográficas publicadas no formato de artigo e revistas indexadas disponíveis nas bases de dados Scientific Eletronic Library Online – Scielo, Biblioteca Virtual da Saúde – BVS, Ministério da Saúde – MS, além da utilização de livros bases e sites oficiais governamentais da saúde.

O presente estudo descritivo tem como objetivo principal analisar a Cardiomiopatia de Takotsubo (fisiopatologia, diagnóstico e tratamento) com ênfase no novo coronavírus (atual pandemia). Nesse mesmo sentido, coloca – se que a função da pesquisa descritiva é narrar o que acontece, procurando descrever os aspectos que permeiam a situação observada.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A insuficiência cardíaca é uma síndrome de disfunção ventricular (condição debilitante e potencialmente fatal), que resulta na incapacidade de o coração bombear sangue rico em oxigênio de forma a atender as necessidades metabólicas do corpo. No Brasil, é uma das principais causas de internação e reinternação hospitalar (curto e longo prazo). Sendo assim, na fase aguda, a cardiomiopatia induzida por estresse ou cardiomiopatia de Takotsubo, deve ser correlacionada com a síndrome de insuficiência cardíaca aguda, por ser caracterizada como disfunção sistólica e diastólica (Figura 30.2) aguda ventricular esquerda e apresentar quadro clínico semelhante, entretanto a cardiomiopatia de takotsubo é uma forma benigna de insuficiência cardíaca aguda (Arq Bras Cardiol., 2018).

Figura 30.2. Imagem visual da síndrome de takotsubo durante a diástole (coluna esquerda) e sístole (coluna direita), em seus 4 diferentes tipos. A cor vermelha, na coluna direita, representa a diástole e a cor branca representa a sístole, a linha tracejada em azul representa a região da anormalidade do movimento da parede

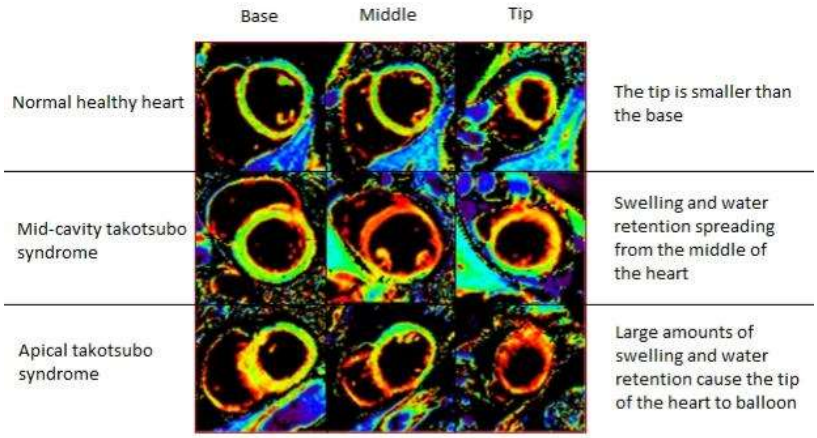


Fonte: GHADRI *et al*., 2018 – parte I.

Na década de 90, a síndrome de takotsubo foi descrita por Hiraku Sato e seus colaboradores, no Japão, que perceberam a semelhança entre uma armadilha de pesca para captura de polvos com o balonamento do ventrículo esquerdo acometido em sua fase aguda à ventriculografia esquerda.

Descoberta recentemente, a Síndrome de takotsubo é uma disfunção sistólica e transitória do ventrículo esquerdo (Figura 30.3), ocasionada por eventos estressantes (físico ou emocional), associadas a alterações do eletrocardiograma (ECG) e das enzimas, apresentam elevação das catecolaminas. Estudos apontam que a causa de base da síndrome seja a estimulação simpática exagerada em resposta ao estresse (AMARAL *et al.*, 2014).

Figura 30.3. Imagem extraída de uma pesquisa realizada pela Dra. Dana Dawson e sua equipe da Universidade de Aberdeen, publicada na Revista Heart Matters, com o tema "What is takotsubo syndrome?" Através de uma ressonância magnética cardíaca com cortes transversais do coração (um coração saudável e dois afetados pela síndrome), analisamos que a cor verde representa o músculo cardíaco normal, a cor vermelha representa retenção de água / inchaço do músculo cardíaco



Fonte: Revista Heart Matters, 2021.

A cardiomiopatia do estresse na pandemia da Covid-19

Em dezembro de 2019, um novo vírus assolou a China (em Wuhan), que no decorrer do tempo foi disseminado rapidamente para outros países, onde o mundo, em pouco tempo, se viu dentro de uma pandemia, assim declarada pela Organização Mundial da Saúde (OMS). Tal vírus foi identificado como uma nova espécie do coronavírus denominada SARS-CoV-2 (doença Covid-19). A Covid-19 é uma doença respiratória infecciosa aguda transmitida por contato, aerossol e gotículas de uma pessoa infectada com o vírus (SARS-CoV-2) para outra pessoa não infectada, por meio da tosse, espirro, contato físico, gotículas de saliva, catarro e objetos ou superfícies contaminadas. O período de incubação varia entre 1 a 14 dias (média de 5 a 6 dias). Os casos são apresentados de forma assintomática, leve, moderada e grave (MS, 2021).

Os primeiros casos da Covid-19 foram colocados como uma pneumonia de rápida evolução para síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA). Ao contrário dos

outros sete tipos de coronavírus, que apresentam pneumonia leve e resfriado comum, este novo vírus apresenta semelhança com a síndrome aguda respiratória grave por coronavírus (SARS) e com a síndrome aguda respiratória grave do Oriente Médio (MERS). Com base em dados relacionados a pandemia da Covid-19, pode – se dizer que o vírus afeta o sistema cardiovascular, com apresentações como injúria miocárdica, insuficiência cardíaca, síndrome de Takotsubo, arritmias, miocardite e choque (COSTA *et al*., 2020).

Devido ao desgaste emocional e físico provocados pelo isolamento social, medo do desconhecido e perdas provocadas por esta pandemia da Covid-19, a Síndrome de Takotsubo aumentou drasticamente, ocasionada por esta tensão que envolve o mundo.

Um estudo desenvolvido por pesquisadores da Cleveland Clinic (em Ohio) relata a presença da síndrome do coração partido (Cardiomiopatia de Takotsubo) nesta fase pandêmica. Entre os pacientes, 258 foram testados na Cleveland Clinic e Cleveland Clinic Akron Geral, os quais apresentaram síndrome coronariana aguda (SCA), no período de março a abril de 2020 (momento em que a pandemia estava em foco). Houve aumento significativo de 1,7% (pré- pandemia) a 7,8% na cardiomiopatia por estresse, que após análise concluíram que os pacientes testados inicialmente como SCA, na verdade era Takotsubo. O cardiologista da Cleveland Clinic, Ankur Kalra, que liderou o estudo menciona "A pandemia COVID-19 causou vários níveis de estresse na vida das pessoas em todo o país e no mundo. As pessoas não estão apenas preocupadas com si mesmas ou com suas famílias ficando doentes, elas estão lidando com questões econômicas e emocionais, problemas sociais e potencial solidão e isolamento" (JABRI *et al*., 2020).

Diagnóstico

A Takotsubo deve constituir diagnóstico potencial de toda dor precordial associada a ECG alterado, pois é uma das principais queixas nos serviços de emergência. O seu diagnóstico só é possível após a realização da cineangiocoronariografia e ventriculografia, o balonismo apical pode ser visualizado ao ecocardiograma e à ressonância magnética (BYBEE *et al*., 2004).

Baseado em Critérios da Mayo Clinic, a Síndrome de Takotsubo, no que tange a prevalência, o gatilho físico supera o gatilho emocional e a ausência de um não impede o diagnóstico do transtorno. A síndrome tem sido bastante estudada e aprofundada, mesmo com a inexistência de uma explicação mais ampla sobre a fisiopatologia desta síndrome (Miocardia de Takotsubo).

Tabela 1. Critérios de diagnóstico mais usados atualmente para a síndrome, necessário todos os critérios

Critério I	Hipocinesia, acinesia ou discinesia transitória de segmentos mediais com ou sem envolvimento de segmentos apicais ou alterações de motilidade de parede cardíaca além dos que seriam explicados por oclusão de uma artéria coronariana epicárdica
Critério II	Ausência de doença coronariana ou de evidência angiográfica de ruptura de placa coronariana
Critério III	Novas alterações eletrocardiográficas, sejam elevação de segmento ST ou inversão de ondas T ou aumento de troponinas
Critério IV	Exclusão de feocromocitoma ou miocardite

Fonte: MEDICINANET, 2013.

Complicações e tratamento

Dentre as complicações, podemos citar as arritmias, dispneia, hipotensão (choque cardiogênico), classificadas como complicações mais raras. A obstrução do fluxo sanguíneo do ventrículo esquerdo, a ruptura da parede do ventrículo, parada cardíaca e a formação do trombo, são as principais complicações (SUNDARAM, 2019).

Por ser uma condição pouco conhecida, se faz necessário entender seu mecanismo para então tratá – la. Não há ensaios clínicos para tratamento específico dessa cardiomiopatia, a terapia medicamentosa utilizada é semelhante à terapia medicamentosa de outra cardiomiopatia, como a terapia do IAM. Contudo, uma abordagem eficaz consiste no suporte hemodinâmico (fase aguda da doença), em casos de insuficiência cardíaca ou até mesmo choque cardiogênico (REIS & ROSAS, 2010).

Segundo matéria publicada pelo HCor (Hospital do Coração), "exercícios físicos como a corrida ou uma simples caminhada têm efeito benéfico e muito positivo para combater o estresse emocional e físico".

CONCLUSÃO

Há forte associação entre a "síndrome do coração partido", assim conhecida popularmente, e o infarto agudo do miocárdio (IAM), por ambos causarem estresse intenso ao coração e por terem semelhança ao ECG (eletrocardiograma). Entretanto, o diagnóstico pode ser diferenciado após a ventriculografia e cineangiocoronariografia, por não apresentarem lesões ateroscleróticas importantes nas artérias coronárias e alterações morfológicas da síndrome de takotsubo.

A prevalência com a qual a Cardiomiopatia de Takotsubo é relatada, é fundamental para melhor compreensão dessa condição, tanto para questões de diagnóstico, quanto para tratamento, pois as evidências atuais mostram a necessidade de aprofundamento quanto a esta cardiomiopatia, que tem acometido uma porcentagem significativa durante a atual pandemia do novo coronavírus (SARS – Cov – 2), porque, devido ao isolamento social e a incerteza sobre as formas terapêuticas estudas por diversos cientistas para o combate a este vírus, e sobre o questionamento de tantos relacionados em como será o futuro, questionamento sobre a preocupação que assola a humanidade, onde muitos não tem meios de sobrevivência, onde milhares encontram – se desempregados, e o maior questionamento ainda é quando o mundo voltará ao "normal". Em meio a tantos questionamentos/preocupações a humanidade se encontra em um nível de estresse de grande importância que tem sido causado pela pandemia no país e no mundo.

Muitas questões das quais abordam o mecanismo da cardiomiopatia de takotsubo e sua forma terapêutica, permanecem sem conhecimento, o que torna evidente e urgente à necessidade de mais estudos científicos para completo e eficaz entendimento desta síndrome.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMARAL, W. *et al*. Disfunção ventricular apical transitória (Síndrome de Takotsubo): uma revisão da literatura. Arq Catarin Med. 43(4): 70-76. Out-dez, 2014.

BARBOSA, R.R. *et al*. Variant Type of Stress Cardiomyopathy: Inverted Takotsubo Syndrome. International Journal of Cardiovascular Sciences. 2019; 32(2)197-200

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise em Saúde e Doenças não Transmissíveis. Guia de vigilância epidemiológica Emergência de saúde pública de Importância nacional pela Doença pelo coronavírus 2019 – covid-19 [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde, 2021.

BYBEE, K. A.; KARA, T.; PRASAD, A., LERMAN, A., BARSNESS, G. W.; WRIGHT R. S. Systematic review: transientleft ventricular apical ballooning: a syndrome that mimics ST- segment elevation myocardial infarction. Ann Intern Med. 2004;141(11):858-65.

Comitê Coordenador da Diretriz de Insuficiência Cardíaca. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. Arq Bras Cardiol. 2018; 111(3):436-539.

COSTA, IBSDS. *et al*. O Coração e a COVID-19: O que o Cardiologista Precisa Saber. Arquivos Brasileiros de Cardiologia: Sociedade Brasileira de Cardiologia, São Paulo, v. 114, n. 5, pág. 805 – 816, mai./2020.

HOEKSTRA, B. E. *et al*. Doença de Takotsubo (Síndrome do Coração Partido): uma Doença Subdiagnosticada? Revista Brasileira de Cardiologia, 27(5):327-332, set.- out. 2014.

JABRI A, Kalra A., Kumar A., *et al*. Incidenc of stress cardiomyopathy during the coronavírus disease 2019 pandemic. JAMA Netw Open. 2020; 3 (7): e2014780.

NASCIMENTO, F. O. *et al.* The characteristics of stress cardiomyopathy in na ethnically heterogeneous Population. Clinics. 2011;66(11):1895-1899

REIS JGV, Rosas G. Cardiomiopatia de Takotsubo: um diagnóstico diferencial da síndrome coronariana aguda: revisão da literatura. Rev Med Minas Gerais 2010; 20(4): 594-600.

SUNDARAM, J. Coração quebrado/complicações síndrome de takotsubo. News Medical Life Sciences, 2019. Disponível em: <https://www.news-medical.net/amp/health/Broken-HeartTakotsubo-Syndrome-Signs-and-Symptoms-(Portuguese).aspx>. Acesso em: 15 mar. 2021.

CAPÍTULO 31

BENEFÍCIOS DA CIRURGIA DE REVASCULARIZAÇÃO DO MIOCÁRDIO SEM CIRCULAÇÃO EXTRACORPÓREA

Palavras-chave: Ponte de Artéria Coronária Sem Circulação Extracorpórea; Cirurgia Cardíaca; Revascularização Miocárdica

GABRIEL LUCENA DE CARVALHO SOARES[1]
ANNA JULIE MEDEIROS CABRAL[1]
BRUNA FURTADO GAMBARRA[1]
CAMILA ARAÚJO NOVAIS LIMA[1]
EDUARDO FRANCO CORREIA CRUZ FILHO[1]
FERNANDO DE PAIVA MELO NETO[1]
FILIPE EDUARDO AGUIAR COSTA FILHO[1]
PAULO FRANCISCO LUCENA DE ARAÚJO ESPÍNOLA[1]
SAMUEL ESTRELA DE ABRANTES[1]
MAURILIO ONOFRE DEININGER[2]

1. Discente - Medicina do Centro Universitário de João Pessoa – UNIPÊ, João Pessoa – PB, Brasil.
2. Coordenador do Serviço de Cirurgia Cardíaca do Hospital Metropolitano, Memorial São Francisco e Unimed, João Pessoa – PB, Brasil.

INTRODUÇÃO

A cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM) é um procedimento utilizado para os pacientes que possuem estreitamentos ou até obstruções de vasos cardíacos, gerando percursos alternativos para o fluxo sanguíneo contínuo. A CRM sem circulação extracorpórea (CEC) baseia-se na realização da cirurgia sem o dispositivo artificial que realiza a circulação sanguínea externamente ao organismo durante a cirurgia. Constitui-se como referência para o tratamento definitivo das doenças coronarianas, sendo um dos procedimentos mais pesquisados no âmbito da cardiologia (GOMES, 2012).

A utilização do CEC pode fazer alterações a níveis celulares, já que, durante o procedimento, o sangue passa por superfícies não endotelizadas, gerando respostas inflamatórias inespecíficas. A CRM sem a CEC tem como objetivo evitar efeitos adversos, principalmente em pacientes que possuem comorbidades, como: insuficiência renal crônica, doenças pulmonares, acidente vascular cerebral prévio, CRM na fase aguda do infarto, idade superior a 70 anos e reoperações. Além disso, estudos recentes demonstram que diminui a morbimortalidade e melhora a qualidade de vida dos pacientes, sendo uma cirurgia mais prevalente em idosos, do sexo masculino, hipertensos e cardiopatas (GOMES, 2012).

O grande impulso da Cirurgia de Revascularização Miocárdica (CRM) se deu com base no desenvolvimento de técnicas e equipamentos que proporcionaram tanto um melhor resultado quanto uma maior facilidade para realização do processo cirúrgico. Mesmo existindo relatos mais antigos a experiência do cirurgião argentino René Favaloro e sua equipe (1967), permitiu que a CRM tornasse bastante conhecida, pois envolve vários estudos envolvendo até mesmo a primeira tentativa experimental de CRM realizada em um cachorro em 1910. Em sua experiência utilizou a veia safena para anastomose direta no sistema coronariano.

Já na Rússia, foi realizada inicialmente por Kolessov (1967), que realizou sua experiência usando a artéria mamária interna em anastomose para o ramo interventricular anterior. Tomando como parte os benefícios da CRM sem a utilização da circulação extracorpórea (CEC), o cirurgião Ankney (1975) foi quem primeiro mostrou uma grande série de procedimentos, relatando 200 cirurgias realizadas sem CEC para as artérias coronárias direita e o ramo descendente anterior da artéria coronária esquerda, demonstrando que, embora aparentemente mais difícil de ser realizada, a anastomose com o coração batendo poderia apresentar maiores benefícios.

Desde então, a técnica vem sendo preconizada como primeira escolha nos pacientes de alto risco. Vários estudos realizados têm mostrado que o procedimento pode ser realizado com baixo risco cirúrgico e com excelentes resultados. Tais fatos ocorreram devido ao avanço tecnológico dos aparelhos cirúrgicos e anestésicos e do pós-operatório bem assistido. Sendo assim, o objetivo deste estudo foi relatar os benefícios encontrados na literatura referentes à cirurgia de revascularização do miocárdio sem o uso do dispositivo de circulação extracorpórea.

MÉTODO

Refere-se a uma revisão integrativa da literatura, à respeito dos Benefícios da cirurgia de revascularização do miocárdio sem circulação extracorpórea. A investigação dos dados foi preparada em local eletrônico, em de abril de 2021, por meio das bases de dados

científicas: Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e United States National Library of Medicine (PubMed).

Perante as procuras, foram achados 57 estudos relativos ao tema, sendo extinguidos os artigos em dualidade, permanecendo 19 artigos que respondiam às bases de incorporação apresentados por este estudo. As normas de integração manuseadas neste estudo foram: artigos acessíveis na íntegra que conceituaram a temática pertinente à revisão integrativa, e artigos lançados e indexados nas bases de dados publicados entre os anos de 2012 a 2021, que possuíssem o idioma português, inglês e espanhol,

Os termos de busca foram empregados em duas etapas, provenientes dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), decididos em pares a partir do fundamento booleano AND ou OR. As palavras-chave utilizadas foram "Revascularização Miocárdica", "Circulação Extracorpórea" e "Cirurgia Cardiaca", suas correspondentes em inglês, "Myocardial Revascularization", "Extracorporeal Circulation" and "Off-Pump Coronary Bypass".

Foram critérios de exclusão: artigos publicados antes de 2012, que não apresentavam conteúdo na íntegra e que não atendiam aos objetivos da pesquisa, assim como, os estudos do tipo relato de caso, relato breve e artigo de revisão.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O estudo CORONARY ("CABG Off or On Pump Revascularization Study"), realizado entre novembro de 2006 e outubro de 2011 foi o maior ensaio prospectivo randomizado, duplo cego e grupo controlado até hoje na temática da revascularização do miocárdio (CRM) com e sem CEC. Ele envolveu 4752 pacientes, em 79 hospitais de 19 países, dos quais 2142 foram designados para o grupo sem CEC e 2130 para o grupo com CEC. A partir desse estudo, foram reportados os resultados de acompanhamento após 30 dias, 1 ano e 5 anos, em três diferentes trabalhos, que versam sobre o desfecho a longo prazo dos dois grupos (LAMY *et al*., 2016).

Vale salientar que dentre os pacientes envolvidos no estudo, foram selecionados aqueles que precisavam de cirurgia de revascularização com Bypass de Artéria Coronária via esternotomia mediana. Desses, pacientes com 70 anos de idade ou mais foram elegíveis se apresentassem um ou mais fatores de risco, tais como presença de doença arterial periférica, doença cerebrovascular, estenose carotídea com comprometimento superior a 70% e insuficiência renal. Pacientes entre 60 e 69 anos só foram elegíveis se apresentavam pelo menos um dos seguintes critérios: diabéticos em terapia oral e/ou insulinoterapia, necessidade urgente de revascularização após Síndrome Coronariana Aguda, fração de ejeção do ventrículo esquerdo inferior a 35% ou fumantes ou ex-fumantes há menos de um ano. Ainda, pacientes entre 55 e 59 anos puderam participar se possuíssem pelo menos dois dos fatores de risco descritos acima (LAMY *et al*., 2016).

Quanto aos objetivos do estudo, é preciso descrever quais foram os desfechos analisados. Foram considerados grupos de desfechos primários que acometeram os pacientes ao longo do tempo. Um primeiro desfecho primário, analisado após 30 dias e 1 ano, foi um composto de morte, AVC não fatal, IAM não fatal, recidiva da falha renal (não fatal), com diálise após 30 dias do estudo. Um segundo desfecho primário, após 5 anos, foram os desfechos analisados anteriormente, acrescido da necessidade de repetir a cirurgia de revascularização (LAMY *et al*., 2016).

Assim, cabe agora discutir acerca dos achados 30 dias após o estudo CORONARY. Quanto aos desfechos primários analisados pelo estudo, não foram significativas as diferenças entre os dois métodos. Apenas 9,8% dos pacientes designados à cirurgia com CEC apresentaram tais acometimentos, comparados a 10,3% do grupo sem CEC (P = 0,59). Comparando-se cada desfecho isoladamente, os resultados também não mostraram diferenças significativas. Além disso, foi atestado maior risco de repetir a cirurgia de revascularização precocemente no grupo sem CEC, que ocorreu em 0,7% desses pacientes, contra 0,2% dos que usaram o CEC (P = 0,01), com maiores taxas de revascularização incompleta (11,8% contra 10% e P = 0,05), demonstrando inferioridade (LAMY *et al.*, 2012).

Apesar dos dados descritos acima, a revascularização sem CEC teve a sua superioridade atestada em relação a outros pontos abordados. Isso porque, as cirurgias mostraram-se mais curtas, com redução da necessidade de transfusão de fatores sanguíneos e reoperação por sangramento perioperatório, bem como, redução no número de pacientes acometidos por lesão renal aguda e complicações respiratórias. As médias transfusões precisaram ser feitas em 50,7% dos pacientes sem CEC e 63,3% dos pacientes com CEC (P<0,001). Já os demais fatores apresentaram as seguintes porcentagens: 1,4% contra 2,4% (P = 0,02) para a necessidade de reoperação, 28% contra 32,1% (P = 0,01) para a ocorrência de lesão renal aguda, 5,9% contra 7,5% (P = 0,03) para a ocorrência de complicações respiratórias, respectivamente para grupos sem CEC e com CEC, enquanto a duração média da cirurgia da primeira mostrou-se em média 0,2 h mais curta (LAMY *et al.*, 2012).

Somado a isso, cabe analisar os resultados obtidos passados 1 ano e 5 anos do estudo CORONARY. De maneira geral, eles apresentaram resultados muito semelhantes, demonstrando paridade entre as duas técnicas. Sendo assim, em relação aos desfechos primários, com 1 ano os resultados sem CEC e com CEC foram de 12.1% e 13.3% (P = 0,24), respectivamente, enquanto com 5 anos foram 23,1% contra 23,6%, respectivamente. Ambos os resultados corroboram também com os achados de 30 dias, pois nenhum deles demonstra qualquer superioridade de uma técnica sobre a outra nesse ponto. Outros pontos abordados nos estudos, que foram pesquisados isoladamente em cada um deles, foi a função neurocognitiva, que não demonstrou diferenças significativas entre ambos os grupos com 1 ano e o estudo dos custos dos dois tipos de tratamento, que também não mostrou diferenças significativas com 5 anos de tratamento (LAMY *et al.*, 2013 e 2016).

Dito isso, vale correlacionar os achados do estudo CORONARY com outros disponíveis na literatura. Naggar *et al.* (2012), com um espaço amostral muito menor (de 40 pacientes), obteve alguns resultados semelhantes ao estudo citado anteriormente. Ele pôde atestar uma maior necessidade de reposição sanguínea no grupo designado à CEC (P<0,05), inclusive, com maior necessidade de transfusões coloidosmóticas e cristaloides (P<0,05). Vale salientar que apesar do menor número de pacientes envolvidos e critérios de exclusão mais rígidos no CORONARY, as médias de idades dos pacientes entre os trabalhos eram muito semelhantes.

A pesquisa de Lemma *et al.* (2012) já traz um rigor metodológico maior que o anterior, tratando-se de um estudo multicêntrico, randomizado, prospectivo, com amostra de 411 pacientes. Esse estudo, apesar de também ter

pacientes em faixas de idades semelhantes aos anteriores e também triar pacientes de elevado risco, encontrou resultados diferentes quanto aos desfechos primários. Ele demonstrou superioridade da cirurgia com em relação à sem o CEC, de maneira que os desfechos primários considerados, semelhantes entre ambos os trabalhos, ocorreram em 5,8% dos pacientes com CEC, contra 13,3% dos pacientes com CEC. Cabe mencionar que o grupo analisou apenas 30 dias da realização da cirurgia, focando na questão da mortalidade precoce e demais desfechos primários apresentados.

Ainda no espectro dos acometimentos perioperatórios, é preciso analisar a incidência de fibrilação atrial pós operatória. Vidotti *et al.* (2019) analisou apenas pacientes elegíveis à CRM sem CEC e demonstrou uma porcentagem de 5% de acometimento pelo quadro dos 280 pacientes analisados em sua pesquisa, mostrando ter um maior risco aqueles pacientes portadores de insuficiência renal crônica (P = 0,49) e que utilizaram enxerto de origem venosa como escolha para a revascularização. Segundo ele, a cirurgia apresenta baixo risco relacionado a desencadear o quadro de fibrilação. Ademais, NAGGAR *et al.* (2012) compara a CRM com e sem CEC, obtendo maiores taxas com a revascularização com a CEC (70%) em relação à sem (10%), P<0,001.

Outro grande estudo randomizado, semelhante ao CORONARY, traz também considerações importantes, focando nas diferenças dos dois métodos para pacientes idosos. Esse estudo alemão envolveu 2539 pacientes de elevado risco cardiovascular, com idades iguais ou superiores há 75 anos. Os desfechos primários considerados foram quaisquer causas de morte em 5 anos, enquanto os desfechos secundários incluíram ocorrência de IAM e necessidade de nova revascularização, sendo analisada posteriormente também a ocorrência de revascularização incompleta. Os desfechos primários não demonstraram correlações estatisticamente significativas (P = 0,71), bem como os desfechos secundários (P = 0,704). Porém, a revascularização incompleta ocorreu em 34% dos designados à cirurgia sem CEC em comparação a 29% daqueles designados à CEC (P<0,001). Independentemente disso, a ocorrência de revascularização incompleta levou a uma maior mortalidade em 5 anos.

Ainda sobre pacientes idosos, cabe ponderar acerca de outro fator muito importante, a fragilidade, e como ele pode influenciar os resultados de ambas as cirurgias. Um paciente frágil, segundo Hill *et al.* (2020) é todo aquele que, de forma multidimensional apresente, incapacidade de lidar com eventos estressantes, tais como cirurgia. Dito isso, cabe analisar os resultados do estudo FRAGILE, um estudo randomizado, controlado, multicêntrico nacional realizado por 10 instituições brasileiras, em pacientes acima dos 65 anos com indicação de revascularização do miocárdio com pelo menos dois critérios de fragilidade de Fried. O estudo teve como desfecho primário: taxas de mortalidade e complicações, como infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral, insuficiência renal, síndrome do desconforto respiratório agudo e reoperação com sangramento. Foi verificado que houve uma redução de 40% no desfecho primário para os pacientes que utilizaram a CRM sem CEC em comparação aos pacientes com CEC (MEJÍA *et al.*, 2017).

Ademais, outro fator preponderante relacionado à CRM sem CEC recai sobre o grau de experiência do cirurgião que vai realizar o procedimento. Isso porque, como comprovado por Gomes (2012), um operador neófito tende a

não demonstrar o mesmo nível de patência, ou seja, de manter as vias desobstruídas, entre os procedimentos. A falta de técnica leva a resultados menos satisfatórios e até mesmo um certo risco a mais ao paciente devido não raramente ser necessário converter a cirurgia para o uso do CEC, segundo o estudo Rooby. Dessa forma, quanto mais o cirurgião dominar ambas as técnicas de revascularização do miocárdio, em especial a sem CEC, maiores serão os benefícios ao paciente, bem como menores serão os riscos.

CONCLUSÃO

Em relação a CRM, a qual, embora aparentemente seja mais difícil de ser realizada sem a utilização da CEC, poderia apresentar maiores benefícios, de acordo com o cirurgião Dr. Ankney - um dos primeiros cirurgiões a relatar uma quantidade considerável de procedimentos dessa natureza. Por conseguinte, a técnica passou a ser preconizada como uma das principais escolhas em pacientes de risco elevado e alguns estudos evidenciaram que pode ser realizada com baixo risco de complicações e intercorrências, principalmente após o desenvolvimento da cirurgia minimamente invasiva, das melhorias nos materiais cirúrgicos e dos avanços na anestesiologia.

Diante dos resultados encontrados, vale salientar que, de acordo com os estudos Coronary (2016), Naggar *et al.* (2011), Fragile (2017), Vidotti *et al.* (2019) e Naggar *et al.* (2012) não foram apresentadas diferenças significativas entre os desfechos primários dos grupos com e sem CEC. Entretanto, foi evidenciada uma redução de 40% para a CRM sem CEC em comparação a com CEC nas taxas de mortalidade e de complicações, menor risco de desencadear o quadro de fibrilação, tempo de duração mais curto da cirurgia, necessidade de transfusão de fatores sanguíneos menor, ocorrência de menos reoperações por sangramento perioperatório e um menor número de acometimentos por lesão renal aguda e complicações respiratórias. Não obstante, foi verificado um grau aumentado de necessidade de nova cirurgia de revascularização precoce no grupo sem CEC.

Dessa forma, segundo o que foi dito por GOMES (2012) e o que foi revelado pelo estudo ROOBY, quanto maior o domínio do cirurgião em relação a ambas as técnicas de CRM, maior será o benefício para o paciente e menores serão os riscos de complicações e intercorrências, visto que a escolha da técnica para cada cirurgia deve ser pautada na patologia, no quadro clínico, nos fatores associados e na expertise do cirurgião, sendo uma escolha individualizada e que deve ser discutida com o indivíduo e seus familiares, visando uma maior segurança, não só do cirurgião e da sua equipe, como também do paciente e das pessoas com quem convive.

Assim como, é mister a realização de novos estudos retrospectivos e prospectivos sobre a cirurgia de revascularização do miocárdio sem utilização de circulação extracorpórea, para que dessa forma hajam análises mais atualizadas, detalhadas e com um amplo campo amostral, visando auxiliar cada cirurgião e sua equipe na decisão da utilização ou não da circulação extracorpórea.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALMASSI, G. Hossein *et al.* Resident versus attending surgeon graft patency and clinical outcomes in on- versus off-pump coronary artery bypass surgery. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery, v. 150, n. 6, p. 1428-1437. e1, 2015.

BENEDETTO, Umberto *et al*. Off-pump versus on-pump bypass surgery for left main coronary artery disease. Journal of the American College of Cardiology, v. 74, n. 6, p. 729-740, 2019.

BENEDETTO, Umberto *et al*. Off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting: insights from the Arterial Revascularization Trial. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery, v. 155, n. 4, p. 1545-1553. e7, 2018.

CHIKWE, Joanna *et al.* Long-term outcomes after off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting by experienced surgeons. Journal of the American College of Cardiology, v. 72, n. 13, p. 1478-1486, 2018.

DONG, Li; KANG, Yi-kun; AN, Xiang-guang. Resultados clínicos de curto e médio prazo após revascularização coronariana híbrida versus revascularização miocárdica sem circulação extracorpórea: uma meta-análise. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 110, n. 4, p. 321-330, 2018.

EL NAGGAR, Ayman *et al.* Off pump vs on pump coronary artery bypass grafting: Perioperative complications and early clinical outcomes. The Egyptian Heart Journal, v. 64, n. 1, p. 43-47, 2012.

GOMES, Walter J. Cirurgia de revascularização miocárdica com e sem circulação extracorpórea. O cirurgião cardíaco deve dominar ambas as técnicas. Rev Bras Cir Cardiovasc, São José do Rio Preto, v. 27, n. 2, p. v-viii, Jun. 2012.

HILL, Aileen *et al.* Longitudinal Outcomes in Octogenarian Critically Ill Patients with a Focus on Frailty and Cardiac Surgery. Journal of Clinical Medicine, v. 10, n. 1, p. 12, 2021.

HOULIND, Kim *et al.* Graft patency after off-pump coronary artery bypass surgery is inferior even with identical heparinization protocols: results from the Danish On-pump Versus Off-pump Randomization Study (DOORS). The Journal of thoracic and cardiovascular surgery, v. 148, n. 5, p. 1812-1819. e2, 2014.

LAMY, André *et al.* Effects of off-pump and on-pump coronary-artery bypass grafting at 1 year. New England Journal of Medicine, v. 368, n. 13, p. 1179-1188, 2013.

LAMY, André *et al.* Five-year outcomes after off-pump or on-pump coronary-artery bypass grafting. New England journal of medicine, v. 375, n. 24, p. 2359-2368, 2016.

LAMY, André *et al.* Off-pump or on-pump coronary-artery bypass grafting at 30 days. New England Journal of Medicine, v. 366, n. 16, p. 1489-1497, 2012.

LAPAR, Damien J. *et al.* The effect of surgeon volume on mortality for off-pump coronary artery bypass grafting. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery, v. 143, n. 4, p. 854-863, 2012.

LEMMA, Massimo G. *et al.* On-pump versus off-pump coronary artery bypass surgery in high-risk patients: operative results of a prospective randomized trial (on-off study). The Journal of thoracic and cardiovascular surgery, v. 143, n. 3, p. 625-631, 2012.

MEJÍA, Omar Asdrúbal Vilca *et al.* Off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting in frail patients: study protocol for the FRAGILE multicenter randomized controlled trial. Brazilian journal of cardiovascular surgery, v. 32, n. 5, p. 428-434, 2017.

MOSS, Emmanuel *et al.* Avoiding aortic clamping during coronary artery bypass grafting reduces postoperative stroke. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery, v. 149, n. 1, p. 175-180, 2015.

RODRIGUES, Alfredo José; ÉVORA, Paulo Roberto Barbosa; TUBINO, Paulo Victor Alves. On-pump versus off-pump coronary artery bypass graft surgery. What do the evidences show?. Revista brasileira de cirurgia cardiovascular: orgao oficial da Sociedade Brasileira de Cirurgia Cardiovascular, v. 28, n. 4, p. 531, 2013.

SHEHATA, Islam Mohammad *et al*. Preoperative, Multidisciplinary Clinical Optimization of Patients with Severely Depressed Left Ventricular Ejection Fraction Who Are Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting. Cardiology and Therapy, p. 1-10, 2020.

ZHAO, Dong Fang *et al.* Coronary artery bypass grafting with and without manipulation of the ascending aorta: a network meta-analysis. Journal of the American College of Cardiology, v. 69, n. 8, p. 924-936, 2017.

CAPÍTULO 32

TRATAMENTO DO INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO COM SUPRADESNIVELAMENTO DE ST

Palavras-chave: Infarto Agudo do Miocárdio; Tratamento; Reperfusão Miocárdica

ANDERSON RICARDO FILHO[1]
KAROLINE BARBOSA DA SILVA[1]
LETÍCIA MARTINS TORICELLI[1]
PATRÍCIA VIEIRA XAVIER[1]
TAYNARA CARVALHO DE OLIVEIRA[1]
RONALDO MACHADO BUENO[2]

1. Discente - Faculdade de Medicina da Universidade Nove de Julho, São Bernardo do Campo, Brasil.
2. Docente - Faculdade de Medicina da Universidade Nove de Julho, São Bernardo do Campo, Brasil.

INTRODUÇÃO

O infarto agudo do miocárdio com supra desnivelamento do segmento ST (IAMCSST) é uma doença de alta prevalência na população mundial com elevado índice de mortalidade afetando, principalmente, idosos do sexo feminino (PIEGAS *et al.*, 2015). A Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC), American College of Cardiology/American Heart Association (AHA) e a European Society of Cardiology (ESC) preconizam atendimento padronizado e integrado, rápido e eficiente, com o objetivo de reperfusão da artéria coronária responsável pelo evento, a fim de oferecer ao paciente um tratamento de qualidade, com bons resultados e prognóstico favorável. Após o evento, a terapia medicamentosa inicial é fundamental para estabilização do paciente, permitindo, na sequência, a terapia de reperfusão por trombólise química ou reperfusão mecânica (PIEGAS *et al.*, 2015). Este trabalho tem por objetivo realizar a revisão da literatura baseada nas diretrizes destas três sociedades referentes ao tratamento do IAMCSST, comparando as semelhanças e diferenças das determinações preconizadas por essas entidades.

MÉTODO

Atualmente, três principais entidades a nível mundial (nacional e internacional) sugerem diretrizes a serem seguidas para diagnóstico e tratamento das doenças cardiovasculares. No Brasil, a Sociedade Brasileira de Cardiologia realiza este trabalho com a publicação de suas diretrizes. Na América do Norte, a American College of Cardiology e a American Heart Association divulgam as diretrizes para tratamento das doenças cardiovasculares e, na Europa, a European Society of Cardiology é a de maior destaque nesta função. Dentre as doenças cardiovasculares, o IAMCSST assume papel de importância por sua prevalência e por seu potencial de gravidade. O presente trabalho consiste em uma revisão de literatura baseada nas diretrizes mais recentes sobre IAM com Supra de ST da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC), American College of Cardiology/American Heart Association (AHA) e European Society of Cardiology (ESC) e suas atualizações. Foi realizada a leitura minuciosa desses documentos seguida da análise dos tipos de tratamentos para o IAMCSST, sendo esses o foco principal deste trabalho. Cada tópico do tratamento preconizado foi avaliado sendo comparadas as recomendações de cada entidade procurando-se determinar o consenso entre estas instituições ou diferenças na conduta terapêutica quando diferentes recomendações fossem encontradas.

RESULTADOS

Oxigenoterapia

A oxigenoterapia é usada em pacientes hipoxêmicos, que estão com desconforto respiratório e congestão pulmonar. A V Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) defende o uso da oxigenoterapia em pacientes com saturação de oxigênio < 94%. Já as Diretrizes da Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC) e da American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) preconizam a oxigenoterapia em pacientes com saturação de oxigênio <90%. Porém, quando a suplementação de oxigênio é usada sem necessidade, o seu uso prolongado acarreta

aumento da resistência vascular coronariana, vasoconstrição sistêmica, aumento de resistência vascular periférica e aumento da pressão arterial, levando à redução do débito cardíaco que pode ser prejudicial ao paciente. Em pacientes portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica deve ser usado com precaução.

Deve-se monitorar a saturação de oxigênio do paciente pela oximetria de pulso, e quando apresentarem hipoxêmicos, fazer a suplementação de oxigênio com máscara ou cateter nasal (2 a 4 L/min), oferecendo assim um maior conforto respiratório e evitando-se quadro de hipóxia (PIEGAS *et al*., 2015).

Controle da dor e ansiedade

O uso de analgésicos é utilizado na terapia precoce do infarto agudo do miocárdio (IAM) (PIEGAS *et al*., 2015). O alívio da dor é priorizado no paciente não apenas pelo bem-estar, mas também para evitar ativação simpática causada pela dor, que ocasiona vasoconstrição e aumenta o trabalho cardíaco (IBANEZ, 2017).

As três entidades recomendam o uso de opioide (morfina pela SBC e ACC/AHA). A ESC recomenda uso EV, titulado. A AHA recomenda dose para aliviar a dor, inicialmente de 4 a 8 mg EV (com doses menores em idosos) e dose de 2 a 8 mg repetidos a cada 5 a 15 minutos se necessário. A SBC sugere dosagem de 2 a 4 mg, podendo ser repetida em intervalos de 5 a 15 minutos, porém há casos em que os pacientes necessitam de doses maiores (até 25 a 30 mg). Nestes casos, ficar atento a possíveis efeitos colaterais, como hipotensão arterial, náuseas, vômitos, bradicardia e depressão respiratória (PIEGAS *et al.*, 2015). Morfina não deve ser utilizada em pacientes com IAM de parede inferior pelo risco de hipotensão arterial.

A SBC e a ESC apoiam o uso de ansiolítico (benzodiazepínico) em pacientes com quadro exacerbado de ansiedade.

Tanto SBC quanto ACC/AHA contraindicam o uso de anti-inflamatórios não esteroides (exceto ácido acetilsalicílico), inibidores da COX e da COX2 por estarem associados a maior risco de morte, reinfarto, ruptura cardíaca, hipertensão arterial sistêmica, insuficiência cardíaca e insuficiência renal.

Antiplaquetários

Os antiplaquetários têm como intuito inibir o desenvolvimento de trombos reduzindo a agregação plaquetária. Esses medicamentos, especificamente o ácido acetilsalicílico (AAS), são os mais utilizados no tratamento de IAMCSST e têm comprovação de eficácia e segurança em sua utilização (PIEGAS *et al*., 2015). Três grupos de antiplaquetários são usados no tratamento do IAMCSST: inibidores da ciclooxigenase (AAS), inibidores dos receptores P_2Y_{12} (clopidogrel, prasugrel, ticagrelor) e inibidores da glicoproteína IIb IIIa (abciximab, tirofiban).

A associação do AAS com um inibidor dos receptores P_2Y_{12} é conhecida como dupla antiagregação plaquetária e deve ser iniciada o quanto antes em pacientes com IAMCSST. A ESC recomenda o uso de ticagrelor ou prasugrel, indicando o clopidogrel nos casos de não disponibilidade ou contraindicação para uso daqueles em pacientes submetidos à ICP primária. A SBC e a ACC/AHA não determinam preferência por algum destes inibidores dos receptores P_2Y_{12} nestes pacientes.

