



JACC

JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY

MARÇO 2018
NÚMERO 1

EDIÇÃO EM PORTUGUÊS / PORTUGUESE EDITION

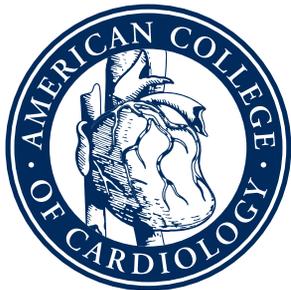
- 5 **Cuidados de Saúde com Base no Valor, na América Latina**
Marcelo Katz, Marcelo Franken, Marcia Makdisse
■ **COMENTÁRIO EDITORIAL Cuidados de Saúde com Base no Valor, na América Latina**
José Francisco Kerr Saraiva
- 10 **Cartas**
■ **COMENTÁRIO EDITORIAL Morte súbita cardíaca em atletas profissionais**
Whady Hueb
- 13 **Prevalência, Patogênese e Prognóstico da Obesidade e Fibrilação Atrial**
Carl J. Lavie, Ambarish Pandey, Dennis H. Lau, *et al.*
■ **COMENTÁRIO EDITORIAL Prevalência, Patogênese e Prognóstico da Obesidade e Fibrilação Atrial**
José Silva Cardoso
- 28 **Até onde ir na Glicose, Colesterol e Pressão Arterial na Prevenção Primária das DCV**
Kimberly N. Hong, Valentin Fuster, Robert S. Rosenson, *et al.*
■ **COMENTÁRIO EDITORIAL Quando e como prevenir importa?**
Prof. Dr. Andrei C. Sposito
- 44 **Benznidazol e Posaconazol na Eliminação de Parasitas em Portadores Assintomáticos de *T. Cruzi***
Carlos A. Morillo, Hetty Waskin, Sergio Sosa-Estani, *et al.*
■ **COMENTÁRIO EDITORIAL Benznidazol e Posaconazol na Eliminação de Parasitas em Portadores Assintomáticos de *T. Cruzi***
Maria da Consolação V Moreira
- 55 **Manejo da Doença de Chagas Cardíaca Crônica**
Edimar Alcides Bocchi, Reinaldo Bulgarelli Bestetti, Mauricio Ibrahim Scanavacca, *et al.*
■ **COMENTÁRIO EDITORIAL Manejo da Doença de Chagas Cardíaca Crônica da Etiologia ao Tratamento da Cardiomiopatia**
Maria da Consolação V Moreira



ELSEVIER

A tradução foi realizada por GEA CONSULTORÍA sob sua exclusiva responsabilidade. Nenhuma responsabilidade é assumida pela Elsevier ou The American College of Cardiology em relação à tradução ou por qualquer lesão e/ou dano a pessoas ou bens como uma questão de responsabilidade de produtos, negligência ou de outra forma, ou de qualquer uso ou operação de quaisquer métodos, produtos, instruções ou ideias contidos neste material. Devido aos rápidos avanços nas ciências médicas, em particular, deve ser feita uma verificação independente dos diagnósticos e dosagens de medicamentos.

The translation has been undertaken by GEA CONSULTORÍA at its sole responsibility. No responsibility is assumed by Elsevier or The American College of Cardiology in relation to the translation or for any injury and/or damage to persons or property as a matter of products liability, negligence or otherwise, or from any use or operation of any methods, products, instructions, or ideas contained in the material herein. Because of rapid advances in the medical sciences, in particular, independent verification of diagnoses and drug dosages should be made.



JACC

JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY

**EDITOR-CHEFE**

Valentin Fuster, MD, PhD,
New York, NY

EDITOR EXECUTIVO

Jagat Narula, MD, PhD, New York, NY

VICE-EDITOR

Jonathan L. Halperin, MD, New York, NY

DIRETORES CONVIDADOS

Deepak L. Bhatt, MD, MPH,
Boston, MA

P.K. Shah, MD, Los Angeles, CA

VICE-PRESIDENTE, EDITORIAL

Kimberly Murphy, Washington, DC

DIRETOR EDITORIAL

Justine Varieur Turco, Washington, DC

CONSELHEIROS INTERNACIONAIS

Jane Armitage, FRCP, Oxford, United Kingdom

Edimar A. Bocchi, MD, São Paulo, Brazil

Antonio Colombo, MD, Milan, Italy

Gerd Heusch, MD, PhD, Essen, Germany

Chang-Sheng Ma, MD, Beijing, China

Gilles Montalescot, MD, PhD, Paris, France

José C. Nicolau, MD, PhD, São Paulo, Brazil

Han Ya-Ling, MD, PhD, Shenyang, China

**EDIÇÃO EM PORTUGUÊS / PORTUGUESE EDITION****EDITOR-CHEFE**

Edimar A. Bocchi, MD

Prof. Associado da Faculdade de Medicina da Universidade
de São Paulo, São Paulo, Brasil

PORTUGUESE EDITORIAL BOARD**José Silva-Cardoso**

Associate Professor of Cardiology, Porto Medical School

Andrei Carvalho Sposito

Professor in Cardiology of Universidade Estadual de Campinas
(UNICAMP)

Francisco Saraiva

Professor in Cardiology, Universidade Católica de São Paulo (PUC)

Whady Hueb

Heart Institute, São Paulo University Medical School

Maria da Consolação Vieira Moreira

Federal University of Minas Gerais State, Medicine School

SOCIAL MEDIA EDITOR**Monica Samuel Avila**

Heart Institute of São Paulo, São Paulo University Medical School

Preâmbulo do Dr. Fuster para a edição portuguesa

Como Editor-Chefe do JACC, é um prazer apresentar-lhe a edição em português do JACC. Cardiologistas e internistas de língua portuguesa podem encontrar aqui artigos de grande interesse clínico, selecionados pelos membros do Conselho Editorial presidido pelo Prof. Edimar Bocchi, entre todos os artigos publicados na versão inglesa do JACC, nos últimos meses.

Gostaria de realçar que cada artigo vem acompanhado de um comentário editorial, realizado por um cardiologista de língua portuguesa reconhecido, espe-

cialista no campo. Tal ajudará a compreender o valor clínico do artigo.

Espero que a versão em língua portuguesa do JACC que agora apresentamos seja útil para os leitores e ajude a melhorar o diagnóstico e o tratamento das doenças cardiovasculares.

Gostaria de expressar minha gratidão ao Dr. Bocchi por aceitar meu convite para ser Editor-Chefe da versão em português do JACC. Estou convencido de que, como sempre, seu trabalho será de elevada qualidade.

Prefácio

O acesso à informação científica é fundamental para o aperfeiçoamento contínuo da prática médica, e para o desenvolvimento de pesquisas visando uma melhor assistência médica aos pacientes. O *Journal of the American College of Cardiology* destaca-se, entre outras qualidades, por ser a revista de maior impacto na cardiologia, além de ser um periódico que busca promover o progresso da prática clínica e da ciência, principalmente na área da cardiologia. A internacionalização e o compartilhamento do conhecimento científico são fundamentais para a universalização do desenvolvimento da ciência e da prática médica. A atitude de lançar uma edição em português do *Journal of the American College of Cardiology*, liderada pelo Prof. Valentin Fuster, pode significar um grande passo para a ciência e a prática médica em países de língua portuguesa, visando aumentar o acesso a este periódico, bem como a internacionalização e partilha do conhecimento. Os países de língua portuguesa, embora heterogêneos, irão beneficiar-se de maneira importante do ponto de vista médico da oportunidade de acesso aos melhores artigos do *Journal of the American College of Cardiology*, relevantes para esta região.

O corpo editorial do *Journal of American College of Cardiology*, oriundo do melhor da comunidade científica em cardiologia em língua portuguesa, identifica-se com esta iniciativa, que deverá resultar em inúmeros frutos científicos e sociais para os países de língua portuguesa. Será responsável pela seleção e comentários dos artigos mais relevantes do *Journal of American College of Cardiology* para a comunidade médica de língua portuguesa. Assim, em nome do corpo editorial do *Journal of American College of Cardiology* edição em português, passamos a compartilhar com todos os médicos em atividade e em treinamento, de países de língua portuguesa, a possibilidade de acesso às edições em português. Como editor, e trabalhando em colaboração com membros da Editora Elsevier, tenho grande honra em participar da viabilização deste projeto.

Esta edição do *Journal of American College of Cardiology* em português há de ser um grande avanço para a ciência nos países de língua portuguesa.