- **Ácido acetilsalicílico**

O ácido acetilsalicílico, também chamado de aspirina (AAS), é um anti-inflamatório não esteroidal (AINE) que atua de forma mais duradoura na COX-1 resultando na inibição da função plaquetária evitando a formação de trombos. A administração do AAS em pacientes com quadro de IAM deve ser realizada o mais rápido possível, em dose de ataque, para que haja o melhor resultado (PIEGAS *et al.*, 2015), seguida de dose diária mantida indefinidamente.

Todos os pacientes que serão submetidos à trombólise química ou à reperfusão mecânica deverão receber AAS em dose de ataque (a primeira dose, o mais rápido possível) e depois manter a dose diária. A dose de ataque recomendada pela SBC, ACC/AHA e ESC são respectivamente: 160-325 mg, 162-325 mg e 150-300 mg. Dose diária de 100 mg é recomendada pela SBC, 81 mg/dia pela ACC/AHA e 75-100 mg/dia pela ESC.

A administração do AAS está contraindicada em pacientes com hepatopatia em estágio mais grave, discrasia sanguínea, úlcera péptica e em pacientes com hipersensibilidade conhecida (PIEGAS *et al.*, 2015).

- **Clopidogrel**

O clopidogrel é uma pró-droga ligadora irreversível dos receptores P_2Y_{12} das plaquetas. Deve ser utilizado em pacientes que serão submetidos à terapia de reperfusão química ou mecânica.

Pacientes que serão submetidos à intervenção coronariana percutânea (ICP): a SBC e a ACC/AHA sugerem dose de ataque de 600 mg e manutenção com 75 mg/dia. Em pacientes de baixo risco de sangramento, a SBC sugere 600 mg de ataque, 150 mg/dia por 7 dias seguidos de 75 mg/dia de manutenção. A ESC preconiza a dose de 600 mg de ataque, 150 mg/dia por 7 dias e 75 mg/dia de manutenção, semelhante à SBC para pacientes de baixo risco. A ESC e a ACC/AHA recomendam manutenção do clopidogrel por 12 meses após ICP primária. A ESC sugere que pacientes com alto risco de sangramento devem receber clopidogrel por 6 meses. A SBC recomenda o uso do clopidogrel por 12 meses tanto após ICP quanto após fibrinólise.

Pacientes que serão submetidos a fibrinólise: a SBC e a ACC/AHA utilizam dose de 300 mg de ataque para pacientes com idade maior ou igual a 75 anos, seguida de manutenção de 75 mg/dia. Pacientes com idade superior a 75 anos devem usar 75 mg de ataque mantendo a mesma dose (75 mg) em manutenção. A ESC preconiza dose de ataque de 300 mg e manutenção de 75 mg para todos os pacientes. A ESC recomenda a manutenção do clopidogrel após fibrinólise por 1 mês. A ACC/AHA recomenda manutenção do clopidogrel por 14 dias a 12 meses após fibrinólise. A SBC recomenda o uso do clopidogrel por 12 meses tanto após fibrinólise quanto após ICP.

- **Prasugrel**

O prasugrel é uma das opções entre os inibidores de P_2Y_{12}, pois possui uma maior inibição plaquetária, início de ação mais rápida e maior potência em comparação com o clopidogrel.

Está indicado para pacientes que serão submetidos à ICP com dose de ataque de 60 mg e dose de manutenção de 10 mg/dia, em consenso tanto pela SBC, ACC/AHA e ESC.

Com esta dose, atinge 50% da inibição plaquetária em uma média de 2 a 4 horas após administração (PIEGAS *et al*., 2015).

Esse fármaco é contraindicado para pacientes com história prévia de AVE ou ataque isquêmico transitório, em idosos (>75 anos) e em pacientes com peso < 60 kg, sendo que se utilizado, é necessário a administração na dose de 5 mg (IBANEZ, 2017). Está também contraindicado, assim como o ticagrelor, em pacientes com AVE hemorrágico prévio, em uso de anticoagulação oral e pacientes com doença hepática moderada a grave.

As três diretrizes (SBC, ACC/AHA, ESC) referem não ter trials que definem o uso deste medicamento (bem como do ticagrelor) nos pacientes submetidos a fibrinólise. Portanto, pacientes que serão submetidos à fibrinólise (por impossibilidade ou contraindicação à ICP) devem receber clopidogrel como terapia para dupla antiagregação plaquetária (em associação ao AAS).

- **Ticagrelor**

O ticagrelor é um inibidor reversível de receptores P_2Y_{12} na superfície das plaquetas que não precisa de conversão metabólica para sua atividade, com início de ação mais rápido que o clopidogrel. Está contraindicado (assim como o prasugrel) para pacientes com histórico de AVE hemorrágico, em uso de anticoagulante oral ou com doença hepática moderada ou grave (IBANEZ, 2017).

Para pacientes que serão submetidos à ICP, as diretrizes SBC, ACC/AHA e ESC, em consenso, indicam a administração desse medicamento na posologia de 180 mg como dose de ataque e 90 mg, 2 vezes ao dia como manutenção.

Para pacientes que serão submetidos à fibrinólise, as três diretrizes (SBC, ACC/AHA, ESC) referem não ter trials que definam o uso deste medicamento (bem como do prasugrel). Portanto, pacientes que serão submetidos à fibrinólise (por impossibilidade ou contraindicação à ICP) devem receber clopidogrel como dupla antiagregação plaquetária (associado ao AAS).

- **Inibidores da glicoproteína IIb/IIIa**

Os inibidores da GP IIb/IIIa têm indicação para uso na Sala de Hemodinâmica, antes e após a ICP primária em casos selecionados em que se evidencia alta carga de trombos, fenômeno de no-reflow, ou complicações trombóticas. Também pode ser utilizado em terapia de resgate. Todas essas indicações têm consenso nas três diretrizes da SBC, ACC/AHA e ESC.

Não tem indicação de uso dos inibidores da GP IIb/IIIa nos pacientes com IAMCSST em tratamento com fibrinolíticos. (também consenso das três diretrizes).

Abciximab deve ser usado com dose de ataque 0,25 mg/Kg por via EV, seguida de infusão de 0,125 micrograma/Kg/min (máximo de 10 microgramas/min) por 12 horas.

O tirofiban deve ser utilizado com dose de ataque de 25 microgramas/Kg por via EV, em 3 minutos, e seguido de dose de manutenção de 0,15 micrograma/min por até 18 horas.

Anticoagulante

O uso de anticoagulante associado à dupla antiagregação plaquetária está indicado no IAMCSST. São considerados opções de

tratamento anticoagulante a heparina não fracionada (HNF), heparina de baixo peso molecular (enoxaparina), fondaparinux e bivalirudina (não disponível no Brasil).

Em pacientes que serão submetidos à ICP, há um consenso nas Diretrizes da SBC, ACC/AHA e ESC na utilização da heparina não fracionada (podendo ser associada aos inibidores da GP IIb/IIIa). Deve ser administrada em bolus de 60 UI/Kg (máximo de 4.000 UI) seguido de infusão contínua de 12 UI/kg/h por 48 a 72h ajustando a dose para manter TTPa entre 50-70 segundos (1,5 a 2,0 vezes o valor de controle). Uso prolongado pode levar à trombocitopenia induzida pela heparina. A enoxaparina é uma opção terapêutica recomendada pela SBC e ESC. A ACC/AHA refere que a enoxaparina falhou em alcançar end-points no ATOLL Trial. Enoxaparina deve ser administrada em dose inicial EV de 30 mg, seguido por dose de 1 mg/Kg de 12/12h por via SC. Não fazer dose EV em pacientes com idade maior que 75 anos e corrigir dose para 0,75 mg de 12/12h, via SC. Não deve ser utilizada em pacientes com insuficiência renal. Manter anticoagulação por pelo menos 48h, até alta hospitalar, 8 dias ou até revascularização. O fondaparinux está contraindicado para pacientes que serão submetidos à ICP, opinião suportada pelas três diretrizes.

Pacientes que serão submetidos ao tratamento com fibrinolíticos devem ser anticoagulados com uso de HNF ou enoxaparina segundo a SBC e ACC/AHA, sendo a indicação preferida o uso da enoxaparina pela ESC. A dose da HNF e da enoxaparina é a mesma dos pacientes que foram submetidos à ICP (acima). Devem ser iniciados 15 minutos antes ou até 30 minutos após o fibrinolítico. Manter a medicação por pelo menos 48h, até alta hospitalar, 8 dias ou até revascularização. O fondaparinux pode ser usado como opção nos pacientes que serão trombolizados com dose de 2,5 mg EV seguido de 2,5 mg SC 1 vez ao dia por 8 dias ou até alta hospitalar.

A bivalirudina é usada por via endovenosa, como opção para pacientes submetidos à ICP, porém não está disponível no Brasil.

Anticoagulantes orais

A varfarina vem sendo estudada no IAM desde a década de 1960. Com a instituição da dupla antiagregação plaquetária, limitou-se seu uso a pacientes com maiores chances de eventos tromboembólicos como: fibrilação atrial, próteses valvares mecânicas, tromboembolismo venoso, estado de hipercoagulabilidade, trombo em VE. Deve usá-la para manter INR em faixa de anticoagulação de acordo com a comorbidade associada.

Rivaroxabana na dose de 2,5 mg, 2 vezes ao dia tem sido estudada como opção na terapia tripla. Foi aprovada pela EMEA (European Medicine Agency), mas ainda não aprovada pela FDA e ANVISA para este fim.

Terapia dupla/tripla

A terapia antiplaquetária dupla (DAPT) combina o uso de AAS com um inibidor de P_2Y_{12} (prasugrel, ticagrelor ou clopidogrel) e é aconselhada para pacientes acometidos por IAMCSST, sendo uma terapia preventiva secundária realizada em um período de 12 meses.

A terapia tripla composta por AAS, inibidor de P_2Y_{12} e antagonista de vitamina K, no entanto, é restrita para situações particulares em que o tromboembolismo

venoso possui maior chance de ocorrer. O período de terapia, nesse caso, é de até 3 meses no caso de pacientes com presença ou alta chance de desenvolvimento de trombos, devendo-se manter o INR em um intervalo entre 2,0 a 2,5. (O'GARA *et al.*, 2013).

Nitrato

Os nitratos são um grupo de fármacos vasodilatadores que relaxam a musculatura lisa, diminuindo a pré e pós-carga, provocando vasodilatação coronariana e melhorando isquemia miocárdica, entretanto não diminui a lesão miocárdica provocada pelo infarto. Não devem ser utilizados rotineiramente no tratamento do IAMCSST estando indicado em pacientes com dor anginosa persistente, hipertensão arterial sistêmica e sinais de insuficiência cardíaca (consenso nas três diretrizes).

A diretriz da ESC indica nitrato por via endovenosa na fase aguda, mas não fala sobre dosagem. Recomenda-se o uso na fase tardia em pacientes com isquemia miocárdica residual e novamente não se fala sobre dose. A ACC/AHA indica a nitroglicerina por via de SL (dose de 0,4 mg cada 5 minutos até terceira dose - mas não temos no Brasil) ou EV (10 micrograma/min titulado segundo PA) na fase aguda. Não fala sobre uso na fase tardia do IAMCSST. A SBC indica nitroglicerina (diluída em 250 ou 500 ml de SF 0,9% ou SG5% em infusão contínua, titulada a cada 5-10 minutos segundo PA) ou mononitrato de isossorbida (2,5 mg/Kg ao dia em infusão contínua) por via EV, por 48 horas, seguido de nitrato VO em pacientes com dor isquêmica, hipertensão arterial sistêmica ou congestão pulmonar.

As diretrizes (SBC, ACC/AHA e ESC) contraindicam o uso do nitrato em pacientes com infarto de VD, PAS < 90 mmHG, queda da PAS maior que 30 mmHG em relação à PA basal, bradicardia ou taquicardia, e pacientes que fizeram uso nas últimas 48 horas de inibidores da fosfodiesterase.

Bloqueadores dos canais de cálcio

Os bloqueadores dos canais de cálcio consistem em três subgrupos: os diidropiridínicos (nifedipina, anlodipina), as fenilalquilaminas (verapamil) e os benzodiazepínicos (diltiazem). Esses medicamentos não têm indicação rotineira, nem na fase inicial nem na fase tardia, do tratamento do IAMCSST (consenso das três diretrizes). Podem ser utilizados para controlar sintomas isquêmicos refratários (SBC, ACC/AHA e ESC), controlar hipertensão arterial (ACC/AHA e ESC) ou controlar frequência cardíaca em pacientes com FA de alta resposta (ACC/AHA). A nifedipina está contraindicada no IAMCSST pelo risco de hipotensão arterial e taquicardia reflexa.

Contraindicação relativa ao uso destes medicamentos: disfunção de VE e alteração da condução atrioventricular.

Betabloqueadores

Fármacos que diminuem a frequência cardíaca, a pressão arterial e o inotropismo, que agem com o objetivo de diminuir o consumo de oxigênio pelo miocárdio, e assim melhoram a perfusão miocárdica, limitam o tamanho do infarto, com melhora da função cardíaca. Também a função antiarrítmica dos betabloqueadores têm importância em seu uso no IAMCSST.

O betabloqueador deve ser utilizado tanto na fase imediata (até 24 horas) quanto na fase

tardia do IAMCSST (após 24 horas). Há um consenso quanto ao uso do betabloqueador nas três diretrizes. Deve ser usado betabloqueador por via oral na fase imediata sendo mantido na fase tardia para todos os pacientes. Na fase imediata, ainda pode-se fazer uso de betabloqueador por via EV (metoprolol 5 mg, repetido até terceira dose se necessário) em pacientes com IAMCSST estáveis, com hipertensão arterial ou isquemia miocárdica persistente. A ESC refere-se ao metoprolol como betabloqueador na fase imediata (mas não define dosagem) no IAMCSST, e usa o guideline de insuficiência cardíaca na indicação na fase tardia, sem individualizar cada betabloqueador. A ACC/AHA indica o metoprolol na fase imediata. A dose EV sugerida é de 5 mg EV cada 5 minutos até a terceira dose. Por via oral é recomendado dose de metoprolol de 25-50 mg cada 6 ou 12 horas e fase tardia com 200 mg/dia ou uso de carvedilol com dose imediata de 6,25 mg duas vezes ao dia e na fase tardia 25 mg duas vezes ao dia. Já a SBC quando indicação de betabloqueador EV na fase imediata, indica metoprolol, mas não refere a dose (apenas menciona doses usadas em trials). Para uso VO tanto na fase imediata quanto na fase tardia, recomenda uso de propranolol (dose inicial 20 mg 8/8h até dose ideal de 80 mg 8/8h), metoprolol (dose inicial de 25 mg 12/12h até dose ideal de 100 mg 12/12h), atenolol (dose inicial de 25 mg/dia até dose ideal de 100 mg/dia) e carvedilol (dose inicial de 3,125 mg 12/12h até dose ideal de 25 mg 12/12h).

Também há consenso nas três diretrizes referentes às contraindicações ao uso de betabloqueadores: FC<60 bpm; PAS<100 mmHg; intervalo PR>0,24s; BAV de segundo e terceiro graus; asma ou DPOC grave; doença vascular periférica grave; disfunção grave de VE ou sinais de choque cardiogênico; classe Killip>1.

Quanto ao tempo de utilização dos betabloqueadores há diferenças na recomendação. A SBC recomenda manter este medicamento por pelo menos 1 ano. A ACC/AHA sugere manter uso contínuo por 3 anos. A ESC recomenda o uso do betabloqueador seguindo orientações dos guidelines de insuficiência cardíaca.

Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina (IECA)

Há um consenso nas três diretrizes com relação à utilização dos IECA no IAMCSST. Devem ser usados em todos os pacientes desde a fase inicial (menos de 24h) até a fase tardia. Tanto SBC, ACC/AHA e ESC preconizam uso do IECA, na fase inicial, principalmente em pacientes com ICC, FE menor ou igual a 40%, diabetes mellitus ou com IAM em parede inferior. Na fase tardia, a ACC/AHA não cita por quanto tempo deve ser utilizado. A ESC não refere no texto, mas no gráfico de evolução do tempo em pacientes com IAMCSST sugere uso por 1 ano. A SBC determina uso por tempo indeterminado em pacientes com disfunção de VE, diabetes mellitus e doença renal crônica. Pacientes com sintomas e fatores de risco controlado, principalmente pacientes com idade maior ou igual a 55 anos com um dos fatores de risco (HAS, aumento do colesterol total, redução de HDL, tabagismo e/ou microalbuminúria) devem receber IECA por pelo menos 5 anos.

Deve-se iniciar com doses baixas e seguir aumento gradativo até atingir a dose ideal ou máxima tolerada.

Contraindicações absolutas aos IECA são: estenose bilateral de artéria renal, gestação e história prévia de angioedema por IECA.

Os principais efeitos colaterais são: hipotensão arterial, tosse (muitas vezes necessitando suspensão da medicação), disfunção renal (elevação valores de creatinina), angioedema (grave), hipercalemia, rash cutâneo, e alteração do apetite.

Em relação à dosagem dos IECAs a serem utilizadas nos pacientes a SBC, disponibiliza a Tabela 32.1, baseada em estudos sobre o IAM e a utilização desse tratamento.

Tabela 32.1. Dosagem dos IECAs

IECA	DOSE INICIAL	DOSE ALVO
Captopril	6,25 mg (1° dose) e 2 horas após: 12,5 mg duas vezes ao dia	50 mg, 3 vezes ao dia
Enalapril	2,5 mg duas vezes ao dia	10 mg, 2 vezes ao dia
Ramipril	2,5 mg duas vezes ao dia	5 mg, 2 vezes ao dia
Lisinopril	5 mg, uma vez ao dia	10 mg, uma vez ao dia
Trandolapril	1 mg, uma vez ao dia	4 mg, uma vez ao dia

Fonte: Adaptada de PIEGAS, 2015.

Bloqueadores de Receptores de Angiotensina (BRA)

Os bloqueadores de receptores de angiotensina II são fármacos que têm a função de bloquear os receptores AT1, que bloqueiam a ação da angiotensina II.

No IAMCSST os BRA são uma alternativa para substituir os IECA quando não disponíveis ou por impossibilidade de uso devido contraindicações ou efeitos colaterais importantes (consenso das três diretrizes).

A ESC e ACC/AHA recomendam o uso de valsartana. A SBC também recomenda a valsartana (dose inicial de 40 mg/dia até dose-alvo de 160 mg/dia) ou a telmisartana (dose inicial de 40 mg/dia até dose-alvo de 80 mg/dia).

Antagonistas da Aldosterona

Os antagonistas da aldosterona são fármacos indicados em pacientes com IAMCSST com FE<40%, com ICC ou diabetes mellitus, devendo ser usada em associação ao IECA (SBC, ACC/AHA e ESC) e betabloqueador (ACC/AHA e ESC) - (consenso das três diretrizes).

A ACC/AHA recomenda o início precoce desta medicação em 3-14 dias (antes do 7º dia de IAM). Não há recomendação referente ao tempo de uso (SBC e ACC/AHA), mas a ESC, pela análise do gráfico de evolução do tempo de IAM, sugere utilização por 1 ano. As diretrizes da SBC, AHA e ESC asseguram e orientam que o único antagonista utilizado em pacientes que sofreram IAM foi o eplerenone, sendo esse o único fármaco dessa classe de medicamentos para o tratamento desses pacientes. Entretanto, no Brasil, o eplerenone não é comercializado, mas um substituto para ele segundo a SBC é a espironolactona (PIEGAS *et al.*, 2015).

O paciente deve ter sua função renal monitorada e estável, sendo que os limites de creatinina devem ser de até 2,5 mg/dL nos homens e nas mulheres até 2,0 mg/dL e em ambos o potássio deve estar abaixo de 5,5 mEq/L (PIEGAS *et al.*, 2015).

Estatina

A estatina é um medicamento que reduz o risco de doença cardíaca coronariana e acidente vascular cerebral.

Há consenso da SBC, ACC/AHA e ESC sobre início precoce (menos de 24 horas) em todos os pacientes com IAMCSST, independente do perfil lipídico. Deve-se iniciar tratamento com estatina potente em dose máxima (atorvastatina 80 mg/dia). Colher perfil lipídico nas primeiras 24 horas. Após 30 dias de tratamento, adequar dose tendo como meta LDLc menor que 70 mg/dL. Pacientes que já faziam uso de estatina não devem ter esta medicação suspensa.

A ESC ainda sugere o uso de ezetimiba em pacientes com intolerância à estatina ou associação de ezetimibe à estatina em pacientes em que não se conseguir atingir a meta mesmo com doses máximas da estatina.

Fibrinolíticos

Os fibrinolíticos são medicamentos utilizados no tratamento do IAMCSST com objetivo de recanalização da artéria coronária responsável pelo IAM. O IAMCSST é caracterizado, além do quadro clínico (dor precordial por mais de 20 minutos), pela presença de supradesnivelamento persistente do segmento ST em pelo menos duas derivações precordiais contíguas ou duas derivações periféricas adjacentes, ou pelo aparecimento de novo BRE ao ECG.

Disponíveis no Brasil, são a estreptoquinase (não fibrino-específico), a tPA (alteplase) e a TNK-tPA (tenecteplase) - estes dois últimos são fibrino-específicos.

A estreptoquinase, por não ser fibrino-específico, apresenta maior incidência de hipotensão arterial e reação alérgica durante a administração e, por isso, é menos utilizada atualmente. Além disso, tem menor taxa de patência (60-68%). A tenecteplase é o único fibrinolítico disponível para uma única administração, em bolus, o que o torna o medicamento de escolha, principalmente no atendimento pré-hospitalar (patência semelhante à alteplase - 73-85%). Em comparação à alteplase, a tenecteplase apresentou resultado semelhante em relação à redução de mortalidade, mas com menor incidência de sangramentos maiores não-cerebrais e com menor necessidade de transfusão sanguínea.

Há consenso nas três diretrizes que quanto mais rápido o início da infusão do fibrinolítico maior será o benefício ao paciente, tanto em relação à preservação da função ventricular quanto à redução de mortalidade.

- **Indicação para uso dos fibrinolíticos**

A terapia de reperfusão coronariana no IAMCSST pode ser realizada por meio da ICP (mecânica) ou com a administração endovenosa de agentes fibrinolíticos (química). Está indicada a terapia de reperfusão (mecânica ou química) em pacientes com IAMCSST com até 12 horas de início dos sintomas (consenso das três diretrizes). O tratamento de escolha para o IAMCSST é a ICP (também consenso das três diretrizes).

A SBC, ACC/AHA e ESC recomendam o fibrinolítico para pacientes que não tem acesso à ICP primária como opção terapêutica dentro de 120 minutos após admissão hospitalar e diagnóstico de IAMCSST (pacientes com até 12 horas de início dos sintomas de IAM). A ACC/AHA prolongou este tempo de início dos sintomas entre 12 e 24 horas para pacientes com isquemia miocárdica persistente e grande área

miocárdica em risco ou instabilidade hemodinâmica.

Uma opção terapêutica descrita nas três diretrizes (SBC, ACC/AHA e ESC) com intuito de prolongar o tempo para ICP até 24h após início dos sintomas é a terapia fármaco-invasiva. Nestes casos, pacientes com IAMCSST com até 3 horas de início dos sintomas são tratados com tenecteplase (fibrinolítico) com realização de angiografia e ICP (se necessário) entre 6 e 24 horas após início dos sintomas (aumentando assim a possibilidade de realização de ICP mesmo com 24 horas após início dos sintomas).

- **Contraindicação ao uso de fibrinolítico**

Há um consenso nas três diretrizes referentes às contraindicações absolutas e relativas para administração dos fibrinolíticos. Estas contraindicações estão demonstradas na Quadro 32.1.

Quadro 32.1. Contraindicações absolutas e relativas para administração dos fibrinolíticos

CONTRAINDICAÇÕES ABSOLUTAS	CONTRAINDICAÇÕES RELATIVAS
Paciente que apresentou sangramento intracraniano prévio	Histórico de AVC isquêmico a mais de 3 meses ou alguma doença intracranianas não citadas nas contraindicações absolutas
AVC isquêmico ocorrido nos últimos 3 meses	Gravidez
Qualquer dano ou neoplasia no SNC	Paciente em uso de vitamina K, pois quanto maior o INR maiores são os riscos de sangramento
Trauma significativo na cabeça ou rosto sofrido nos últimos 3 meses	Histórico de sangramento interno recente ocorrido dentre as últimas 4 semanas
Sangramento ativo ou diátese hemorrágica (Menstruação não entra neste critério)	Histórico nas últimas 3 semanas de ressuscitação cardiopulmonar traumática e prolongada ou de cirurgia de grande porte
Qualquer lesão vascular cerebral de conhecimento médico, incluindo malformação arteriovenosa	Paciente com hipertensão arterial não controlada tendo como parâmetro a: pressão arterial sistólica > 180 mmHg ou diastólica > 110 mmHg
Paciente com dissecção aguda de aorta	Punções que não são compressíveis
Discrasia sanguínea	Histórico de hipertensão arterial crônica significativa e de difícil controle
	Paciente com úlcera péptica ativa
	Exposição a estreptoquinase prévia

Fonte: Adaptada de PIEGAS, 2015.

- **Complicações com uso de fibrinolíticos**

Uma complicação referente ao uso de qualquer agente fibrinolítico é a hemorragia. Pode ser de pequena importância clínica ou pode ser maior, com repercussão hemodinâmica e necessidade de transfusão sanguínea. Hemorragia intra-cerebral (AVE hemorrágico) é a complicação mais temida. Hipotensão arterial e reações alérgicas são complicações mais comumente relacionadas ao uso da estreptoquinase (complicações relatadas nas três diretrizes).

- **Doses dos fibrinolíticos disponíveis no Brasil**

A dose dos fibrinolíticos disponíveis para uso no Brasil estão indicados na Tabela 32.2 (mesmas doses usadas nas diretrizes da ACC/AHA e ESC).

Tabela 32.2. Dose dos fibrinolíticos disponíveis para uso no Brasil

AGENTE	TRATAMENTO	TERAPIA ANTITROMBÓTICA
SK	1,5 milhões UI em 100 mL de SG 5% ou SF 0,9% em 30-60 min	HNF deve ser ajustada conforme peso por 48 horas ou Enoxaparina por até 8 dias
tPA	15 mg EV em bólus, seguidos por 0,75 mg/kg em 30 minutos e, então, 0,50 mg/kg em 60 minutos O excedente não deve ultrapassar 100 mg	HNF deve ser ajustada ao peso por 48 horas ou enoxaparina por até 8 dias
TNK-tPA	* 30 mg paciente com peso de até 60 kg * 35 mg paciente com peso entre 60 kg e menor que 70 kg * 40 mg paciente com peso entre 70 kg e menor que 80 kg * 45 mg paciente com peso entre 80 kg e menor que 90 kg * 50 mg paciente com peso maior que 90 kg de peso	HNF ajustada ao peso por 48 horas ou Enoxaparina por até 8 dias

***Aspirina e clopidogrel devem ser administrados a todos os pacientes desde que não haja contraindicação ao seu uso. Fonte:** Adaptada de PIEGAS, 2015.

- **Readministração do fibrinolítico**

Segundo a SBC, a readministração do fibrinolítico devido à insucesso na reperfusão, por reoclusão ou reinfarto ou, ainda, por instabilidade hemodinâmica deve ser evitada dando-se preferência à realização da ICP de resgate, devido à baixa taxa de sucesso de reperfusão e por aumento no risco de sangramento. As três diretrizes contraindicam a readministração da estreptoquinase devido à formação de anticorpos e risco de reação alérgica (entre 5 dias a 10 anos após administração, segundo diretriz da SBC). Se for administrar alteplase ou tenecteplase, deve-se evitar a readministração nas primeiras 24 horas após seu uso.

- **Encaminhamento para angiografia após fibrinolítico**

Há consenso nas três diretrizes devendo-se encaminhar paciente para angiografia e ICP (se necessário):

→ Entre 2 e 24h após fibrinólise com sinais de reperfusão (diminuição de 50% no supradesnivelamento de ST; alívio da dor; presença de arritmias de reperfusão típicas);
→ De urgência se falha de reperfusão após fibrinolítico, reoclusão ou reinfarto;
→ Entre 6 e 24 horas na terapia fármaco-invasiva;
→ De imediato se presença de isquemia miocárdica espontânea, choque cardiogênico ou insuficiência cardíaca.

Intervenção coronariana percutânea

Quanto às indicações de ICP, há consenso nas três diretrizes (SBC, ACC/AHA e ESC). Os principais aspectos a serem considerados serão discutidos a seguir.

A ICP primária é o uso de cateter-balão, com ou sem implante de stent coronariano, com o objetivo de abrir a artéria coronária responsável pelo IAM, sem uso prévio de fibrinolítico.

- **Indicação para ICP primária**

Pacientes com IAMCSST (clínico e ECG) com até 12 horas de início dos sintomas desde

que iniciada até 90 minutos da admissão hospitalar (tempo porta-balão). Caso não haja disponibilidade para realização da ICP em 90 minutos, deve-se optar pelo uso do fibrinolítico.

Pacientes que chegam para atendimento com 12 a 24 horas de início dos sintomas, apresentam isquemia miocárdica persistente, instabilidade hemodinâmica ou arritmias cardíacas graves também podem se beneficiar de ICP primária.

- **ICP secundária (após fibrinólise) e de resgate**

Todo paciente submetido à fibrinólise deve ser transferido para hospital com Centro de Hemodinâmica, capacitado para realização de angioplastia coronariana e cirurgia de revascularização miocárdica.

ICP pós-fibrinólise com sinais de reperfusão deve ser realizada entre 2 a 24h após trombolítico.

Pacientes sem sinais de reperfusão coronariana pós-trombólise devem ser submetidos à ICP de resgate.

Pacientes com sinais de reoclusão, reinfarto ou instabilidade hemodinâmica também devem ser submetidos a ICP.

A diretriz da ESC sugere a possibilidade de ICP primária em até 12 a 48 horas após início dos sintomas em casos muito específicos.

Revascularização miocárdica cirúrgica

A cirurgia de revascularização miocárdica na fase aguda do IAMCSST é cada vez menos frequente. Há consenso nas três diretrizes, sendo as indicações:

→ Pacientes com contraindicação ou impossibilidade de tratamento com fibrinolítico ou ICP que estejam evoluindo com isquemia persistente ou recorrente, ou choque cardiogênico

→ Pacientes com complicações mecânicas do IAM

Indicação eletiva, seguindo os critérios clássicos para revascularização miocárdica, após episódio de IAM geralmente culminam com realização da cirurgia entre 3 a 7 dias pós-IAM, com mortalidade operatória semelhante à cirurgia de revascularização miocárdica em pacientes com insuficiência coronariana crônica. Nestes pacientes, geralmente em uso de terapia de dupla antiagregação plaquetária, deve-se manter o uso do AAS e suspender o ticagrelor pelo menos 3 dias antes da cirurgia, clopidogrel pelo menos 5 dias e prasugrel por pelo menos 7 dias antes da cirurgia.

CONCLUSÃO

O tratamento do IAM com supra ST tem como principal objetivo a reperfusão coronariana (química ou mecânica) sendo o manejo clínico inicial até a realização da reperfusão um fator determinante no sucesso terapêutico. Os tratamentos abordados foram baseados nas três diretrizes utilizadas, as quais abrangem formas semelhantes de abordagens. As diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC), da American Heart Association (AHA) e da European Society of Cardiology (ESC) tem por objetivo orientar os especialistas a procurar homogeneizar e padronizar o atendimento melhorando a sobrevida e qualidade de vida dos pacientes acometidos com essa doença.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Borja Ibanez, Stefan James, Stefan Agewall, Manuel J Antunes, Chiara Bucciarelli-Ducci, Héctor Bueno, Alida L P Caforio, Filippo Crea, John A Goudevenos, Sigrun Halvorsen, Gerhard Hindricks, Adnan Kastrati, Mattie J Lenzen, Eva Prescott, Marco Roffi, Marco Valgimigli, Christoph Varenhorst, Pascal Vranckx, Petr Widimský, ESC Scientific Document Group, 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC), *European Heart Journal*, Volume 39, Issue 2, 07 January 2018, Pages 119–177, https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393

JNEID H, Addison D, Bhatt DL, Fonarow GC, Gokak S, Grady KL, Green LA, Heidenreich PA, Ho PM, Jurgens CY, King ML, Kumbhani DJ, Pancholy S. 2017 AHA/ACC Clinical Performance and Quality Measures for Adults With ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures. J Am Coll Cardiol. 2017 Oct 17;70(16):2048-2090. doi: 10.1016/j.jacc.2017.06.032. Epub 2017 Sep 21. PMID: 28943066.

LEVINE GN, Bates ER, Blankenship JC, *et al*. 2015 ACC/AHA/SCAI Focused Update on Primary Percutaneous Coronary Intervention for Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction: An Update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention and the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction [published correction appears in J Am Coll Cardiol. 2016 Mar 29;67(12):1506]. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(10):1235-1250. doi:10.1016/j.jacc.2015.10.005

O'GARA P.T., Kushner FG, Ascheim DD, Casey Jr DE, Chung MK, de Lemos JA, Ettinger SM, Fang JC, Fesmire FM, Franklin BA, Granger CB, Krumholz HM, Linderbaum JA, Morrow DA, Newby LK, Ornato JP, Ou N, Radford MJ, Tamis-Holland JE, Tommaso CL, Tracy CM, Woo YJ, Zhao DX. 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:e362–e425.

PIEGAS LS, Timerman A, Feitosa GS, 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.

CAPÍTULO 33

O EFEITO DOS EXERCÍCIOS FÍSICOS SOBRE ECG E PULSO BASAL - RELATO DE EXPERIÊNCIA

Palavras-chave: Eletrocardiografia; Exercício Físico; Sistema Nervoso Simpático

JOÃO GABRIEL RIBEIRO DOS SANTOS[1]
FRANCISCO HALLISON NASCIMENTO DE ARAÚJO[1]
DÉBORA LIA ALMEIDA PACÍFICO[1]
DALLETH DE ALENCAR FARIAS CASTELO BRANCO[1]
RAÍSSA AMÉLIA MORENO SOUSA[1]
ANA LUÍSA MENDES RIBEIRO[1]
CLARA LUISY DUARTE GOMES[1]
MYRELLE CRISLANE DA SILVA PEREIRA[1]
JOSÉ SAMUEL TEIXEIRA DE SOUSA[1]

1. Discente - Enfermagem da Universidade Federal do Piauí.

INTRODUÇÃO

Tido ainda nos dias de hoje como um dos principais exames que complementam a prática clínica diária, o Eletrocardiograma (ECG), inventado há mais de cem anos por Willem Einthoven, ganhou espaço no âmbito médico-científico por tratar-se de um exame de baixo custo, não invasivo e que possibilita rapidez e facilidade de execução. A partir de um eletrocardiógrafo - instrumento utilizado para o registro do ECG - tem-se a medida da diferença de potencial entre dois pontos da superfície corporal. Esta ferramenta propicia o registro da atividade elétrica cardíaca, e reflete, então, a funcionalidade das células do coração (PINTO *et al*., 2013; SILVERTHORN, 2017).

Ao inferir o curso do impulso cardíaco, o ECG permite a análise minuciosa das flutuações do potencial elétrico do coração e, assim, possibilita que se chegue a um diagnóstico preciso de diversas patologias cardíacas (KOEPPEN & STANON, 2009). A partir de tal análise, obtêm-se também com alguma precisão as alterações causadas por estímulos externos, como após a execução de exercícios físicos.

As ondas componentes do ECG constituem um traçado que oscila a partir da linha basal. Uma das três principais ondas que compõem um registro eletrocardiógrafo é a onda P, gerada a partir da despolarização atrial. Em seguida, tem-se o complexo QRS, que é decorrente da despolarização ventricular e a onda T, que representa a repolarização dos ventrículos (SILVERTHORN, 2017).

O monitoramento dos padrões de onda por meio da eletrocardiografia é, então, usado para avaliar também a variabilidade da frequência cardíaca (VFC). Dessa maneira, o conhecimento acerca da eletrofisiologia cardíaca torna-se imprescindível para a detecção de alterações com potencial patológico (ARQUILLA *et al*., 2020).

A partir dos conhecimentos práticos obtidos, o objetivo deste estudo foi descrever a experiência de discentes de Enfermagem ao estudar registros gráficos de eletrocardiografia e medidas de pulso basal, além de sua relação com atividade física, por meio da utilização de uma plataforma digital de experimentos laboratoriais.

MÉTODO

O presente trabalho se constitui por um estudo reflexivo-teórico, do tipo relato de experiência, realizado a partir da vivência de discentes do curso de graduação em Enfermagem da Universidade Federal do Piauí (UFPI) em uma das atividades práticas executadas na disciplina Fisiologia para Enfermagem. Esta experiência ocorreu no município de Teresina/PÍ e foi ofertada de maneira remota para os alunos do 3º período do curso de graduação em Enfermagem, considerando o contexto pandêmico atual.

Na disciplina de Fisiologia para Enfermagem, informações de extrema importância para a formação dos discentes foram trabalhadas por meio de aulas virtuais e demonstrações de práticas conduzidas de forma remota, tendo como objeto de estudo as características e mecanismos de funcionamento do corpo humano e tendo como foco conceitos de Neurofisiologia e Sistemas Motores/Sensoriais.

No tocante à realização da atividade, a experiência foi realizada pelos monitores da disciplina em reunião presencial em um laboratório da Universidade, tendo consistido na medição e registro de Eletrocardiograma e do pulso basal de um voluntário. Inicialmente,

foram plugados eletrodos em ambos os pulsos e na perna direita deste voluntário, com as medições tendo sido feitas com este sentado em estado de repouso e, logo depois, o voluntário realizou 1 minuto de polichinelos e flexões de braço para então se fazer a segunda medição. Após a conclusão da experiência, as medidas do ECG e do pulso basal foram registradas através da de uma Plataforma Virtual de experimentos laboratoriais, e repassadas pelos monitores da referida disciplina aos discentes do 3º período durante uma aula online, em que houve a orientação e a discussão acerca dos resultados com estes mesmos discentes.

Os dados foram interpretados pelos discentes com base em conhecimentos de fisiologia básica e na análise dos registros de ECG e pulso basal. A partir disso, foram feitas suposições sobre as mudanças perceptíveis, as quais foram fundamentadas nos conhecimentos adquiridos em aula. Para a elaboração desse estudo, utilizaram-se referenciais teóricos de autores que abordam a fisiologia humana no âmbito acadêmico, bem como artigos disponíveis na biblioteca virtual SciELO, assim como na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

As análises feitas pelos discentes permitiram observar claras diferenças nos registros de ECG antes e após a execução dos polichinelos e flexões de braço durante um minuto.

O registro feito anteriormente à atividade física apresentou picos de amplitude positiva dos complexos QRS de cerca de 0,8 milivolts (mV), referente à onda R, e pico de amplitude negativa de aproximadamente - 0,3 mV, referente à onda S. Apresentou também estabilidade das ondas P de 0,05 mV, complexo QRS e ondas T de aproximadamente 0,2 mV, todas bem observáveis e de frequência constante de 60 bpm.

Por sua vez, o pulso basal apresentou uma variação maior entre o pico das amplitudes, alcançando valores iguais e pouco acima de 0 mV, com frequência de aproximados 60 bpm; o intervalo PR apresentou duração de 80 ms, o intervalo QRS apresentou duração de 62 ms, o intervalo ST de 260 ms e o intervalo TP duração de 400 ms.

Já no segundo experimento, esses dados sofreram perceptíveis mudanças. Houve aumento na frequência dos batimentos cardíacos em cerca de 25 bpm, aproximadamente, assim como da amplitude da medida do pulso basal de aproximadamente 0 mV para 0,05 mV, aumento da duração do intervalo PR de 80 para 150 ms, aumento do intervalo QRS de 62 para 74 ms e do intervalo ST de 260 para 280 ms; o intervalo TP diminui para 220 ms.

Mediante estas diferenças, coube aos presentes autores investigar o que a literatura científica aponta acerca deste fenômeno, visando juntamente expandir seus conhecimentos em fisiologia humana.

Como resultado desta busca, hipotetizou-se influência do sistema nervoso simpático como o que elevou o aumento da frequência cardíaca e provocou as divergências entre as medidas descritas. Partindo-se das noções fisiológicas bem descritas do controle antagônico realizado pelas divisões simpática e parassimpática em mecanismos de controle da frequência cardíaca, os autores sugerem que o fato observado se deu por estimulação simpática nas células marca-passo do coração, que se deu mediante uma das chamadas “situações de fuga ou luta” (aqui

representadas pela atividade física intensa) (SILVERTHORN, 2017).

O esforço gerado pelo exercício físico ativa o Sistema Nervoso Simpático (SNS), que por sua vez, desencadeia o aumento na taxa de condução do impulso cardíaco em todas as partes do coração, juntamente com o aumento da força de contração dos músculos atriais e ventriculares (GUYTON & HALL, 2011).

Ao se analisar artigos científicos de autores com pesquisas na mesma temática aqui abordada, tais mudanças promovidas por ação do sistema nervoso autônomo simpático são bem exemplificadas em estudo transversal conduzido com 10 indivíduos idosos submetidos a um protocolo em cicloergômetro por 35 minutos, que tiveram a sua modulação autonômica avaliada por análise espectral da variabilidade da frequência cardíaca, cujas frequências cardíacas, modulação simpática e equilíbrio simpatovagal apresentaram aumento após o exercício dinâmico leve e moderado, em contraste com a redução da modulação vagal. Ressalta-se que o exercício de nível moderado aumentou estatisticamente mais estes efeitos em comparação com os exercícios de nível leve (DROGUETT *et al*., 2015).

Alterações cardíacas estruturais e funcionais podem ser induzidas por atividade física, e essas podem ser analisadas através do exame de ECG (SILVA & MARÃES, 2018). É possível que as mudanças na frequência cardíaca associadas ao treinamento físico se deem em maior magnitude em indivíduos com níveis mais baixos de condicionamento físico (OLIVEIRA *et al*., 2011).