Prof. Dr. Edimar Alcides Bocchi

Prof. Associado da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil

PÁGINA DOS CONVIDADOS DO EDITOR



Cuidados de Saúde com Base no Valor, na América Latina

Uma Discussão Urgente

Marcelo Katz, MD, PhD, Marcelo Franken, MD, PhD,
Marcia Makdisse, MD, PhD, MBA

As doenças cardiovasculares (DCV) representam, mundialmente, um importante problema de saúde (1,2). Na América Latina, a transição epidemiológica que ocorreu mais cedo na Europa e nos Estados Unidos representará desafios importantes para o manejo do aumento das DCV (1,2). Investigações recentes demonstraram que, na América Latina, o custo econômico de apenas quatro condições cardíacas poderá totalizar mais de US\$ 30,9 bilhões anualmente (3).

Esse retrato econômico representa um desafio para todos os intervenientes nos cuidados de saúde, que precisam urgentemente considerar formas inovadoras de prestar esses cuidados, reduzindo de modo seguro os gastos em saúde da população em geral e recompensando os prestadores de cuidados de saúde com base no valor. O *status quo* – em que predomina o sistema de pagamento de uma taxa por serviço, com base no volume e nos preços dos itens e dos serviços prestados – recompensa, em última instância, a quantidade em detrimento da qualidade e, como tal, é inadequado para abordar qualquer um destes desafios (4).

Neste cenário, o movimento em direção aos cuidados de saúde com base no valor (CSCV) surgiu em alternativa à sustentabilidade do sistema. O valor nos cuidados de saúde pode ser definido como uma relação entre os resultados e os custos necessários para alcançar esses resultados (5).

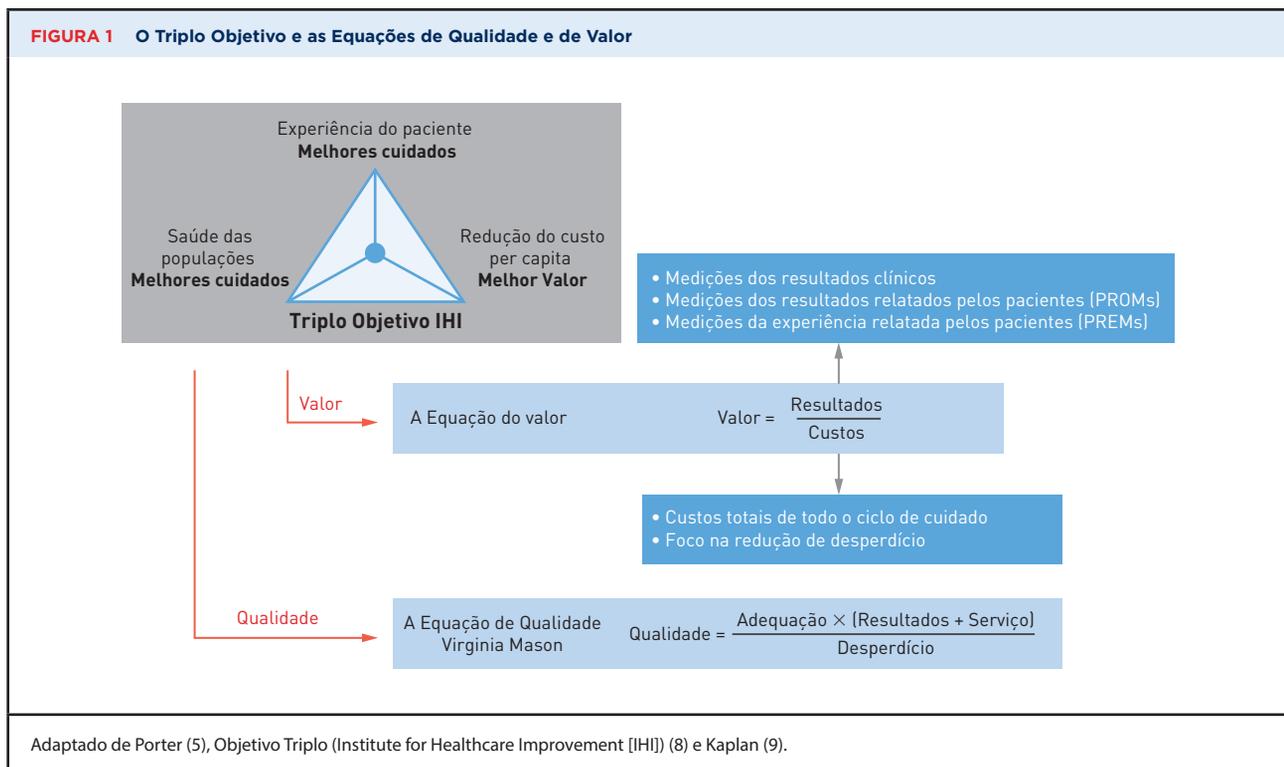
Com relação aos resultados, a maior parte dos hospitais ainda coleta e reporta medidas de resultados clínicos básicos, tais como mortalidade intra-hospitalar e taxas de complicações. Para produzir valor, os hospitais devem considerar novas métricas de desempenho que apresentem maior significado para os pacientes. Estas podem ser Medições de Resultados Relatadas pelos Pacientes (PROMs – *Patient Reported Outcome Measures*), tais como a qualidade de vida e o estado funcional, bem como Medi-

ções de Experiência Relatadas pelos Pacientes (PREMs – *Patient Reported Experience Measures*), como a percepção do paciente quanto à qualidade da prestação de cuidados e se este recomendaria o hospital à sua família e aos seus amigos (6,7).

De modo importante, os resultados devem ser medidos ao longo de todo o ciclo da prestação de cuidados com relação a uma dada condição médica, devendo os custos incluir os custos totais utilizados no tratamento de uma condição do paciente durante esse ciclo. Situações como a conveniência dos cuidados, evitando excessiva utilização e subutilização dos tratamentos, bem como a eliminação do desperdício ao longo do ciclo de cuidados também devem ser consideradas (**Figura 1**) (5,6,8,9).

Nos CSBV, presume-se que haverá competição baseada no valor entre os diferentes prestadores de cuidados, sendo que para esse efeito é necessário que as diferentes instituições meçam os mesmos resultados padronizados ao longo do ciclo de cuidados. Tal padronização, em conjunto com a transparência, são elementos fundamentais dos CSBV que permitem comparações (*benchmarking*), podendo afetar as diferentes partes interessadas: pacientes que vão preferir prestadores com base nos seus resultados esperados e na sua quota-parte do pagamento; prestadores que vão priorizar áreas onde fornecem melhores resultados a preços competitivos; pagadores que vão negociar os contratos com base nos resultados; e fornecedores que vão comercializar seus produtos com base no valor, considerando a partilha do risco, demonstrando melhoria dos resultados relativamente aos custos (5,6,10).

Os registros clínicos nacionais e internacionais, tais como o American College of Cardiology's National Cardiovascular Data Registries, fornecem avaliações (*benchmarks*) dos resultados clínicos aos hospitais, que podem ser utilizadas para orientar os esforços de melhoria da qualidade local (11). Outra iniciativa, o International Consortium for Health Outcomes Measurement, tem-se concentrado na definição global de conjuntos de padrões de resultados e na criação do programa *Global Health Outcomes Benchmarking* de modo a reunir informação dos



hospitais de todo o mundo (10). Essas iniciativas ainda estão em fase inicial na América Latina. No Brasil, o International Consortium for Health Outcomes Measurement e a National Association of Private Hospitals estão patrocinando um projeto de padronização, começando com um conjunto de normas para a insuficiência cardíaca, que irá permitir realizar comparações nacionais e internacionais entre os hospitais. Em um futuro bem próximo, com o aumento da participação dos hospitais da América Latina em tais programas, será possível a avaliação regional.

Os dados sobre os modelos de pagamento também são escassos na América Latina. Em uma avaliação global, que incluiu quatro países da América Latina – Brasil, Chile, Colômbia e México – os resultados, em média, indicaram baixa correlação com os CSBV. A Colômbia foi o único país em desenvolvimento que demonstrou correlação moderada, o que se justifica por reformas recentes, incluindo planos para organizar a prestação dos cuidados, bem como pelo fato de 95% da população ter acesso a seguros de saúde. Somente no Chile e na Colômbia foi possível observar, ao nível nacional, a presença de elementos facilitadores para os CSBV, tais como pagamentos integrados, pagamentos por desempenho (Chile) e padronização da qualidade (Colômbia), onde o governo e/ou os principais pagadores recolheram ativamente dados sobre o custo do tratamento em algumas áreas (12).