Acerca disso, uma pesquisa realizada com estudantes residentes de Akita, norte do Japão, buscando analisar as ligações entre parâmetros relacionados ao intervalo QT e variabilidade da frequência cardíaca, bem como as covariáveis que os distorcem, usando a média dos intervalos RR e QT medidos em um ECG de derivação única, encontrou, como covariáveis significativas que afetam os parâmetros do ECG, a idade, o sexo, o IMC, percentual de gordura corporal e treinamento físico (ARAI *et al*., 2013).

Diante às condições sanitárias no contexto pandêmico de 2020 e 2021, os discentes se viram diante de um grande desafio: a aprendizagem de conceitos acerca do uso de eletrocardiogramas para inferir hipóteses acerca dos fenômenos fisiológicos, se bastando apenas da pesquisa teórica em bases de dados, e do modelo de aulas online em ambiente virtual de aprendizagem.

As aulas universitárias tiveram que ser ministradas mediante estratégias pedagógicas que não eram habituais aos presentes autores, em sua totalidade relacionadas aos diversos recursos digitais disponíveis pela internet. Nessa perspectiva, Rothen *et al*. (2020), escrevem acerca de sua própria experiência com o uso destes métodos de aprendizagem no contexto mundial em que nos encontramos, apontando que a não familiaridade com o ensino remoto, as dificuldades pessoais e a dificuldade de conciliar os dilemas diários com as aulas pela internet são, possivelmente, os maiores entraves no tocante à continuidade dos estudos durante a pandemia (ROTHEN *et al*., 2020), muitos dos quais também afetaram os presentes autores e se fizeram presentes enquanto verdadeiros desafios para obtenção de conhecimento.

Deste modo, mesmo com os entraves supracitados por Rothen e colaboradores, a experiência dos discentes do terceiro período de Enfermagem da UFPI conseguiu ser proveitosa. Os recursos digitais, usados para ilustrar a teoria e consolidar as práticas foram

de grande ajuda para o entendimento acerca das temáticas e conceitos estudados na disciplina, e essenciais para que os presentes autores pudessem levantar dúvidas que estimulassem o aprendizado sobre a interpretação de registros de eletrocardiografia, assim como das mudanças que são impostas nestes registros pela atividade física, e seu significado fisiológico.

CONCLUSÃO

Conclui-se que foi possível alcançar com êxito a descrição da experiência dos discentes de Enfermagem ao estudar os registros gráficos de eletrocardiografia e medidas de pulso basal diante das circunstâncias apresentadas, assim como do efeito que a atividade física tem sobre esses registros e o seu significado. Os registros do ECG antes e depois da execução dos polichinelos e flexões de braço durante um minuto apresentaram aumento na frequência dos batimentos cardíacos, na amplitude da medida do pulso basal, no intervalo PR, no intervalo QRS, no intervalo TS e diminuição do intervalo TP no segundo experimento em relação ao primeiro, assim, hipotetizou-se que essas diferenças, possivelmente, possam ter sido causadas pela estimulação simpática no coração, mediada pelo exercício físico executado.

A experiência do estudo foi muito enriquecedora para os presentes autores, especialmente pelo período pandêmico que estava sendo vivenciado, que os levou a se adaptarem às circunstâncias e buscar meios de colocar em prática e em discussão os aprendizados teóricos da disciplina de Fisiologia da Enfermagem. Espera-se que o presente estudo possa instigar novos estudos e pesquisas acerca do tema abordado.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARAI, K. *et al*. Relationships between QT interval and heart rate variability at rest and the covariates in healthy young adults. Autonomic Neuroscience, v. 173, n. 1-2, p. 53-57, 2013.

ARQUILLA, K. *et al*. Textile electrocardiogram (ECG) electrodes for wearable health monitoring. Sensors, v. 20, n. 4, p. 1013, 2020.

DROGUETT, V. S. L. *et al*. Cardiac autonomic modulation in healthy elderly after different intensities of dynamic exercise. Clinicalinterventions in aging, v. 10, p. 203, 2015.

GUYTON, A. C. & HALL, J. E. Fundamentos de Fisiologia. 12. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.

KOEPPEN, B. M. & STANON, B. A. Berny and Levy Physiology 6 thedition, 2009. P–439, v. 440.

OLIVEIRA, T. P. *et al*. Influência do treinamento físico sobre a frequência cardíaca de repouso. EFDeportes.com, Revista Digital. Buenos Aires, v.15, n.153, fev. 2011.

PINTO, T. F. V. *et al*. Eletrocardiografia. In: REIS, H. J. L. *et al*. ECG manual prático de eletrocardiograma. 2013. Disponível em: http://ole.uff.br/wp-content/uploads/sites/419/2019/04/ECG-Manual-Pr%C3%A1tico-de-Eletrocardiograma-HCor.pdf. Acesso em 15 abr. 2021.

ROTHEN, J. C. *et al*. AULAS REMOTAS EM TEMPO EMERGENTE: RELATO DE EXPERIÊNCIA COM A TURMA "AVALIAÇÃO INSTITUCIONAL DA EDUCAÇÃO" NA UFSCar. Cadernos da Pedagogia, v. 14, n. 29, 2020.

SILVA, B. C. S. & MARÃES, V. R. F. S. Eletrocardiograma para identificação de risco cardiovascular em esportes de explosão. 2018. 20f. Monografia (Graduação) - Universidade de Brasília, Graduação em Fisioterapia, Faculdade de Ceilândia. Brasília, 2018.

SILVERTHORN, D. U. Fisiologia humana: uma abordagem integrada. Artmed editora, 2017.

CAPÍTULO 34

CURCUMINA: DA CULINÁRIA PARA O TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA

Palavras-chave: Pressão Arterial; Remodelamento Cardíaco; Curcumina

GUSTAVO FELIX PIMENTA[1]
ELEN RIZZI[1]
DANIELLE APARECIDA GUIMARÃES[2]

1. Universidade de Ribeirão Preto, Unidade de Biotecnologia.
2. Departamento de Farmacologia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – FMRP-USP.

INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é um problema de saúde pública mundial associada ao risco aumentado de insuficiência cardíaca (WEIMAR *et al.*, 2021). O remodelamento cardíaco decorrente do aumento da pressão ocorre não somente nos miócitos, mas também na matriz extracelular (MEC) do miocárdio. Portanto, estudos clínicos e experimentais mostram a relevância de proteínas responsáveis pela degradação da MEC na hipertrofia cardíaca, como as metaloproteinases da matriz extracelular (MMPs) (RESTINI, 2017). A ativação das MMPs, dentre outros mecanismos, ocorre na presença do estresse oxidativo, que consiste no aumento da formação de radicais livres e, estes também possuem papel fundamental no remodelamento cardiovascular (TOUYZ *et al*., 2020). Inclusive, fármacos com atividade antioxidante se mostram efetivos para atenuar a hipertrofia cardiovascular devido à inibição de MMPs (CERON *et al.*, 2010). A ação antioxidante da Curcumina é um dos mecanismos pelos quais este polifenol exerce seus efeitos benéficos na HAS, o que poderia resultar na inibição da MMPs. Nesse sentido, produtos naturais e com menos efeitos indesejáveis do que os fármacos sintéticos comercializados, como por exemplo a curcumina, atualmente são estudados para o tratamento de diversas doenças cardiovasculares. Várias evidências demonstram que a curcumina pode ser considerada um fármaco promissor na prevenção e tratamento dessas doenças. Assim, o atual estudo, por meio de levantamento bibliográfico, descreve os principais achados sobre os efeitos da curcumina nas doenças cardiovasculares, em especial no remodelamento cardíaco associado à HAS.

Hipertensão Arterial Sistêmica

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é um problema de saúde pública mundial e altamente prevalente na população mundial acometendo 31% da população mundial e 32% da população brasileira (WEIMAR *et al.*, 2021).

Valores pressóricos elevados e sustentados caracterizam a HAS, que é uma doença multifatorial e geralmente silenciosa associada ao aumento da idade, fatores genéticos, obesidade, diabetes, dieta rica em sódio e sedentarismo, dentre outros. A HAS é considerada um dos principais fatores de risco para doenças cardiovasculares, como aterosclerose, trombose, infarto agudo do miocárdio, acometimento cardíaco, cerebral, vascular periférico entre outras (WEIMAR *et al.*, 2021). A terapia anti-hipertensiva tem histórico de sucesso na farmacologia. No entanto, pacientes resistentes ou não aderentes aos fármacos disponíveis resultam na falta de controle dos níveis pressóricos e são mais suscetíveis à lesão em órgãos alvos, o que antecede a morbimortalidade e aumenta o impacto econômico. Por isso, é necessária atenção maior para estes pacientes não aderentes ou resistentes ao tratamento anti-hipertensivo. Com base nessas informações, é grande o interesse em novos agentes com efeitos anti-hipertensivo que possuem efeitos colaterais mínimos e que podem contribuir para o tratamento HAS, principalmente nos pacientes resistentes às terapias anti-hipertensivas existentes que são aproximadamente 10-20% (DAUGHERTY, *et al.*, 2012).

O coração e os vasos como órgãos alvo de lesão na HAS

A mortalidade associada à HAS está relacionada com lesão em órgãos alvo como

coração, vasos, rim e cérebro. Além do aumento nos valores pressóricos, a HAS apresenta, como causa ou consequência, alteração na produção de moléculas sinalizadoras que direcionam para aumento de fatores vasoconstritores, crescimento e proliferação celular, aumento na produção de radicais livres, como também prejuízo na função endotelial. As alterações cardiovasculares associadas à HAS ocorrem como resposta inicial adaptativa ao aumento de pressão na parede dos vasos e coração, resultando em intenso remodelamento tecidual (NADRUZ, 2015). No remodelamento cardíaco, os miócitos se alteram como propósito de corrigir o aumento da tensão na parede do ventrículo esquerdo (VE), o que resulta em hipertrofia dos cardiomiocitos, ou seja, aumento no peso do coração (OPIE *et al.*, 2006). Portanto, incialmente, o remodelamento é chamado de hipertrofia adaptativa, no qual os miócitos apresentam deposição de novos sarcômeros e consequentemente, aumento na expressão de proteínas responsáveis pela contração cardíaca, o que pode resultar em aumento na função contrátil. O fenótipo da hipertrofia adaptativa é caracterizado pelo aumento na espessura da parede do ventrículo esquerdo e conforme a espessura da parede aumenta, pode ocorre redução da câmara ventricular esquerda e disfunção diastólica e sistólica (BERK *et al.*, 2007). Embora a hipertrofia seja adaptativa, o risco de mortalidade é alta nesses pacientes (NADRUZ, 2015). Além disso, a persistência da hipertensão arterial muitas vezes associada com a ausência de efetividade do tratamento ou tratamento inadequado, pode promover a progressão para a hipertrofia mal-adaptativa e insuficiência cardíaca (BERK *et al.*, 2007; GONZALEZ *et al.*, 2018).

O remodelamento mal-adaptativo é caracterizado pela dilatação da câmara ventricular esquerda devido ao alongamento dos cardiomiócitos, que ainda se mantém hipertrofiados, mas que possuem força de contração reduzida talvez, devido ao aumento do volume de sangue que pode ser depositado no VE do coração dificultando a ejeção total durante a sístole. Portanto, a hipertrofia mal-adaptativa está associada com redução na força de contração do miocárdio, pode promover congestão de sangue e evoluir para insuficiência cardíaca (GONZALEZ *et al.*, 2018).

Os mecanismos envolvidos nesta transição de hipertrofia adaptativa para mal-adaptativa ainda não estão bem definidos, mas é possível que ocorra morte celular via apoptose (GONZALEZ *et al.*, 2018). Neste caso, haverá um menor número de células contráteis, menor força de contração cardíaca, acumulo mais intenso de sangue e aumento ainda maior de tensão na parede dos ventrículos que pressionam os miócito que não resistem e se alongam. Outra hipótese é de que o aumento na deposição de colágeno na matriz extracelular possa dificultar a contração e principalmente relaxamento da célula promovendo redução na função cardíaca (ROSSI, 1998).

Neste sentido, além do remodelamento nos miócitos, a matriz extracelular é afeta pelo aumento da pressão arterial e pelos fatores hormonais envolvidos nesta doença. A matriz extracelular cardíaca (MEC) é responsável pela manutenção da integridade tecidual, incluindo a organização e estrutura das células. O colágeno está presente em abundância na MEC e sua deposição é aumentada miocárdio desde as primeiras semanas de HAS, como mostrado em estudos experimentais (RIZZI *et al.*, 2013). Rossi e colaboradores, em 1998, mostraram que durante a HAS, o aumento na deposição de colágeno pode dificultar a acomodação das células durante a diástole em humanos (ROSSI,

1998), o que promove inicialmente a disfunção diastólica e posteriormente, pode progredir para disfunção sistólica.

É crescente o número de estudos que relacionam o aumento na atividade de proteínas da matriz extracelular com a fisiopatologia da hipertrofia cardíaca associada à HAS (SHIRWANY & WEBER 2006; RIZZI *et al*., 2010; RIZZI *et al*., 2013; CAU *et al.*, 2015; LI *et al*., 2018). As metaloproteinases da matriz extracelular (MMPs) são enzimas cuja principal função é a degradação de diferentes produtos da matriz extracelular (MEC) em processos fisiológicos, mas que apresentam atividade excessiva em algumas doenças cardiovasculares, incluindo a HAS (CASTRO & TANUS-SANTOS, 2013). Essas enzimas são cálcio-dependentes e contêm zinco no seu sítio ativo, dois componentes importantes para a atividade das MMPs. Inicialmente, as enzimas são expressas em sua forma inativa como pró-MMPs, chamadas de zimogênio. São classificadas em até 28 tipos, nas quais, de uma forma geral possuem estruturas semelhantes, mas são subdivididas por famílias, sendo colagenases, gelatinases, estromelisinas, matrilisinas e MMP de tipo membrana (SCHULZ, 2007; CUI *et al.*, 2017).

Dentre as MMPs, as gelatinases MMP-2 e MMP-9 são amplamente relacionadas com doenças cardiovasculares. Estudos experimentais mostram que o aumento na expressão ou atividade das gelatinases, especialmente a MMP-2, acompanha a progressão da HAS (CERON *et al.*, 2012; RIZZI *et al.*, 2013). A MMP-2 se destaca em relação às disfunções cardíacas (SCHULZ, 2007). Além de ser expressa na MEC, como algumas outras MMPs, a MMP-2 foi encontrada no interior dos cardiomiócitos e relacionada com disfunção cardíaca e degradação de proteínas responsáveis pela contratilidade (SCHULZ, 2009). A atividade aumentada da MMP-2 foi associada com alterações morfofuncionais em animais hipertensos renais (RIZZI *et al.*, 2010). Inclusive, camundongos geneticamente modificados que superexpressam a MMP-2 no coração, apresentaram hipertrofia cardíaca com dilatação da câmara ventricular e intensa deposição de colágeno no miocárdio (BERGMAN *et al.*, 2007). Em conjunto, os achados sugerem que a ativação da MMP-2 promove remodelamento cardíaco e reduz a contratilidade do miocárdio.

Além do remodelamento cardíaco, a HAS está associada com proliferação e migração de células da musculatura lisa que favorecem disfunções morfológicas, mas também funcionais como prejuízo no relaxamento vascular (CASTRO *et al.*, 2012; BELO *et al.*, 2015).

Alguns mecanismos fisiopatológicos que ocorrem em decorrência da HAS, como exemplo a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (BROWATZKI *et al*., 2005; RIZZI *et al.*, 2010) aumento de citocinas (BELO *et al.*, 2015; MATTOS, *et al.*, 2020) E redução da biodisponibilidade de óxido nítrico (BOUVET *et al.*, 2005; NASCIMENTO *et al.*, 2019), podem desencadear a expressão descontrolada das MMPs, em especial a MMP-2. O aumento da ação de gelatinases decorrente da maior expressão proteica de MMP-2 foi observado em ratos hipertensos (CASTRO *et al.*, 2008). Portanto, fatores que aumentam a atividade da MMP-2 podem ser alvos farmacológicos para o atenuar as alterações em órgãos alvo na HAS.

Uma vez expressa nos tecidos, as MMPs se apresentam na forma de zimogênio, ou seja, sua forma inativa e precisam ser ativadas para exercerem seus efeitos. Portanto, a regulação pós-traducional é reconhecida como um dos

principais mecanismos que controla a atividade destas proteases. Atualmente, é reconhecido que as espécies reativas de oxigênio (ERO) possuem papel importante como mecanismo pós-traducional envolvido na ativação da MMP-2 no coração (SCHULZ, 2009; JACOB-FERREIRA *et al.*, 2013; RIZZI *et al.*, 2013).

O aumento na formação de ERO, processo chamado estresse oxidativo e nitrosativo é considerado um importante fator patogênico em muitas doenças, inclusive na HAS (TOUYZ, *et al.*, 2020). Sobretudo, essas espécies reativas estimulam o crescimento do miocárdio e da parede dos vasos (RESTINI, 2017; TOUYZ, *et al.*, 2020), por mecanismos que podem estar relacionados à ativação da MMP-2 (CASTRO *et al.*, 2008; RIZZI *et al.*, 2013). Portanto, a ativação das MMPs parece contribuir para o remodelamento cardíaco, sendo as ERO o principal fator de ativação dessas endopeptidases durante a HAS.

Curcumina

Atualmente existe uma série de moléculas de origem natural que podem exercer efeitos benéficos no tratamento de doenças cardiovasculares, como HAS. A curcumina, popularmente conhecida como "tumeric", é um polifenol de forte colocação amarela, isolado da planta cúrcuma longa Linn (Zingiberaceae), e cultivada em diversas regiões tropicais. Na culinária, esse aditivo tem o objetivo de dar cor e sabor às preparações (TANGNEY & RASMUSSEN, 2013).

Embora a efetividade da curcumina seja relatada em vários estudos (KUNNUMAKKARA *et al.*, 2017), o polifenol é consideravelmente instável e possui baixa biodisponibilidade, o que limita seu uso como um fármaco de potencial no tratamento de doenças (ANAND *et al.*, 2007). A biodisponibilidade e a instabilidade de uma droga são dependentes de sua estrutura química, a qual também possui papel primordial na atividade biológica do composto. Devido às limitações supracitadas, alterações estruturais na curcumina geralmente, em seus grupamentos cetônicos, podem alcançar uma melhor biodisponibilidade, estabilidade e consequentemente melhor atividade farmacológica (MOSLEY, *et al.*, 2007; SHEN & JI, 2007). Após a metabolização da curcumina, o metabólito tetrahidrocurcumina pode ser encontrado no intestino. Esse metabólito parece ser melhor absorvido quando comparado com a curcumina, o que pode estar associado à sua maior atividade antioxidante e anti-hipertensiva observada em camundongos (OKADA *et al.*, 2001). Dessa forma, alterações na estrutura química da curcumina são relevantes para alterar a farmacocinética da droga, e aumentar sua potência farmacológica.

Mesmo com essas limitações, o pó dourado já é reconhecido pelo FDA (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION) como um composto seguro (sem ação tóxica) e efetivo. Suas atividades envolvem efeitos antioxidante, anti-inflamatório (TANGNEY & RASMUSSEN 2013), anticancerígeno (SILVA *et al.*, 2018) e anti-hipertensivo (KUKONGVIRIYAPAN *et al.*, 2014; HADI *et al.*, 2019). Estudos pré-clínicos e clínicos mostramos efeitos da curcumina atenuando a pressão arterial (SUNDAR DHILIP KUMAR *et al.*, 2018; HADI *et al.*, 2019).

Curcumina e seus efeitos anti-hipertensivos

O remodelamento cardiovascular decorrente da hipertensão arterial promove aumento na deposição de produtos da MEC, como colágeno e elastina. Há estudos em que os

autores observam que a administração da curcumina pode reverter a deposição excessiva de MEC, além das alterações hipertróficas cardiovasculares observadas no modelo experimental de hipertensão 2 rins-1 clipe (2R-1C). Em outro modelo experimental no qual a hipertensão é induzida pelo L-NAME, e em culturas de células musculares lisas, estimuladas com fatores de crescimentos de plaquetas, a curcumina teve a capacidade de inibir a migração e a proliferação celular, além da deposição de colágeno nos vasos contribuindo para a melhora no remodelamento vascular (HLAVACKOVA *et al.*, 2011). A exposição à metais pesados estão relacionados com o aumento na pressão arterial (RIZZI *et al.*, 2009; KUKONGVIRIYAPAN *et al.*, 2014). Em animais expostos ao cádmio, a curcumina além de diminuir a hipertensão, atenuou a disfunção endotelial por aumentar a expressão da eNOS. Porém, a curcumina reduziu a concentração de cádmio nos tecidos, atuando como quelante de metal. Portanto, todos os benefícios da curcumina relatados no modelo experimental de hipertensão induzido por cádmio, podem ser decorrentes da menor concentração do metal no organismo do animal (KUKONGVIRIYAPAN *et al.*, 2014). Desse modo, a curcumina apresenta benefícios nas alterações vasculares no modelo de HAS associado ao cádmio. Sendo assim, observamos que a curcumina pode melhorar o remodelamento dos vasos e coração, além de reduzir a fibrose cardíaca na hipertensão arterial.

Esses efeitos anti-remodelamento foram associados com a redução dos níveis de radicais livres devido a propriedade antioxidante deste polifenol (BOONLA *et al.*, 2014). Em concordância, outros estudos mostraram que a curcumina em doses elevadas foi capaz de reduzir a pressão arterial por aumentar a capacidade antioxidante ao aumentar a quantidade de glutationa reduzida, além de reduzir a formação de ERO (RAMASWAMI *et al.*, 2004; NAKMAREONG *et al.*, 2011). Já nos animais SHR foi observado em outro estudo que a curcumina reduziu o estresse oxidativo, fortalecendo ainda mais os achados relacionados aos efeitos antioxidantes da curcumina (NAKMAREONG *et al.*, 2011). Como já mencionado, ERO é um dos principais fatores responsáveis pela ativação de MMPs. Portanto, a ação antioxidante da curcumina observada nos animais hipertensos 2R-1C tratados foi associada com menor ativação destas proteases (BOONLA *et al.*, 2014). Outros trabalhos com animais 2R-1C que administraram antioxidantes como tempol (mimético da superóxido dismutase) e apocinina (inibidor da NADPH oxidase), também observaram uma redução da ativação das MMPs associado com melhora no remodelamento cardiovascular (CASTRO *et al.*, 2009; RIZZI *et al.*, 2013). Outro mecanismo associado aos efeitos da curcumina sobre a atividade das MMPs é o aumento na expressão na expressão de inibidores endógenos (TIMP)-1 em coronárias de animais hipertensos (HU *et al.*, 2017). Por fim, este polifenol mostrou ter atividade inibitória direta sobre a MMP-2 em estudo feito por "docking" molecular (AHMAD *et al.*, 2015). Porém, ainda é incerto se em modelos animais de hipertensão, os benefícios da curcumina sobre o remodelamento cardiovascular foi decorrente da inibição de MMPs direta ou indiretamente, devido ao efeito antioxidante amplamente conhecido da curcumina.

Além de ativar as MMPs, ERO pode interagir com o óxido nítrico (NO) e promover redução na biodisponibilidade deste vasodilatador, que é essencial para manutenção da integridade e tônus vascular (TOUYZ,

2000). Portanto, os efeitos antioxidantes da curcumina se mostraram benéficos também por atenuar a disfunção vascular endotelial em animais hipertensos, provavelmente associado ao aumento da biodisponibilidade do NO (BOONLA *et al.*, 2014). De maneira interessante, outros estudos mostraram que a curcumina promoveu a indução da enzima óxido nítrico sintase endotelial (eNOS), responsáveis pela produção de NO (RAMASWAMI *et al.*, 2004; NAKMAREONG *et al.*, 2011), o que sugere que além de aumentar a biodisponibilidade do NO por sua ação antioxidante, a curcumina pode promover aumento na formação de NO via indução da eNOS, e assim estes efeitos podem ser responsáveis por sua ação anti-hipertensiva.

O modelo animal de hipertensão 2R-1C é conhecido pela ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), que resulta no aumento da formação de um peptídeo vasoconstritor potente, a angiotensina II. A redução na atividade do SRAA diminui a pressão arterial, sendo este o objetivo de uma das classes de maior sucesso na farmacoterapia anti-hipertensiva. O tratamento de animais hipertensos renais com curcumina também inibe a atividade da enzima conversora de angiotensina (ECA), a enzima do SRAA responsável pela produção da angiotensina II a partir da angiotensina I, o que pode ser outro mecanismo responsável pela sua ação anti-hipertensiva (BOONLA *et al.*, 2014). A angiotensina II via seu receptor AT1, além de vasoconstrição, promove outros efeitos importantes que contribuem para o aumento na pressão arterial, como maior formação de ERO no coração e vasos (TOUYZ, 2000; MONTEZANO *et al.*, 2014; TOUYZ *et al.*, 2020). Neste sentido, a redução na produção de angiotensina II pode diminuir a formação de ERO no sistema cardiovascular. Assim, a redução da atividade da ECA observada pelo tratamento com curcumina pode resultar em menor formação de angiotensina II e, consequentemente, redução na formação de ERO. Embora a concentração de angiotensina II nos animais hipertensos não tenha sido avaliada (BOONLA *et al.*, 2014), é possível sugerir que a inibição da ECA esteja envolvida com os mecanismos antioxidantes observados pelo uso de curcumina. Concordando com a sugestão de que os efeitos benéficos da curcumina podem estar associados a menor ativação do SRAA, foi mostrado que o tratamento com curcumina diminui a expressão de receptores AT1 induzida pela infusão de angiotensina II em ratos, o que resultou em menor expressão de colágeno no tecido cardíaco dos animais hipertensos (PANG *et al.*, 2015). Em estudo independente e no modelo experimental de animais espontaneamente hipertensos (SHR), foi observado que a curcumina reduziu a pressão arterial sistólica, como já esperado. Além disso, a curcumina diminuiu o peso cardíaco nos animais SHR suprimindo o remodelamento cardíaco, associado com redução na concentração de angiotensina II (MENG *et al.*, 2014). A angiotensina II também é capaz de aumentar a quantidade de fibroblastos cardíacos contribuindo para promoção de fibrose no musculo cardíaco, e neste mesmo estudo (MENG *et al.*, 2014), o tratamento com curcumina atenuou a proliferação de fibroblastos cardíacos de maneira dose-dependente. Portanto, embora seja difícil avaliar a causa da HAS em humanos, é possível supor que a curcumina teria boa efetividade em pacientes hipertensos que tenham a atividade do SRAA aumentada, mas essa sugestão precisa ser avaliada em estudos futuros.

Embora estudos pré-clínicos sustentem os efeitos anti-hipertensivos e outros benefícios do tratamento com curcumina, recentemente foi publicada uma metanálise que reuniu onze estudos clínicos (HADI *et al.*, 2019). Os autores observaram que o tratamento com curcumina por longo prazo (12 ou mais semanas) promoveu discreta redução na pressão arterial sistólica (PAS), sem alterar a pressão arterial diastólica (PAD). É interessante ressaltar, que a suplementação com curcumina promoveu melhora da função vascular em pacientes idosos por mecanismos relacionados ao aumento na biodisponibilidade de NO e menor formação de ERO (SANTOS-PARKER *et al.*, 2017). Portanto, com base nesses achados, a curcumina poderia ser considerada como um fármaco adjuvante à uma terapia anti-hipertensiva colaborando para melhora na lesão em órgãos alvo, não somente para atenuar os valores pressóricos.

CONCLUSÃO

Estudos experimentais e clínicos mostram a efetividade da curcumina na melhora na lesão em órgãos-alvos afetados pelo aumento da pressão arterial, como coração e vasos. No entanto, é necessário que seus benefícios sejam mais bem avaliados em estudos clínicos com pacientes hipertensos. Os estudos experimentais com animais e culturas de células mostram que a propriedade antioxidante da curcumina pode estar relacionada com menor ativação de MMPs e aumento na biodisponibilidade de NO, o que favorece a melhora nas alterações morfofuncionais do sistema cardiovascular associadas à HAS. Além disso, a inibição da MMP-2 pode ser mediada diretamente, por interação entre a curcumina e essa gelatinase, como observada por estudo de “docking” molecular. Além dos efeitos diretos sobre a MMP-2, a curcumina também pode atuar como quelante de cádmio, e resultar em melhora nas alterações cardiovasculares associadas ao cádmio. Por fim, mas não menos importante, a curcumina pode diminuir a ativação do SRAA, que está diretamente associado com alterações cardiovasculares. Em conjunto, os achados sugerem que a curcumina poderia ser associada a fármacos anti-hipertensivos já existentes na tentativa de atenuar a lesão em órgão-alvo afetados pela HAS. Porém, mais estudos clínicos são necessários para avaliar esta sugestão.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AHMAD, A. *et al.* Molecular docking and inhibition of matrix metalloproteinase-2 by novel difluorinatedbenzylidene curcumin analog. American journal of translational research, v. 7, n. 2, p. 298, 2015.

ANAND, P. *et al.* Bioavailability of curcumin: problems and promises. Molecular pharmaceutics, v. 4, n. 6, p. 807-818, 2007.

BARROSO, W. K. S. *et al.* Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial–2020. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 116, n. 3, p. 516-658, 2021.

BELO, V. A. *et al.* Matrix metalloproteinase 2 as a potential mediator of vascular smooth muscle cell migration and chronic vascular remodeling in hypertension. Journal of vascular research, v. 52, n. 4, p. 221-231, 2015.

BERGMAN, M. R. *et al.* Cardiac matrix metalloproteinase-2 expression independently induces marked ventricular remodeling and systolic dysfunction. American journal of physiology-heart and circulatory physiology, v. 292, n. 4, p. H1847-H1860, 2007.

BERK, B. C. *et al.* ECM remodeling in hypertensive heart disease. The Journal of clinical investigation, v. 117, n. 3, p. 568-575, 2007.

BOONLA, O. *et al.* Curcumin improves endothelial dysfunction and vascular remodeling in 2K-1C hypertensive rats by raising nitric oxide availability and reducing oxidative stress. Nitric Oxide, v. 42, p. 44-53, 2014.

BOUVET, C. *et al.* Different involvement of extracellular matrix components in small and large arteries during chronic NO synthase inhibition. Hypertension, v. 45, n. 3, p. 432-437, 2005.

BROWATZKI, M. *et al.* Angiotensin II stimulates matrix metalloproteinase secretion in human vascular smooth muscle cells via nuclear factor-κB and activator protein 1 in a redox-sensitive manner. Journal of vascular research, v. 42, n. 5, p. 415-423, 2005.

CASTRO, M. M. & TANUS-SANTOS, J. Inhibition of matrix metalloproteinases (MMPs) as a potential strategy to ameliorate hypertension-induced cardiovascular alterations. Current drug targets, v. 14, n. 3, p. 335-343, 2013.

CASTRO, M. M. *et al.* Antioxidant treatment reduces matrix metalloproteinase-2-induced vascular changes in renovascular hypertension. Free Radical Biology and Medicine, v. 46, n. 9, p. 1298-1307, 2009.

CASTRO, M. M. *et al.* Doxycycline ameliorates 2K-1C hypertension-induced vascular dysfunction in rats by attenuating oxidative stress and improving nitric oxide bioavailability. Nitric Oxide, v. 26, n. 3, p. 162-168, 2012.

CASTRO, M. M. *et al.* Metalloproteinase inhibition ameliorates hypertension and prevents vascular dysfunction and remodeling in renovascular hypertensive rats. Atherosclerosis, v. 198, n. 2, p. 320-331, 2008.

CAU, S. *et al.* The Nuclear Factor kappaB Inhibitor Pyrrolidine Dithiocarbamate Prevents Cardiac Remodelling and Matrix Metalloproteinase-2 Up-Regulation in Renovascular Hypertension. Basic & clinical pharmacology & toxicology, v. 117, n. 4, p. 234-241, 2015.

CERON, C. S. *et al.* Spironolactone and hydrochlorothiazide exert antioxidant effects and reduce vascular matrix metalloproteinase-2 activity and expression in a model of renovascular hypertension. British journal of pharmacology, v. 160, n. 1, p. 77-87, 2010.

CERON, C. S. *et al.* Time course involvement of matrix metalloproteinases in the vascular alterations of renovascular hypertension. Matrix Biology, v. 31, n. 4, p. 261-270, 2012.

CUI, N. *et al.* Biochemical and biological attributes of matrix metalloproteinases. Progress in molecular biology and translational science, v. 147, p. 1-73, 2017.

DAUGHERTY, S. L. *et al.* Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. Circulation, v. 125, n. 13, p. 1635-1642, 2012.

GONZÁLEZ, A. *et al.* Myocardial remodeling in hypertension: toward a new view of hypertensive heart disease. Hypertension, v. 72, n. 3, p. 549-558, 2018.

HADI, A. *et al.* The effect of Curcumin/Turmeric on blood pressure modulation: A systematic review and meta-analysis. Pharmacological research, v. 150, p. 104505, 2019.

HLAVAČKOVÁ, L. *et al.* Spice up the hypertension diet-curcumin and piperine prevent remodeling of aorta in experimental L-NAME induced hypertension. Nutrition & metabolism, v. 8, n. 1, p. 1-10, 2011.

HU, J. *et al.* Curcumin modulates covalent histone modification and TIMP1 gene activation to protect against vascular injury in a hypertension rat model. Experimental and therapeutic medicine, v. 14, n. 6, p. 5896-5902, 2017.

JACOB-FERREIRA, A. L. *et al*. Phosphorylation status of 72 kDa MMP-2 determines its structure and activity in response to peroxynitrite. PLoS One, v. 8, n. 8, p. e71794, 2013.

KUKONGVIRIYAPAN, U. P. *et al.* Curcumin protects against cadmium-induced vascular dysfunction, hypertension and tissue cadmium accumulation in mice. Nutrients, v. 6, n. 3, p. 1194-1208, 2014.

KUNNUMAKKARA, A. B. *et al.* Curcumin, the golden nutraceutical: multitargeting for multiple chronic diseases. British journal of pharmacology, v. 174, n. 11, p. 1325-1348, 2017.

LI, L. & ZHAO, Q. & KONG, W. Extracellular matrix remodeling and cardiac fibrosis. Matrix biology, v. 68, p. 490-506, 2018.

MATTOS, B. R. *et al.* TNF-α inhibition decreases MMP-2 activity, reactive oxygen species formation and improves hypertensive vascular hypertrophy independent of its effects on blood pressure. Biochemical Pharmacology, v. 180, p. 114121, 2020.

MENG, Z. *et al*. Curcumin attenuates cardiac fibrosis in spontaneously hypertensive rats through PPAR-γ activation. Acta Pharmacologica Sinica, v. 35, n. 10, p. 1247-1256, 2014.

MONTEZANO, A. C. *et al.* Angiotensin II and vascular injury. Current hypertension reports, v. 16, n. 6, p. 431, 2014.

MOSLEY, C. A. *et al.* Highly active anticancer curcumin analogues. The Molecular Targets and Therapeutic Uses of Curcumin in Health and Disease, p. 77-103, 2007.

NADRUZ, W. Myocardial remodeling in hypertension. Journal of human hypertension, v. 29, n. 1, p. 1-6, 2015.

NAKMAREONG, S. *et al.* Antioxidant and vascular protective effects of curcumin and tetrahydrocurcumin in rats with L-NAME-induced hypertension. Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology, v. 383, n. 5, p. 519, 2011.

NASCIMENTO, R. A. *et al.* Reductions of circulating nitric oxide are followed by hypertension during pregnancy and increased activity of matrix metalloproteinases-2 and-9 in rats. Cells, v. 8, n. 11, p. 1402, 2019.

OKADA, K. *et al.* Curcumin and especially tetrahydrocurcumin ameliorate oxidative stress-induced renal injury in mice. The Journal of nutrition, v. 131, n. 8, p. 2090-2095, 2001.

OPIE, L. H. *et al.* Controversies in ventricular remodelling. The Lancet, v. 367, n. 9507, p. 356-367, 2006.

PANG, X. F. *et al.* Attenuation of myocardial fibrosis with curcumin is mediated by modulating expression of angiotensin II AT1/AT2 receptors and ACE2 in rats. Drug design, development and therapy, v. 9, p. 6043, 2015.

RAMASWAMI, G. *et al.* Curcumin blocks homocysteine-induced endothelial dysfunction in porcine coronary arteries. Journal of vascular surgery, v. 40, n. 6, p. 1216-1222, 2004.

RESTINI, C. *et al.* Signaling Pathways of Cardiac Remodeling Related to Angiotensin II. Renin-Angiotensin System: Past, Present and Future, p. 51, 2017.

RIZZI, E. *et al.* Evidence of early involvement of matrix metalloproteinase-2 in lead-induced hypertension. Archives of toxicology, v. 83, n. 5, p. 439-449, 2009.

RIZZI, E. *et al.* Matrix metalloproteinase inhibition improves cardiac dysfunction and remodeling in 2-kidney, 1-clip hypertension. Journal of cardiac failure, v. 16, n. 7, p. 599-608, 2010.

RIZZI, E. *et al.* Tempol inhibits TGF-β and MMPs upregulation and prevents cardiac hypertensive changes. International journal of cardiology, v. 165, n. 1, p. 165-173, 2013.

RIZZI, E. *et al*. Temporal changes in cardiac matrix metalloproteinase activity, oxidative stress, and TGF-β in renovascular hypertension-induced cardiac hypertrophy. Experimental and molecular pathology, v. 94, n. 1, p. 1-9, 2013.

ROSSI, M. A. Pathologic fibrosis and connective tissue matrix in left ventricular hypertrophy due to chronic arterial hypertension in humans. Journal of hypertension, v. 16, n. 7, p. 1031-1041, 1998.

SANTOS-PARKER, J. R. *et al.* Curcumin supplementation improves vascular endothelial function in healthy middle-aged and older adults by increasing nitric oxide bioavailability and reducing

oxidative stress. Aging (Albany NY), v. 9, n. 1, p. 187, 2017.

SCHULZ, R. Activation of MMP-2 as a key event in oxidative stress injury to the heart. Front Biosci, v. 14, n. 1, p. 699-716, 2009.

SCHULZ, R. Intracellular targets of matrix metalloproteinase-2 in cardiac disease: rationale and therapeutic approaches. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol., v. 47, p. 211-242, 2007.

SHEN, L. & JI. H. F. Theoretical study on physicochemical properties of curcumin. Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy, v. 67, n. 3-4, p. 619-623, 2007.

SHIRWANY, A. & WEBER, K. T. Extracellular matrix remodeling in hypertensive heart disease. 2006.

SILVA, G. *et al*. Curcumin analog CH-5 suppresses the proliferation, migration, and invasion of the human gastric cancer cell line HGC-27. Molecules, v. 23, n. 2, p. 279, 2018.

SUNDAR DHILIP KUMAR. *et al* Therapeutic potential and recent advances of curcumin in the treatment of aging-associated diseases. Molecules, v. 23, n. 4, p. 835, 2018.

TANGNEY, C. C. & RASMUSSEN, H. E. Polyphenols, inflammation, and cardiovascular disease. Current atherosclerosis reports, v. 15, n. 5, p. 324, 2013.

TOUYZ, R. M. *et al*. Oxidative stress: a unifying paradigm in hypertension. Canadian Journal of Cardiology, v. 36, n. 5, p. 659-670, 2020.

TOUYZ, R. M. Oxidative stress and vascular damage in hypertension. Current hypertension reports, v. 2, n. 1, p. 98-105, 2000.

CAPÍTULO 35

FUNÇÃO VASCULAR E CÂNCER DE MAMA

Palavras-chave: Cardiotoxicidade; Doenças Cardiovasculares; Oncologia

MARINA LOBE DURIEUX PERA[1]
GUILHERME FLEURY FINA SPERETTA[2]

1. Doutoranda do Programa de Pós-Graduação Multicêntrico em Ciências Fisiológicas da Universidade Federal de Santa Catarina.
2. Professor Adjunto do Departamento de Ciências Fisiológicas da Universidade Federal de Santa Catarina.

INTRODUÇÃO

O câncer representa atualmente uma das doenças mais agressivas, com altas taxas de mortalidade e morbidade e com onerosos custos aos sistemas de saúde no mundo. Em 2018, aproximadamente 9,6 milhões de pessoas no mundo morreram em decorrência do câncer. Isso faz com que a doença seja a segunda principal causa de morte no mundo, atrás apenas, das doenças cardiovasculares (DCV) (OPAS/OMS, 2018). No mundo, o câncer de mama é o mais comum entre as mulheres, representando 25% do total de casos, o que significa cerca de 2,1 milhão de casos novos ao ano, sendo a principal causa de morte por câncer em mulheres (WHO, 2020; COSTA *et al.*, 2019).

O desenvolvimento de tratamentos para o câncer mudou o prognóstico de milhares de pessoas e, com o avançar da ciência, tratamentos mais eficazes e com menores efeitos colaterais surgiram, trazendo maior qualidade de vida a essas pessoas. Contudo, apesar dos tratamentos atuais serem mais efetivos no combate ao câncer, o surgimento de complicações cardiovasculares graves tornou-se o desafio atual (ALBINI *et al.*, 2010). Sendo assim, o objetivo desse estudo foi revisar o conteúdo encontrado na literatura sobre as alterações vasculares em decorrência do tratamento de câncer de mama.

MÉTODO

Para essa revisão de literatura foram realizadas buscas no banco de dados: PubMed, SciELO e Science Direct, assim como de outras fontes por busca manual através de descritores como: Câncer de mama, função vascular, quimioterapia, radioterapia e cardiotoxicidade.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Cardiotoxicidade é o termo designado para os efeitos tóxicos no sistema cardiovascular resultantes de diversos tipos de tratamento de câncer, principalmente a quimioterapia. Esses efeitos muitas vezes resultam em diagnósticos como infarto agudo do miocárdio, hipertensão arterial sistêmica (HAS) e insuficiência cardíaca (IC) (FITZMAURICE *et al.*, 2017; CALETTI *et al.*, 2018).