Porter e Lee (13) propuseram um programa baseado no valor para a implementação de valor nos cuida-

dos de saúde. O programa estratégico tem seis componentes: 1) organizar em unidades integradas práticas; 2) medir os resultados e os custos para cada paciente; 3) evoluir para pagamentos integrados no ciclo de cuidados; 4) integrar a prestação de cuidados por todas as instituições; 5) expandir os serviços de excelência pelas diferentes regiões; e 6) construir uma plataforma facilitadora da tecnológica de informação (13).

No entanto, no mundo real, implementar um sistema de cuidados de saúde com base no valor não constitui tarefa simples. Assim, medir os resultados e os custos para cada paciente em um pequeno conjunto de doenças selecionadas pode ser o primeiro passo para pôr em prática um programa baseado no valor. Para prosseguir com o sistema proposto, um dos passos seguintes que realizamos foi a criação de um Gabinete de Gestão do Valor, um gabinete integrado visando disseminar a cultura e alinhar os conceitos de CSBV através do sistema hospitalar, integrando os dados de diferentes fontes e fornecendo visões para definir a viabilidade dos pagamentos com base no valor para as diferentes condições médicas, com base na variabilidade da prática e dos custos. De fato, a variação injustificada dos cuidados afeta tanto os resultados quanto os custos, e uma série de procedimentos têm sido efetuados nas nossas instituições, visando a diminuição dessa variabilidade (14).

A criação de grupos multidisciplinares liderados por médicos, de modo a envolver estes e os restantes profissionais de saúde na definição de práticas baseadas

na evidência em diferentes condições médicas, constitui uma das iniciativas que tem ajudado a reduzir o desperdício, melhorar os resultados e, por fim, oferecer valor aos nossos pacientes (15).

Finalmente, a disponibilidade de uma plataforma de tecnologia de informação robusta, que inclui infraestruturas para grandes volumes de dados, "big data", pode acelerar a adoção dos CSBV e ajudar a convencer os decisores administrativos e clínicos a seguirem um programa baseado no valor para toda a organização. Na nossa instituição, o departamento de análise de grandes volumes de dados, "big data", foi criado com a missão de incorporar os conceitos de aprendizagem da máquina na rotina diária do hospital.

Em conclusão, considerando a relevância epidemiológica e o aumento dos custos para prevenir e tratar doenças cardiovasculares, os CSBV surgem como uma alternativa para a sustentabilidade do sistema de

saúde, com os reembolsos baseados na eficiência da prestação dos cuidados. Atualmente, a América Latina ainda está dando os primeiros passos em direção a um sistema de CSBV. Decidir estabelecer um programa com base no valor, começando com o monitoramento dos resultados e dos custos, parece ser o primeiro passo em direção à implementação dos CSBV na prática diária. Se for necessária uma transformação do sistema de saúde e se tal já estiver ocorrendo em muitos países, devemos iniciar agora a nossa jornada na defesa do valor.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA: Dr. Marcelo Katz, Hospital Israelita Albert Einstein, Av. Albert Einstein, 627, Bloco A1, 4.º andar, Coordenação do Programa de Cardiologia, São Paulo, Brasil. E-mail: mkatz@einstein.br.