No estudo epidemiológico de Kieling (2018), 25% das mulheres em tratamento de câncer de mama apresentaram cardiotoxicidade, sendo que, 24% delas tiveram insuficiência cardíaca e 20% precisaram interromper o tratamento quimioterápico devido às alterações cardiovasculares. Pina e colaboradores (2019) também avaliaram a cardiotoxicidade do tratamento antineoplásico em mulheres com câncer de mama, onde a incidência foi de 17%, sendo que, 80% delas apresentaram disfunção ventricular diastólica, durante o tratamento e, principalmente, alguns meses após o término do tratamento oncológico.

As características prévias ao diagnóstico e tratamento oncológico são fatores relevantes para o desenvolvimento de cardiotoxicidade, como o índice de massa corporal, hipercolesterolemia, sedentarismo e idade, como demonstrado no estudo prospectivo de Park e colaboradores (2017) onde 79% das mulheres com diagnóstico de câncer de mama na faixa etária de 70-79 anos apresentaram DCV, sendo essa a principal causa de morte.

Toxicidade vascular por quimioterapia

O endotélio vascular vem ganhando notoriedade nas últimas décadas devido a sua capacidade de alterar a estrutura do vaso

sanguíneo e de liberar mediadores químicos frente a diversos estímulos. A manutenção da homeostasia vascular e seus efeitos anti-inflamatórios ficam comprometidos quando há lesão do endotélio e podem desencadear processos patológicos como trombos, inflamação e vasoconstrição (AY *et al.*, 2017).

A disfunção endotelial geralmente é acompanhada de redução da biodisponibilidade de óxido nítrico (NO). O NO é uma substância liberada pelo endotélio vascular, com potente efeito vasodilatador, além de ser inibidor da agregação plaquetária (THOMAS *et al.*, 2008). Outra substância utilizada para avaliar a integridade e funcionalidade do endotélio vascular é a enzima sintetizadora de NO. Essa enzima é responsável pela produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) e está relacionada à angiogênese pela regulação da expressão gênica do fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF) (USHIO-FUKAI, 2006). O desequilíbrio entre a quantidade de ROS e NO parece ser determinante nos processos patológicos (FERRONI *et al.*, 2004).

O VEGF é responsável pela regulação da angiogênese, linfogênese e permeabilidade vascular (TOUYZ *et al.*, 2017). Inibidores das vias de sinalização vascular tornaram-se um importante grupo de medicamentos no combate de diversos tipos de câncer, principalmente em tumores sólidos e metastáticos (RIONDINO *et al.*, 2017). O objetivo da utilização desses fármacos é interromper o fluxo intratumoral ou de normalizar o fluxo e amenizar a hipóxia que resulta na formação de novos vasos (TOLANEY *et al.*, 2015). Por esse motivo, drogas anti-VEGF têm sido amplamente utilizadas, isoladas ou em combinação com outros quimioterápicos e, atualmente, é a estratégia de tratamento mais utilizada no câncer de mama. Entretanto, além de sua função angiogênica, o VEGF é fator regulador da homeostase vascular e seu bloqueio pode levar à disfunção endotelial (RIONDINO *et al.*, 2017). O uso desse medicamento, inclusive, tem despertado a atenção para o crescente número de eventos cardiovasculares adversos. Um dos fatores complicadores mais conhecidos dessa classe de medicamentos é sua propriedade trombogênica (ALMADINE *et al.*, 2015).

Especialmente em situações patológicas como o câncer, o bloqueio do VEGF leva a uma redução na liberação de NO e prostaciclinas e, a um aumento da agregação plaquetária, mantendo, dessa forma, a vasculatura propícia ao desenvolvimento de trombos (ABDEL-RAHMAN, 2014). Essa redução da disponibilidade de NO, somada à redução da densidade capilar, proporciona um potencial efeito hipertensivo (PUCCI *et al.*, 2019; CALETTI *et al.*, 2018; ABDEL-QADIR *et al.*, 2017), sendo essa uma das complicações cardiovasculares mais estudadas até o momento (ALMADINE *et al.*, 2015). A incidência de HAS em decorrência do tratamento anticâncer é de aproximadamente 30%, podendo chegar a mais de 50% dependendo da classe de quimioterápicos (BRINDA *et al.*, 2016).

Diversos agentes antitumorais já foram estudados e relacionados diretamente com o desenvolvimento de HAS, como sorafenibe, sunitinibe, pazopanibe, axitinibe, lenvatinibe, cediranibe, vandetanibe, lucitanibe, lapatinibe e regorafenibe (MILAN *et al.*, 2013; AGARWAL *et al.*, 2018). A HAS, portanto, é o evento adverso mais comum nos pacientes tratados com inibidores da via de sinalização vascular (PUCCI *et al.*, 2019; HALL *et al.*, 2013). Se não diagnosticada e tratada adequadamente e precocemente, a HAS pode causar danos a outros órgãos e piorar o prognóstico do paciente (PUCCI *et al.*, 2019).

Apesar de alguns estudos demostrarem elevação da pressão arterial no início do tratamento e retorno à normalidade no final da intervenção, no estudo de Veronese e colaboradores (2006) observou-se que, mais de 75% das pacientes tratadas com inibidores da via de sinalização vascular apresentaram HAS três meses após o tratamento. Outros estudos demonstraram que o efeito hipertensivo durou de quatro a seis meses (BAI, ZHANG, 2018; ABDEL-QADIR *et al.*, 2017). O fato desses medicamentos apresentarem meia-vida longa e seus efeitos tóxicos, pode contribuir para a manutenção do aumento da pressão arterial, fazendo com que outras drogas anti-hipertensivas sejam necessárias, reduzindo a qualidade de vida e, até mesmo expondo esses pacientes a novos riscos de morte (PUCCI *et al.*, 2019).

Vahdat *et al.* (2017) compararam três protocolos de quimioterapia: 1. quimioterápico antimetabólico (Capecitabina) isolado; 2. Cabecitabina + anticorpo monoclonal que inibe o receptor 2 de VEGF (Ramicirumab); 3. Cabecitabina + anticorpo monoclonal que inibe o receptor 1 de VEGF (Icrucumab), em mulheres com câncer de mama. Apesar dos autores não terem encontrado diferenças nos desfechos de progressão da doença e sobrevida, os grupos que utilizaram a terapia combinada com inibidores de VEGF apresentaram mais eventos adversos, maior taxa de descontinuação do tratamento e de morte por evento cardiovascular.

Além disso, o NO também está fisiologicamente envolvido na homeostasia renal de sódio, podendo desencadear a retenção do mesmo e aumentar ainda mais a pressão arterial (PANDEY *et al.*, 2018). Isso se comprova no estudo randomizado controlado duplo-cego de Miles e colaboradores (2017), onde pacientes com câncer de mama foram divididas em um grupo que fez uso de droga antineoplásica (Paclitaxel) associada a placebo e outro grupo que usou Paclitaxel associada à droga anti-angiogênica (Bevacizumab), sendo que o grupo que fez uso de Bevacizumab apresentou maior taxa de eventos adversos como sangramentos, neutropenia e HAS, sendo que, 22% desse grupo teve que interromper o tratamento devido a esses eventos, principalmente HAS. A síntese aumentada de endotelina-1, também decorrente da inibição da via de sinalização vascular é outro fator causador de vasoconstrição e, consequentemente HAS, como apontado por Kappers *et al.* (2010).

Nome e colaboradores (2020) demonstraram o efeito inflamatório dessa classe medicamentosa quando avaliaram 17 marcadores inflamatórios em pacientes com câncer de mama e observaram maior elevação de fator de Von Willebrand, fator de diferenciação de crescimento-15 e ligante de quimiocina 16 após 12 semanas do início do tratamento quimioterápico, sugerindo inflamação endotelial e remodelamento da matriz extracelular. Outras variáveis também estão relacionadas a lesões vasculares, como a redução da condutância e do fluxo sanguíneo e o aumento da resistência periférica, que se traduzem em aumento da pressão da arterial, como observado no estudo de Sales e colaboradores (2019) que comparou a administração de solução salina com administração de quimioterápicos em mulheres com câncer de mama.

É importante salientar que fatores de risco como idade, sexo, diabetes e doenças cardiovasculares prévios estão relacionados com o risco de eventos trombóticos em pacientes oncológicos tratados com drogas anti-angiogênicas, sendo que, idade, história de eventos trombóticos prévios e o status de

performance apresentam risco independente para embolia, destacando a importância da avaliação desses fatores previamente ao tratamento quimioterápico (FERRONI *et al.*, 2010).

Toxicidade vascular por radioterapia

A radioterapia é outra forma comumente utilizada nos casos de câncer de mama, isolada ou combinada ao tratamento quimioterápico. A radiação emitida altera não somente o tecido mamário, mas também as regiões saudáveis próximas às mamas (JACOB *et al.*, 2016). Os efeitos no coração e pulmão estão relacionados à fibrose pulmonar e disfunções cardiovasculares como infarto agudo do miocárdio, estenoses arteriais e valvares, fibrose miocárdica e insuficiências cardíaca a longo prazo (SCHLAAK *et al.*, 2020; DARBY *et al.*, 2013).

Tendo em vista esses desfechos desfavoráveis em longo prazo, estuda-se atualmente as melhores ferramentas para a identificação precoce da cardiotoxicidade induzida por radioterapia, como alguns biomarcadores (GKANTAIFI *et al.*, 2019). Troponinas e peptídeo natriurético parecem estar elevados após as sessões de radioterapia, indicando lesão direta às estruturas cardíacas (D'ERRICO *et al.*, 2012). Marcadores como as interleucinas, proteína C- reativa e fator de necrose tumoral α também já foram relacionados à miocardiopatia restritiva por fibrose e disfunção sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo, demonstrando o efeito inflamatório da radioterapia (KIROVA, 2010).

Walker e colaboradores (2019) avaliaram 79 mulheres com câncer de mama que realizaram tratamento radioterápico e observaram uma disfunção subclínica do ventrículo esquerdo definida como uma redução da deformação longitudinal acima de 10% em 37 pacientes, após dois anos do tratamento. Tendo em vista que, a dosagem de radiação pode ser fator importante em relação a esses achados, Jacob e colaboradores (2019) avaliaram a quantidade de radiação absorvida pelo coração e encontraram que o ventrículo esquerdo e especialmente, as artérias coronárias são as estruturas mais afetas, mesmo nas mulheres que receberam a menor dosagem de radioterapia.

No estudo de Wennstig *et al.* (2019) o número de lesões e intervenções coronarianas foi avaliado num segmento de quatro e oito anos após radioterapia em mulheres com câncer de mama e observou-se que, de 182 mulheres, 172 realizaram intervenção coronariana, onde o infarto agudo do miocárdio foi a principal indicação e a estenose em uma das artérias o achado mais comum, sendo que a dose de radioterapia foi diretamente proporcional ao número de lesões e intervenções. Corroborando com esses achados, Mast *et al.* (2015) observaram que os escores de cálcio depositados nas artérias coronárias de mulheres com câncer de mama foi maior após o tratamento radioterápico, mesmo em um *follow-up* de três anos. Os autores ainda fizeram análise comparativa de localização, onde as artérias coronárias esquerdas têm maiores escores de cálcio se comparadas com as coronárias direitas e ainda, quando se utilizou técnica de sustentação da inspiração o depósito de cálcio foi menor.

Além das consequências citadas, é preciso relatar que as disfunções endoteliais não surgem apenas em decorrência do câncer ou dos tratamentos antitumorais, mas também devido ao sedentarismo e ganho de peso acumulados durante e após o tratamento (GIORDANO *et al.*, 2017). A deterioração do sistema vascular é amplamente estudada e relacionada a hábitos de

vida não saudáveis, ao desenvolvimento de DCV e a piores desfechos clínicos (SCICCHITANO *et al.*, 2019; KATZMARZY *et al.*, 2019).

CONCLUSÃO

A cardiotoxicidade induzida por quimio- e radioterapia em pacientes oncológicos, sobretudo em câncer de mama, é bem estabelecida na literatura quando se analisam parâmetros cardíacos, como massa e função cardíaca, pelas claras alterações morfológicas e funcionais encontradas no coração desses pacientes.

Entretanto, podemos observar que na última década a função vascular vem ganhando atenção na comunidade científica, pois como demonstrado nos estudos aqui apresentados, a disfunção vascular também parece estar presente nessa população, inclusive manifestando-se antes das alterações cardíacas, podendo revelar-se um preditor importante de doenças cardiovasculares.

Tendo em vista esses desfechos desfavoráveis em curto e longo prazo, estuda-se atualmente as melhores ferramentas para a identificação precoce da cardiotoxicidade e consequentemente, o melhor manejo terapêutico para essas pacientes. Na prática clínica utilizam-se marcadores bioquímicos como troponina e creatinoquinase-MB e ecocardiografia como exames diagnósticos. Para a avaliação vascular, uma das estratégias de avaliação e acompanhamento mais estudadas recentemente é a dilatação mediada por fluxo (FMD do inglês: *flow mediated-dilatation*), onde por meio de imagens de ultrassom é possível avaliar a capacidade de vasodilatação arterial frente a um estímulo prévio de restrição de fluxo. Em pacientes oncológicos, portanto, se torna ainda mais necessária a investigação e monitorização da função vascular ao longo de todo o tratamento, bem como o acompanhamento após o seu término.

Além disso, o controle de estratégias não farmacológicas como alimentação adequada, cessação do tabagismo, controle de peso e a prática de exercícios físicos já são comprovadamente seguras e eficazes para o tratamento de diversos tipos de câncer e de DCV, proporcionando maior sobrevida e qualidade de vida para essa população, devendo ser incentivadas como medidas preventivas, mas também durante e após o tratamento oncológico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABDEL-QADIR, H. *et al*. Cardiovascular toxicity of angiogenesis inhibitors in treatment of malignancy: A systematic review and meta-analysis. Cancer Treat Ver, v. 53, p. 120-127. 2017.

ABDEL-RAHMAN, O.; FOUAD, M. Risk of mucocutaneous toxicities in patients with solid tumors treated with sunitinib: a critical review and meta-analysis. Expert Rev Anticancer Ther, p. 129-141. 2015.

AGARWAL, M. *et al.* Tyrosine Kinase Inhibitor-Induced Hypertension. Curr Oncol Rep, v. 20, pag. 65. 2018.

ALAMEDDINE, R.S. *et al.* Cardiac and vascular toxicities of angiogenesis inhibitors: The other side of the coin. Critical Reviews in Oncology/Hematology 96 (2015) 195–205.

ALBINI, A. *et al.* Cardiotoxicity of anticancer drugs: the need for cardio-oncology and cardio-oncological prevention. J Natl Cancer Inst, v. 102(1), p. 14-25, 2010.

AY, C. *et al.* Cancer-associated venous thromboembolism: burden, mechanism, and management. Thromb Haemost, v. 117(2, p. 219-30. 2017.

BAI, Z.G., ZHANG, Z.T. A systematic review and meta-analysis on the effect of angiogenesis blockade for the treatment of gastric cancer. Onco Targets Ther., v. 11, P. 7077-7087. 2018.

BRINDA, B.J. *et al.* Anti-VEGF-Induced Hypertension: a Review of Pathophysiology and Treatment Options. Curr Treat Options Cardiovasc Med., v. 18(5), p. 33. 2016.

CALETTI, S. *et al.* Management of VEGF-Targeted Therapy-Induced Hypertension, v. 20(8), p. 68. 2018.

COSTA, L.L.N. *et al.* Mortalidade por câncer de mama e condições de desenvolvimento humano no Brasil. Rev Bras Cancerol. v. 65 (1), p. e12050, 2019.

D'ERRICO, M.P. *et al.* N-terminal pro-B-type natriuretic peptide plasma levels as a potential biomarker for cardiac damage after radiotherapy in patients with left-sided breast cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys, v. 82, p. 239-246. 2012.

DARBY, S.C. *et al.* Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. N Engl J Med., v. 368(11), p. 987–98. 2013.

FERRONI, P. *et al.* Oxidant stress and platelet activation in hypercholesterolemia. Antioxid Redox Signal, v. 6(4), p. 747-56. 2004.

FERRONI, P. *et al.* Thromboembolic events in patients treated with anti-angiogenic drugs. Curr Vasc Pharmacol., v. 8(1), p.102-13. 2010.

FITZMAURICE, C. *et al.* Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived with Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. JAMA Oncol, v. 3(4), p. 524-548. 2017.

GIORDANO, P. *et al.* Endothelial dysfunction and cardiovascular risk factors in childhood acute lymphoblastic leukemia survivors. Int J Cardiol. v. 228, p. 621–7. 2017.

GKANTAIFI, A. *et al.* Breast Radiotherapy and Early Adverse Cardiac Effects. The Role of Serum Biomarkers and Strain Echocardiography. Anticancer Research, v. 39, p. 1667-1673. 2019.

HALL, P.S. *et al.* The frequency and severity of cardiovascular toxicity from targeted therapy in advanced renal cell carcinoma patients. JACC Heart Fail., v.1, p.72-78. 2013.

JACOB, S. *et al.* Early detection and prediction of cardiotoxicity after radiation therapy for breast cancer: the BACCARAT prospective cohort study. Radiat Oncol., v. 11, p. 54. 2016.

KAPPERS, M.H. *et al.* Hypertension induced by the tyrosine kinase inhibitor sunitinib is associated with increased circulating endothelin-1 levels. Hypertension, v. 56, p. 675-681. 2010.

KATZMARZYK, P.T *et al.* Sedentary Behavior and Health: Update from the 2018 Physical Activity Guidelines Advisory Committee. Med Sci Sports Exerc., v. 51(6), p. 1227-124. 2019.

KIELING, A.L.B. Incidência e avaliação epidemiológica de cardiotoxicidade em pacientes com câncer de mama HER2 em tratamento com trastuzumab. Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação e Especialização. UNISUL (SC), 2018.

KIROVA, Y.M. Recent advances in breast cancer radiotherapy: evolution or revolution, or how to decrease cardiac toxicity? World J Radiol., v. 2(3), p. 103-8. 2010.

MAST, M. *et al.* Tangential IMRT versus TomoTherapy with and without breath-hold in left-sided whole breast irradiation. Acta oncológica, v. 55 (2), p. 1-4. 2015.

MILAN, A. *et al.* Arterial hypertension and cancer. International Journal Of Cancer, [s.l.], v. 134, n. 10, p. 2269-2277. 2013.

MILES, D. *et al.* Bevacizumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel as first-line therapy for HER2-negative metastatic breast cancer (MERiDiAN): A double-blind placebo-controlled randomised phase III trial with prospective biomarker evaluation. Eur J Cancer, v. 70, p. 146-155. 2017.

NOME, E. M. *et al.* Serum levels of inflammation-related markers and metabolites predict response to neoadjuvant chemotherapy with and without bevacizumab in breast cancers. Int. J. Cancer., v. 146(1), p. 223-235. 2020.

OPAS/OMS. Folha informativa – câncer. 2018.

PANDEY, A. K. *et al.* Mechanisms of VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) Inhibitor-Associated Hypertension and Vascular Disease. Hypertension, v. 71(2), p. e1-e8. 2018.

PARK, N.J. *et al.* Cardiovascular disease and mortality after breast cancer in postmenopausal women: Results from the Women's Health Initiative. PLoS One, v. 12(9), p. e0184174. 2017.

PINA, L.C.O. *et al.* Cardiotoxicidade nas Terapias Neoadjuvante e Adjuvante do Câncer de Mama. Revista Brasileira de Cancerologia, v. 65(3), p. e-08404. 2019.

PUCCI, G. *et al.* Acute blood pressure elevation associated with biological therapies for cancer: A focus on VEGF signaling pathway inhibitors. Expert Opinion on Biological Therapy, p. 1744-7682. 2019.

RIONDINO, S. *et al.* Anti-Angiogenic Drugs, Vascular Toxicity and Thromboembolism in Solid Cancer. Cardiovasc Hematol Agents Med Chem, v. 15(1), p. 3-16. 2017.

SALES, A.R.K. *et al.* Chemotherapy acutely impairs neurovascular and hemodynamic responses in women with breast cancer Chemotherapy acutely impairs neurovascular and hemodynamic responses in women with breast câncer. Am J Physiol Heart Circ Physio., v. 317(7), p. H1-H12. 2019.

SCHLAAK, R.A. *et al.* Advances in Preclinical Research Models of Radiation-Induced Cardiac Toxicity. Cancers (Basel)., v. 12(2), p. 415. 2020.

SCICCHITANO, P. *et al.* The role of endothelial dysfunction and oxidative stress in cerebrovascular diseases. Free Radic Res., v. 20, p. 1-471. 2019.

THOMAS, S.R. *et al.* Redox control of endothelial function and dysfunction: molecular mechanisms and therapeutic opportunities. Antioxid Redox Signal, v. 10(10), p. 1713-65, 2008.

TOUYZ, R.M. e*t al.* Recent Advances in Hypertension and Cardiovascular Toxicities With Vascular Endothelial Growth Factor Inhibition. Hypertension, [s.l.], v. 70, n. 2, p. 220-226. 2017.

USHIO-FUKAI, M. Redox signaling in angiogenesis: role of NADPH oxidase. Cardiovasc Res, v. 15;71(2), p. 226-35. 2006.

VAHDAT, L.T. *et al.* Randomized Phase II Study of Ramucirumab or Icrucumab in Combination with Capecitabine in Patients with Previously Treated Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer. Oncologist, v. 22(3), p. 245-254. 2017.

VERONESE, M.L. *et al.* Mechanisms of hypertension associated with BAY 43-9006. J Clin Oncol., v. 24, p. 1363-1369. 2006.

WALKER, V. *et al.* Early detection of subclinical left ventricular dysfunction after breast cancer radiation therapy using speckle-tracking echocardiography: association between cardiac exposure and longitudinal strain reduction (BACCARAT study). Radiat Oncol., v. 14, p. 204. 2019.

WENNSTIG, A.K. *et al.* The relationship between radiation doses to coronary arteries and location of coronary stenosis requiring intervention in breast cancer survivors., v. ;14(1), p. 40. 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). International Agency for Research on Cancer. Globocan. 2020.

CAPÍTULO 36

A TRANSPOSIÇÃO DE GRANDES ARTÉRIAS EM RECÉM-NASCIDOS

Palavras-chave: Recém-Nascido; Transposição de Grandes Vasos

PEDRO REGES PEREIRA MEIRA[1]
ANNA LILLIAN CANUTO BITTENCOURT[2]
ANA CLAUDIA LEAL CAVALCANTI[3]
ARTHUR HEBERT DANTAS SANTOS[3]
FERNANDA FONTES PRADO REIS[3]
JOSÉ MILTON MACHADO DO AMORIM[1]
IANE BRITO LEAL[4]

1. Médico. Residente em Cirurgia Cardiovascular na Universidade Federal de São Paulo.
2. Discente - Medicina na Universidade Federal de Sergipe.
3. Discente - Medicina da Universidade Tiradentes de Sergipe.
4. Doutoranda - Universidade Federal de Sergipe.

INTRODUÇÃO

O grupo principal de malformações congênitas é o das cardiopatias congênitas (CC), que são anormalidades que envolvem, desde o nascimento, a estrutura ou função do coração. Apresenta uma prevalência estimada em 6-8 casos a cada 1000 nascidos vivos (NV). Em torno de 25% dos casos são considerados críticos e necessitam de cirurgia ou cateterismo de intervenção no 1° ano de vida. Além disso, em torno de 30% destes recém-nascidos recebem alta hospitalar sem o diagnóstico, podendo evoluir para choque, hipóxia ou óbito precoce, antes de receber um tratamento adequado (LIMA *et al.*, 2016; MORAIS *et al.*, 2014).

A transposição de grandes artérias (TGA) é uma cardiopatia congênita cianótica rara caracterizada por uma discordância ventriculoarterial e concordância atrioventricular. Alguns pacientes podem apresentar uma discordância atrioventricular ou univentricular, que não serão tratadas nesse capítulo (DOMÍNGUEZ-MANZANO *et al.*, 2017).

Apresenta-se como uma patologia bem tolerada no pré-natal, porém, após o nascimento, são necessárias medidas de emergência para evitar um quadro cianótico com risco de vida para o recém-nascido acometido (DOMÍNGUEZ-MANZANO *et al.*, 2017).

A TGA é responsável por 5-7% dos casos de cardiopatias congênitas e possui uma maior prevalência no sexo masculino, representando entre 60-70% dos casos. É uma doença potencialmente letal quando não tratada, sendo que 30% dos recém-nascidos acometidos vão a óbito na primeira semana de vida e, ainda, 90% no primeiro ano de vida (WERNOVSKY, 2016).

Dessa forma, o objetivo desse estudo é realizar um levantamento biográfico da transposição de grandes artérias em recém-nascidos na atualidade.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão de literatura integrativa. Foi realizada uma busca na base de dados em saúde: PubMed. A estratégia de busca foi realizada com os seguintes descritores em inglês, “Newborn” AND “Transposition of Great Vessels”.

Foram considerados elegíveis estudos publicados em inglês, português e espanhol, nos últimos cinco anos e disponível em formato eletrônico. Trabalhos duplicados na base de dados e que não tratem sobre a transposição das grandes artérias em recém-nascidos nos seus objetivos foram excluídos.

O processo de revisão consistiu em dois níveis de triagem, a revisão de título e resumo e a revisão do texto na íntegra. Para o primeiro nível, os títulos e resumos foram lidos e analisados para identificar artigos potencialmente elegíveis. Na segunda etapa, os artigos foram lidos na íntegra para determinar se atendem aos critérios de elegibilidade.

Todas as referências foram revisadas por completo e extraídas fragmentos relevantes para o trabalho em forma de citação. Desta maneira, não houve necessidade de aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa - CEP, por não se tratar de estudo experimental em seres humanos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Inicialmente foram encontradas 2.901 produções científicas com os descritores “Newborn” AND “Transposition of Great Vessels”. Destas, foram selecionadas 1.889

produções que apresentavam o texto na íntegra, disponível online. Apenas 258 atenderam aos critérios de elegibilidade relativo ao ano da publicação. Ao limitar a busca para espécie humana, restaram 233 artigos, que atenderam aos critérios de elegibilidade. Destes, foram selecionadas 3 produções.

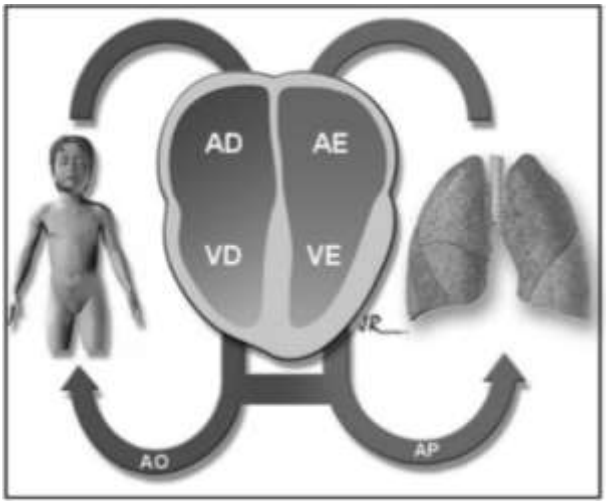
Anatomia e fisiopatologia

Anatomicamente, a discordância ventriculoarterial da TGA é caracterizada pela saída da artéria aorta (AO) do ventrículo direito (VD), enquanto que o tronco pulmonar (TP) sai do ventrículo esquerdo (VE). É importante ressaltar que as veias pulmonares (VP), veias cavas, átrios e ventrículos, e suas respectivas valvas atrioventriculares, estão em concordância. Essa concordância atrioventricular e discordância ventriculoarterial correspondem à maioria dos casos de TGA e é denominada de transposição completa das grandes artérias (JATENE *et al.*, 2005; KUTTY *et al.*, 2018; WERNOVSKY, 2016).

Assim, na TGA, os pulmões receberão o sangue ejetado pelo VE, através do TP, e enviarão sangue oxigenado através das VP ao átrio e ventrículo esquerdo. Da mesma forma, o VD, através da AO, envia sangue para todo o corpo, que retornará pelas veias cavas para o átrio e ventrículo direito. Isso faz com que, fisiologicamente, a circulação aconteça em paralelo, ou seja, uma de cada lado do coração (direito e esquerdo) e sem haver renovação do sangue (Figura 36.1) (KUTTY *et al.*, 2018; WERNOVSKY, 2016).

É por isso que, nessa cardiopatia, é indispensável que haja uma comunicação/canal que promova a mistura de sangue no coração, como a comunicação entre os átrios (comunicação interatrial), comunicação entre os ventrículos (comunicação interventricular) ou uma comunicação entre as grandes artérias (canal arterial)– que está presente em todos os recém-nascidos (JATENE *et al.*, 2005; KUTTY *et al.*, 2018; WERNOVSKY, 2016).

Figura 36.1. Ilustração da anatomia da TGA com discordância ventrículo-arterial e concordância atrioventricular



Legenda: AD: átrio direito; AE: átrio esquerdo; AO: artéria aórtica; AP: artéria pulmonar; VD: ventrículo direito; VE: ventrículo esquerdo. **Fonte:** JATENE *et al.*, 2005.

Dessa forma, a saturação de oxigênio da artéria pulmonar passa a ser maior do que a saturação da artéria aorta. E, como todos os órgãos precisam de oxigenação, realizada normalmente pela AO, para funcionar corretamente, a TGA torna-se incompatível com a vida, caso não haja nenhuma comunicação (KUTTY *et al.*, 2018; WERNOVSKY, 2016).

Manifestações clínicas

A principal manifestação clínica da TGA é a cianose, sendo que 90% dos neonatos apresentam esse sinal em seu primeiro dia de vida. O aparecimento e a intensidade da

cianose, porém, dependem de outros defeitos associados (CROTI *et al.*, 2008).

A cianose é precoce em pacientes que não possuem comunicação interventricular (CIV) e, ainda, pode manifestar-se nas primeiras horas de vida de forma grave quando a comunicação interatrial (CIA) for pequena ou muito restrita. Ao contrário, quando a TGA está associada a CIV grande ou um canal arterial de grande calibre, a cianose é menos intensa e manifesta-se mais tardiamente, estando associado à insuficiência cardíacacongestiva (ICC) (CROTI *et al.*, 2008).

Resumidamente, os recém-nascidos com TGA possuem uma cianose de evolução precoce e intensa, sem ICC, ou uma cianose leve e tardia associada à ICC de repercussão significativa (CROTI *et al.*, 2008).

Além disso, é importante ressaltar que o fechamento do canal arterial gera uma diminuição rápida da saturação sistêmica de oxigênio arterial, já que diminui a mistura sanguínea entre a AO e o TP, e leva a um rápido agravamento do quadro clínico (CROTI *et al.*, 2008).

Em relação ao exame físico, o paciente com TGA que apresentar também uma CIA pode não apresentar sopros. Já os pacientes que apresentam a TGA associada a CIV pode ser auscultado, em alguns casos, um sopro sistólico regurgitativo nos primeiros dias de vida do paciente, além de ele apresentar sinais de ICC. Nos casos de uma estenose pulmonar associada à TGA, um sopro sistólico pode estar presente no foco pulmonar, assim como quando há persistência do canal arterial associada nota-se um sopro em maquinaria (CROTI *et al.*, 2008; PIMENTA *et al.*, 2021).

A segunda bulha é única, já que a AO está mais próxima da parede torácica do que o TP. Dessa forma a suspeita é clínica, ao se observar um recém-nascido com cianose desde o nascimento ou nos primeiros dias de vida, que piora nas mamadas e com o choro, e, ainda, com segunda bulha única e sem ausculta característica (CROTI *et al.*, 2008; JATENE, *et al.*, 2005).

Então o caso de um recém-nascido cianótico ao nascimento, com segunda bulha única e sem ausculta característica, deve-se suspeitar de TGA. Dessa forma a suspeita é clínica, ao se observar um recém-nascido com cianose desde o nascimento ou nos primeiros dias de vida, com as características citadas e que piora nas mamadas e com o choro, e/ou por alterações no teste do coraçãozinho (CROTI *et al.*, 2008; PIMENTA *et al.*, 2021).

As complicações observadas com mais frequência em pacientes com TGA são hipóxia e acidose metabólica – que dependem da magnitude do fluxo pulmonar e da mistura de sangue –, falência miocárdica e hipotermia. A acidose metabólica excita o centro respiratório e causa uma taquipneia a fim de eliminar o máximo de gás carbônico do sangue. Essa taquipneia dificulta a amamentação e, consequentemente, retarda o desenvolvimento físico dos neonatos acometidos (CROTI *et al.*, 2008; JATENE *et al.*, 2005).

Diagnóstico

O diagnóstico de TGA pode ser feito ainda durante a gestação, por meio do ecocardiograma fetal com mapeamento de fluxo em cores, o que permite planejar o parto, a equipe de saúde e as condutas terapêuticas que serão adotadas imediatamente após o parto. Todo esse planejamento, com um diagnóstico precoce, reduz os fatores de risco que podem influenciar o neurodesenvolvimento da criança (LIMA *et al.*, 2016; PINHEIRO *et al.*, 2011).

No pós-parto, a ecocardiografia é o padrão-ouro, que irá confirmar a hipótese diagnóstica

de TGA e irá fornecer todos os dados precisos. É importante frisar que esses dados – como diâmetros da AO e TP, o local da comissura das válvulas e a origem e trajeto das coronárias – possuem grande importância durante a cirurgia (JATENE *et al.*, 2005; PIMENTA *et al.*, 2021).

Tratamento

Na maioria dos neonatos com cianose é feita uma administração de prostaglandinas E1 (PGE1) por via intravenosa, que pode ser iniciado antes mesmo do encaminhamento para um centro cirúrgico cardíaco de referência. Essas PGE1 irão impedir o fechamento do canal arterial e, assim, manter a comunicação entre a AO e o TP para a mistura sanguínea (PIMENTA *et al.*, 2021; WERNOVSKY, 2016).

Porém, nos pacientes que possuem forame oval restritivo, não será observada uma melhora clínica apenas com a administração de PGE1. Por isso, esses recém-nascidos são encaminhados para uma septostomia atrial com balão de emergência com continuidade de PGE1. Esse procedimento apresenta alguns riscos, como: trauma venoso femoral ou umbilical, arritmias atriais e bloqueio cardíaco completo (PIMENTA *et al.*, 2021; WERNOVSKY, 2016).

Apesar da estabilidade oferecida por esses tratamentos supracitados, cerca de 85-90% dos neonatos com TGA precisam passar por um procedimento cirúrgico para uma correção completa. E o momento correto de intervir cirurgicamente é de extrema importância. Muitos estudos demonstram os benefícios de se esperar alguns dias após o nascimento para a cirurgia, porque esse intervalo de tempo: permite uma transição da circulação fetal para a neonatal eficaz; permite a queda da resistência vascular pulmonar; fornece a oportunidade de se iniciar a nutrição enteral; e permite a avaliação para outras possíveis anomalias congênitas (PIMENTA *et al.*, 2021; WERNOVSKY, 2016).

As técnicas cirúrgicas atualmente mais aceitas, porém, indicam que a operação deve ser realizada nos primeiros dias de vida, devido às condições do coração do recém-nascido que favorecem o melhor resultado cirúrgico (JATENE *et al.*, 2005).

CONCLUSÃO

A identificação precoce da transposição de grandes vasos é de grande importância. Isso porque a TGA é uma cardiopatia com repercussões clínicas grave e ainda, letal quando não tratada. Assim, compreende-la, saber diagnostica-la precocemente e trata-la é de extrema importância para a prática clínica de um cardiologista e pediatra.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

CROTI, U. l. A. *et al.* Editora Roca. Cardiologia e cirurgia cardiovascular pediátrica. 2008.

DOMÍNGUEZ-MANZANO, P. *et al*. Impact of pre natal diagnosis of transposition of the great arteries on post natal outcome. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, v. 30, n. 23, p. 2858-2863, 2017.

JATENE, M. B., *et al*. Correção cirúrgica da transposição das grandes artérias: 30 anos de operação de Jatene. Revista de Medicina, v. 84, n. 3-4, p. 113-117, 2005.

KUTTY, S. *et al*. Contemporary management and outcomes in congenitally corrected transposition of the great arteries. Heart, v. 104, n. 14, p. 1148-1155, 2018.

LIMA, T. S.*et al*. Transposição dos grandes vasos: um mapeamento da literatura brasileira. Rev. enferm. UFPE online, p. 4343-4355, 2016.

MORAIS, S. & MIMOSO, G. Oximetria de pulso no diagnóstico de cardiopatia congénita. Sugestões para a implementação de uma estratégia de rastreio. Acta Pediátrica Portuguesa. Portugal, 2013.

PINHEIRO, A. *et al*. Benefício do diagnóstico pré-natal na transposição das grandes artérias. Nascer e Crescer, n. 20 (2), p. 87-91, 2011.

WERNOVSKY, G. Transposition of the great arteries and common variants. Pediatric Critical Care Medicine, v. 17, n. 8, p. S337-S343, 2016.

CAPÍTULO 37

ACONSELHAMENTO GENÉTICO NAS CARDIOMIOPATIAS HIPERTRÓFICAS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Palavras-chave: Cardiomiopatia Hipertrófica Familiar; Teste Genético; Medicina de Precisão

EMERSON DE SANTANA SANTOS[1]
BRÁULIO CRUZ MELO[2]
BEATRIZ LUDUVICE SOARES[3]
JÚLIA SOUZA DINIZ[3]
JOSÉ OLIVEIRA BELÉM[4]
JOSELINA LUZIA MENEZES OLIVEIRA[5]
RICARDO QUEIROZ GURGEL[6]

1. Médico Geneticista, Mestre em Ciências da Saúde pela Universidade Federal de Sergipe, Doutorando pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade Federal de Sergipe e Professor Efetivo do Departamento de Medicina da Universidade Federal de Sergipe.
2. Mestrando - Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade Federal de Sergipe. Professor do Departamento de Medicina da Universidade Tiradentes.
3. Discente - Medicina da Universidade Federal de Sergipe.
4. Discente - Medicina da Universidade Tiradentes.
5. Médica Cardiologista. Mestre em Ciências da Saúde pela Universidade Federal de Sergipe. Doutora em Medicina e Saúde pela Universidade Federal da Bahia, Pós Doutorado em Angiotomografia das Coronárias pela Universidade de São Paulo e Instituto Dante Pazanesse de Cardiologia. Professora Associada nível IV da Universidade Federal de Sergipe.
6. Professor titular de pediatria, Departamento de Medicina e Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade Federal de Sergipe.

INTRODUÇÃO

A Cardiomiopatia Hipertrófica (CMH) é uma doença genética de herança autossômica dominante. A distribuição pelo sexo é igual, embora os homens sejam mais comumente diagnosticados. A prevalência é estimada em um para cada 500 indivíduos. Todavia, em pessoas com histórico familiar positivo, a probabilidade de ser afetado passa a ser de 1:2 (KEREN & SYRRIS & MCKENNA, 2007; OMMEN *et al.*, 2020). O paciente geralmente procura avaliação clínica quando tem sintomas (dispneia, dor torácica ou síncope), quando tem algum evento cardíaco ou quando é percebida alguma alteração no exame físico (um sopro cardíaco, por exemplo) ou no eletrocardiograma (ECG), ou ainda quando é realizado um exame de imagem para estudos de triagem familiar.

Desde a descrição da doença, há mais de 60 anos, vários nomes já foram utilizados, desde Estenose Subaórtica Hipertrófica Idiopática, até Cardiomiopatia Hipertrófica Obstrutiva. No entanto, cerca de um terço dos pacientes têm a forma não obstrutiva, sendo então recomendado o termo Cardiomiopatia Hipertrófica (OMMEN *et al.*, 2020).

Em 1990, foi identificado o primeiro gene relacionado à CMH, o gene da β-miosina de cadeia pesada 7 (MYH7), que apresentou nessa ocasião uma variante *missense*. Atualmente, estima-se que cerca de 60% dos casos são de origem genética, o que faz dessa doença o distúrbio genético cardiovascular mais comum (KEREN & SYRRIS & MCKENNA, 2007; MICHELS *et al.*, 2007).

Com o passar dos anos, os testes genéticos se tornaram mais acessíveis e rotineiros para pacientes com cardiomiopatia hipertrófica, permitindo-se identificar mais de 1.400 variantes distribuídas em 11 genes (GERSH *et al.*, 2011; SEMSARIAN, 2017). Esta patologia segue o padrão de herança monogênica autossômica dominante, o que implica numa probabilidade de 50% de transmissão da variante genética responsável pela doença dos afetados para sua prole (CIRINO & SEIDMAN & HO, 2018). Por isso, consultas de aconselhamento genético se tornaram cada vez mais importantes, haja vista a necessidade de rastrear a doença em familiares do portador da variante que apresentem risco de também a possuírem, em especial os parentes de primeiro grau, como pais, irmãos e filhos. No entanto, muitos pacientes com CMH ainda não têm qualquer evidência de etiologia genética, e muitos também não tem histórico de membros familiares afetados.

O objetivo deste estudo foi compreender a cardiomiopatia hipertrófica e a importância dos testes genéticos e do aconselhamento genético para o correto manejo dos pacientes.

MÉTODO

O presente capítulo constitui uma revisão integrativa da literatura sobre a importância dos testes genéticos e do aconselhamento genético para pacientes com cardiomiopatia hipertrófica.

Os artigos utilizados como referências foram selecionados nas bases de dados: *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online/PubMed* (MEDLINE), *Science Direct*, *Web of Science* (WOS) e *Embase*. A estratégia de busca utilizada foi *"Hypertrophic cardiomyopathy AND genetic testing AND genetic counseling"*. Ela foi determinada a partir dos termos MeSH (*Medical Subject Headings*): *Hypertrophic cardiomyopathy*, *genetic testing* e *genetic counseling*, combinados por operadores booleanos.

Para a escolha dos estudos, foram definidos os critérios de elegibilidade. Foram incluídos artigos de todos os tipos, que tratavam do

aconselhamento genético e dos testes genéticos em pacientes com cardiomiopatia hipertrófica e em seus familiares. Não foi delimitado o ano da publicação do estudo, nem a faixa etária dos participantes. Os artigos incluídos precisavam estar disponíveis em inglês, espanhol ou português. Foram excluídos os que tratavam de outro tipo de cardiomiopatia, que não tratavam do aconselhamento e/ou dos testes e que não estavam disponíveis em pelo menos uma das línguas determinadas.

Com base nesses critérios, foi realizada a busca por potenciais estudos nas bases de dados determinadas. A primeira etapa da seleção consistiu na escolha através da leitura de seus respectivos títulos. Após essa etapa, ocorreu a retirada dos artigos duplicados. Em seguida, foi realizada a leitura dos resumos e, posteriormente, a leitura dos textos completos para finalizar o processo de seleção.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na etapa de busca nas bases de dados, através da estratégia delimitada, foram encontrados 2.540 estudos, dos quais 73 foram escolhidos após a leitura dos títulos. Destes, retirando-se os estudos duplicados, através do programa Rayyan, restaram 50.

A etapa seguinte consistiu na leitura dos resumos e nela foram excluídos 34 estudos, os quais não apresentavam os critérios de elegibilidade descritos. Os artigos selecionados após a leitura dos resumos prosseguiram para a leitura dos textos completos. Nessa última etapa foram excluídos 5 artigos. Dessa forma, ao final de todas as etapas, 11 artigos foram escolhidos para a presente revisão integrativa.

Etiologia

A cardiomiopatia hipertrófica está frequentemente associada a variantes patogênicas em genes que codificam proteínas sarcoméricas cardíacas, o principal componente contrátil do cardiomiócito (AHLUWALIA & HO, 2020; CIRINO & SEIDMAN & HO, 2018). Atualmente, são conhecidos 8 genes relacionados a proteínas sarcoméricas cardíacas de evidência definitiva por causar CMH: MYBPC3, MYH7, TNNT2, TNNI3, ACTC1, MYL2 e MYL3; e 4 genes de evidência moderada para sua associação com CMH: CSRP3, TNNC1, ACTN2 e JPH2 (AHLUWALIA & HO, 2020). A maioria dos casos de cardiomiopatia hipertrófica familiar estão relacionadas aos genes para a β-miosina de cadeia pesada 7 (MYH7), a proteína C de ligação à miosina (MYBPC3), e as troponinas cardíacas I (TNNI3) e T (TNNT2) (KEREN & SYRRIS & MCKENNA, 2007). Em alguns casos, é possível ocorrer mais de uma variante patogênica no mesmo indivíduo, afetando genes diferentes, e estes eventos estão associados a manifestações mais severas da doença (SEMSARIAN, 2017).

Além destes genes, há também as conhecidas fenocópias para cardiomiopatia hipertrófica, as patologias que cursam com CMH, porém em decorrência de outras causas orgânicas, como é o caso de algumas doenças de depósito lisossomal. Estas mimetizam o quadro de CMH, sendo as mais conhecidas a Doença de Fabry, causada por variantes no gene GLA; a Doença de Danon, causada por variantes no gene LAMP2; a Amiloidose Familiar, causada por variantes no gene TTR; e a Síndrome de Noonan, causada por variantes em genes da via RAS MAPK (AHLUWALIA & HO, 2020).

Existem outras causas secundárias de Hipertrofia do Ventrículo Esquerdo (HVE), como miopatias mitocondriais, estenose aórtica, hipertensão arterial (causando Cardiomiopatia Hipertensiva) e o “coração de

atleta" (remodelamento secundário em atletas de alta performance). Nessas doenças, embora haja HVE semelhante à CMH, a fisiopatologia, história natural da doença e o tratamento são diferentes, e por isso abordaremos apenas a CMH causada por variantes em genes sarcoméricos.

Fisiopatologia

O mecanismo pelo qual variantes em genes que codificam proteínas sarcoméricas levam a cardiomiopatia hipertrófica ainda não é completamente conhecido. Keren *et al.* (2007) sugerem duas possibilidades para explicar a fisiopatologia da doença: a do negativo dominante, em que o alelo afetado impacta no funcionamento do alelo não afetado, gerando mal funcionamento de ambos; e a teoria da haploinsuficiência, em que a proteína produzida pelo alelo normal é insuficiente para gerar um fenótipo normal devido à sua baixa quantidade, já que o alelo afetado é incapaz de sintetizá-la. O processo inicia com a mutação primária do gene, seguida pela prejudicada expressão proteica, defeituosa função do sarcômero e terminando com modificações pós-translacionais e fatores mitóticos (WOLF, 2019; MARON *et al.*, 2014). Os genes mutantes ativam as mudanças miocárdicas através da ação nos sarcômeros, levando a hipertrofia e fibrose, resultando em um ventrículo pequeno e duro, com disfunções sistólica e diastólica, apesar de ter uma fração de ejeção (FE) preservada.

A obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo (VSVE) (quer em repouso ou provocada) ocorre em cerca de 75% dos pacientes. São dois os principais mecanismos da obstrução: uma hipertrofia septal com estreitamento da VSVE, levando a um deslocamento anterior do folheto da valva mitral no momento da ejeção (sístole); alterações no aparato valvar mitral (VM), incluindo folhetos mais longos e o deslocamento anterior dos músculos papilares e do aparato valvar, tornando a VM ainda mais propensa ao deslocamento. Isso tudo leva a obstrução da VSVE, a um aumento da pressão do ventrículo esquerdo (VE), além de regurgitação pela VM, pela perda de coaptação dos folhetos. Ademais, a obstrução crônica, além de constituir estímulo para o desenvolvimento de hipertrofia, determina aumento do estresse parietal do VE, condicionando à isquemia miocárdica e fibrose de substituição, fatores determinantes de disfunção diastólica, o que contribui para o aparecimento de insuficiência cardíaca (IC), dor torácica, arritmias e morte súbita (OMMEN *et al.*, 2020).

Alguns pacientes, contudo, não têm gradiente significativo em repouso pela obstrução da VSVE. No dia-a-dia, contudo, pode haver uma grande variabilidade espontânea no gradiente da VSVE de acordo com as atividades realizadas, alimentos ingeridos (inclusive a ingesta de álcool), ou mesmo com a respiração.

Quadro Clínico e Curso Natural da Doença

Apesar de a CMH ser compatível com uma vida normal, alguns pacientes podem apresentar sintomas que levam a limitações. A maioria dos sintomas advém dos resultados da obstrução da VSVE como, por exemplo, a dispneia, a dor torácica e a síncope. Além disso, palpitações podem acontecer, devido ao aparecimento de arritmias (fibrilação atrial -FA e taquicardia ventricular), consequentes à fibrose e a isquemia provocadas pela hipertrofia.

Nesse ponto, vale a pena lembrar que orientações individualizadas sobre atividade física são importantes para pacientes com CMH, tendo em vista o risco de eventos adversos durante a estimulação simpática, como foi o caso de alguns jogadores de futebol que apresentaram eventos de síncope, ou até morte súbita em campo durante um jogo, fatos já noticiados mundialmente.

Pacientes com CMH também podem apresentar disfunção autonômica, com recuperação prejudicada da frequência cardíaca (FC) e vasodilatação inapropriada, podendo ocorrer durante o exercício, por exemplo (OMMEN *et al.*, 2020).

Estudos têm sugerido que quanto mais cedo aparecem os sintomas, maior a chance de complicações ao longo da vida, e de uma expectativa de vida reduzida. Estudos também têm mostrado que 30-40% dos pacientes com CMH provavelmente passarão por eventos adversos, entre eles: sintomas progressivamente limitantes, insuficiência cardíaca, fibrilação atrial com risco de acidente vascular cerebral (AVC) tromboembólico, e morte súbita. No entanto, mesmo nesses pacientes, as terapias e intervenções atuais têm reduzido a mortalidade para menos de 1% ao ano (OMMEN *et al.*, 2020).

Diagnóstico

A avaliação inicial de pacientes com suspeita de CMH deve incluir uma avaliação clínica criteriosa, com pesquisa ativa de sintomas cardíacos, histórico familiar das últimas três gerações, e um exame físico detalhado. Esta avaliação deve ser feita em todo paciente com história familiar de CMH, sintomas que incluam um evento cardíaco prévio, alterações em um ecocardiograma(ECO) de rotina que sugiram CMH, ou ainda um sopro cardíaco com características da doença, como veremos a seguir (CIRINO & SEIDMAN & HO, 2018; OMMEN *et al.*, 2020; SEMSARIAN, 2017).

Exame Físico

Sobre o exame físico, podemos encontrar um pulso venoso jugular com uma onda “a” elevada (contração atrial acentuada contra um VE com pouca distensibilidade), e um pulso carotídeo do tipo Bisferiens, com um aumento rápido inicial que depois diminui na mesossístole à medida que ocorre a formação do gradiente. Na ausculta cardíaca, pode ocorrer a presença de B4, também explicada pela vigorosa contração atrial, além de desdobramento de B2. Em muitos dos pacientes com a forma obstrutiva pode-se auscultar um sopro sistólico ejetivo em borda esternal esquerda baixa, semelhante ao sopro da estenose aórtica (EA), mas com a diferença que na CMH o sopro não irradia para a região cervical.

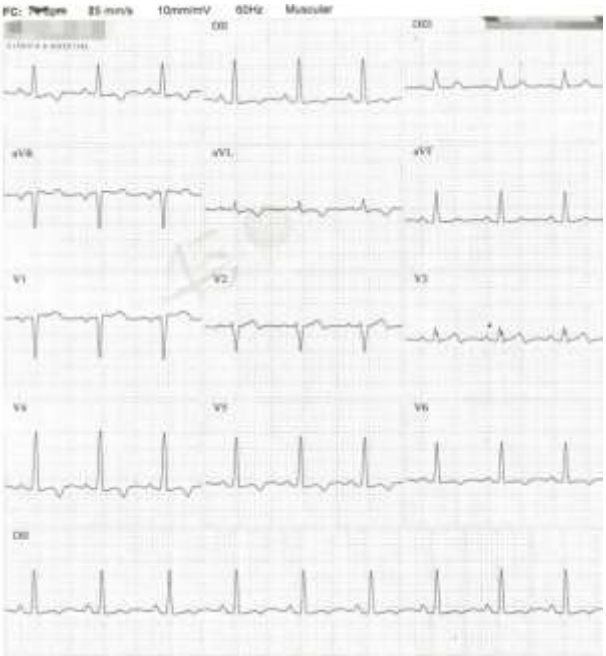
Por último, na ausculta cardíaca pode ainda haver sopro holossistólico regurgitativo em foco mitral, caso haja a presença de insuficiência da VM. Lembrando ainda que aqueles pacientes sem obstrução da VSVE podem ter um exame físico normal.

Exames Complementares

As alterações no ECG, que precedem às ecocardiográficas, estão presentes em até 95% dos casos, e entre elas encontramos mais comumente anormalidades do segmento ST e da onda T, seguidos de sobrecarga ventricular esquerda, muitas vezes com padrão Strain, e ainda sobrecarga atrial esquerda. A FA é a arritmia mais comum, podendo ocorrer com uma prevalência entre 19-30% dos pacientes

(SIVALOKANATHAN *et al*., 2019). Ondas Q proeminentes em derivações inferiores (DII, DIII e a VF) podem aparecer também, devido a Hipertrofia Septal (Figura 37.1).

Figura 37.1. Eletrocardiograma

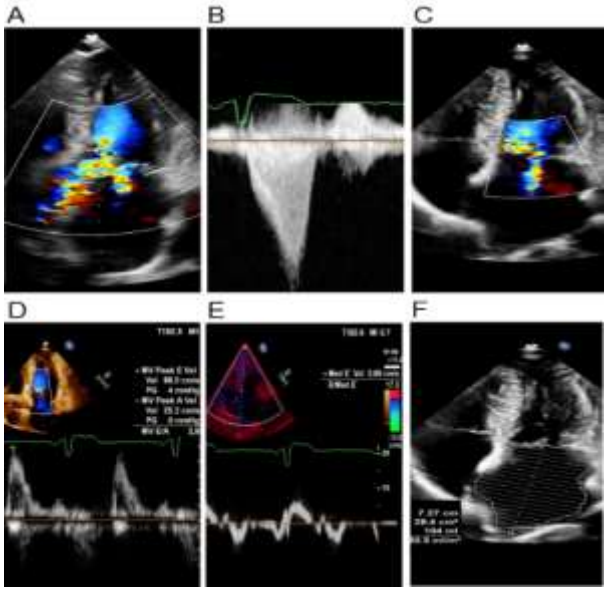


Legenda: Sobrecarga atrial esquerda inicial. Ondas T negativas em parede laterolateral.

O Ecocardiograma Transtorácico é o método de escolha para o diagnóstico da CMH. Ele possibilita a avaliação dos padrões morfológicos e funcionais cardíacos, além de propiciar e fornecer dados e prognósticos. O VE é considerado hipertrófico quando a espessura de sua parede for≥ 15mm. Valores de espessura de parede entre 12 a 14mm podem ser considerados, em pacientes com história familiar de CMH. Um ventrículo direito (VD) hipertrófico (≥ 8 mm) ocorre em 1/3 dos casos (ELLIOT *et al*., 2014). A avaliação da valva mitral (VM) é imperiosa. O movimento anterior sistólico (SAM) da VM em direção à VSVE de CMH tem especificidade de 99% para CMH obstrutiva de etiologia genética. A regurgitação valvar mitral, ou insuficiência mitral (IM), frequentemente acompanha a CMH obstrutiva e está relacionada ao SAM. Apesar de geralmente ocorrer disfunção diastólica, a função sistólica geralmente apresenta-se normal na CMH (Figura 37.2).

A avaliação do gradiente da via de saída do ventrículo esquerdo (GVSVE) constitui uma etapa importante da ecocardiografia de repouso, em portadores de CMH, podendo ser complementada com o exame sob esforço físico, o Ecoestresse Físico (EF).

Figura 37.2. Ecodopplercardiograma em repouso



Legenda: Homem de 50 anos com CMH e queixa de dispneia aos pequenos esforços. Irmão com morte súbita. Em uso de Losartana e betabloqueador há 6 meses. (A,B) Presença de GVSVE (55 mmHg). (A,C) com SAM e IM. (D,E,F) Disfunção diastólica. (D) Relação E/A= 3,9. (E) Relação E/e'= 17,3. (F) Volume do AE= 60,5 ml/m^2. CMH= cardiomiopatia hipertrófica; GVSVE= gradiente da via de saída do ventrículo esquerdo; SAM= movimento anterior sistólico da valva mitral; IM= insuficiência mitral; AE= átrio esquerdo.

A realização do EF em pacientes com CMH tem como objetivos avaliar o GVSVE, o SAM, a IM, a assinergia ventricular e a função diastólica do VE. O GVSVE é considerado obstrutivo, quando >30 mmHg (OMMEN *et al*.,

2020). O GVSVE lábil ou obstrutivo é definido como aquele não observado durante o ecocardiograma em repouso, mas que é induzido pelo teste de esforço. Vale ressaltar que um GVSVE ≥50 mmHg em repouso contraindica o EF. As diretrizes recomendam o EF em pacientes sintomáticos sem gradiente ou com pequenos gradientes mensuráveis em repouso (< 50 mmHg) (Grau de Recomendação – GR 1, Nível de Evidência – NE B), assim como assintomáticos com baixos gradientes (< 50 mmHg) (GR2aNEC) (OMMEN *et al.*, 2020). O teste utilizando esforço físico (com esteira rolante ou bicicleta) é o recomendado na CMH, por ser fisiológico, fornecendo informações personalizadas como sintomas apresentados durante o esforço e tolerância ao exercício, reproduzindo as atividades diárias (ELLIOT *et al*., 2014).

O EF traz informações valiosas, como: achados eletrocardiográficos; duração e tolerância ao esforço; comportamento da pressão arterial (PA) e da FC; magnitude dos gradientes atingidos e correlação de sintomas com o esforço físico. Trata-se, portanto, de um exame provocativo para quantificar o GVSVE em pacientes assintomáticos ou sintomáticos sem gradiente ou com pequenos gradientes mensuráveis em repouso (< 50 mmHg). Atualmente, o EF pode ser indicado para pacientes com sintomas de IC, risco de morte súbita e para portadores de cardioversor desfibrilador implantável (CDI).

A Ressonância Magnética Cardíaca (RMC) é um método de diagnóstico aprimorado e é usada com frequência na análise da morfologia e desempenho do VE, podendo ainda sugerir diagnósticos específicos, conforme a distribuição e a gravidade da expansão intersticial, tais como a doença de Fabry e a Amiloidose (ELLIOT *et al.*, 2014). Assim, além do diagnóstico diferencial da CMH, a RMC é utilizada para pacientes com suspeita de CMH e com ecocardiograma inconclusivo (GR1NEB) (OMMEN *et al.*, 2020).

A Tomografia Computadorizada Cardíaca (GR2bNEC) (OMMEN *et al.*, 2020) tem sido utilizada para afastar doença arterial coronária. Já o estudo hemodinâmico fica reservado para pacientes com CMH e candidatos à terapia de miectomia ou ablação septal, com incerteza sobre a presença e gravidade da obstrução da VSVE, que não ficou claro em exames não-invasivos (GR1NEB) (OMMEN *et al.*, 2020).

Testes Genéticos

Apesar do alto custo e da demora dos resultados, os testes genéticos são uma ferramenta excelente para o rastreio de causas genéticas para a cardiomiopatia hipertrófica, uma vez que 85% dos genótipos familiares encontrados são representados pelos dois genes mais comuns (CHARRON *et al.*, 2002). Com a evolução da tecnologia disponível, há também uma tendência à redução de custo e melhora da acurácia do teste. Semsarian (2017) estima que a taxa de detecção de variantes genéticas em pessoas com cardiomiopatia hipertrófica esteja em torno de 40-50%, número que aumenta em casos de história familiar de CMH, atingindo uma taxa de detecção de 70 a 80% ao testar os 10 genes mais comuns. Em diversas situações, o custo do teste pode ser compensado pelo seguimento clínico melhor direcionado: familiares que realizam o teste preditivo e que obtém resultados negativos não precisam realizar exames de rastreamento rotineiramente e, os que precisam, podem ter melhor orientação de quais devem ser realizados. No caso de famílias que não realizam o teste genético em probando, o rastreio clínico deve ser orientado pela idade de início de sintomas e

sua severidade em familiares (ELLIOT *et al.*, 2014).

Na prática clínica, os testes genéticos nos casos de cardiomiopatia hipertrófica podem ter duas utilidades: a testagem diagnóstica, com o intuito de buscar uma causa genética num paciente já portador da doença; e a testagem preditiva, que visa rastrear o mesmo fator genético em familiares do portador que possuam alta probabilidade de desenvolver a doença (AHLUWALIA & HO, 2020; CIRINO & SEIDMAN & HO, 2018). Charron *et al.* (2002) citam também mais duas utilidades: a estratificação prognóstica e o diagnóstico pré-natal. Além disso, é essencial para o diagnóstico diferencial da cardiomiopatia hipertrófica e suas fenocópias (AHLUWALIA & HO, 2020).

Segundo Cirino *et al.* (2018), existem características no paciente e em sua família que podem indicar a viabilidade do teste genético, a saber: evidência de uma doença familiar e disponibilidade de membros da família para testagem indicam que os testes genéticos deverão mostrar alterações genéticas; enquanto que pacientes com padrões atípicos de hipertrofia, e pacientes que apresentam outras comorbidades ou hábitos que podem levar a hipertrofia cardíaca, normalmente têm menor probabilidade de tê-las. É necessário ter uma atenção especial ao indicar o teste para aqueles pacientes que possuem outras possíveis causas para a hipertrofia, como atletas e hipertensos. A análise da história familiar e do quadro clínico destes deve ser feita com bastante atenção para reconhecer a aplicabilidade do teste genético nesses casos (ELLIOT *et al.*, 2014).

Ainda segundo Cirino *et al.* (2018), é essencial escolher o probando durante a consulta de aconselhamento pré-teste, ou seja, a primeira pessoa da família a ser testada. Existe maior probabilidade de detecção de variantes patogênicas nas pessoas com sintomatologia mais severa, sendo estas o probando ideal. Não se deve, porém, esquecer de realizar a testagem preditiva em outros parentes em seguida, em especial naqueles sintomáticos. O probando deve preencher os critérios para cardiomiopatia hipertrófica para possibilitar esta testagem em membros da família que possam apresentar a mesma mutação (ELLIOT *et al.*, 2014).

Christiaans *et al.* (2008) sugerem que a testagem preditiva em familiares seja dividida em 5 etapas: informar ao probando sobre a possibilidade de testar os familiares, informar aos familiares sobre a possível testagem preditiva através do próprio probando ou por carta escrita pelo médico geneticista, agendar consultas de aconselhamento genético para os familiares previamente informados, realizar o aconselhamento genético dos mesmos e, por fim, realizar o teste genético preditivo com base na(s) variante(s) encontradas no probando.

O teste genético mais utilizado nos casos de cardiomiopatia hipertrófica é o painel multigenes. Normalmente os painéis contém os 8 principais genes que codificam proteínas sarcoméricas (MYH7, MYBPC3, TNNI3, TNNT2, TPM1, MYL2, MYL3 e ACTC1) - os principais associados a cardiomiopatia hipertrófica - e algumas de suas fenocópias, como o gene GLA para Doença de Fabry. Alguns laboratórios incluem, também, genes que ainda não possuem evidência suficiente da sua relação com a cardiomiopatia, apesar de haver estudos mostrando que a amplificação do painel não necessariamente implica em maior chance de diagnóstico (CIRINO & SEIDMAN & HO, 2018; OMMEN *et al.*, 2020).

Exames como o sequenciamento completo do exoma e o sequenciamento completo do genoma podem ser utilizados. Todavia, são exames muito mais caros que os painéis

específicos para a CMH, e possuem o risco de achados incidentais, como a descoberta de variantes patogênicas para outras doenças futuras, como câncer, e variantes raras de significado incerto, que podem afetar negativamente o paciente e seu estado emocional (CIRINO & SEIDMAN & HO, 2018; ELLIOT *et al.*, 2014; MICHELS *et al.*, 2007).

Os testes durante a gravidez e o diagnóstico genético pré-implantacional (PGD) são opções disponíveis para rastreio de variantes relacionadas à CMH no embrião ou no feto e devem ser discutidas no aconselhamento pré-natal. No PGD são realizadas testagens em diversos embriões fertilizados in vitro e apenas aqueles sem a variante são implantados (CIRINO & SEIDMAN & HO, 2018; OMMEN *et al.*, 2020; SEMSARIAN, 2017). Os testes durante a gravidez podem ser realizados por amniocentese ou por amostra das vilosidades coriônicas. Ambos os processos podem acarretar na perda acidental do bebê, além de envolver questões éticas e, por isso, não são recomendados (CHARRON *et al*., 2002).

Existe uma grande dificuldade na interpretação dos testes genéticos, tendo em vista a complexidade do genoma humano, e a pequena quantidade de estudos que conseguem comprovar a patogenicidade de uma variante genética (CIRINO & SEIDMAN & HO, 2018). Interpretar corretamente os resultados dos testes genéticos é uma habilidade essencial para o clínico, uma vez que uma interpretação errônea pode levar a situações indesejadas, como pânico ao considerar uma variante benigna como patogênica; ou desconsiderar uma variante patogênica ao interpretá-la como benigna, por exemplo. Estes erros atrapalham o processo de aconselhamento genético e o seguimento a ser estabelecido para o paciente (AHLUWALIA & HO, 2020).

Sendo assim, faz-se importante a diferenciação entre os tipos de variantes, entre: benignas; provavelmente benignas; provavelmente patogênicas; patogênicas; e variantes de significado incerto (AHLUWALIA & HO, 2020). Para garantir que não haja equívocos na interpretação dos exames, é recomendado que o aconselhamento genético pré e pós teste seja realizado por um especialista em genética médica (CIRINO & SEIDMAN & HO, 2018).

As variantes patogênicas e provavelmente patogênicas significam resultados positivos para o teste genético, permitindo assim o diagnóstico mais acurado e a possibilidade de testagem preditiva em familiares, ainda que as provavelmente patogênicas possuam menor probabilidade de causar doença quando comparadas às patogênicas (CIRINO & SEIDMAN & HO, 2018).

Já as variantes de significado incerto não possuem relação comprovada com a doença, e não podem ser utilizadas como fator diagnóstico nem indicam testagem preditiva. Porém, não é possível excluir a causa genética nesses casos, devendo-se sempre correlacionar com a história familiar de pelo menos 3 gerações para obter quaisquer conclusões. Realizar a testagem em familiares pode auxiliar na identificação da possível patogenicidade da variante, ao analisar a segregação familiar da mesma. Assim, variantes de significado incerto podem passar a ser patogênicas ou benignas a depender dos achados (CIRINO, SEIDMAN & HO, 2018).

Por fim, variantes benignas e provavelmente benignas representam resultados negativos do teste genético, o que por sua vez não significa que não haja uma causa genética por trás da doença, mas que, no painel realizado, não foi possível encontrar uma variante que justificasse o quadro do paciente.

Nestes casos, também é indicado a testagem preditiva em familiares, para verificar se os achados se repetem. É importante ressaltar que, conforme a ciência avança, é possível que a mesma pessoa refaça o teste no futuro e descubra uma causa genética antes desconhecida na primeira testagem, já que variantes *de novo* associadas à cardiomiopatia hipertrófica têm sido relatadas. Essa possibilidade deve ser apresentada para o paciente durante o aconselhamento genético pré-teste (CHARRON *et al.*, 2002; CIRINO & SEIDMAN & HO, 2018).

Para classificar as variantes, são analisados critérios como o mecanismo conhecido da doença com perda de função, estudos funcionais, variantes patogênicas já estabelecidas, frequência da variante em casos e na população controle, segregação familiar da doença e a evidência funcional e computada (AHLUWALIA & HO, 2020; CIRINO & SEIDMAN & HO, 2018). Estes critérios se aplicam a todas as heranças monogênicas e podem ser refinados conforme surjam novas evidências para tal.

Atualmente, os laboratórios que realizam exames genéticos contribuem significativamente para a classificação, através de bancos de dados compartilhados que permitem analisar a recorrência de determinadas variantes em populações, e os fenótipos associados a essas. Dessa maneira, variantes de significado incerto passam a ser classificadas como patogênicas quando há uma grande recorrência das mesmas nos pacientes (AHLUWALIA & HO, 2020; CIRINO & SEIDMAN & HO, 2018).

As variantes genéticas associadas à cardiomiopatia hipertrófica apresentam penetrância incompleta; isto significa que a presença da variante por si só não permite prever o prognóstico nem a gravidade da doença que o afetado possa vir a desenvolver, pois pessoas com a mesma variante podem desenvolver quadros brandos a severos, diferentes graus de hipertrofia e comprometimento hemodinâmico, prognósticos variados, além de divergirem quanto à idade de aparecimento dos sintomas (AHLUWALIA & HO, 2020; KEREN & SYRRIS & MCKENNA, 2007). Isso explica porque algumas pessoas só terão o diagnóstico de CMH em faixas etárias elevadas, como acima dos 60 anos, apesar de a idade média de diagnóstico ser na terceira década de vida (CHRISTIAANS *et al.*, 2008).

Essa penetrância incompleta pode sugerir, também, que a manifestação da doença e sua gravidade estejam relacionadas parcialmente a fatores genéticos, associados a comportamentos de risco (MICHELS *et al.*, 2007). Dessa forma, tendo em vista a severidade do quadro que algumas pessoas apresentam e o elevado risco de mortes súbitas, é indicado monitoramento frequente do paciente e de seus familiares portadores da variante, através de outros exames para acompanhar a evolução da doença e o surgimento de possíveis sinais de alerta (AHLUWALIA & HO, 2020).

O teste genético pode ser utilizado para estratificação prognóstica, através da associação entre o fenótipo e genótipo. Esta prática permite, inclusive, a implantação profilática de CDI em indivíduos com alto risco de morte súbita. Todavia, devido à penetrância incompleta característica da cardiomiopatia hipertrófica de origem genética, a estratificação de prognóstico não é muito utilizada considerando a baixa evidência científica (CHARRON *et al.*, 2002; ELLIOT *et al.*, 2014).

É importante ressaltar que o teste genético pode não conter um diagnóstico definitivo. Dessa forma, a associação do resultado do teste

com o quadro clínico do paciente e sua história familiar é de fundamental importância para um manejo adequado (AHLUWALIA & HO, 2020).

Aconselhamento Genético

O aconselhamento genético consiste em um processo multidisciplinar que visa auxiliar os pacientes no entendimento dos testes genéticos e das implicações de seus resultados na vida do indivíduo e de seus familiares. Pode ser realizado por diversos profissionais da saúde, como médicos, conselheiros e/ou enfermeiros, desde que possuam conhecimento na área, entendam a fisiopatologia das doenças genéticas, suas evoluções e prognósticos. Além do conhecimento sobre as patologias, o conselheiro deve estar preparado para lidar com o impacto psicológico dessas, oferecendo suporte ao paciente (AHLUWALIA & HO, 2020; CIRINO & SEIDMAN & HO, 2018). Nos casos de rastreio da cardiomiopatia hipertrófica recomenda-se a presença de um cardiologista e um psicólogo, junto ao conselheiro (CHARON *et al*., 2002; CHRISTIAANS *et al*., 2008; GERSH *et al*., 2011).

O processo de aconselhamento pode ser dividido em dois momentos, antes e depois da realização dos exames genéticos. No momento pré-teste, são esclarecidas e elucidadas as dúvidas do paciente em relação à doença. Uma etapa importante do aconselhamento pré-teste consiste na explicação sobre os testes disponíveis, informando seus benefícios, suas limitações e seus possíveis resultados (CIRINO & SEIDMAN & HO, 2018). O histórico familiar das três gerações passadas deve ser coletado na consulta pré-teste, observando principalmente os medicamentos utilizados, diagnósticos anteriores e as causas de morte (SEMSARIAN, 2006). Para a investigação da CMH, também é recomendado indagar sobre a presença de morte cardíaca súbita. Esses achados direcionam o diagnóstico e, consequentemente, facilitam a procura das possíveis variantes (CIRINO & SEIDMAN & HO, 2018; SEMSARIAN, 2017).

Já no aconselhamento pós-teste, o conselheiro é responsável por explicar o resultado do teste genético e suas implicações. Nesse sentido, é imprescindível sanar as dúvidas do paciente, uma vez que a interpretação errada dos resultados pode levar a exames e preocupações desnecessárias, ou a uma falta de cuidado e de tratamento (AHLUWALIA & HO, 2020).

Em casos positivos para CMH, variante patogênica ou provavelmente patogênica, o profissional deve orientar sobre a necessidade de alteração da rotina, da profissão e da prática de atividades físicas, por conta do risco de morte súbita (CIRINO & SEIDMAN & HO, 2018; ELLIOTT *et al*., 2014; KEREN & SYRRIS & MCKENNA, 2008). Ademais, é explicado sobre o risco de 50% de transmissão para a prole, uma vez que a cardiomiopatia hipertrófica apresenta herança autossômica dominante (MICHELS *et al*., 2007).

Somado a isso, é importante informar os familiares dos pacientes com testes positivos, para que eles também realizem o aconselhamento genético e, posteriormente, os testes para investigar a presença da variante. Existe uma divergência entre os estudos sobre quem é o responsável por informar os familiares, contudo acredita-se que a comunicação deva ser realizada pelo probando. Não é recomendado que o conselheiro, por questões de sigilo, entre em contato com a família do paciente. Contudo, ele pode auxiliá-lo com suporte psicológico e/ou através de uma carta que explique a doença, os riscos para os

familiares e a importância de procurarem aconselhamento. A carta também pode direcionar os parentes para sites que contenham informações confiáveis sobre o assunto (AHLUWALIA & HO, 2020; CHRISTIAANS *et al.*, 2008).

O rastreio de variante patogênica ou provavelmente patogênica em parentes de indivíduos com resultado genético positivo para CMH segue as mesmas orientações que o rastreio no probando, devendo haver o aconselhamento pré-teste e pós-teste. No momento antes do teste, os familiares devem ser informados dos benefícios da realização e de suas limitações. Nesses casos, como a maioria é assintomática, mesmo que o resultado seja positivo não é possível prevenir o desenvolvimento da doença e nem determinar a idade de início e sua gravidade (CHARRON *et al.*, 2002).

Com relação ao rastreio da CMH em crianças, os conselheiros genéticos são responsáveis por explicar as vantagens e desvantagens da realização dos testes nessa faixa etária. As principais vantagens incluem a redução da ansiedade dos responsáveis e a possibilidade de acompanhamento da evolução da doença, ainda em sua fase assintomática. Porém, da mesma forma que o resultado pode diminuir a ansiedade dos responsáveis, ele pode contribuir para o aumento dela e do sentimento de culpa, além de colaborar para a modificação da percepção dos pais em relação aos filhos (ELLIOT *et al.*, 2014). Outro ponto importante a se considerar é que apenas 3 a 5% dos pacientes com genótipo positivo desenvolvem a doença antes dos dezoito anos e que a realização dos exames em menores os priva da autonomia de decisão quando se tornarem maiores de idade (CIRINO & SEIDMAN & HO, 2018; OMMEN *et al.*, 2020).

Tratamento

O curso clínico da CMH é diverso e imprevisível. Na atualidade, identificar marcadores que antecipe desfechos é uma prioridade. O EF tem a capacidade de ditar as decisões em casos específicos. Pacientes sem obstrução (GVSVE=0 ou < 50 mmHg) em repouso que ao serem submetidos ao esforço desenvolvem sintomas importantes e gradientes significativos (GVSVE >50 mmHg) durante o exame, são encaminhados para a miectomia ou ablação septal alcoólica. Esses procedimentos irão prevenir o desenvolvimento da IC, melhorar a qualidade de vida e aumentar a sobrevida. Observa-se que essas intervenções não são indicadas apenas para pacientes com gradientes significativos (GVSVE > 50 mmHg) em repouso, como também para sintomáticos, com gradientes fisiologicamente provocáveis (ELLIOTT *et al.*, 2014).

Em contraste, quando no EF não há aumento do gradiente em pacientes sem obstrução significativa (GVSVE < 50 mmHg) em repouso, porém apresentam sintomas de IC refratários a medicamentos, o transplante cardíaco é indicado. São preditores de progressão de IC, em pacientes sem obstrução da VSVE: o aumento do átrio esquerdo e a fibrose extensa na RMC (>15%). Foi relatado que o exercício físico provocou gradiente significativo em pacientes com CMH, levemente sintomáticos. Estes evoluíram para IC classe funcional III/IV, de NYHA, em curto período de tempo.

A queda da pressão arterial durante o exercício, em pacientes com CMH lábil indica risco elevado de MS ou eventos cardíacos graves. A síncope relacionada ao exercício e/ou as arritmias ventriculares podem indicar o implante de CDI (OMMEN *et al.*, 2020).

Os betabloqueadores (BB) e os bloqueadores dos canais de cálcio (BCC) devem ser usados em doses progressivas até atingir a frequência cardíaca de repouso de 60 bpm. Esses medicamentos melhoram a dispneia aos esforços e a dor torácica ao inibir a estimulação cardíaca simpática; diminuir o consumo de oxigênio pela redução da frequência cardíaca, contratilidade e estresse miocárdico durante a sístole; e aumentando o período de enchimento diastólico. A redução do GVSVE durante o exercício levaria à melhora da dispneia e da síncope. Apesar desses efeitos terapêuticos, essas drogas não diminuem a incidência de arritmias ventriculares ou morte súbita. Os BCC devem ser evitados em pacientes com a forma obstrutiva, pois seu efeito vasodilatador pode piorar a obstrução na VSVE. A disopiramida, uma droga antiarrítmica, tem um importante efeito inotrópico negativo que, nas formas obstrutivas, leva à diminuição ou mesmo ao desaparecimento do gradiente da VSVE, com melhora dos sintomas. Diuréticos podem ser considerados em pacientes com sinais de congestão pulmonar (OMMEN *et al*., 2020).

O Mavacamten, um novo inibidor da miosina, foi bem tolerado na maioria dos indivíduos com CMH sintomática. Além disso, o tratamento foi associado a uma redução significativa no NT-proBNP e cTnI, sugerindo melhora no estresse da parede miocárdica. Esses resultados definem o terreno para estudos futuros de mavacamten nesta população de pacientes usando parâmetros clínicos, incluindo a fração de ejeção do VE, para orientar a dosagem (OMMEN *et al*., 2020).

CONCLUSÃO

Portanto, percebe-se que a cardiomiopatia hipertrófica é uma frequente doença genética, com risco de morte súbita. Assim sendo, destaca-se a importância do rastreio em parentes de indivíduos com a doença, o qual pode ser realizado através de testes genéticos e exames complementares. Os testes genéticos para a CMH permitem identificar as variantes que causam a doença antes mesmo do aparecimentos dos sintomas. Nesse sentido, ressalta-se os benefícios do aconselhamento genético, antes e após os testes, o qual contribui para o entendimento do paciente sobre a patologia e suas implicações. Ademais, auxilia na redução das consequências psicológicas decorrentes dos resultados obtidos

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AHLUWALIA, M.; HO, C. Y. Cardiovascular genetics: the role of genetic testing in diagnosis and management of patients with hypertrophic cardiomyopathy. Heart, v. 107, n. 3, p. 183-189, 2020.

CHARRON, P. *et al*. Genetic testing and genetic counselling in hypertrophic cardiomyopathy: the French experience. Journal of medical genetics, v. 39, n. 10, p. 741-746, 2002.

CHRISTIAANS, I. *et al*. Uptake of genetic counselling and predictive DNA testing in hypertrophic cardiomyopathy. European Journal of Human Genetics, v. 16, n. 10, p. 1201-1207, 2008.

CIRINO, A. L.; SEIDMAN, C. E.; HO, C. Y. Genetic testing and counseling for hypertrophic cardiomyopathy. Hypertrophic Cardiomyopathy, An Issue of Cardiology Clinics, E-book, v. 37, n. 1, p. 35-43, 2018.

ELLIOT, P. M. *et al*. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). European heart journal, v. 35, n. 39, p. 2733-2779, 2014.

GERSH, B. J. *et al*. 2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation, v. 124, n. 24, p. 2761-2796, 2011.

KEREN, A.; SYRRIS, P.; MCKENNA, W. J. Hypertrophic cardiomyopathy: the genetic determinants of clinical disease expression. Nature clinical practice cardiovascular medicine, v. 5, n. 3, p. 158-168, 2008.

MARON, B. J. *et al*. Hypertrophic cardiomyopathy: present and future, with translation into contemporary cardiovascular medicine. Journal of the American College of Cardiology, v. 64, n. 1, p. 83-99, 2014.

MICHELS, M. *et al*. Familial screening and genetic counselling in hypertrophic cardiomyopathy: the Rotterdam experience. Netherlands Heart Journal, v. 15, n. 5, p. 184-190, 2007.

OMMEN, S. R. *et al*. 2020 AHA/ACC guideline for the diagnosis and treatment of patients with hypertrophic cardiomyopathy: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Journal of the American College of Cardiology, v. 76, n. 25, p. e159-e240, 2020.

SEMSARIAN, C. Guidelines for the diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy. Heart, Lung and circulation, v. 16, n. 1, p. 16-18, 2006.

SEMSARIAN, C. Update on the diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy. Heart, lung&circulation, v. 27, n. 3, p. 276-279, 2017.

SIVALOKANATHAN, S. *et al*. Hypertrophic cardiomyopathy patients with paroxysmal atrial fibrillation have a high burden of left atrial fibrosis by cardiac magnetic resonance imaging. JACC: Clinical Electrophysiology, v. 5, n. 3, p. 364-375, 2019.

WOLF, C. M. Hypertrophic cardiomyopathy: genetics and clinical perspectives. Cardiovascular diagnosis and therapy, v. 9, n. Suppl 2, p. S388, 2019.

CAPÍTULO 38

FEBRE REUMÁTICA E DOENÇA REUMÁTICA CARDÍACA: REVISÃO E ATUALIZAÇÃO

Palavras-chave: Cardiologia; Pediatria; Febre Reumática

LUCAS HENRIQUE DE CARVALHO MACHADO[1]
MARIANA NUNES LIMA DIAS[1]
JOÃO HENRIQUE SANTOS MARTINS[1]

1. Discente - Universidade do Vale do Sapucaí (UNIVÁS).

INTRODUÇÃO

Sobre as doenças

A febre reumática aguda (FRA) é uma doença autoimune, de natureza cruzada, oriunda de uma resposta do hospedeiro à faringotonsilite por *Streptococcus* β-hemolítico do Grupo A (SGA). A febre reumática tem sintomas amplos, sendo eles a poliartrite migratória de grandes articulações; a pancardite; os nódulos subcutâneos; o eritema marginado da pele; e a coreia de Sydenham (FIGUEIREDO, 2019; ARVIND, 2019).

A doença reumática cardíaca (DRC) ou cardiopatia reumática (CR), trata-se de uma doença a qual envolve lesões valvulares após mais de um episódio de febre reumática aguda. Uma boa parcela dos pacientes com a DRC não têm o histórico de FRA, o que indica uma possível falha no diagnóstico prévio da mesma (KUMAR, 2020).

Genética

Já em 1889, estudos sugerem a ocorrência de múltiplos casos de Febre Reumática e Doença Reumática Cardíaca em uma mesma residência, mostrando uma relação entre a genética do paciente e o surgimento de Febre Reumática. Cheadle W (1889) concluiu que o risco de um paciente com histórico familiar desenvolver FR é 5x maior que em um paciente sem histórico familiar direto, e também, que a ocorrência de FRA e DRC entre gêmeos monozigóticos, com pais portadores, podendo ser até 6x maior que entre gêmeos dizigóticos (MUHAMED, 2019).

Fisiopatologia

A fisiopatologia da FRA se dá mediante uma resposta imune por faringotonsilite por SGA, já que os antígenos estreptocócicos (proteína M e N-acetil-Beta-D-glicosamina) geram anticorpos que também atacam a miosina e a laminina, ocasionando uma resposta humoral, recrutamento de células T e inflamação granulomatosa. Com isso, há produção de anticorpos pelos linfócitos B, recrutamento de linfócitos T, inflamação granulomatosa e formação de corpos de Aschoff (ARVIND, 2019; LEAL, 2019).

A agressão à valva mitral se dá após infecções reincidentes, com a ligação dos anticorpos nas valvas, há aumento da expressão da proteína de adesão celular vascular 1 (VCAM-1), ativando o endotélio e levando à produção de anticorpos contra o colágeno. Tais anticorpos levam à instalação de um ambiente pró-inflamatório (ARVIND, 2019; LEAL, 2019).