REFERÊNCIAS

1. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015;386:743–800.
2. GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016;388:1459–544.
3. Stevens B, Pezzullo L, Verdian L, Tomlinson J, Zegenhagen S. The Economic Burden of Heart Diseases in Latin America. Poster presented at: World Congress of Cardiology & Cardiovascular Health; June 4–7, 2016; Mexico City, Mexico. Available at: <http://www.deloitteaccessseconomics.com.au/uploads/File/Burden%20of%20heart%20conditions%20poster%20-%20Latin%20America.pdf>. Accessed June 21, 2017.
4. Calsyn M, Lee EO. Alternatives to fee-for-service payments in health care. Moving from volume to value. Available at: <http://www.americanprogress.org/issues/healthcare/reports/2012/09/18/38320/alternatives-to-fee-for-service-payments-in-health-care/>. Accessed June 21, 2017.
5. Porter ME. What is value in health care? *N Engl J Med* 2010;363:2477–81.
6. Porter ME, Larsson S, Lee TH. Standardizing patient outcomes measurement. *N Engl J Med* 2016;374:504–6.
7. Black N. Patient reported outcome measures could help transform healthcare. *BMJ* 2013;346:f167.
8. Institute for Healthcare Improvement (IHI). The IHI Triple Aim. Available at: <http://www.ihio.org/Engage/Initiatives/TripleAim/Pages/default.aspx>. Accessed June 21, 2017.
9. Kaplan GS. Seeking Perfection in Healthcare. In: Batalden P, editor. *Lessons Learned in Changing Healthcare and How We Learned Them*. Toronto, Canada: Longwoods Publishing Corporation, 2010:145–59.
10. International Consortium for Health Outcomes Measurement (ICHOM). Available at: <http://www.ichom.org>. Accessed June 21, 2017.
11. The National Cardiovascular Data Registry. Available at: <https://cvquality.acc.org/NCDRHome>. Accessed June 21, 2017.
12. Medtronic. Value-based healthcare: a global assessment. Available at: <http://vbhcglobassessment.eiu.com/value-based-healthcare-aglobal-assessment/>. Accessed June 21, 2017.
13. Porter ME, Lee TH. The strategy that will fix health care. *Harvard Business Review*, October 2013. Available at: <http://www.hbr.org/2013/10/the-strategy-that-will-fix-health-care>. Accessed June 21, 2017.
14. The Advisory Board. Reducing unwarranted care variation: partnering with clinicians to deliver highvalue care. Available at: <http://www.advisory.com/international/research/clinical-operations-board/studies/2017/care-variation>. Accessed June 21, 2017.
15. Klajner S. Physicians' engagement: medical care groups. *Einstein (Sao Paulo)* 2016;14:7–12.

Cuidados de Saúde com Base no Valor, na América Latina

José Francisco Kerr Saraiva, MD, PhD, FACC, FESC

A Doença Cardiovascular (DCV) é a principal causa de mortalidade na América Latina e no Brasil. Dados do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS) apontam que as DCV foram responsáveis por 32,52% das causas de morte (1). O aumento de sobrevida, associado à transição epidemiológica ocorrida nas últimas décadas, reduziu a mortalidade por doenças infectocontagiosas e cedeu lugar para as doenças não transmissíveis, particularmente para as DCV que estão associadas ao envelhecimento da população e às mudanças do estilo de vida. No Brasil, dados do estudo ELSA (Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto), realizado em mais de 15 mil funcionários de serviços públicos universitários no Brasil, mostraram elevadas taxas de fatores de risco para a DCV nesta população. Nesse estudo, a prevalência de *diabetes mellitus*, importante fator de risco para a DCV, foi de 20% (2). O presente cenário tende a agravar se considerarmos que as elevadas taxas de fatores de risco nos remetem à infância e adolescência. Um estudo realizado no município de Campinas (SP) avaliou o risco cardiovascular de 4.699 crianças e adolescentes entre 7 e 18 anos. Os principais achados apontaram para 33% dos jovens na faixa etária entre 7 e 12 anos com sobrepeso e obesidade (3). Essa pandemia, grave problema de saúde pública, caracterizada pela falta de controle dos fatores de risco clássicos para a DCV traz por consequência o presente cenário de sobrecarga assistencial observado nos hospitais de alta complexidade do sistema público e privado, responsáveis pelo atendimento da população vitimada pela aterosclerose e suas complicações. Além do que se pergunta, como otimizar o tratamento da DCV ao nível hospitalar e como estabelecer métricas em que o indivíduo, ao receber um determinado tratamento, possa fazê-lo com a melhor qualidade assistencial e com custos que possam ser otimizados com vistas à melhor relação custo-benefício?

No presente artigo, Katz e colaboradores trazem uma importante reflexão sobre essa complexa situação, apontando para propostas e soluções que possam ser obtidas através da cuidadosa análise de bancos de dados adequadamente colecionados, indo além das análises qualitativas clássicas. Dessa forma, a busca de novas variáveis que permitam fornecer elementos para que

seja possível avançar na melhor relação entre custo e benefício de procedimentos de alta complexidade beneficiará usuários, prestadores de serviços e pagadores, sejam eles públicos ou privados. Esse processo é fundamental, uma vez que fragilidades nos elos de intersecção entre gestores de planos de saúde, hospitais e usuários acabam por comprometer a assistência de boa qualidade. Como exemplo identificam-se hoje cenários de grande vulnerabilidade e discrepâncias, em que custos de procedimentos semelhantes em diferentes hospitais apresentam significativas variações, onerando de forma injustificada fontes pagadoras e fragilizando a complexa relação dos componentes que integram os sistemas de saúde. Além disso, coibir excessos evitando-se que os mesmos não onerem apenas o sistema, mas também induzam a procedimentos desnecessários, colocando o indivíduo sob riscos desnecessários, é tarefa árdua porém imprescindível.

Outra variável que deve ser levada em consideração é a crise econômica enfrentada nos países latino-americanos e particularmente no Brasil, que compromete sobremaneira a qualidade da assistência de alta complexidade prestada à população. Isso ocorre num momento em que a aquisição de novas tecnologias, que trazem em seu bojo procedimentos mais seguros e eficazes (novos fármacos, equipamentos e técnicas de intervenção), por um lado aumentam a sobrevida do paciente e por outro aumentam exponencialmente os custos num momento de grande fragilidade.

Dessa forma pergunta-se: como reduzir custos e aumentar a eficiência no uso dos limitados recursos existentes? Certamente a progressiva aquisição de experiências acumuladas, resultando em práticas baseadas na evidência, propiciará elementos para a análise crítica de custos. Iniciar esse processo através da análise de grupos de enfermidades selecionadas, como propõem os autores, parece ser o passo inicial para que se possa progressivamente adquirir experiências regionais próprias que contribuam para a construção racional dessa complexa equação que é prestar assistência de excelência a custos suportáveis.

Em conclusão, a criação de algoritmos construídos através do monitoramento dos procedimentos, de seus

resultados e custos, e de experiências adquiridas devidamente acumuladas e racionalmente discutidas envolvendo atores interdisciplinares (gestores, profissionais de saúde e usuários) constitui uma estratégia funda-

mental para que todos os envolvidos nesse processo possam atingir o grande objetivo de toda essa cadeia, o bem-estar e a excelência na qualidade de assistência ao paciente.

REFERÊNCIAS

1. United Nations. General Assembly. Political Declaration of the High-Level Meeting of the General Assembly on the Prevention and Control of Non-Communicable Diseases. 2011. Available at:http://www.un.org/ga/search/view_doc.asp?symbol1/4A%2F66%2FL1&Lang1/4E

2. Schmidt MI, Hoffmann JF, Diniz MF, Lotufo PA, Griep RH, Bensenor IM, et al. High prevalence of diabetes and intermediate hyperglycemia - e Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Diabetology & Metabolic Syndrome* [Internet]. 2014[cited 2015 Jun 21];6:123-31.

Available from: <http://www.dmsjournal.com/content/pdf/1758-5996-6-123.pdf>

3. Saraiva JF, Timerman A, Saraiva A, Avezum A, Mendes JR. Prevalence of excess body weight in a student population of Campinas City. Brazil. *Eur J Prevent Cardiol*. 2014;21:51-56.

Cartas

Morte Súbita Cardíaca nos Jogadores de Futebol Profissional

A morte súbita cardíaca (MSC) em atletas profissionais apresenta um impacto considerável na sociedade. Essa visibilidade é amplificada no futebol, uma vez que é o esporte mais popular no mundo, com cerca de 250 milhões de jogadores registrados (~113.000 profissionais) (1). O futebol é um esporte exigente: durante um jogo de 90 minutos, os jogadores profissionais correm cerca de 10 km em intensidades médias altas (próximo do limiar anaeróbico, em 80% a 90% da frequência cardíaca máxima) e com vários surtos explosivos (p. ex., pular, correr) (2). Assim, os jogadores ativos com anormalidades cardiovasculares não detectadas podem estar em risco de MSC por esforço. A Fédération Internationale de Football Association (FIFA) desenvolveu padrões para a avaliação e os procedimentos médicos, de modo a prevenir a MSC no futebol (incluindo rastreamento pré-participação), que continuam à espera de ser implementados em todo o mundo, especialmente em outras competições que não as cinco maiores ligas europeias (França, Alemanha, Itália, Espanha e Reino Unido).