Quanto à doença reumática cardíaca em específico, os rastreios mostram infiltração intensa por células mononucleares, as quais produzem citocinas e imunomoduladores que afetam diretamente o interstício das células valvulares e o endotélio das válvulas. Há também forte reação contra a miosina cardíaca pelos linfócitos T CD4 +. Mostrou-se também que as citocinas pró-inflamatórias, como as isoleucinas 1 e 17, o fator de necrose tumoral-α estão presentes em alta concentração, se relacionando com a resposta dos linfócitos T CD8 + (ARVIND, 2019; LEAL, 2019).

Epidemiologia

A epidemiologia da FRA está fortemente associada à superpopulação, pouco acesso a saneamento básico, baixo status

socioeconômico e deficiências na saúde pública (ARVIND 2019).

Em uma situação hipotética, baseada no estudo de REMEDY, para o Oxford European Heart Journal, o Brasil apresentaria cerca de 30.000 casos de FRA por ano, com evolução de 21.000 para DRC e suas respectivas morbidades, (ESTEVÃO, 2019) porém, em um cenário real, em 60% dos pacientes portadores de FRA, há desenvolvimento de DRC, (MUHAMED, 2019).

O grupo mais acometido pela doença é composto por crianças e jovens, especialmente em países em desenvolvimento, moradores de cidades com pouco saneamento básico. Oliveira et. al demonstrou numa pesquisa publicada em 2019, que de todos os brasileiros, aproximadamente 5.640.000 têm o risco de contrair a febre reumática e 30% deles (37.500 pessoas) podem desenvolver a doença reumática cardíaca. Há maior prevalência, em 2018, para casos na raça amarela, na região centro-oeste do Brasil, principalmente na faixa etária dos 5 a 15 anos de idade.

MÉTODO

Realizou-se um artigo de revisão, sendo do tipo de estudo qualitativo descritivo. Para o seu desenvolvimento foi esquematizada uma sequência de etapas: 1) Elaboração do problema; 2) Definição dos descritores e critérios de inclusão e exclusão para o levantamento bibliográfico e seleção dos artigos; 3) Coleta dos dados a serem utilizados; 4) Interpretação e discussão dos resultados obtidos; 5) Apresentação dos resultados.

Inicialmente, as palavras-chaves foram associadas aos Descritores em Ciência da Saúde (DECS). A busca pelas referências bibliográficas ocorreu no mês de abril, sendo utilizada à *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), biblioteca eletrônica que disponibiliza diversas coleções de periódicos científicos e livros em diversas áreas do conhecimento, incluindo a área da saúde; como, também o PubMed. Ainda foram usados, dados da *American Heart Association*, bem como artigos por ela disponibilizados e também alguns guias disponibilizados pelo CardioPapers.

Foram selecionados os descritores da língua portuguesa: febre reumática; febre reumática aguda e doença reumática cardíaca. Nesta busca pela literatura, foram selecionados artigos nos idiomas Português e Inglês. Para os critérios de inclusão, os guidelines e artigos escolhidos sobre a temática em questão, foram publicados no período de 2018 a 2021. Já os critérios de exclusão foram aqueles em outro idioma e que não atenderam aos objetivos do estudo. Por fim, o artigo será revisado por 2 corretores, caso haja alguma inconsistência, será chamado um terceiro revisor para resolver os mesmos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Breve retomada do exposto na introdução

A Febre Reumática Aguda (FRA), é uma doença autoimune, com características hereditárias, fortemente associada a fatores socioeconômicos, e mais comum entre jovens, que ocorre devido a uma resposta descompensada do hospedeiro ao *Streptococcus* β-hemolítico do Grupo A (SGA), que, em cerca de 60% dos casos, evolui para Doença Reumática Cardíaca (DRC).

Aspectos clínicos

As manifestações clínicas no primeiro da FRA se dão, em 50% a 70% com cardite e, em, 35% a 66% dos casos, com artrite, seguidos por coreia de Sydenham, com 10%-30% dos casos sendo mais frequente em mulheres. Em seguida, há também o eritema marginado, patognomônico de FRA, e os nódulos subcutâneos, os quais ambos são menos frequentes (GEWITZ, 2015).

Quanto às manifestações clínicas da doença reumática cardíaca, os sintomas iniciais são a dispneia ao esforço físico, com piora gradual. Todavia, devido à progressão lenta, ou nenhuma manifestação sintomática, muitos pacientes só percebem as alterações após uma falha cardíaca aguda, arritmia atrial ou um evento embólico. Muitos pacientes apresentam os sintomas no momento do diagnóstico clínico, com a ausculta do sopro e ruídos patológicos.

Diagnóstico

O diagnóstico de FRA baseia-se nos critérios de Jones (Figura 38.1), desenvolvidos em 1944 e atualizados desde então pelo *American Heart Association.* O mais recente foi revisado em 2015, associando o critério às evoluções do ecocardiograma, Doppler (GEWITZ, 2015). O diagnóstico divide-se em surtos iniciais e recidivas:

- Surtos iniciais

Para indivíduos de baixo risco, ao se preencher o critério de um maior e dois menores; ou dois maiores, em uma evidência de infecção prévia de SGA, tem-se alta probabilidade de um surto inicial de FRA. Os sinais ecodopplercardio gráficos sugestivos de cardite são considerados como critério maior.

- Diagnóstico recidivantes

Os critérios permanecem os mesmos, mudando apenas a quantidade considerada como número mínimo. Além da quantidade já apontada, se preenchidos três critérios menores, pode ser também considerado.

Figura 38.1. Critérios de Jones

1° surto de FR:	Recidiva de FR (FR recorrente):
- 2 critérios maiores; ou - 1 maior + 2 menores	- 2 critérios maiores; ou - 1 maior + 2 menores; ou - 3 menores
Critérios	
Populações de baixo risco	Populações de risco moderado/alto
Critérios maiores: - Cardite (clínica ou subclínica); - Artrite (apenas poliartrite); - Coreia; - Eritema marginado; - Nódulo subcutâneo	Critérios maiores: - Cardite (clínica ou subclínica); - Artrite (poliartrite, poliartralgia e/ou monoartrite); - Coreia; - Eritema marginado; - Nódulo subcutâneo
Critérios menores: - Poliartralgia - Febre (≥ 38,5 °C) - Elevação de VHS (≥ 60 mm na 1ª hora) e/ou PCR ≥ 3 mg/dL (ou > que valor de referência indicado) - Intervalo PR prolongado, corrigido para a idade (só quando não houver cardite)	Critérios menores: - Monoartralgia - Febre (≥ 38 °C) - Elevação de VHS (≥ 60 mm na 1ª hora) e/ou PCR ≥ 3mg/dL (ou > que valor de referência indicado) - Intervalo PR prolongado, corrigido para a idade (só quando não houver cardite)
Comprovada evidência de infecção prévia pelo *Streptococcus* β-hemolítico do grupo-A (cultura positiva de orofaringe, positividade em testes rápidos de detecção de antígenos estreptocócicos, títulos elevados de anticorpos antiestreptocócicos).	

Fonte: PEREIRA, 2017.

Enquanto isso, o diagnóstico de DRC é feito principalmente pela análise das valvas cardíacas através do ecocardiograma, mas também pode-se utilizar o eletrocardiograma e a radiografia de tórax, que apesar de não serem específicos para o diagnóstico podem mostrar alargamento das câmaras esquerdas. As principais valvas afetadas são as esquerdas, sobretudo a mitral, que comumente apresenta dilatação do anel, prolapso do folheto anterior e distensão das cordas tendíneas. Em 2012, a World Heart Federation (WHF) propôs novos critérios ecocardiográficos para o diagnóstico de DRC, sendo eles:

1. **Ecocardiográficos**

Mudanças agudas na valva mitral:

- Dilatação anular
- Distensão das cordas tendíneas
- Ruptura das cordas tendíneas
- Prolapso do folheto anterior ou posterior, sendo o anterior mais comum

Mudanças crônicas na valva mitral não encontradas na cardite aguda:

- Espessamento do folheto
- Fusão e espessamento das cordas tendíneas
- Movimento dos folhetos restrito;
- Calcificação.

Mudanças na valva aórtica em cardite crônica ou aguda:

- Espessamento focal ou difuso do folheto;
- Coaptação defeituosa;
- Movimento dos folhetos restrito;
- Prolapso do folheto.

2. **Por Doppler**

Regurgitação mitral patológica:

- Presente em 2 visualizações;
- Comprimento de ejeção de maior que 2 cm;
- Velocidade de pico maior que 3 m/s;
- Jato pan-sistólico com pelo menos um envelope.

Regurgitação aórtica patológica:

- Presente em 2 visualizações;
- Comprimento de ejeção de maior que 1 cm;
- Velocidade de pico maior que 3 m/s;
- Jato pan-diastólico com pelo menos um envelope.

Tratamento

O tratamento da FRA tem como objetivo minimizar o processo inflamatório para diminuir as repercussões clínicas no coração, no sistema nervoso e nas articulações. Portanto, há 2 metas principais (ARVIND, 2020):

- **Tratar a faringite estreptocócica:** utiliza-se antibiótico (principal utilizada é a penicilina, posto que a bactéria apresenta muita sensibilidade a esse medicamento)
- **Suprimir as manifestações da FRA:** recomenda-se repouso para o paciente (de 4 a 6 semanas se ele apresentar cardite); um medicamento antitérmico em caso de febre; para os pacientes com cardite é receitado algum anti-inflamatório não esteroidal (AINE), com preferência da prednisolona na dose de 2 mg/kg/d, com duração de 4 a 12 semanas, dependendo do comprometimento cardíaco.

Profilaxia Primária

A principal medida profilática, tanto contra a FRA, quanto à DRC, é a disponibilização de saneamento básico para todas as parcelas da população, especialmente nas áreas de baixa renda, a higiene adequada, prevenção da superpopulação, e vacinação contra o *Streptococcus* β-hemolítico do Grupo A (SGA), devido à ligação da doença ao mesmo. Outras formas profiláticas, uma dose única de Benzilpenicilina benzatina Intramuscular (que apesar de poder causar reações alérgicas, os benefícios superam os riscos), ou outros antibióticos orais. Ademais, há uma redução de 80% nas chances do

desenvolvimento de FRA, quando uma infecção de SGA, tal como meningite, é tratada com penicilina (MUHAMED, 2019), provando a eficácia da antibioticoterapia a longo prazo. É importante, também, para prevenção de DRC, prevenir quaisquer reincidências de FRA em um mesmo indivíduo (ARVIND 2019).

Profilaxia Secundária

Após um surto de febre reumática a Diretriz Brasileira de Febre Reumática de 2009 recomenda como profilaxia secundária que seja administrado Penicilina G Benzatina 1.200.000UI IM uma vez a cada 21 dias e a duração vai variar de acordo com o quadro do paciente:

- **Febre reumática aguda sem cardite (FRA):** manter por 5 anos do surto ou até 21 anos de idade.
- **FRA com cardite e sem sequelas (no máximo valvopatia leve residual):** manter por 10 anos de surto ou até 25 anos de idade.
- **FRA com sequelas (valvopatia moderada a grave):** manter até 40 anos de idade ou por toda a vida.

A administração de antibiótico de maneira contínua tem o objetivo de prevenir colonização ou infecção de via aérea superior, bem como evitar a reincidência da doença (SBC, SBP E SCR; 2009).

CONCLUSÃO

Com o estudo acima, fica clara a relevância do conhecimento da doença, tendo em vista sua ampla prevalência de casos. Ademais, a FRA é muitas vezes subdiagnosticada, só sendo descoberta ao se ter o diagnóstico de doença cardíaca reumática, quando o comprometimento e sequelas da doença já avançaram consideravelmente. A profilaxia por meio de políticas públicas de saneamento possibilitam uma forma eficaz de reduzir os casos, prevenindo complicações futuras.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARVIND, B.; RAMAKRISHNAN, S. Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease in Children. Indian J Pediatr. 2020 Apr;87(4):305-311. doi: 10.1007/s12098-019-03128-7. Epub 2020 Jan 11. PMID: 31925717.

BARBOSA P. J.; MÜLLER R. E.; LATADO A. L.; ACHUTTI A. C.; RAMOS A. I.; WEKSLER C.; *et al.*; Sociedade Brasileira de Cardiologia / Sociedade Brasileira de Pediatria / Sociedade Brasileira de Reumatologia. Diretrizes brasileiras para o diagnóstico, tratamento e prevenção da febre reumática. Arq Bras Cardiol. 2009.

CHEADLE, W. B. Barbeian lectures on the various manifestation of the rheumatic state as exemplified in childhood and early life. Lancet 133, 871–877 (1889).

FIGUEIREDO, E. T. Febre Reumática: Uma Doença sem Cor. Arq. Bras. Cardiol. São Paulo, v. 113, n. 3, p. 345-354, 2019.

GEWITZ, M.H. *et al*. Revision of the Jones Criteria for the Diagnosis of Acute Rheumatic Fever in the Era of Doppler Echocardiography. AHA journals. Vol. 131. No 20. p 1806-1818

KUMAR, R. K. *et al.* Contemporary Diagnosis and Management of Rheumatic Heart Disease: Implications for Closing the Gap: A Scientific Statement From the American Heart Association. AHA journals, vol, 142 No 20. p. 337-357, 2020

LEAL, M. T. B. C. *et al.* Rheumatic heart disease in the modern era: recent developments and current challenges. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* vol.52. 2019.

MUHAMED, B.; PARKS, T.; SLIWA, K. Genetics of rheumatic fever and rheumatic heart disease. Nature Reviews Cardiology. 2019

OLIVEIRA, S.G. *et al.* Epidemiologia da doença reumática crônica cardíaca no Brasil nos anos de 2014 a 2018. Brazilian journal of health review. Braz. J. Hea. Rev. Curitiba, v. 3, n. 1, p.857-872. 2020.

PEREIRA, B. A. F. Rheumatic fever: update on the Jones criteria according to the American Heart Association review - 2015. Rev. Bras. Reumatol., São Paulo, v. 57, n. 4, p. 364-368, Aug. 2017

CAPÍTULO 39

ATEROSCLEROSE: ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS E TERAPÊUTICOS

Palavras-chave: Cardiologia; Pediatria; Febre Reumática

LÍVIA MARIA PORDEUS COURA URTIGA[1]
CYNTHIA MARIA MOREIRA DA NÓBREGA[2]
MARIA ISABELLA MACHADO ARRUDA[2]
MARIA ALICE SANTOS FALCONI DA COSTA[2]
LETÍCIA DE SOUSA COSTA NÓBREGA3
BRUNO GOMES NETTO DE OLIVEIRA[2]
JÉSSICA DE MEDEIROS GUEDES PALITOT[2]

1. Discente – Medicina da Faculdade de Medicina Nova Esperança.
2. Discente – Medicina da Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba.
3. Discente – Medicina do Centro Universitário de João Pessoa.

INTRODUÇÃO

A aterosclerose é uma doença inflamatória crônica que de desenvolve no interior das artérias de grande e médio calibre no corpo humano, causando disfunções endoteliais alterando o fluxo laminar sanguíneo. A doença se configura como a principal fonte de desenvolvimento de doenças cardiovasculares e acometimentos em outras áreas do corpo, como o acidente vascular encefálico (AVE), que possuem alta morbidade e mortalidade. Ela é caracterizada como depósito de espessamentos fibrosos e placas de lipídeos na camada endotelial da parede dos vasos, depósitos esses que no futuro irão resultar em calcificações (HAMMER & MCPHEE, 2016; SANTORO *et al.*, 2019).

Ela tem caráter inicial assintomático e pode se desenvolver desde a infância, até se disseminar na vida adulta. Ela tem um fluxo natural que pode ser acelerado conforme fatores ambientais, como alimentação e prática de atividade física, e fatores genéticos. Outros fatores de risco seriam o tabagismo, hipertensão arterial, diabetes e síndrome metabólica (HAMMER & MCPHEE, 2016).

A doença tem seu início com a infiltração de lipoproteínas de baixa densidade (LDLs) na camada subendotelial dos vasos, que normalmente são encontradas na sua forma oxidada. Esse acúmulo irá comprometer diretamente a função das células presentes no endotélio por aumento da produção de radicais livres de oxigênio locais, que podem lesar tecidos e acelerar o decaimento do óxido nítrico, diminuindo sua atividade vasodilatadora. Esse LDL oxidado irá ser ingerido por macrófagos, que irão estimular a produção de células espumosas e assim estimulando a liberação de fatores de crescimento, citosinas e quimosinas pelas células endoteliais e pelos macrófagos, aumentando o recrutamento de monócitos. Esse estado de inflamação crônica e essa adesão de macrófagos na parede dos vasos vai gerar uma agregação plaquetária, que irá formar a placa aterosclerótica (HAMMER & MCPHEE, 2016); ZHANG *et al.*, 2020; ASHRY *et al.*, 2020).

Os lipídios são moléculas absorvidas por lipoproteínas que são responsáveis por transportá-los até o plasma. Uma alteração na concentração dessas lipoproteínas, com níveis de HDL diminuídos e LDL aumentados, tem como sua consequência o surgimento da aterosclerose, que é caracterizada como placas de gordura ou acúmulo de colesterol. A aterosclerose está intimamente ligada aos fatores de risco como dislipidemia, diabetes, tabagismo, hipertensão arterial, obesidade, entre outros. Dessa forma, é comum a realização de exames de sangue, com o intuito de observar os níveis de colesterol e triglicerídeos do paciente, além de exames mais específicos como eletrocardiograma, teste ergométrico, ecocardiograma, que poderão apontar um possível quadro aterosclerótico (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2017).

O tratamento da aterosclerose busca evitar um aumento de ateromas nos vasos, dessa forma, é necessário um controle nos níveis de LDL dos pacientes considerando os riscos cardiovasculares. Além disso, inibidores de HGM-CoA redutase, como as estatinas, são utilizados para um controle na produção de colesterol pelo fígado e bloqueando enzimas que estimulam a produção de LDL. Em casos mais graves, pode ser realizada uma angioplastia para a desobstrução causada pelas placas e, portanto, melhorando o fluxo sanguíneo. Em pacientes com Doença Arterial Coronariana Grave ou infartados, pode ser

necessário uma cirurgia de revascularização miocárdica utilizando-se de veias saudáveis como um novo caminho para que o sangue chegue ao coração (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2017).

O presente estudo tem, então, como objetivo realizar uma síntese acerca dos principais saberes médicos que envolvem a aterosclerose, a fim de gerar um material de qualidade para estudos e futuras consultas.

MÉTODO

Para obter os resultados e respostas acerca dos aspectos fisiopatológicos da aterosclerose apresentados nesse capítulo, foi feita a análise de 12 artigos científicos e uma diretriz atualizada sobre o tema.

Esses artigos foram escolhidos através de uma pesquisa feita na Biblioteca Virtual em Saúde cujas bases filtradas foram MEDLINE e Lilacs. Os descritores expostos nessas bases de pesquisa foram aterosclerose, tratamento, etiologia e fisiopatologia, como tema principal Aterosclerose, sendo escolhidos os trabalhos com data de publicação no intervalo de tempo dos últimos 5 anos nos idiomas português e inglês. Dentre os 88 resultados com essa temática e dentro de tais critérios, foram selecionados 12 para servir de subsídio teórico para o assunto abordado. Os demais foram excluídos pela redundância de informações expostas em detrimento aos que foram escolhidos, além de terem sido vistos como incompletos ou inviáveis para os fins necessários nesse trabalho.

O estudo deste capítulo será fundamentado em conceitos teóricos e práticos além de dados epidemiológicos que apresentam significativa importância na construção do conhecimento sobre todas as esferas que afetam e participam da etiofisiopatogenia da aterosclerose e os impactos disso na saúde dos indivíduos.

Destarte, o trabalho transcorrerá a partir do método conceitual-analítico, pondo em prova conceitos, ideias, dados e estudos de diversos autores semelhantes com os nossos objetivos, a fim de elaborar uma análise científica sobre esse objeto de estudo.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A aterosclerose é uma patologia que gera uma inflamação crônica, de forma gradativa, onde afeta a parede das artérias, podendo ocasionar várias doenças cardiovasculares (DCVs) significativas, como doença arterial coronariana, acidente vascular cerebral e doença arterial periférica. Está associada ao estresse oxidativo e a disfunção endotelial, o processo inicia-se quando o endotélio passa por um processo de danificação, facilitando assim, o acúmulo de colesterol na parede da artéria, induzida pela Acetilcolina; a disfunção gerada no endotélio é considerada um marcador precoce da aterosclerose (LU & JUN-X *et al.*, 2019), ou seja, essa patologia é gerada devido ao grande acúmulo de colesterol e de células imunitárias no interior da parede da artéria; tornando-se um grande responsável por causar doenças cardiovasculares (MILASAN *et al.*, 2019). Segundo Ruldolf Virchow na década de 1850, interpretou que a aterosclerose não resulta apenas da abundância de lipídios na parede da artéria, como também uma inflamação devido à lesão vascular (MORIYA, 2019). Porém, devido aos lipídeos serem diretamente tóxicos para o endotélio, pode acabar gerando disfunções celulares na artéria e os mecanismos inflamatórios tornarem-se ativados, iniciando assim, a aterosclerose (KOSMERI *et al.*, 2019).

É uma doença considerada de baixo grau, inflamatória, formada por lipídios da camada íntima da parede da artéria, onde os meios pró-inflamatórios e de resposta da inflamação determinam o resultado clínico final (BÄCK *et al.*, 2019). Há o desenvolvimento de placas ateroscleróticas complexas, que ocasionam o endurecimento e o estreitamento da luz na artéria; a formação dessa placa inicia-se quando ocorre a junção da alteração do endotélio e a exposição crônica a fatores de risco cardiovascular (LEE *et al.*, 2017), que geram inflamação no vaso, como defeitos genéticos, tabagismo, hiperlipidemia, hipertensão, infecção e falta de exercícios físicos, sexo masculino e diabetes (BAI & SUN, 2016). É responsável pelo infarto agudo do miocárdio e acidentes cerebrovasculares, sendo assim, uma importante causa para a maioria das mortes cardiovasculares (LEE *et al.*, 2017).

Para introduzir a fisiopatologia da aterosclerose é necessário o entendimento do metabolismo das lipoproteínas, substâncias compostas por lipídios e proteínas denominadas apolipoproteínas (apo) que permitem a solubilização e transporte dos lipídios. No organismo, as lipoproteínas são divididas em 4 tipos: Quilomícrons e Lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL), são essas ricas em triglicerídeos e originadas por via intestinal e hepática respectivamente; Lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e Lipoproteínas de alta densidade (HDL), compostas em grande parte por colesterol; Lipoproteínas de densidade intermediária (IDL) e Lipoproteína A (LPa) (FERENCE *et al*., 2019).

Através da alimentação endógena de gorduras, adquire-se os triglicerídeos, que depois de emulsificados e solubilizados na luz intestinal, permitem a absorção do colesterol pela proteína Niemann-PickC1-like1 (NPC1-L1). A partir desse processo são formados os quilomícrons que alcançam a circulação sanguínea, sofrem hidrólise pela Lipase Lipoproteica (LPL), liberando ácidos graxos e glicerol que são capturados pelos adipócitos, tecido muscular e pelo fígado para formação de VLDL (FALUDI *et al*., 2017).

No fígado, são formadas as VLDL compostas por triglicerídeos e principalmente pela ApoB100. Na circulação também são hidrolisados pela LPL, promovendo o armazenamento dos ácidos graxos no tecido adiposo ou utilização pelo músculo esquelético. Ademais pela continuidade da degradação das VLDL, também são formadas as IDL e por meio da ação da lipase hepática as LDL (FALUDI *et al*., 2017).

As LDL são constituídas de triglicerídeos, colesterol e ApoB100, sendo atraídas por receptores específicos presentes em células hepáticas e periféricas. A expressão desses receptores hepáticos e a regulação da síntese intracelular de colesterol do fígado pela enzima Hidroximetilglutaril Coenzima A (HMGCoA) redutase, são os principais reguladores do nível de colesterol sanguíneo (FALUDI *et al*., 2017).

As HDL possuem essencialmente as ApoAI e ApoAII, sendo produzidas pela via hepática, intestinal e na circulação. Essas partículas são responsáveis pelo transporte reverso do colesterol, isto é, capturam o colesterol circulante que é captado por receptores no fígado. Outrossim, atuam como protetoras no processo da aterogênese através da remoção de lipídios oxidados das LDL, do bloqueio da fixação de elementos no endotélio vascular e da estimulação para liberação de óxido nítrico (FALUDI *et al*., 2017).

A formação da placa aterosclerótica que denomina a patogenia da aterosclerose ocorre devido a um processo inflamatório crônico desencadeado por lesões endoteliais e acúmulo

de LDL na camada íntima da parede arterial e posterior oxidação (MORIYA, 2019).

A aterogênese inicia a partir do dano vascular mediado por fatores de risco como dislipidemia, hipertensão arterial e tabagismo. Por conseguinte, há um aumento da permeabilidade do vaso que permite o acúmulo de LDL e moléculas de adesão leucocitária na camada íntima, adiante, as partículas de LDL sofrem oxidação atraindo monócitos que se diferenciam em macrófagos e internalizam as partículas oxidadas, originando as células espumosas constituintes da lesão inicial da aterosclerose, designada estria gordurosa (MORIYA, 2019).

Em seguida, a sucessão do processo se dá por uma espiral pró-aterogênica de desenvolvimento da placa envolvendo as células e a inflamação gerada. A cascata inflamatória é amplificada por meio da secreção de quimosinas e citosinas pelos macrófagos diferenciados e por Linfócitos T atraídos, consequentemente ocorre o acometimento de estruturas vizinhas, marcado pela migração e proliferação de células musculares da camada arterial média para a íntima, que promovem continuidade a secreção de citosinas e fatores de crescimento, além de iniciarem uma remodelação estrutural progressiva pela síntese de matriz extracelular. Em detrimento disso, origina-se a capa fibrosa, estrutura que recobre a placa aterosclerótica plenamente desenvolvida, composta por elementos celulares, elementos da matriz extracelular e núcleo lipídico e necrótico (GIMBRONE, 2016).

O tratamento da aterosclerose tem como princípio evitar o aumento de ateromas nos vasos, que são causados pelo desencadeamento do excesso de colesterol na corrente sanguínea, causando uma reação inflamatória no endotélio, a partir disso começam a surgir os ateromas. Os indivíduos com níveis elevados de LDL acima de 130 mg/dl em pessoas com risco cardiovascular baixo. Já para pessoas com risco cardiovascular intermediário, o ideal é que fique abaixo dos 100 mg/dl. Pessoas com risco cardiovascular alto devem manter o LDL abaixo de 70 mg/dl e em pessoas com risco muito alto, que já tiveram AVC, por exemplo, ele deve ser menor de 50 mg/dl.) e expostos a fatores de risco de aterosclerose em geral são pessoas sugeridas a tomar inibidores da HMG-CoA redutase, um exemplo dos inibidores e muito utilizado são as Estatinas, que funcionam no controle da produção de colesterol pelo fígado e no bloqueio de enzimas que estimulam a produção do LDL no corpo humano. São um grupo de fármacos utilizados no tratamento de hipercolesterolemia e na prevenção da aterosclerose, alguns exemplos que são utilizados, pravastatina, sinvastatina, fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina. E como a maioria dos remédios, as estatinas apresentam efeitos colaterais, mas são raros casos, onde pode apresentar no paciente dores musculares, podendo surgir com semanas ou até anos, após ter iniciado o tratamento, os efeitos musculares podem variar desde uma mialgia, podendo ou não ter elevação da CK (Creatinoquinase) até uma rabdomiólise, mas se for algo tolerável, a dosagem da estatina continua a mesma, se não terá que ser estudada se haverá ou não redução do remédio (Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2017).

Quando o grau da doença no paciente é mais severo, e ele chega no posto ou no hospital com queixas mais graves da doença, como dor no peito e alterações elevadas no ECG, o que é sugerido é a realização de uma angioplastia, que se trata de um procedimento minimamente invasivo, que tem como finalidade desobstruir por expansão, artérias ou veias obstruídas, melhorando o fluxo sanguíneo dos vasos. O

procedimento é feito com uma passagem de um cateter até as artérias que irrigam o coração, investigando qualquer presença de coágulos, que muitas vezes já é suficiente para desobstruir os vasos. Contudo, se não for, será colocado um Stent no local para facilitar a circulação sanguínea. Em casos de presença de Doença Arterial Coronariana (DAC) grave, ou paciente com infarto, a cirurgia de revascularização miocárdica está presente, a qual o médico usa veias saudáveis do paciente para criar caminhos alternativos para o sangue chegar ao coração (Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2017).

CONCLUSÃO

Tendo em vista a elevada incidência e recorrência da aterosclerose, assim como suas complicações, e o que as mesmas causam para os pacientes e para o sistema de saúde, é fundamental para os estudantes e profissionais da área a construção de conhecimentos acerca do tema. É igualmente importante o enfoque na prevenção primária da doença, visando, portanto, evitar as consequências anteriormente mencionadas.

Desse modo, esse estudo proporciona uma revisão bibliográfica ampla sobre os principais saberes acerca da aterosclerose, necessários para a prática médica, tais como sua fisiopatologia, diagnóstico e tratamento.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ASHRY, N. A. *et al.* The potential effect of imatinib against hypercholesterolemia induced atherosclerosis, endothelial dysfunction and hepatic injury in rabbits. Life Sciences, v. 243, 2020.

BÄCK, M. *et al*. Inflammation and its resolution in atherosclerosis: mediators and therapeutic opportunities. Nature Reviews Cardiology, v. 16, n. 7, p. 389-406, 2019.

BAI, Yuntao; SUN, Qinghua. Fine particulate matter air pollution and atherosclerosis: mechanistic insights. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects, v. 1860, n. 12, p. 2863-2868, 2016.

FERENCE, B.A. *et al*. Lipids and Lipoproteins in 2020. Clinic Review & Education, v. 324, n. 6, p. 595-596, 2019.

GIMBRONE, M.A.; GARCÍA-CARDEÑA, G. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. Circulation Research, v. 118, n. 4, p. 620-636, 2 out. 2016.

HAMMER, G. D.; MCPHEE, S. J. Fisiopatologia da doença: uma introdução à medicina clínica. 7. ed. Porto Alegre: AMGH, 2016.

KOSMERI, Chrysoula *et al.* Review shows that lipid disorders are associated with endothelial but not renal dysfunction in children. Acta Paedriatrica, v. 108, n. 1, p. 19-27, 2019.

LEE, Yee Ting *et al*. Mouse models of atherosclerosis: a historical perspective and recent advances. Lipids in health and disease, v. 16, n. 1, p. 1-11, 2017.

LU, Jun-X. *et al*. Citronellal prevents endothelial dysfunction and atherosclerosis in rats. Journal of cellular biochemistry, v. 120, n. 3, p. 3790-3800, 2019.

MILASAN, Andreea; SMAANI, Ali; MARTEL, Catherine. Early rescue of lymphatic function limits atherosclerosis progression in Ldlr−/− mice. Atherosclerosis, v. 283, p. 106-119, 2019.

MORIYA, J. Critical roles of inflammation in atherosclerosis. Journal of Cardiology, v. 73, n. 1, p. 22-27, 2019.

SANTORO, L. *et al.* Subclinical atherosclerosis and endothelial dysfunction in patients with polymyalgia rheumatica: a pilot study. Scandinavian Journal of Rheumatology, v. 00, p. 1-7, 2019.

Sociedade Brasileira de Cardiologia. Atualização da diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose. Arq Bras Cardiol. 2017; 109(2 supl 1):1-76.

ZHANG, X. *et al.* Cav-1 (Caveolin-1) Deficiency Increases Autophagy in the Endothelium and Attenuates Vascular Inflammation and Atherosclerosis. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, v. 40, p. 1510, 2020.

CAPÍTULO 40

HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA (HAS)

Palavras-chave: Hipertensão; HAS; Diagnóstico; Tratamento

ANDRESSA LÍLIAN FERNANDES VIEIRA[1]

1. Discente - Medicina da FAMINAS - BH/MG.

INTRODUÇÃO

A Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) é uma comorbidade multifatorial na qual a pressão arterial do paciente se mantém elevada em pelo menos dois instantes distintos, ou seja, apresentando pressão artéria sistólica (PAS) de 140 mmHg ou mais; e/ou pressão arterial diastólica (PAD) de 90 mmHg ou mais (BOGLIOLO, 2016).

Segundo as Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial, a hipertensão arterial está associada a 45% das mortes cardíacas no Brasil, e as doenças cardíacas representam 27,3% dos óbitos do país. Além disso, o país apresenta 32,3% da população adulta com pressão arterial (PA) de 140X90 mmHg ou maior. Dessa forma, a HAS se torna um problema de saúde pública devido ao grande acometimento de brasileiros; de ser um fator de risco para outras comorbidades; e seu alto custo para o SUS, expondo, dessa forma, que a prevenção da HAS não tem sido eficaz. Assim, para inverter a situação, a prevenção deve estar ligada à diminuição dos fatores de risco para a população e deve ser feita a partir de políticas públicas em conjunto com o médico (BARROSO *et al.*, 2021).

O objetivo deste estudo foi trazer uma revisão literária sobre a hipertensão arterial sistêmica e seus tipos, além da sua epidemiologia; sintomatologia; diagnóstico e tratamento, tendo como base as diretrizes e literaturas mais recentes.

MÉTODO

O capítulo trata-se de uma revisão de literatura. As referências foram buscadas em livros de literatura e na plataforma da Sociedade Brasileira de Hipertensão no período de 30 de março de 2021 a 05 de março de 2021. Sendo assim, foram utilizados como material de pesquisa os livros Clínica Médica na Prática – Porto & Porto; Patologia – Blogiolo; As Bases Farmacológicas da Terapêutica – Goodman & Gilman, e as Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A hipertensão arterial é uma comorbidade idiopática. Entretanto, é válido ressaltar que a regulação da PA se deve à resistência vascular e débito cardíaco, que são mecanismos influenciáveis por fatores externos e genéticos. Sendo assim, apesar de a etiologia ser desconhecida é suposto que a HAS é gerada através de um desequilíbrio homeostático da PA, ou seja, no desequilíbrio dos componentes da sua regulação (BOGLIOLO, 2016).

A pressão arterial é a pressão que o sangue exerce na parede do vaso na qual ele está sendo conduzido. Sendo assim, se há um desequilíbrio nessa pressão exercida pelo sangue, que no caso da hipertensão é essa pressão estar aumentada, a parede do vaso é lesionada, tendo potencial de ocorrer em todo o sistema cardiovascular e lesionar órgãos – alvo (coração, cérebro e rins), podendo ter por consequência eventos fatais ou gerar doenças crônicas severas e debilitantes (BOGLIOLO, 2016).

Além da HAS, é possível diagnosticar a Hipertensão do Avental Branco (HAB) e a Hipertensão Mascarada (HM). A HAB é caracterizada por uma PA aumentada quando aferida em consultório e normal quando fora dele. Já a HM, se dá por uma PA normal no consultório, porém quando fora dele se mantém aumentada (BARROSO *et al.*, 2021).

Epidemiologia

No Brasil, considerando PA aferidas e a utilização de anti-hipertensivos, 32,3% dos adultos possuem HAS, sendo que a maior prevalência é em homens. Além disso, é visto que com o aumento da idade a quantidade de pacientes hipertensivos se amplia. Ademais, a HAS está associada a 45% das mortes cardíacas, devido, principalmente, às suas lesões de órgãos-alvo (BARROSO *et al.*, 2021).

Diagnóstico

Para fazer o diagnóstico, é levado em consideração os fatores de risco do paciente e, principalmente, as medidas de PAS e PAD. Assim, é necessário aferir a PA em todas as consultas médicas, pois a hipertensão arterial é uma comorbidade silenciosa e não evidencia muitos sinais e sintomas (BARROSO *et al.*, 2021).

Para aferir a PA do paciente, é importante certificar-se que o paciente: Não esteja com bexiga cheia; não tenha praticado exercício físico nos últimos 60 minutos; não fumou nos últimos 30 minutos; e não tenha ingerido café, bebida alcoólica ou alimentos (BARROSO *et al.*, 2021).

Tabela 40.1. Classificação da HAS segundo a PAS e PAD

Classificação	PAS (mmHg)		PAD (mmHg)
PA ótima	<120	e	<80
PA normal	120-129	e/ou	80-84
Pré-hipertensão	130-139	e/ou	85-89
HA Estágio 1	140-159	e/ou	90-99
HA Estágio 2	160-179	e/ou	100-109
HA Estágio 3	≥180	e/ou	≥110

Fonte: BARROSO *et al.*, 2020.

Para os pacientes ainda com suspeita, ou seja, sem o diagnóstico confirmado, é pedido como exames complementares a Medida Residencial da Pressão Arterial (MRPA) e a Medida Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA) para auxiliar no diagnóstico.

Tabela 40.2. Valores de PAS e PAD para diagnóstico de HAS

Exame utilizado	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
Exame Físico	≥140	≥90
MRPA	≥130	≥80
MAPA 24h	≥130	≥80
Vigília	≥135	≥85
Sono	≥120	≥70

Fonte: BARROSO *et al.*, 2020.

Depois de realizado os exames clínicos e, se necessário, os exames complementares, é feito o diagnóstico e classificação adequada do paciente e implementado o tratamento não farmacológico e, caso haja a necessidade, o tratamento farmacológico.

Tratamento

Para tratar o paciente, é necessário implementar um tratamento não farmacológico, que são considerados: o exercício físico; a alimentação saudável; a redução do consumo do sal; a redução da ingestão de álcool; a redução do peso; o cessamento do tabagismo; e a redução do estresse (BARROSO *et al.*, 2021).

Já o tratamento farmacológico, tem como base as seguintes classes de medicamentos: Diuréticos; Betabloqueadores; Bloqueadores dos canais de cálcio; IECAs; BRA-II; Agentes de ação simpatolítica central; Vasodilatadores arteriolares diretos (BARROSO *et al.*, 2021).

Uma das utilidades dos diuréticos é corrigir o volume dos fluidos corporais, assim,

ele é utilizado para o controle da hipertensão de forma que ele aumenta a taxa de fluxo da urina e da excreção de sódio (AS BASES Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman. 12ª. ed. [*S. l.*: *s. n.*], 2012.). Essa classe de medicamentos tem como efeitos adversos: fraqueza; cãibras; disfunção erétil e disfunção erétil. O efeito metabólico mais comum é a hipopotassemia que pode ser acompanhada por uma hipomagnesemia. Esses dois efeitos, podem causar arritmias ventriculares (BARROSO *et al.*, 2021).

Os Betabloqueadores, têm 3 categorias: não seletivos; cardiosseletivos; vasodilatadores. Os não seletivos bloqueiam os receptores adrenérgicos beta-1, encontrados no miocárdio, e beta-2 encontrados no músculo liso; pulmões; vasos sanguíneos; e outros órgãos. Os cardiosseletivos bloqueiam os receptores beta-1 adrenérgicos. Por fim, os vasodilatadores que atuam como antagonistas do receptor alfa-1 periférico e atuam como produtores de óxido nítrico. Seus efeitos adversos incluem: broncoespasmo; insônia; disfunção sexual; depressão; bradicardia; astenia; pesadelos; vasoconstrição periférica; e distúrbios da condução atrioventricular (BARROSO *et al.*, 2021).

Os bloqueadores dos canais de cálcio são medicamentos divididos em dois tipos: os di-hidropiridínicos; e os não di-hidropiridínicos. Os di-hidropiridínicos funcionam como vasodilatadores, porém quase não interferem na frequência cardíaca e na função sistólica. Já os não di-hidropiridínicos, tem ação no músculo e no sistema cardíaco e quase não tem efeito vasodilatador. Assim, esses fármacos diminuem a frequência cardíaca podendo diminuir a função sistólica. Seus efeitos adversos mais registrados são: edema maleolar; cefaleia latejante; e tontura (BARROSO *et al.*, 2021).

Os IECAs funcionam como inibidores da enzima conversora de angiotensina I, dessa forma a angiotensina I não se transforma em angiotensina II que tem como ação a vasoconstrição. Funciona, também, na diminuição da degradação da bradicinina que tem como ação a vasodilatação. Seu efeito adverso mais comum é a tosse seca. Esse tipo de fármaco é bem tolerado por pacientes hipertensos (BARROSO *et al.*, 2021).

Os BRA-IIatuam com ação antagonista à angiotensina II através do bloqueio dos receptores AT1. Esses receptores são responsáveis por vasoconstrição; liberação de aldosterona; e estimulação da proliferação celular, ou seja, são responsáveis pela ação da angiotensina II. Os efeitos adversos desse fármaco são incomuns (BARROSO *et al.*, 2021).

Já os agentes de ação simpatolítica central, tem como ação o estímulo dos receptores alfa-2 que irão desencadear a diminuição da ação simpática e a diminuição do reflexo dos barorreceptores. Dessa forma, irá ter por consequência a hipotensão em posição ortostática; bradicardia relativa; e uma leve diminuição do débito cardíaco. Os efeitos adversos dessa classe de fármacos são: febre; anemia hemolítica; galactorreia; disfunção hepática; sonolência; sedação; xerostomia; fadiga; hipotensão postural e disfunção erétil (BARROSO *et al.*, 2021).

Por fim, os vasodilatadores diretos atuam relaxando a musculatura lisa arterial, provocando a vasodilatação levando à diminuição da resistência vascular periférica. Seus efeitos adversos são: cefaleia; flushing; taquicardia reflexa; e reação dose-dependente (BARROSO *et al.*, 2021).

A escolha do medicamento deve levar em consideração o tipo de hipertensão que o paciente apresenta; suas comorbidades e a relação medicamentosa com elas; os aspectos clínicos; e os fatores socioeconômicos e culturais do paciente (PORTO & PORTO, 2016).

CONCLUSÃO

É possível concluir que, a hipertensão arterial sistêmica é uma comorbidade muito comum entre os brasileiros e que é um problema de saúde pública sendo necessário investir na sua prevenção. Além disso, é possível afirmar que o diagnóstico é, em sua maioria, clínico e seu tratamento é individualizado a cada paciente levando em consideração seu histórico patológico e seus hábitos de vida.

Ademais, é possível afirmar que o tratamento não farmacológico deve ser implementado independente da classificação do paciente, desde o com PA ótima até o com HA estágio 3. Pois, além de auxiliar no controle da PA, esse tratamento previne outras comorbidades.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BARROSO, W.K.S., Rodrigues C.I.S., Bortolotto L.A., Mota-Gomes M.A., Brandão A.A., Feitosa A.D.M. *et al.* Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2020. Arq Bras Cardiol. 2021.

BRASILEIRO FILHO, G. *Bogliolo* - Patologia. 9. ed. Rio de Janeiro: Gen, Guanabara Koogan, 2016.

GOODMAN & GILMAN: As Bases Farmacológicas da Terapêutica. 12ª edição. Rio de Janeiro, McGraw-Hill, 2012.

PORTO, Celmo Celeno. *Clínica Médica na Prática Diária*. 1ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan. 2016.

CAPÍTULO 41

EFICÁCIA DA MRPA NO DIAGNÓSTICO DE HIPERTENSÃO ARTERIAL

Palavras-chave: Monitores de Pressão Arterial; Hipertensão; Técnicas de Diagnóstico Cardiovascular

ALICE CAMPOS NEUENSCHWANDER[1]
ALICE FRANÇA CLEMENTE[1]
ALÍCIA ZEFERINO RODRIGUES[1]
ANA CLARA DIAS RESENDE CHAVES[1]
BÁRBARA ISIDORO FARIA DE PÁDUA[1]
BEATRIZ CHIARI MESSIAS[1]
BRUNA VIVIAN ANTUNES CAMPOS[1]
BRUNA STANCIOLI PAIVA[1]
LILIANE VILELA BRANDÃO[1]
SOPHIA CAMPOS SALLES SILVA DE CARVALHO[1]

1. Discente - Medicina da Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais.

INTRODUÇÃO

De acordo com a Sociedade Brasileira de Cardiologia, a Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) é uma doença crônica multifatorial caracterizada por elevação persistente dos níveis pressóricos igual ou superior a 140 mmHg (para pressão sistólica) e/ou igual ou superior a 90 mmHg (para pressão diastólica) medidos em consultório (BARROSO *et al.*, 2021). Essa condição clínica atinge atualmente cerca de 32 milhões de brasileiros adultos, ou seja, em média 32,5% da população, sendo mais prevalente em homens do que em mulheres e associada diretamente à idade, piorando com o envelhecimento (FERNANDES, 2019; MALACHIAS *et al.*, 2016).

A doença é responsável por elevar consideravelmente o risco cardiovascular daqueles que cursam com ela, juntamente com outros fatores, que também estão associados ao seu desenvolvimento e manutenção, tais como sedentarismo, tabagismo, obesidade, dislipidemia e diabetes (MALACHIAS *et al.*, 2016). Ademais, a HAS ainda é, isoladamente, responsável por mais da metade de outras comorbidades cardiovasculares tais como doença coronariana e doença renal crônica, atuando também como fator predisponente de complicações metabólicas e de lesões de órgão alvo. Somado a isso, é uma enfermidade muitas vezes silenciosa e assintomática em sua fase inicial, o que está relacionado a uma maior dificuldade diagnóstica e, consequentemente, a uma elevada taxa de morbidade e mortalidade. Dessa forma, é imprescindível que sua identificação e controle sejam realizados da forma mais precoce possível (FERNANDES, 2019).

De acordo com a 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial (2016), o diagnóstico da HAS inclui medição da pressão arterial (PA) dentro e/ou fora do consultório (MALACHIAS *et al.*, 2016). Entretanto, as aferições dentro do consultório, por serem realizadas em uma única ocasião e por razões ambientais, fisiológicas e psicológicas do paciente, estão sujeitas a falhas que acabam tornando os resultados não confiáveis e pouco passíveis de reprodução. Dentre esses erros se destacam a Hipertensão Mascarada e a Hipertensão do Jaleco Branco, que evidenciam disparidades entre os valores obtidos de pressão arterial na presença e na ausência do médico, além de apresentarem notável risco aos pacientes por subdiagnóstico. Nesse contexto, a Monitorização Residencial de Pressão Arterial (MRPA) vem se mostrando como importante alternativa para o diagnóstico e decisão propedêutica da HAS e de suas condições associadas, uma vez que se trata de um método acessível e fidedigno em que o próprio paciente ou pessoa capacitada realiza diversas medições de PA ao longo de 5 a 7 dias. Essa ferramenta tem, assim, potencial de reproduzir de forma mais fiel o cotidiano do paciente, captando valores possivelmente mais confiáveis de PA, além de deixá-lo mais próximo de sua enfermidade, o que aumentaria a adesão terapêutica (FERNANDES, 2019; MALACHIAS *et al.*, 2016).

O objetivo do estudo em questão é compreender o uso da MRPA para o diagnóstico da HAS, considerando eficácia, mecanismo e as possíveis complicações, a fim de entender os possíveis benefícios desse método, bem como os perfis mais indicados para essa abordagem.

MÉTODO

O capítulo foi construído como uma revisão de literatura a partir das bases de dados "Google Acadêmico", "SciELO" e "PubMed". Os descritores utilizados para a busca foram

"Hipertensão arterial", "MRPA", "Diagnóstico" e "Monitorização residencial de pressão arterial". Os critérios de inclusão foram publicações entre 2010 a 2021 em inglês e português, que abordam aspectos da HAS e/ou da MRPA.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Patogênese da HAS

A pressão arterial é controlada por vários mecanismos e sistemas do corpo. Ela é determinada pelo resultado da multiplicação do débito cardíaco, relacionado principalmente à volemia, pela resistência vascular periférica, dependente do tônus dos vasos. Além disso, a pressão ainda está relacionada à função renal por meio da regulação de sódio e do sistema renina-angiotensina-aldosterona. O volume de sangue é dependente de um balanço sódico normal determinado pela capacidade dos rins em eliminar o sódio de acordo com a ingestão. Já o sistema renina-angiotensina-aldosterona refere-se a uma série de processos que iniciam com a produção de renina pelos rins e terminam com os efeitos da angiotensina II, que incluem vasoconstrição e retenção renal de sal e água pela produção da aldosterona. Por fim, a pressão arterial ainda é controlada pelo sistema nervoso mediante as funções vasoconstritoras e cardioaceleradoras do sistema nervoso simpático e aos sinais inibitórios parassimpáticos vagais para o coração, que culminam na regulação da pressão (BRASILEIRO, 2016; HALL, 2017).

Alterações em qualquer um desses mecanismos podem acarretar elevação persistente da pressão arterial, podendo gerar a HAS, que pode ser primária (essencial) ou secundária.

A Hipertensão primária é uma síndrome multifatorial, que representa 90 a 95% dos casos, incluindo inúmeros fatores de risco. Entre eles, podemos citar (a) fatores genéticos, tendo na maioria dos casos o envolvimento de muitos genes, que determinam a história familiar como indicador importante e inquestionável; (b) ingesta excessiva de sal na dieta, que acompanhado da incapacidade de excreção renal da sobrecarga de sódio, induzem o aumento do volume plasmático e do débito cardíaco; (c) obesidade, relacionada a um perfil lipídico aterogênico, que acarreta aumento da resistência vascular periférica; (d) sedentarismo, visto que a atividade física provoca adaptações hemodinâmicas e autonômicas essenciais para a homeostasia do organismo; (e) idade, em decorrência da senescência arterial; (f) Diabetes Mellitus tipo II, que cursa com hiperinsulinemia, causa de aumento da atividade do sistema nervoso simpático com reabsorção renal de sódio e, portanto, aumento da pressão arterial; (g) estresse crônico pela ativação simpática na maioria das respostas a agentes estressores; entre outros fatores (BRASILEIRO, 2016; NOBRE *et al.*, 2013; MONTEIRO *et al.*, 2020).

Já a Hipertensão secundária possui mecanismos patogênicos diversos dependendo da doença primária, representa apenas 5 a 10% dos casos. Podem aparecer com doenças renais (como glomerulonefrites agudas ou nefropatias crônicas), doenças endócrinas relacionadas à tireoide ou às suprarrenais, doenças cardiovasculares (como rigidez e coarctação da aorta), doenças neurológicas (como hipertensão intracraniana e apneia do sono), entre outras causas (BRASILEIRO, 2016).

Diagnóstico da HAS

O diagnóstico da HAS é feito através da medição da pressão arterial, que pode ser feita dentro e/ou fora do consultório, exame físico,

história clínica pessoal e familiar e investigação clínica e laboratorial. Devem ser feitas, no mínimo, 3 medidas em uma consulta, preferencialmente, com um intervalo de 1 minuto entre elas. Sendo que, se as pressões sistólicas e/ou diastólicas apresentarem resultados com mais de 4 mmHg de diferença, o profissional da saúde deverá realizar medições até obter medidas com uma menor diferença (MALACHIAS *et al.*, 2016).

Para a primeira avaliação, a medição da PA deverá ser feita nos braços esquerdo e direito e, caso haja alterações entre as medidas, o braço com maior valor deverá ser utilizado como referência. Pacientes que apresentarem diferenças entre os braços com valores maiores que 20 mmHg para a pressão sistólica e 10 mmHg para a diastólica, devem ser investigados para doenças arteriais (MALACHIAS *et al.*, 2016).

A medição da PA deve ser realizada através de equipamentos validados que tenham a verificação da calibração uma vez ao ano. Eles podem ser esfigmomanômetros manuais, semiautomáticos ou automáticos. Além disso, a MRPA e a Monitorização Ambulatorial de pressão arterial (MAPA) podem ser utilizadas como ferramentas importantes na confirmação do diagnóstico da HAS, principalmente na identificação da hipertensão do avental branco (HAB) e da hipertensão mascarada (HM) (MALACHIAS *et al.*, 2016).

A medida da pressão arterial em crianças deve ser feita após os 3 anos de idade, uma vez ao ano, fazendo parte do atendimento pediátrico primário (MALACHIAS *et al.*, 2016).

A hipertensão arterial é definida por valores de medição da PA sistólica ≥ 140 mmHg e/ou de PA diastólica ≥ 90 mmHg em medidas de consultório. Para que o diagnóstico seja validado, é necessário que sejam feitas medições repetidas, em condições ideais, preferencialmente em duas ou mais ocasiões, sendo confirmado por medições fora do consultório (MRPA ou MAPA), exceto em pacientes que possuem lesões de órgão-alvo (LOA) detectadas (MALACHIAS *et al.*, 2016).

A HAS pode ser classificada de acordo com a Tabela 41.1 a seguir:

Tabela 41.1. Classificação da pressão arterial de acordo com a medida casual no consultório (<18 anos)

Classificação	Pressão sistólica (mmHg)	Pressão diastólica (mmHg)
Ótima	< 120	< 80
Normal	< 130	< 85
Limítrofe	130-139	85-89
HAS estágio 1	140-159	90-99
HAS estágio 2	160-179	100-109
HAS estágio 3	≥ 180	≥ 110
Hipertensão sistólica isolada	≥ 140	<90

Fonte: MALACHIAS *et al.*, 2016.

Além disso, a hipertensão também pode ser classificada de acordo com o comportamento da PA em: hipertensão do avental branco (HAB) e hipertensão mascarada (HM). A HAB acontece quando o paciente tem medidas da pressão arterial persistentemente aumentadas (≥ 140/90 mmHg) durante a consulta médica, mas possui PA normal quando em casa, pela MRPA ou

MAPA. Já na HM, o paciente possui valores de PA normais (< 140/90 mmHg) no consultório, mas apresenta PA elevada pela MRPA ou MAPA (MALACHIAS *et al.*, 2016).

Para a confirmação do diagnóstico, é necessário a realização da anamnese e de exames laboratoriais. Na anamnese, deve-se obter a história familiar e clínica, fatores de risco para doenças cardiovasculares, presença de outras comorbidades, uso de medicamentos e substâncias, estilo de vida e aspectos socioeconômicos. Já os exames laboratoriais têm como função detectar lesões em órgãos-alvo para que a estratificação de risco seja mais apurada. Entre os diversos exames a serem pedidos, destacam-se: glicemia de jejum, hemoglobina glicada, creatinina e potássio séricos, colesterol total, eletrocardiograma, ritmo de filtração glomerular estimado e creatinina plasmática (MALACHIAS *et al.*, 2016).

A HAS tem como diagnóstico diferencial a hipertensão arterial secundária (HAS-S). Os principais achados que sugerem possibilidade de HAS-S são: ronco, sonolência diurna, obesidade, hipertensão resistente ao tratamento, com hipopotassemia ou com nódulo adrenal, insuficiência renal, doença cardiovascular aterosclerótica, edema, ureia e creatinina elevadas, proteinúria/hematúria, sopro sistólico/diastólico abdominal, edema pulmonar súbito, alterações de função renal por medicamentos, uso de simpaticomiméticos, perioperatório, taquicardia, fadiga, perda de cabelo, fraqueza muscular, intolerância ao calor, palpitações, exoftalmia, tremores, etc. (PEREIRA *et al.*, 2010).

Entretanto, antes de buscar causas secundárias para a HAS, deve-se excluir: medidas inadequadas da PA, hipertensão do avental branco, tratamento inadequado, má adesão ao tratamento, progressão das lesões de órgãos-alvo, presença ou não de comorbidades e interação medicamentosa (PEREIRA *et al.*, 2010).

Segundo a VI Diretriz Brasileira de Hipertensão (2010), as principais causas para HAS-S são:

1. **Hiperaldosteronismo primário:** doenças que causam um aumento na produção de aldosterona de forma autônoma. As principais doenças são: hiperplasia bilateral e unilateral das adrenais, adenoma unilateral produtor de aldosterona, carcinoma adrenal e tumores extra adrenais produtores.
2. **Feocromocitoma e paragangliomas:** tumores localizados na medula adrenal ou em regiões extra-adrenais que, geralmente, são produtores de catecolaminas.
3. **Hipertireoidismo**
4. **Hipotireoidismo**
5. **Hiperparatireoidismo**
6. **Síndrome de Cushing:** síndrome caracterizada pelo excesso de cortisol (causas endógenas e exógenas), consequentemente aumentando a retenção de sódio e de água.
7. **Hipertensão renovascular:** HAS decorrente de isquemia renal, ocasionada principalmente por lesão obstrutiva (completa ou parcial) de uma ou das duas artérias renais.
8. **Coartação da aorta:** estreitamento da luz da aorta, ocasionando hipertensão dos membros superiores.
9. **Síndrome da apneia obstrutiva do sono:** obstrução (completa ou parcial) das vias aéreas superiores durante o sono, ocasionando vasoconstricção, disfunção endotelial, elevação da proteína C-reativa, aumento dos níveis

de fibrinogênio, das citocinas e da pressão

10. **Hipertensão induzida por medicamentos e drogas:** algumas classes de substância têm grande potencial hipertensivo. Alguns dos principais exemplos são: anticoncepcionais orais, terapia de reposição hormonal, antidepressivos tricíclicos e inibidores da monoaminoxidase, anfetamina, cocaína, etc.

Definição da MRPA

A pressão arterial pode variar muito em diversos momentos e circunstâncias do dia-a-dia, inclusive no momento de aferição no consultório médico, logo, o resultado de uma medida pontual de pressão arterial pode não corresponder à realidade pressórica do indivíduo.

Diante disso, várias diretrizes de hipertensão arterial preconizam a monitorização da PA, seja em âmbito ambulatorial – MAPA -, seja em âmbito residencial – MRPA, para garantir resultados mais precisos e, consequentemente, terapêutica mais assertiva (BARROSO; BARBOSA, 2019; MATTOS *et al.*, 2015).

Ainda que a medida pontual da PA em consultório médico persista como padrão ouro para diagnóstico e acompanhamento de hipertensos, as medidas de monitorização da PA estão ganhando cada vez mais espaço, uma vez que permitem um maior número de aferições, de forma mais contínua, em momentos diferentes da vida do paciente, o que implica em um resultado final mais próximo da PA real do paciente (BARROSO; BARBOSA, 2019).

Nesse contexto, a MRPA consiste no registro da PA medida de manhã e à noite, por 5 dias seguidos, descartando a medida do primeiro dia, e deve ser realizada pelo próprio paciente ou por uma pessoa bem capacitada, sempre durante a vigília, seja em casa, seja no trabalho (BARROSO *et al.*, 2021; NOBRE *et al.*, 2018).

É importante ressaltar que os equipamentos utilizados para a aferição da MRPA devem ser validados e calibrados, os manguitos devem ser adequados para o paciente e a aferição deve seguir a um protocolo previamente estabelecido e normatizado a fim de obter resultados fidedignos (BARROSO *et al.*, 2021; NOBRE *et al.*, 2018).

Orientações da MRPA

Segundo a 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial (2016), a MRPA deve seguir um protocolo específico em relação à medição da PA. Durante a manhã são realizadas três medições, antes do desjejum e da medicação, e três durante a noite, antes do jantar, ao longo de cinco dias. Outra opção é realizar duas medições em cada turno do dia, durante sete dias. Entretanto, é importante ressaltar que existem divergências entre os diferentes protocolos de MRPA.

A educação do paciente, quanto ao correto manuseio dos equipamentos, o adequado posicionamento no momento da medida e orientações para a medida da PA, é fundamental. Esse treinamento pode ser realizado por um médico ou enfermeiro devidamente familiarizado com a metodologia. Na Tabela 41.2, são exemplificadas as orientações que o paciente deve seguir, tendo como referência as diretrizes brasileiras de hipertensão.

Tabela 41.2. Orientações ao paciente para a medida da pressão arterial

Medida da pressão arterial na posição sentado com as costas apoiadas e pernas descruzadas
Iniciar a medida após 2 minutos de repouso
Não deve estar com a bexiga cheia
Não deve ingerir bebidas alcoólicas ou café nos 60 minutos prévios
Não fumar nos 30 minutos anteriores a medida
Não falar durante as medidas
Correto posicionamento do braço: apoiado na altura do coração e palma da mão voltada para cima
Intervalo entre as medidas: 1 a 2 minutos

Fonte: MALACHIAS *et al.*, 2016.

Indicações e limitações da MRPA

Devido à criação da 4ª Diretriz de Monitorização Residencial da Pressão Arterial (2005) e ao maior enfoque que o assunto vem recebendo em estudos, é possível estabelecer parâmetros de indicação para o uso do método. Nesse sentido, a técnica é indicada para: confirmação do diagnóstico de hipertensão arterial, análise da eficiência do tratamento hipertensivo e confirmação diagnóstica de hipertensão arterial resistente. Por fim, esse exame tem sido adotado como forma de incentivar uma maior a adesão ao tratamento (NOBRE *et al*., 2018).

Por outro lado, encontra-se dificuldade em aplicar a MRPA de forma eficiente em pacientes devido à possibilidade da aferição de um valor de pressão arterial errôneo, ao risco de gerar ansiedade em pacientes e à falta de equipamentos para pacientes com arritmias, ou seja, pacientes com fibrilação atrial, extrassístoles frequentes, bradicardia (NOBRE *et al.*, 2018). Ademais, pode-se mencionar que há uma grande diversidade em relação aos valores de referência adotados por sociedades distintas e que grupos como diabéticos e pacientes renais crônicos não possuem pontes de corte definidos, o que limita seu emprego (FERNANDES, 2019). Por fim, uma grande grade restrição desse método é o fato de não haver aferições noturnas, ou seja, durante o período de sono, sendo isso um ponto negativo visto que essa medida pode ser um instrumento de grande relevância para o prognóstico cardiovascular de pacientes hipertensos (FERNANDES, 2019; NOBRE *et al.*, 2018).

Vantagens e desvantagens da MRPA

De acordo com Abdullah e Othman (2016), influências positivas da MRPA são aquelas que melhoram o controle da pressão arterial, dentre as vantagens, foram possíveis destacar cinco temas. Em primeiro lugar, temos a influência do monitoramento sobre o estilo de vida dos pacientes, sendo que a leitura obtida a partir do MRPA foi usada como um f*eedback* para calibrar as adequações necessárias no estilo de vida dos hipertensos. Os pacientes relataram alterações em suas dietas e aumento da frequência de atividades físicas em resposta às medidas elevadas de pressão arterial. Em segundo lugar, citamos o aumento do conhecimento e interesse no controle da hipertensão, dessa forma, pacientes conseguiram ver o efeito do tratamento farmacológico e também capazes de comentar sobre a eficácia de diferentes medicações. Além disso, a conscientização e interesse resultado em pacientes, aumentou a aderência no uso correto da medicação proposta. Em terceiro lugar, podemos citar a sensação de segurança em relação às medições de pressão arterial, assim, pacientes relatam se sentir mais confiantes e aliviados que suas medições de pressão arterial são satisfatórias. Em quarto lugar, é possível citar a aliança terapêutica entre médico-paciente, e como o processo aumentou

a confiança entre paciente e profissionais da saúde. Por fim, podemos citar a extensão da monitorização para outros membros da família, melhorando o conhecimento a respeito e apoio da família na MRPA.

Ainda de acordo com Abdullah e Othman (2016), influências negativas da MRPA incluem aquelas que podem levar a uma piora do controle da pressão arterial. Dentre as desvantagens, foram identificados dois temas, um deles diz respeito a preocupações e confusões sem resposta dos pacientes. Muitos pacientes expressaram preocupação em relação à precisão das leituras de pressão arterial e confusão no que diz respeito à meta de valores adequados e frequência de medições. Em último lugar, como uma importante desvantagem da MRPA é possível citar a automedicação, com pacientes tomando suas próprias decisões terapêuticas sem o auxílio de um médico. Nesse contexto, baseado em suas medições domiciliares de pressão arterial, pacientes por conta própria começam ou param de tomar certas medicações para controle da pressão arterial. Além disso, como os valores de pressão arterial variam consideravelmente e não mudam muito apesar da medicação, alguns pacientes começam a questionar a necessidade de tomar seus medicamentos.

MRPA e MAPA

A monitorização ambulatorial de pressão arterial é um outro método muito utilizado na clínica para a aferição da pressão arterial, ele permite o registro intermitente e indireto da PA durante 24 horas, em momentos em que o paciente se encontra em vigília, enquanto realiza as suas atividades cotidianas, ou durante o sono. O MAPA é indicado para o diagnóstico do fenômeno do avental branco, hipertensão mascarada, hipertensão resistente verdadeira e pseudo-hipertensão resistente, avaliação de sintomas de hipotensão e disfunção autonômica (NOBRE *et al.*, 2018).

As principais vantagens deste método são: obtenção de múltiplas medidas nas 24 horas, avaliação da PA durante as atividades habituais e avaliação da PA durante o sono, além do seu papel na avaliação de pacientes com distúrbios da apneia do sono, o que não é possível com o método de MRPA. Todavia vale ressaltar que a MAPA apresenta algumas limitações, e entre elas podemos citar principalmente a disponibilidade limitada nos serviços de saúde, o custo relativamente elevado, principalmente se comparada à MRPA, o desconforto que pode gerar no paciente e o menor tempo de avaliação (NOBRE *et al.*, 2018). Na Tabela 41.3, é possível observar essas e outras características principais desse método, em comparação com a aferição da PA no consultório e com a MRPA (DA SILVA *et al.*, 2008).

Para que o exame seja considerado válido é necessário que sejam feitas um número específico de medidas válidas, sendo 16 na vigília e 8 durante o sono. Considera-se que o paciente está com valores anormais de PA, quando a média das 24 horas é igual ou maior que 130/80 mmHg, sendo a média da vigília maior ou igual a 135/85 mmHg e a média durante o sono maior ou igual 120/70 mmHg (NOBRE *et al.*, 2018).

Tabela 41.3. Comparação entre as principais características dos métodos de medida da pressão arterial

	PA consultório	MAPA	MRPA
PA no sono	-	+++	-
PA na vigília	+	+++	++
Variabilidade no tempo	-	+	++
Variabilidade nas 24 horas	-	+++	+
Diagnóstico de hipertensão mascarada	-	+++	++
Diagnóstico de hipertensão do avental branco	-	++	++
Valor prognóstico	+	++	++
Reprodutibilidade	+	+	++
Necessidade de treinamento do paciente	-	+	++
Envolvimento do paciente	-	+	+++
Envolvimento do médico	+	+++	++
Avaliação do tratamento	+	++	+++
Aceitabilidade do paciente	+++	+	++
Melhora do controle da hipertensão	-	-	++
Custos	-	++	+

Fonte: DA SILVA *et al.*, 2008.

CONCLUSÃO

A monitorização residencial de pressão arterial apresenta eficácia no diagnóstico, pois permite a medição em diferentes horários e por vários dias. Ela também impede que ocorra a Hipertensão do Jaleco Branco. Assim, ambos os benefícios contribuem para a acurácia dos valores. Observa-se o aumento do interesse no controle da hipertensão, por parte dos pacientes que conseguem ver o efeito do tratamento farmacológico e analisar eficácia de diferentes medicações. Esse conhecimento aumentou a aderência no uso correto da medicação proposta. Além disso, possibilita monitorar o estilo de vida dos pacientes, ou seja, a leitura obtida a partir do MRPA pode ser usada para fazer as mudanças necessárias no estilo de vida de cada um, o que promove uma individualização do tratamento, tornando-o mais eficaz. Por fim, para evitar desvantagens da MRPA como a automedicação e a preocupação em relação às leituras da PA, o profissional da saúde deve instruir o paciente e, se houver seu acompanhante sobre a MRPA e ressaltar a importância de seguir o protocolo previamente estabelecido. É importante ressaltar que, apesar de se demonstrar benéfica, a monitorização residencial não substitui a medida da PA no consultório, considerada procedimento-padrão para o diagnóstico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABDULLAH, Adina; OTHMAN, Sajaratulnisah. The influence of self-owned home blood pressure monitoring (HBPM) on primary care patients with hypertension: a qualitative study. Bmc Family Practice, [S.L.], v. 12, n. 1, p. 1-8, dez. 2016. Springer Science and Business Media LLC.

BARROSO, W. K. S. *et al.* Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2020. *Arq. Bras. Cardiol*. v. 116, n.3, p 516-658, mar. 2021.

BARROSO, W.; BARBOSA, E. A importância da monitorização residencial da pressão arterial na Doença Hipertensiva. Revista Brasileira de Hipertensão, v. 25, n. 4, p. 127-129, 2018.

BRASILEIRO, G. F. Bogliolo Patologia. 9 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016.

DA SILVA, Giovanio Vieira; ORTEGA, Katia Coelho; MION JR, Décio. Monitorização residencial da pressão arterial (MRPA). RevBrasHipertensvol, v. 15, n. 4, p. 215-219, 2008.

FERNANDES, A. C. Prevalência de Hipertensão Arterial no consultório e na Monitorização Residencial Da Pressão Arterial em uma Unidade da Estratégia Saúde da Família no Rio de Janeiro. Dissertação (Mestrado) - Universidade Estácio de Sá, Rio de Janeiro, 2019.

HALL, J. E. Tratado de Fisiologia Médica. 13 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2017.

MALACHIAS, M.V.B. *et al.* 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial: capítulo 2-diagnóstico e classificação. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 107, n. 3, p. 7-13, 2016.

MATTOS, L. B.; DAHMER, A.; MAGALHÃES, C. R. Abcs Health Sciences Cs. Abcs Health SciencesCs, vol. 40, n. 3, p. 184–189, 2015.

MONTEIRO, G. P. *et al*. Influência dos fatores de risco na patogênese da hipertensão arterial sistêmica. SAÚDE DINÂMICA, v. 2, n. 1, p. 1-9, 2020.

NOBRE, F. *et al*. 6a Diretrizes de Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial e 4a Diretrizes de Monitorização Residencial da Pressão Arterial. ArqBrasCardiol 2018; 110(5Supl.1):1-29.

NOBRE, F. *et al.* Hipertensão arterial sistêmica primária. Medicina. Ribeirão Preto, v. 46, n. 3, p. 256-272, 2013.

PEREIRA, A. A. *et al*. Hipertensão arterial sistêmica secundária. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 95, n. 1, Supp. 1, p. 35-43, 2010.

CAPÍTULO 42

HIPERTENSÃO RENOVASCULAR: QUAL O MELHOR TRATAMENTO?

Palavras-chave: Estenose Renal; Stent; Sistema Renina Angiotensina Aldosterona

BRUNA MARQUEZ RODRIGUES DE PAULA[1]
KAMILLA MAYR MARTINS SA[1]
MARIA LUIZA VENTURA SAMIA[2]
EDGAR MAQUIGUSSA[3]
MIRIAN APARECIDA BOIM[3,4]
ELIZABETH BARBOSA DE OLIVEIRA-SALES[3]

1. Discente - Medicina da Universidade Metropolitana de Santos – UNIMES.
2. Discente - Mestrado Profissional em Saúde e Meio Ambiente da Universidade Metropolitana de Santos – UNIMES.
3. Docente - Medicina e do Mestrado Profissional em Saúde e Meio Ambiente da Universidade Metropolitana de Santos. – UNIMES.
4. Docente - Medicina na Disciplina de Nefrologia na Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP.

INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCV) afetam cada vez mais a população, que ganha notoriedade quando estão relacionadas a causas de mortalidade no mundo. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), as doenças cardiovasculares são responsáveis por 17,9 milhões de mortes por ano, uma estimativa de 31% de todas as mortes no mundo. As DCV incluem muitas etiologias tais como: hipertensão arterial (HA), doença cerebrovascular, insuficiência cardíaca, doença muscular cardíaca (cardiomiopatia), doença da válvula cardíaca, doença pericárdica, doença vascular periférica, doença cardíaca reumática, acidente vascular cerebral, doença vascular (doença dos vasos sanguíneos). Entre as doenças cardiovasculares relacionadas, a HA é encontrada em uma porcentagem significativa da população mundial, aproximadamente 1,13 bilhões de indivíduos (WHO, 2019). Existem várias causas envolvidas na fisiopatologia da HA, entretanto, a maioria dos pacientes (90%) ainda são considerados hipertensos sem uma causa definida, ou seja, pacientes hipertensos primários ou essenciais. A patogênese da hipertensão essencial é, em grande parte indefinida, multifatorial e altamente complexa (VIERA *et al.*, 2010). Por outro lado, quando a etiologia da doença é conhecida, a hipertensão é definida como secundária, o que pode, portanto, direcionar o tratamento de acordo com a etiologia.

A prevalência de hipertensão secundária na população adulta, em geral, é de aproximadamente 5% a 10% (VIERA *et al.*, 2010). A hipertensão renovascular (HR) é uma das causas mais comuns de hipertensão secundária e muitas vezes leva a uma hipertensão resistente. É definida como hipertensão arterial sistêmica que se manifesta secundária ao comprometimento do fornecimento de sangue aos rins, geralmente devido a uma lesão oclusiva na artéria renal principal, portanto é mais comumente atribuível (85% dos casos) à estenose da artéria renal aterosclerótica (HIRSCH *et al.*, 2019). Entretanto, qualquer condição que comprometa o fluxo sanguíneo para os rins pode contribuir para a hipertensão renovascular, como a displasia fibromuscular (DMF), oclusão arterial por doença embólica (iatrogênica após stents e enxertos endovasculares da aorta), dissecção da aorta e doenças inflamatórias vasculares como a arterite Takayasu, vasculite e esclerodermia (PARIKH *et al.*, 2014).

A HR é principalmente renina-dependente e assemelha-se à hipertensão produzida a partir dos experimentos clássicos do Goldblatt em meados da década de 1930, estreitando as artérias renais em cães (GOLDBLATT *et al.*,1934). Estudos têm mostrado que vários fatores estão envolvidos na patogênese da hipertensão renovascular, incluindo uma elevação da atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), na qual a cascata de eventos começa com as artérias (ou a artéria, no caso de estenoses unilaterais), causam uma diminuição do fluxo sanguíneo renal, que, por sua vez, estimula as células glomerulares justapostas do rim a produzir renina, levando a níveis elevados de angiotensina II, retenção de sódio, expansão do volume sanguíneo, aumento da resistência arterial periférica e ativação elevada da atividade do nervo simpático (SNA), todos eles aumentando a pressão arterial (TEXTOR *et al.*, 2010; OLIVEIRA-SALES *et al.*, 2014; 2016).

Além disso, a rarefação microvascular, inflamação, estresse oxidativo e fibrose no rim estenosado resultam em perda da função renal. A associação da hipertensão com isquemia renal prolongada contribui para piorar a função

renal (CHADE *et al.*, 2003; 2006; LERMAN *et al.*, 2005) uma vez que o rim contralateral, exposto a hipertensão grave, também desenvolve disfunção renal hipertensiva contribuindo para a doença renal em estágio final (OLIVEIRA-SALES *et al.*, 2008; TEXTOR *et al.*, 2013).

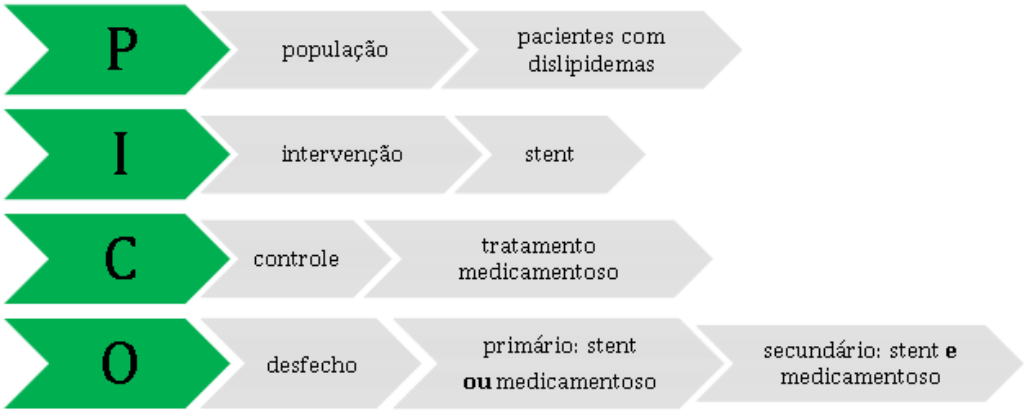
Os fatores de risco desta doença são apresentados em pacientes com doença coronariana e doença vascular periférica, muitas vezes não diagnosticados por motivos clínicos. Além da relação geral da etiologia da formação da placa de ateroma, que é mais incidente em pacientes com diabetes mellitus e obesos (MALACHIAS *et al.*, 2016).

Sendo assim, nota-se a importância em diagnosticar e escolher o tratamento mais efetivo para a HR. O presente estudo teve como objetivo realizar uma revisão narrativa da literatura comparando o uso de stent em intervenções cirúrgicas versus o uso de medicamentos no tratamento da HR.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa realizada no período de junho a dezembro de 2019. A realização do estudo partiu da inicial pergunta: "A utilização de stent adjunto a tratamento farmacológico gera melhora no prognóstico dos pacientes?". Os critérios de inclusão foram divididos em: tipo de estudo (sendo incluídos ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas), tipo de participantes (pacientes que possuam dislipidemias, aterosclerose), tipo de intervenção (uso do stent), controle (uso de tratamento farmacológico) e tipos de desfechos analisados (primários: com a atuação do "stent" na reparação da aterosclerose e resultado sistêmico dos medicamentos e secundários: com a eficiência da ação conjunta de "stent" e medicamentos na regulação da pressão arterial sistêmica) (Figura 42.1).

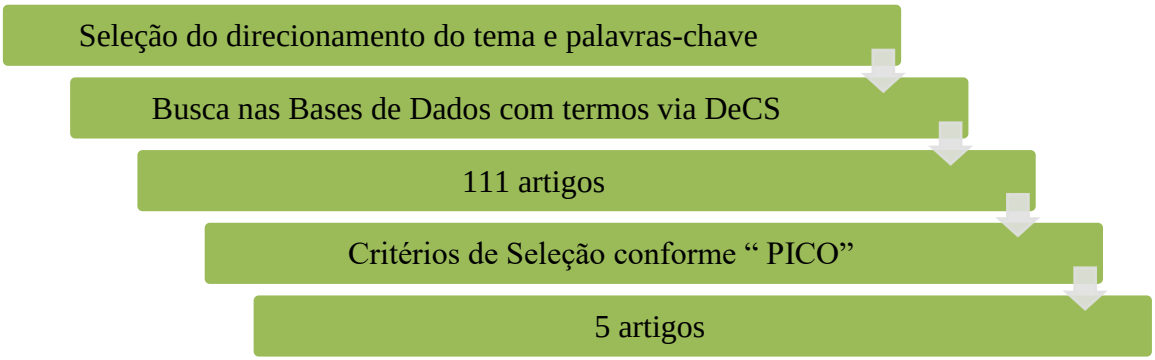
Figura 42.1. Critérios de inclusão



Foi realizada busca nas bases Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE via PubMed), Literatura Latino Americana e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde (LILACS), e Cochrane Library. Foram utilizados os Descritores Controlados em Ciências da Saúde (DeCS): "Hipertensão Renovascular", "Stent" e "Tratamento Farmacológico", e a adição dos sinônimos "Renovascular Hypertension",

"Hypertension", "Goldblatt", "Goldblatt Hypertension", "Goldblatt Syndrome", "Stent", "Therapy", "Drug", "Drug Therapies", "Therapies", "Chemotherapies", "Pharmacotherapy", "Pharmacotherapies". A partir da busca inicial, foram obtidos 111 resultados e após inclusão dos critérios, obtivemos 6 artigos, um foi excluído por metodologia incompleta, possuindo então, 4 ensaios clínicos randomizados e 1 revisão sistemática (Figura 42.2).

Figura 42.2. Seleção de artigos



RESULTADOS E DISCUSSÃO

Conforme a Tabela 42.1, verifica-se que a base de dados mais utilizada foi a PubMed, correspondendo a 80% dos artigos selecionados. Com relação ao idioma, todos artigos foram publicados em inglês (100%). Por último, no que diz respeito ao ano, constatou-se que 40% foram publicados em 2017.

Tabela 42.1. Caracterização das publicações (autores, ano, título, idioma, periódico e base de dados)

Autor/Ano	Título	Base de Dados	Idioma	Periódico
RADAR (2017)	A randomized, multi-center, prospective study comparing best medical treatment versus best medical treatment plus renal artery stenting in patients with hemodynamically relevant atherosclerotic renal artery stenosis (RADAR) – one-year results of a pre-maturely terminated study	PubMed	Inglês	Trials
RAOOD (2009)	Prospective randomized trial of operative vs interventional treatment for renal artery ostial occlusive disease	PubMed	Inglês	Journal of Vascular Surgery
Siqueira & Guillaumon (2017)	Angioplasty and Stent for Renal Artery Lesions (ASTRAL trial): rationale, methods and results so far	Cochrane Library	Inglês	Journal of Human Hypertension
Ziakka *et al.*, (2008)	Predictive Factors and Therapeutic Approach of Renovascular Disease: Four Years' Follow-Up	PubMed	Inglês	Renal Failure
Leertouwer, *et al.*, (2000)	The Medical and Endovascular Treatment of Atherosclerotic Renal Artery Stenosis (METRAS) study: rationale and study design	PubMed	Inglês	Journal of Human Hypertension

Dentre os artigos analisados, o estudo RADAR (ZELLER *et al.*, 2017) observou uma melhora na medicação em 30% dos pacientes que se submeteram a cirurgia de colocação de

stent e 20% de melhora em pacientes que se submeteram a tratamento medicamentoso. Portanto, os grupos apresentaram pequenas diferenças. Ambos os tratamentos foram capazes de reduzir a pressão sistólica média e não houve diferença entre os grupos. A colocação de stent também mostrou uma redução nas lesões arteriais e até mesmo na estenose, estes pacientes tiveram melhores resultados. Entretanto, nesta análise deve-se ter cuidado com as limitações, que podem mascarar os resultados, tais como estenose e aterosclerose unilateral da artéria renal, na qual a outra artéria pode compensar um pouco a patologia, além da tendência dos indivíduos com pressão arterial constante que gera edema e HF (LERMAN *et al.*, 2005). Portanto, no estudo RADAR, os resultados foram semelhantes entre os pacientes que receberam o stent e o tratamento medicamentoso, sugerindo que mais estudos cuidadosamente projetados são necessários para mostrar uma evidência de ensaios clínicos comparando o stent com o tratamento medicamentoso.

O estudo RAOOD (BALZER *et al.*, 2009) comparou dois tratamentos intervencionistas para estenose de artéria renal como a reconstrução cirúrgica aberta e a angioplastia renal com ou sem stent. O estudo mostrou que ambos os tratamentos intervencionistas para estenose da artéria renal provaram ser igualmente eficazes para o controle da hipertensão. Entretanto, a diferença na pressão arterial sistólica média não foi significativa entre os dois grupos. Os benefícios do implante do stent estão relacionados a uma menor taxa de complicações. Entretanto, este benefício em favor da angioplastia com stent não foi observado. Desta forma, a reconstrução cirúrgica ainda é o tratamento padrão ouro, entretanto, mais estudos são necessários para confirmar se a angioplastia renal com stent oferece muitos benefícios do que a reconstrução cirúrgica aberta.

Na revisão sistemática feita por Siqueira & Guillaumon (SIQUEIRA; GUILLAUMON, 2017), foram analisados 7 artigos nos quais apenas pacientes com intervenção cirúrgica estavam envolvidos e verificou-se que o uso de stents em angioplastia gera melhora nas artérias renais e suas condições patológicas, melhora a pressão arterial e estabiliza a função renal a longo prazo. A revisão sistemática da Cochrane (NORDMANN *et al.*, 2003) comparou a angioplastia por balão com ou sem stent com tratamento médico. Devido ao único estudo que mostrou os desvios padrão para diferenças na pressão arterial, não foi possível realizar uma meta-análise. Nenhum dos três estudos mostrou uma diferença estatística na pressão arterial entre os dois grupos. Portanto, os dados disponíveis não mostram evidência de que a angioplastia renal seja superior à terapia médica na redução da pressão arterial.

Além disso, na meta-análise realizada por Leertouwer *et al.* (2000) na qual 14 estudos foram avaliados, observou-se que a angioplastia de stent melhorou a hipertensão em 69% dos pacientes, e apenas em 30% houve uma melhora na função renal e 38% se estabilizou, e apenas 17% teve reestenose.

Sabe-se que a lesão renal na nefropatia isquêmica é caracterizada por um forte processo inflamatório envolvendo Ang II e vários fatores. Ziakka *et al.* (2008) observaram que a colocação do stent diminuiu a hipertensão, porém, não resultou em uma melhora significativa na função renal (30%) após 4 anos de acompanhamento. O estudo não demonstrou que a angioplastia renal tem um claro benefício na função renal em comparação com a terapia médica. O resumo desses resultados está representado na Tabela 42.2.

Tabela 42.2. Estudos de revascularização da artéria renal e terapia médica para o tratamento da hipertensão renovascular

Estudo	Desfecho do grupo STENT	Desfecho do grupo medicamento	Conclusão
Radar (2017)	Redução de 30% na pressão sanguínea;	Redução de 20% na pressão sanguínea	Portanto, os grupos mostraram pequenas diferenças.
	Redução nas lesões arteriais e até mesmo na estenose		
Raood (2009)	Redução de 96% na pressão sanguínea;	Não avaliado.	Houve uma melhoria significativa com a colocação do stent.
Siqueira & Guillaumon (2017)	Diminuição da pressão arterial; Melhoria das artérias renais e de suas condições patológicas; Estabilização a longo prazo da função renal	Não avaliado.	A revisão sistemática analisou 7 artigos e constatou que, de acordo com a literatura, o uso de stents em angioplastia resulta em melhorias nas artérias renais e em suas condições patológicas.
Ziakka *et al.*, (2008)	Diminuição da pressão arterial; Nenhuma melhora significativa na função renal (30%); Estabilização da função renal 33%; Piorou 36%.	Sem melhora na função renal	Embora o stent melhore a pressão sanguínea, ele não melhora significativamente a função renal.
Leertouwer *et al.*, (2000)	69% de redução na pressão sanguínea; 30% de melhora na função renal; 38% de estabilização da função renal.	Não avaliado.	Foram avaliados 14 estudos, e observou-se que a angioplastia de stent melhorou a hipertensão em 69% dos pacientes.

CONCLUSÃO

Foi possível concluir nessa revisão que o "stent" foi considerado um método eficiente de tratamento de Hipertensão Renovascular, pois irá restabelecer o fluxo renal, mantendo os níveis de pressão sanguínea nos valores de normalidade. Este tratamento deve ser associado ao uso de medicamentos, que juntos atuarão na regulação sistêmica e local, proporcionando revascularização e retorno à homeostase para resultados mais efetivos. Conclui-se que após a intervenção cirúrgica, a dose do medicamento administrado será reduzida. Entretanto, apesar da redução dos níveis de pressão arterial, a colocação do “stent” não foi eficaz para melhorar a função renal dos pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BALZER, M. K. *et al.* Prospective randomized trial of operative vs interventional treatment for renal artery ostial occlusive disease (RAOOD). Journal of Vascular Surgery, Rosemont, v. 49, n. 3, p. 667-74, 2009.

BLOCH, M. J. *et al.* The diagnosis and management of renovascular disease: a primary care perspective. The Journal of Clinical Hypertension, Reno, v. 5, n. 3, p. 210-8, 2003.

CHADE, A. R. *et al.* Mechanisms of renal structural alterations in combined hypercholesterolemia and renal artery stenosis. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, Rochester, v. 23, n.7, p. 1295–1301, 2003.

CHADE, A. R. *et al.* Simvastatin promotes angiogenesis and prevents microvascular remodeling in chronic renal ischemia. The FASEB Journal, Rochester, v. 20, n. 10, p. 1706–1708,2006.

CHERR, G. S. *et al.* Surgical management of atherosclerotic renovascular disease. Journal of Vascular Surgery, Winston-Salem, v. 35, n. 2, p. 236-4, 2002.

GOLDBLATT H. *et al.* Studies on experimental hypertension: I. The production of persistent elevation of systolic blood pressure by means of renal ischemia. The Journal of Experimental Medicine, Cleveland, v. 59, n. 3, p.347–379, 1934.

HIRSCH, J. S. *et al.* Stent placement for renal arterial stenosis: where do we stand? A meta-analysis. Radiology, Roterdã, v. 216, n.1, p.78-85, 2000.

LERMAN, L. O. Animals models of hypertension: an overview. The Journal of Laboratory and Clinical Medicine, Rochester, v. 146, n. 3, p. 160–173,2005.

MALACHIAS, M. V. B. *et al.* 7ª Diretriz Brasileira De Hipertensão Arterial. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, Rio de Janeiro, v. 107, n 2 p. 1-8,2016.

NORDMANN A. J. *et al.* Balloon angioplasty versus medical therapy for hypertensive patients with renal artery obstruction. The Cochrane Database of Systematic Review, Toronto, v. 3, n. 2, p. 1-17,2003.

OLIVEIRA-SALES E. B. *et al.* Oxidative stress contributes to renovascular hypertension. American Journal of Hypertension, São Paulo, v.21, n.1, p. 98–104,2008.

OLIVEIRA-SALES E. B. *et al.* Revealing the role of the autonomic nervous system in the development and maintenance of Goldblatt hypertension in rats. Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical, São Paulo,2014.

OLIVEIRA-SALES E. B. *et al.* Sympathetic overactivity occurs before hypertension in the two-kidney, one-clip model. Experimental Physiology, São Paulo, v. 101, n.1, p.67-80,2016.

PARIKH, S. A. *et al.* SCAI expert consensus statement for renal artery stenting appropriate use. Catheterization and Cardiovascular Interventions, Cleveland, v. 84, n.7, p.1163–71, 2014.

SIQUEIRA D. *et al.* Long-term outcome of renal artery angioplasty with stenting for atherosclerotic stenosis: a systematic review. Jornal Vascular Brasileiro, Porto Alegre, v.16,n. 2, p. 150-161,2017.

TEXTOR S. C. *et al.* Percutaneous revascularization for ischemic nephropathy: the past, present, and future. Kidney International,Boston, v. 83, n.1, p.28–40, 2013.

TEXTOR S. *et al.* Revascularization in atherosclerotic renal artery disease. Kidney International, Boston, v. 53, n.1, p. 799–811, 1998.

TEXTOR, S. C. *et al.* Renovascular hypertension and ischemic nephropathy. American Journal of Hypertension, Minnesota, v.23, n. 10, p. 159–69,2010.

VIERA A.J. *et al.* Diagnosis of secondary hypertension: an age-based approach. American Family Physician, Chapel Hill, v.82, n.12, p. 1471-8, 2010.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Cardiovascular diseases. Geneva, 2019.

ZELLER T. *et al.* A randomized, multi-center, prospective study comparing best medical treatment versus best medical treatment plus renal artery stenting in patients with hemodynamically relevant atherosclerotic renal artery stenosis (RADAR) – one-year results of a pre-maturely terminated study. Trials, Bad Krozingen, v.18, n.1, p. 2-9,2017.

CAPÍTULO 43

INCIDÊNCIA DE INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO EM JOVENS

Palavras-chave: Doença Coronarianas; Prevalência; Juventude

VITÓRIA DIAS DOS SANTOS[1]
LETICIA FERREIRA SANTOS BRITO[1]
LUZIA REIS RABELO DE MORAES[1]
VANESSA MARIA OLIVEIRA MORAIS[1]
ANNA BEATRIZ LOPES TAVARES[2]
REBECA FEITOSA DÓRIA ALVES[1]
LUCAS SIQUEIRA DOS SANTOS[3]
ERIVELTON CUNHA TORRES[3]
FRANCIELLY AZEVEDO DA SILVA[4]
ANDREZA OLIVEIRA ALMEIRA[5]

1. Discente - Medicina da Universidade Tiradentes, SE.
2. Discente - Enfermagem da Universidade Federal de Sergipe.
3. Discente - Enfermagem da Universidade Tiradentes, SE
4. Discente - Fisioterapia da Universidade Federal de Sergipe.
5. Orientadora e Coordenadora do Centro de Ensino e Pesquisa do Hospital São Lucas - Aracaju, SE.

INTRODUÇÃO

O infarto agudo do miocárdio (IAM) faz parte de um grupo de doenças chamado "Doenças Isquêmicas do Coração" e representa a destruição da musculatura miocárdica decorrente da deficiência de fluxo sanguíneo em uma região do músculo cardíaco, ocasionando necrose celular por falta de nutrição (COSTA *et al*., 2018).

Incluso também no conjunto das Doenças Cardiovasculares (DCV), o IAM configura-se como um grave problema de saúde pública, sendo responsável, junto às outras doenças que integram o conjunto em epígrafe, por cerca de 16% de todas as mortes do mundo, segundo a Organização Mundial da Saúde (2019). Em nível nacional, dados disponibilizados pelo Ministério da Saúde demonstram que cerca de 300 mil indivíduos sofrem IAM por ano, ocorrendo óbito em 30% desses casos (BRASIL, 2019). Esta informação alarmante é reforçada por dados evidenciados pelo DATASUS/TabNet, que divulgam a ocorrência de 95.557 mortes por IAM no ano de 2019 (DATASUS, 2019).

A prevalência desses acontecimentos normalmente é maior entre os indivíduos idosos, todavia, atualmente há uma incidência crescente em jovens, que pode estar relacionada a uma soma de fatores de risco capazes de aumentar a predisposição desse público aos eventos cardiovasculares. Embora a idade avançada esteja entre os fatores de risco imutáveis mais bem estabelecidos para as DCV, junto ao sexo e a condição genética, é imprescindível destacar a importância dos fatores de risco modificáveis, quais sejam, sedentarismo, obesidade, tabagismo, alcoolismo, estresse e ansiedade, cada vez mais comuns no público jovem (ARORA *et al*., 2019; LIMA *et al*., 2019).

Nesse contexto vale ressaltar o emprego do exercício físico na melhora da função vascular, além de promover mudanças nos fatores de riscos cardiovasculares modificáveis, desempenhando assim um papel importante na prevenção dessas doenças, incluindo o infarto do miocárdio (GREEN & SMITH, 2018).

Uma das manifestações sintomáticas mais comuns que antecedem o IAM é a dor aguda subesternal que se irradia para braço esquerdo, ombro e pescoço e que pode ser permanente ou transitória (OUCHI *et al*., 2017). Outros sintomas incluem ainda dificuldade respiratória, náuseas, vômitos e sudorese (CHAGAS *et al*., 2018). Além de ocasionar morte, as sequelas do IAM perpassam o aspecto biológico e geram afecções de ordens psicológica e social (COSTA *et al*., 2018). Vale ressaltar que o imobilismo no leito, prática antes comum após o IAM, passou a ser desaconselhado ao serem observados os efeitos deletérios para o paciente, os quais abrangem efeitos musculares e cardíacos (LIMA *et al*., 2019).

Trata-se, portanto, de um evento de relevância clínica que requer diagnóstico e tratamento eficazes com hospitalização, de preferência em Centros de Terapia Intensiva, no intuito de reduzir a ocorrência de complicações e agravamento da doença (OUCHI *et al*., 2017).

Diante do exposto, considerando os dados epidemiológicos que mostram uma alteração no padrão antes estabelecido e o crescente número de infartos agudos do miocárdio em pacientes jovens, faz-se necessário considerar o IAM em jovens um assunto emergente e de grande pertinência clínica e salientar a importância de reconhecer suas manifestações sintomáticas de forma precoce, tendo em vista suas potencialmente graves repercussões.

Ademais, torna-se um desafio reconhecer as causas dessa mudança de paradigma e elucidar

a influência dos fatores de risco modificáveis no processo fisiopatológico da doença, a fim de agir de forma a prevenir tais eventos e reduzir a hospitalização e a morbimortalidade por doenças cardiovasculares, sobretudo os IAM, em pacientes jovens.

Assim, o objetivo do presente estudo foi verificar a incidência de IAM em jovens de 20 a 29 anos, em um determinado espaço amostral de tempo, correlacionando com os motivos causais dessa afecção no público jovem.

MÉTODO

Iniciou-se a procura de dados relacionados à incidência de IAM em jovens entre 20 e 29 anos, com internações notificadas de janeiro a abril de 2020, em comparação ao mesmo período em 2019, através da plataforma DATASUS. Em seguida, foram pesquisados artigos os quais contivessem os descritores: "acute myocardial infarction" AND "young", através da plataforma PubMed.

Foram encontrados inicialmente cento e setenta e seis artigos, sendo excluídos aqueles relacionados a outra temática, com mais de um ano de publicação e revisões de literatura, sendo analisados dez artigos com estudos de coorte, estudos randomizados e relatos de caso que indicassem fatores que desencadearam a manifestação da lesão coronária em jovens.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Sabe-se que as doenças cardiovasculares possuem importantes e bem estabelecidos fatores de risco para o seu desenvolvimento e/ou agravamento, os quais podem ser classificados em mutáveis e imutáveis. Dentre os fatores de risco que podem ser minimizados ou modificados ao longo da vida estão, principalmente, os hábitos de vida, quais sejam, o sedentarismo, a má alimentação, as doenças crônicas (hipertensão, diabetes mellitus, dislipidemias), os vícios relacionados ao abuso de álcool e tabaco, além do estresse e da ansiedade, que devem ser destacados sobretudo entre os jovens na dinâmica social atual que os imerge em um universo de pressões e cobranças (BRITO *et al*., 2016).

No que diz respeito aos fatores de risco intrínsecos ou imutáveis, devem ser destacados a idade, o sexo e a hereditariedade, revelando que um histórico familiar positivo para IAM deve ser sempre valorizado visando a prevenção de um novo evento. Embora essas variáveis sejam independentes à vontade do indivíduo, a predisposição a eventos cardiovasculares pode ser significativamente diminuída quando os fatores modificáveis são alterados e, quando possível, eliminados, restando apenas a influência dos imutáveis (AMORIM *et al*., 2018).

Infere-se que a prevalência de IAM em jovens está diretamente relacionada aos fatores de risco relatados. Em determinado estudo, há uma predominância do sexo feminino, que se enquadra com relevância no sedentarismo ao realçar que a atividade física tem uma associação no desenvolvimento do IAM (PEDROSO *et al.*, 2019).

Os principais fatores de risco encontrados com grande pertinência foram: sexo, hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes mellitus (DM) e tabagismo. O IMC foi uma variável encontrada nessa pesquisa que serviu de fator biológico contribuinte para o destaque do IAM no sexo feminino. Todavia, há uma íntima relação entre sobrepeso e obesidade com aumento do risco de IAM, uma vez que estes estão associados com fatores de risco como HAS, 33,3%, e DM, somada ao tabagismo, com 25% (LIMA *et al*., 2019).

Em resultados de outros estudos constatou-se que a prevalência do IAM em indivíduos

jovens, com idade <40 anos, com HAS é de 26,1%. No entanto, quando relaciona-se adultos jovens com consumo de bebidas alcoólicas, o fator de risco para IAM aumenta, uma vez que este grupo representa 80%, com idade <30 anos. Há uma prevalência importante na relação entre o sexo masculino e a HAS com 67,5% e 58,7%, respectivamente. Logo, de acordo com todos esses fatores supracitados, vê-se a complexidade do adulto jovem desenvolver hábitos saudáveis e, assim, desenvolver o IAM (MARTINS *et al*., 2020).

Estudo realizado pela Fundação Mayo para Educação e Pesquisa Médica constatou que os jovens possuem perfil único com fatores de risco cardiovascular menos tradicionais em comparação com populações de mais idade e que a ruptura da placa coronariana ainda permanece como a etiologia mais comum do infarto do miocárdio, mas síndromes únicas como erosão da placa, disfunção microvascular coronária, dissecção espontânea da artéria coronária e espasmo coronariano relacionado ao uso de drogas são mais prevalentes nessa faixa etária (GULATI *et al*., 2020).

Em estudo retrospectivo, ao ser realizada a análise de dados de morbidade hospitalar do Sistema Único de Saúde (SUS), registros clínicos de janeiro a abril de 2020 revelaram em média 43.798 internações por IAM e, sendo 240 jovens entre 20 e 29 anos. Logo, no mesmo período de janeiro a abril de 2019 foram 40.997 internações por IAM, sendo 260 jovens, o que mostra uma diminuição de quase 8% das internações por IAM. Apesar da diminuição significativa no intervalo de um ano, a persistência da morbidade em jovens traz um alerta (DATASUS, 2020).

CONCLUSÃO

Por conseguinte, vê-se que a natureza dos riscos cardiovasculares apresenta alta incidência no grupo jovem devido ao frequente uso de drogas que geram fraturas e distúrbios na área coronariana. Conclui-se que os índices de morbidade do IAM possuem grande correlação com comorbidades que propiciam a formação de placas ateroscleróticas, originadas a partir da má qualidade de vida do grupo incidente.

Como foi citado e evidenciado anteriormente, fatores como ingestão de bebida alcoólica, sedentarismo e uso de drogas elevam as chances de ocorrência de um IAM na população jovem. Estes se encaixam como aspectos evitáveis dentro de uma rotina, que precisam ser revistos e, se possível, excluídos do cotidiano do jovem a fim de evitar um futuro infarto. É importante destacar que doenças como a obesidade também podem predispor o evento, o que reforça a necessidade de acompanhar o paciente com morbidades relacionadas ao infarto e planejar cuidados especiais para a prevenção do IAM nesses indivíduos.

De forma geral, é primordial buscar a mudança do estilo de vida do grupo analisado, com a aquisição de hábitos saudáveis e abandono de práticas insalubres, na tentativa de mitigar casos dessa doenças isquêmicas do coração. Apesar do declínio do número de internações por IAM observado comparativamente nos dados de morbidade hospitalar do SUS, a faixa etária jovem como alvo do IAM e sua alta incidência atual ainda é muito preocupante. Vale-se ressaltar a importância da realização de mais estudos clínicos acerca do IAM em jovens, para melhor compreensão do recorte desse grupo nas ocorrências.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMORIM, G. G. *et al.* Avaliação dos fatores de riscos cardiovasculares em adolescentes. Adolescência & Saúde, v. 15, n. 3, p. 27-35, 2018.

ARORA, S. *et al*. Twenty year trends and sex differences in young adults hospitalized with acute myocardial infarction: the ARIC community surveillance study. Circulation, v. 139, n. 8, p. 1047–1056, 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Banco de dados do Sistema Único de Saúde – DATASUS. TabNet. Mortalidade - Brasil. Brasília, 2019. Disponível em: <>. Acesso em: 5 abr. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Banco de dados do Sistema Único de Saúde – DATASUS. TabNet. Lista de morbidades do SUS: infarto agudo do miocárdio [Internet]. Brasília, 2020. Disponível em: <>. Acesso em: 20 jun. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Biblioteca Virtual em Saúde. 29/9 – Dia Mundial do Coração: seja um herói do coração! [Internet]. Brasília, 2019. Disponível em: <> Acesso em: 05 abr. 2021.

BRITO, B. B. *et al*. Doenças cardiovasculares: fatores de risco em adolescentes. Cogitare Enfermagem, v. 21, n. 2, 2016.

CHAGAS, J. P. A.; SOUZA, L. O.; RODRIGUES, I. A. A importância do atendimento no tempo correto para pacientes com infarto agudo do miocardio : revisão narrativa. Revista Brasileira de Ciências da Vida, v. 6, n. 3, 2018.

COSTA, F. A. S. *et al*. Perfil demográfico de pacientes com infarto agudo do miocárdio no Brasil: revisão integrativa. SANARE - Revista de PolíticasPúblicas, v. 17, n. 2, p. 66–73, 2018.

GREEN, D. J.; SMITH, K. J. Effects of exercise on vascular function, structure, and health in humans. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine, v. 8, n. 4, 2018.

GULATI, R. *et al*. Acute Myocardial Infarction in Young Individuals. Mayo Clinic Proceedings, v. 95, n. 1, p. 136–156, 2020.

LIMA, M. L. N. M. *et al*. Caracterização de pessoas jovens com infarto agudo do miocárdio. Revista Baiana de Enfermagem, v. 33, p. 1–9, 2019.

MARTINS, Guilherme Silveira *et al*. Características do infarto agudo do miocárdio em pacientes jovens. Medicina-Pedra Branca, 2020.

Organização Pan-Americana de Saúde. Organização Mundial de Saúde. OMS revela principais causas de morte e incapacidade em todo o mundo entre 2000 e 2019. [Internet]. Brasília, 2019. Disponível em: <OMS revela principais causas de morte e incapacidade em todo o mundo entre 2000 e 2019 - OPAS/OMS | Organização Pan-Americana da Saúde (paho.org)> Acesso em: 05 abr. 2021.

OUCHI, J. D. *et al*. Tempo de chegada do paciente infartado na unidade de terapia intensiva: a importância do rápido atendimento. Ensaios e Ciência: C. Biológicas, Agrárias e da Saúde, v. 21, n. 2, p. 92, 2017.

PEDROSO, B.; SIQUEIRA, O. D.; GARLIPP, D. C. Associação entre índice de massa corporal, nível de atividade física e fatores de risco de doenças coronarianas em estiudantes de educação física. Revista de Iniciação Científica da ULBRA, n. 17, 2019.

CAPÍTULO 44

ESTENOSE AÓRTICA EM PACIENTES IDOSOS

Palavras-chave: Aortic Stenosis; Elderly; TAVI in Elderly; Aortic Surgery in Elderly

ANDRÉ LUIZ CARVALHO FERREIRA[1]
GABRIELA CORDASSO GOSALAN[1]
YURI BRITO SHIROMA[1]

1. Discente do Curso de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR).

INTRODUÇÃO

As principais causas de estenose aórtica são: valva bicúspide congênita com calcificação sobreposta, calcificação de valva tricúspide normal e doença reumática (BRAUNWALD, 2018). Com o aumento da expectativa de vida da população, é esperado que doenças degenerativas comuns à faixa etária dos idosos apareçam. Dessa forma, das valvopatias existentes, nos idosos com mais de 75 anos, a mais prevalente é a estenose aórtica por calcificação. A forma grave dessa valvopatia está associada a alto grau de mortalidade e morbidade. Quando não tratada, a deterioração do quadro clínico, com insuficiência cardíaca e arritmias, acontece em menos de 2 anos (LOPES, NASCIMENTO *et al.*, 2020). O tratamento da estenose aórtica consiste na substituição da válvula estenosada por uma prótese. A cirurgia reduz os sintomas e aumenta a expectativa de vida. Devido ao alto risco das cirurgias cardíacas abertas em pacientes idosos, uma nova técnica menos invasiva tem sido realizada e revela resultados satisfatórios em pacientes de alto, intermediário e até mesmo baixo risco. Essa técnica corresponde a TAVI (*Transcatheter Aortic Valve Implantation*) (MARIATHAS *et al.*, 2017).

MÉTODO

A revisão de literatura foi realizada nas bases de dados PubMed e SciELO cruzando-se os descritores: Aortic stenosis and elderly, TAVI in elderly and aortic surgery in ederly. Além dos artigos, a diretriz brasileira de estenose aortica e a 10ª edição do livro Tratado de Doenças Cardiovasculares foram utilizados com a finalidade de complementar a revisão.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Epidemiologia

Com o aumento da expectativa de vida da população devido aos avanços em saúde, elevou-se a incidência de patologias que afetam a terceira idade. Principalmente as doenças valvares aórticas degenerativas que acometem mais de 25% dos pacientes acima de 65 anos, a maioria apresenta espessamento leve e função valvar normal, denominada Esclerose Aórtica (BHATIA *et al.*, 2016).

A Estenose Aórtica é a valvopatia mais comum em idosos, apresenta uma prevalência estimada de 3 a 5% em indivíduos acima de 75 anos e sua forma grave está relacionada com altas taxas de morbimortalidade (LOPES *et al*., 2020). Sua incidência e importância tem aumentado.

O Cardiovascular Health Study, realizou um estudo ecocardiográfico com doppler em 5621 pacientes acima de 65 anos sem doença cardiovascular estabelecido no início do estudo e identificou Esclerose Aórtica em 29% e Estenose Aórtica em 2% (STEWART *et al*., 1997).

Segundo dados do estudo Global Burden of Disease (GBD) 2017, que avaliou as doenças valvares cardíacas não reumáticas no Brasil de 1990 a 2017. A estenose aórtica de origem não reumática na população acima de 70 anos, apresentou aumento de 108% (METRICS 2018). Tais dados revelam o impacto do envelhecimento populacional e das mudanças do perfil etário na epidemiologia de doenças valvares no Brasil (LOPES *et al*., 2020).

A expectativa de vida de um paciente com Estenose Aórtica sem tratamento, a partir do início dos sintomas, evolui de forma acelerada com mortalidade de aproximadamente 50%

em 2 anos (BRASILEIRA 2017). Já nos pacientes com estenose aórtica concomitante a insuficiência cardíaca ou distúrbios de condução é menor que 2 anos.

Etiologia

Analisando a etiologia da Estenose Aórtica, temos a aterosclerótica/degenerativa, reumática e bicúspide (BRASILEIRA 2017).

Nos pacientes acima de 65 anos com diagnóstico de Estenose Aórtica, mais de 90% tem causa Aterosclerótica/Degenerativa, fazendo calcificação tricúspide da valva aórtica (OTTO *et al.*, 1994). Essa etiologia se relaciona com a presença de fatores de risco relacionados à aterosclerose e a associação com a doença arterial coronariana (50% dos casos) pelo fato da valva ser revestida por endotélio, possibilitando a degeneração aterosclerótica (BRASILEIRA 2017).

Otto *et al.* (1994) mostrou que o processo degenerativo inicial da Estenose Aórtica é decorrente de um processo inflamatório semelhante ao da aterosclerose, incluindo o depósito de lipídios, macrófagos e linfócitos T inflamatórios, e lesão na membrana basal.

No mesmo estudo citado anteriormente, Cardiovascular Health Study, mostrou que os fatores de risco da esclerose e estenose aórtica são semelhantes ao da aterosclerose: idade, sexo masculino, tabagismo, história de hipertensão, níveis séricos elevados de lipoproteína (a) e LDL-colesterol (STEWART *et al.*, 1997).

Fisiopatologia da Estenose Aórtica

As principais causas de estenose aórtica são: valva bicúspide congênita com calcificação sobreposta, calcificação da valva tricúspide normal e doença reumática.

A estenose aórtica por calcificação, denominada antigamente de senil ou degenerativa, é a causa mais comum de estenose aórtica em adultos. A hipótese discutida atualmente é que exista correlação entre a degeneração valvar e a inflamação causada por: acúmulo de lipídeos, suprarregulação da atividade da ECA (enzima conversora de angiotensina), aumento do estresse oxidativo e infiltração de macrófagos e linfócitos T, que por fim levariam à calcificação valvar.

Dislipidemia, diabetes mellitus, hipertensão e tabagismo são os fatores de risco para o desenvolvimento da estenose de válvula aórtica.

A esclerose aórtica é um dos primeiros estágios da doença. É identificada por ecocardiografia ou tomografia e pode estar presente mesmo na ausência de obstrução. Há evidências que, após o diagnóstico de esclerose aórtica (EVA), a evolução para estenose aórtica acontece no intervalo de 5 a 10 anos, se não tratada.

A obstrução crítica, devido a estenose da válvula, causa dificuldade na passagem de sangue do ventrículo esquerdo para a aorta. Com isso se estabelece uma sobrecarga pressórica que promove uma hipertrofia concêntrica do ventrículo esquerdo. Esse espessamento da parede permite que o miocárdio se adapte à sobrecarga pressórica, de forma que o VE consegue manter o fluxo de ejeção normal. Ou seja, a sístole é preservada. No entanto, devido a hiperproliferação de fibras musculares e, consequentemente, a perda da complacência da parede, a pressão de diástole final, fica elevada. Isso acontece em estágios mais avançados da doença, quando a estenose é classificada como grave.

Quem auxilia na elevação da pressão diastólica final do VE, é o átrio esquerdo (AE). Ao contrair vigorosamente, o AE contribui para o enchimento do VE e mantém as pressões pulmonar, venosa e capilar normais, a fim de impedir a congestão pulmonar. Quando a hipertrofia do VE atinge o platô, o miocárdio dilata e os sintomas da insuficiência cardíaca congestiva aparecem. Nesse momento, o átrio esquerdo perdeu sua capacidade de contração e a deterioração clínica da estenose aórtica evolui de maneira rápida (BRAUNWAL, 2018).

Manifestações clínicas da estenose aórtica

As manifestações clínicas da estenose aórtica consistem em: dispneia, angina, síncope e ICC.

Dispneia

A dispneia aos esforços está associada ao aumento da pressão final de enchimento, que ocorre devido a hipertrofia do VE, culminando em congestão pulmonar. Além disso, a dispneia aos esforços está vinculada, também, à incapacidade do miocárdio de aumentar o DC (débito cardíaco), durante o exercício. Ortopneia, dispneia paroxística noturna e edema pulmonar, são casos mais graves de dispneia que cursam com diferentes níveis de hipertensão pulmonar venosa.

Angina

Ocorre em 2/3 dos pacientes com estenose aórtica crítica. Piora aos esforços e melhora ao repouso. É causada devido a desproporção fibra-vaso. Ou seja, a hipertrofia do VE, o aumento da pressão sistólica e o prolongamento da ejeção, aumentam o consumo de oxigênio. Por outro lado, o encurtamento da diástole e a pressão anormalmente elevada, comprime as artérias coronarianas diminuindo a perfusão do tecido cardíaco. Temos aqui, portanto, um desequilíbrio entre oferta e demanda de oxigênio. À medida que o miocárdio hipertrofia, mais sangue é necessário para sua manutenção, no entanto a microcirculação não consegue suprir essa demanda. A redução da perfusão é responsável pelo desenvolvimento da isquemia subendocárdica. A falta de oxigênio no tecido, resulta em dor.

Síncope

Normalmente acontece devido à redução da perfusão cerebral que ocorre devido a hipotensão associada a um débito cardíaco que se mantém. Na estenose aórtica, a síncope é resultado de um mau funcionamento dos barorreceptores, de uma resposta vasodepressora acentuada e uma pressão sistólica ventricular esquerda elevada, durante o exercício. A síncope de repouso pode ocorrer devido a diminuição das contrações atriais, que culminam em diminuição do enchimento ventricular e consequentemente redução do débito cardíaco. Além disso, pode ser causada por bloqueio AV transitório em decorrência da extensão da calcificação da válvula.

Outros achados tardios da estenose aórtica são: FA, hipertensão pulmonar e hipertensão venosa sistêmica (BRAUNWALD, 2018).

Diagnostico

O diagnóstico da estenose aórtica é baseado na clínica e nos exames do paciente. A sintomatologia clássica da estenose aórtica

é baseada na seguinte tríade: síncope, dispneia e angina. Contudo essas queixas não são específicas da estenose aórtica, dificultando o diagnóstico em pacientes com múltiplas comorbidades, de modo que a síncope e a dispneia podem ser atribuídas a outras doenças como por exemplo a DPOC (SAWHNEY *et al.*, 2003).

Além dos sintomas, há vários sinais do exame físico que podem indicar a estenose aórtica como o pulso parvus et tarvus, sopro sistólico com pico telesistólico, desdobramento paradoxal de B2, B2 única ou ainda hipofonese de B1 e B2. Pode ocorrer ainda o fenômeno de Gallavardin, que é quando o sopro irradia para o foco mitral, simulando uma insuficiência mitral (BRASILEIRA 2017).

O ecocardiograma é o modo de avaliação preferencial da estenose aórtica, pois essa ferramenta avalia a motilidade da valva aórtica e a presença de calcificações. Outra possibilidade diagnóstica é o doppler, que também é capaz de estimar o gradiente transvalvar e a área da valva. Contudo, o doppler pode subestimar ou superestimar a velocidade aórtica e a gravidade da doença (BRASILEIRA 2017).

Além do diagnóstico, pode-se classificar a estenose aórtica importante se apresenta uma dessas característica no ecocardiograma: área AVAo $\leq$ 1,0 cm^2, gradiente ventrículo esquerdo/Ao $\geq$ 40 mmHg, velocidade máxima do jato aórtico $\geq$ 4,0 m/s. O eletrocardiograma e o escore de cálcio são outras ferramentas utilizadas na quantificação da valvopatia (BHATIA *et al.*, 2016).

Tratamento Da Estenose Aortica

De forma padronizada, o tratamento da estenose aórtica consiste na troca da válvula aórtica por uma prótese. A cirurgia aberta, por ser de alto risco, principalmente em pacientes idosos, tem contraindicação em aproximadamente 30% dos pacientes (LOPES *et al.*, 2020). Para esses pacientes é indicado a técnica de implante transcateter de válvula aórtica (TAVI), que consiste em um método menos invasivo e que em termos de melhora na qualidade de vida e eficácia, pós procedimento, é equivalente a cirurgia aberta (MARIATHAS *et a* 2017). O risco da cirurgia pode ser quantificado pelo escore STS, o qual leva em conta vários fatores como idade e comorbidades, portanto o paciente idoso possui maior chance de ter risco cardíaco intermediário ou alto.

Inicialmente, a TAVI era indicada somente para pacientes de alto risco, exibindo resultados satisfatórios em relação à sobrevida dos pacientes após 1 ano de procedimento (60% – 85%). Com os aprimoramentos tecnológicos e a simplificação da técnica, atualmente é um método utilizado tanto para pacientes de alto risco, quanto para baixo e intermediário risco. Nos pacientes de risco intermediário a taxa de sobrevida após 1 ano da cirurgia, foi de 95%. Em um estudo que acompanhou pacientes de baixo risco, durante 30 dias, no período pós operatório, a taxa de mortalidade nesse grupo foi de 0%, revelando a efetividade do tratamento. Embora os benefícios quanto à saúde e a qualidade de vida, após um ano da troca valvar, sejam compatíveis entre a TAVI e a cirurgia aberta, por ser menos invasiva, os resultados da TAVI são vistos mais rapidamente. Além disso, o tempo de permanência no hospital e as complicações comuns à troca da válvula - FA, falência renal, hemorragias e AVC debilitante - são menos observadas em pacientes

submetidos a essa prática (MARIATHAS *et al.*, 2017)

De acordo com os guidelines a troca da válvula aórtica é indicada em casos de pacientes sintomáticos que possuam velocidade do fluxo aórtico de 4m/s ou maior, área real do orifício aórtico não maior do que cerca de 1,0 cm2 em adultos normais e redução da fração de ejeção. Para os pacientes com fração de ejeção preservada, é possível estimar a severidade da estenose calculando o escore de cálcio através da tomografia (MARIATHAS *et al.*, 2017).

A decisão da escolha da terapia deve ser feita com base nos aspectos clínicos, anatômicos e técnicos. Quando diante de um paciente que tenha realizado cirurgias cardíacas prévias, tenha restrição de mobilidade, seja frágil, possua aorta de porcelana, apresente deformações ou sequelas torácicas, escoliose importante ou obesidade, normalmente TAVI é o procedimento de escolha. Agora, se o paciente tiver: acesso para a TAVI complicado, suspeita de endocardite, aneurisma de aorta ascendente, trombos aórticos ou no ventrículo esquerdo, outras valvopatias presentes, doença coronariana, necessidade de revascularização ou hipertrofia septal; a alternativa será a cirurgia aberta (MARIATHAS *et al.*, 2017).

Por evitar a circulação extracorpórea (CEC), esternotomia e anestesia geral, a TAVI é considerada menos invasiva e mais vantajosa. É um procedimento realizado frequentemente pelo acesso transfemoral, com anestesia local e sedação consciente. Há necessidade de realizar a cirurgia com o paciente anticoagulado, normalmente é administrado heparina não fracionada (HNF) ou bivalirudina, quando existirem contraindicações ao uso da HNF. Inicia-se o procedimento com a bioprótese acoplada ao stent que, com o auxílio de uma sonda eletrossistólica que fornece estimulação ventricular rápida de curta duração, será posicionada precisamente sobre a válvula estenosada, no ápice do ventrículo esquerdo. O procedimento é finalizado por meio da oclusão dos vasos, de maneira percutânea. Vez ou outra, há necessidade de insuflar o balão aórtico, antes ou após a implantação da prótese valvar, a fim de evitar que essa se desloque (OVERTCHOUK *et al.*, 2019).

Após o procedimento, os pacientes devem ser monitorizados por cerca de 10 – 15 minutos na sala híbrida, com atenção à estabilização hemodinâmica. Em seguida, devem ser transferidos para a unidade coronariana do centro hospitalar. Pacientes sem complicações, ou com complicações bem manejadas, podem receber alta no dia seguinte. Estudos revelam que é seguro receber alta hospitalar em 24 – 72 horas após intervenção (MARIATHAS *et al.*, 2017).

CONCLUSÃO

Através do nosso estudo podemos concluir que a estenose aórtica é uma valvopatia associada ao envelhecimento da população e está se tornando cada vez mais prevalente. A sintomatologia clássica (angina, dispneia e síncope) é variável no paciente idoso, uma vez que essa população apresenta múltiplas comorbidades.

O diagnóstico é dependente principalmente do ecocardiograma. Além disso, o tratamento deve ser individualizado no idoso, com a TAVI sendo cada vez mais utilizada, uma vez que essa técnica demonstra resultados promissores na melhora da mortalidade e qualidade de vida.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMESTOY, S.C. *et al.* Paralelo entre educação permanente em saúde e administração complexa. Revista Gaúcha de Enfermagem, v. 31, p. 383, 2010.

BHATIA N. *et al* Aortic Valve Disease in the Older Adult. : 941–44, 2016

Brasileira, Sociedade. 2017. "BRASILEIRAS DE VALVOPATIAS :" 109.2017

Braunwald, Eugene. Tratado de medicina cardiovascular. 10.ed. São Paulo: Elsevier, 2018.

LOPES, M.A.C.Q, *et al*. Tratamento Da Estenose Aórtica Do Idoso No Brasil: Até Quando Podemos Esperar? *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 313–18,2020

MARIATHAS,M.*et al*, Transcatheter Aortic Valve Implantation: Where Are We Now? *Future Cardiology* 13 (6): 551–66. 2017

Metrics, Global Health. 2018. A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2017." 392: 1980–2017.

OTTO, C.M *et al.* "Characterization of the Early Lesion of ' Degenerative ' Valvular Aortic Stenosis Histological and Immunohistochemical Studies." : 844–53, 1994.

OVERTCHOUK, P. & COLLET J.P. 2019. "Aortic Stenosis in the Elderly: The TAVI Revolution." *PresseMedicale* 48 (2): 165–72.

SAWHNEY, N *et*. "Calcific Aortic Stenosis in the Elderly : A Brief Overview." 12(3):178–82, 2003

STEWART, B.F. 1997. "Clinical Factors Associated With Calcific Aortic Valve Disease." 29(3): 630–34,1997

ÍNDICE REMISSIVO

Adenosina, 133
Anticoagulantes, 101
Anti-hipertensivos, 96
Aortic Stenosis, 386
Aortic Surgery in Elderly, 386
Arritmias, 133
Biomarcadores de Necrose Miocárdica, 225
Bloqueador do Receptor de Angiotensina II, 179
Câncer, 186
Cardiologia, 16, 344, 351
Cardiomiopatia Hipertrófica Familiar, 330
Cardio-Oncologia, 76
Cardiopatia, 43, 203
Cardiopatias, 117, 271
Cardiotoxicidade, 316
Cardiotoxicity, 186
Cardiovascular Diseases, 23
Chemotherapy, 186
Cirurgia Cardíaca, 89, 278
Complicações Cardiovasculares, 165
Conduta do Tratamento Medicamentoso, 101
Coronavírus, 217
COVID-19, 48
Curcumina, 305
Custos Hospitalares, 198
Diabetes Mellitus, 57
Diagnóstico, 144, 211, 238, 358
Diagnóstico e Tratamento, 48
Distúrbios Hipertensivos, 244
Doença Cardíaca, 31
Doença Cardíaca Crônica, 1
Doença Coronarianas, 381
Doença do Sistema de Condução Cardíaco, 16
Doenças Cardiovasculares, 57, 110, 179, 316
Elderly, 386
Eletrocardiografia, 299
Eletrocardiograma, 225
Enfermidade Cardíaca, 217
Estenose da Valva Mitral, 101
Estenose Renal, 374
Esteroide, 203
Exercício Físico, 299
Farmacologia, 96
Febre Reumática, 344, 351
Fração de Ejeção Reduzida, 262
Geriatria, 43
Glicemia, 57
Gliflozinas, 254
Gravidez, 244
HAS, 358
Heart Failure, 23
Hipertensão, 70, 144, 358, 364
Hipertensão arterial, 96
Infarto Agudo do Miocárdio, 179, 225, 285
Infecções por Coronavírus, 110
Insuficiência Cardíaca, 48, 254, 262
Internações, 154
Internamento, 217
Intervenção Cirúrgica, 198
Juventude, 381
Manifestações Cardiovasculares, 76
Medicamento, 70
Medicina de Precisão, 330
Miocardite Chagásica, 1
Monitores de Pressão Arterial, 364
Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial, 144
Monossomia, 117
Mortalidade, 154
Óbito, 217
Oncologia, 316
Pediatria, 344, 351
Ponte de Artéria Coronária Sem Circulação Extracorpórea, 278
Pressão Arterial, 305
Prevalência, 381
Prognóstico, 110
QT longo, 238
Recém-Nascido, 89, 324
Remodelamento Cardíaco, 305
Reperfusão Miocárdica, 285
Reumatismo, 31
Revascularização Miocárdica, 278
SARS-CoV-2, 165
SGLT-2 Inibitor, 23
Síndrome Coronariana Aguda, 271
Síndrome de Takotsubo, 271
Síndrome Hipertensiva, 244
Sistema Cardiovascular, 165
Sistema Nervoso Simpático, 299
Sistema Renina Angiotensina Aldosterona, 374
Stent, 374
Taquicardia Paroxística Supraventricular, 16
Taquicardia Supraventricular, 133
TAVI in Elderly, 386
Técnicas de Diagnóstico Cardiovascular, 364
Telemedicina, 43
Terapêutica, 70
Teste Genético, 330
Testosterona, 203
Tetralogia de Fallot, 89, 198
Toxicidade Cardíaca, 76
Transposição de Grandes Vasos, 324
Tratamento, 211, 238, 285, 358
Tratamento Farmacológico, 254, 262
Tripanossomíase american, 1
Trissomia, 117
Tumor Cardíaco, 211
Valva Atrioventricular Esquerda, 31