Adaptamos uma metodologia previamente definida (3) para identificar os eventos cardíacos que ocorreram durante os jogos e os treinos, entre os jogadores profissionais de futebol ao nível mundial, no presente século (janeiro de 2000 a junho de 2017). Os seguintes termos foram utilizados para procurar na LexisNexis e no Google: “soccer death”, “soccer fatality”, “sudden cardiac death, soccer”, “cardiac arrest, soccer”, “cardiovascular event, soccer”, “football death”, “football fatality”, “sudden cardiac death, football”, “cardiac arrest, football”, “heart attack, football” e “cardiovascular event, football” (e combinações de mais de um desses termos). Para os casos com dados desconhecidos ou incertos, fizemos correspondência com as federações de futebol através do Conselho Nacional de Esportes Espanhol, em um esforço para entrar em contato com os familiares ou alguém com autoridade legal para relatar os resultados da autópsia. Para ser considerada MSC, cada morte tem de cumprir totalmente os três critérios rigorosos da definição (4): 1) inesperada em resultado de causas naturais; 2) confirmação pós-morte da causa primária no coração ou nos grandes vasos (excluindo causas não cardíacas); e 3) que ocorreram ≤ 1 hora desde o início dos sintomas de colapso.

Foram registradas 89 mortes documentadas, relacionadas com os jogos e os treinos. Destas, 59 ocorreram devido a eventos cardiovasculares (todos homens; média de idade da morte 25 ± 5 anos; incidência de 3,07 mortes cardiovasculares/100.000 pessoas-ano; intervalo de confiança (IC) de 95%: 2,34 a 3,96) e 20 cumprindo totalmente os critérios para MSC, resultando numa incidência mundial de 1,04 MSC/100.000 pessoas-ano (IC 95%: 0,85 a 1,26; média de idade da morte 24 ± 5 anos) (Tabela 1). Uma limitação metodológica destes achados é a falta de informação fidedigna sobre a doença cardíaca subjacente, informação da autópsia e o tempo desde o início dos sintomas até a morte para 21 das 59 mortes cardiovasculares (a grande maioria em países asiáticos e africanos), algumas das quais podem ter cumprido os critérios para MSC. Se os 21 casos anteriormente referidos fossem classificados como MSC, a incidência mundial teria sido de 2,13 MSC suspeitas/100.000 pessoas-ano (IC 95%: 1,53 a 2,90). Nas maiores ligas europeias (dados sobre 45.506 jogadores e 26.208 jogos), registrou-se apenas uma morte cardiovascular (que ocorreu após ressuscitação de parada cardíaca por esforço), resultando em uma incidência de 0 MSC/100.000 pessoas-ano.

Nosso estudo indica que, embora a incidência global de MSC nos jogadores profissionais modernos seja relativamente baixa, de 1,04 MSC/100.000 pessoas-ano, ela é na verdade maior que a incidência média global de MSC relacionada com os esportes reportada em uma meta-análise recente que incluiu 21 estudos e >437 milhões de indivíduos: 0,72 (IC 95%: 0,58 a 0,86) (5). É importante notar que registramos uma incidência nula de MSC entre jogadores que se submeteram a rastreamento pré-participação, isto é, aqueles que jogam nas maiores competições europeias. É necessária mais investigação para determinar a eficácia do rastreamento pré-participação na prevenção da MSC entre os jogadores profissionais de futebol de todos os continentes e etnias. Embora se reconheça a natureza exigente da definição de MSC frequentemente adotada (em particular, a curta janela de tempo entre o início dos sintomas e a morte), parece que a cobertura exaustiva da mídia pode contribuir para amplificar a percepção do risco de MSC associada com a participação em esportes, especialmente quando considerados os dados globais dos jogadores de futebol. Apesar da sua importância à luz da grande cobertura pela mídia, estes dados não devem diminuir a participação nos esportes de indivíduos sem doença cardíaca conhecida.

TABELA 1 Lista de Todas as Mortes Relacionadas com o Coração Documentadas (MSC) Entre Jogadores Profissionais de Futebol Desde 2000 (Todos Homens)

Idade						Idade							
Ano	(anos)	Início	Autópsia	Morte ≤1h	MSC?	País da Equipe*	Ano	(anos)	Início	Autópsia	Morte ≤1h	MSC?	País da Equipe*
2000	24	PC	Sim	Sim	Sim	Romênia	2012	28	PC	?	Sim	Não	Marrocos
2000	26	AC	?	Não	Não	Indonésia	2012	?	PC	?	Sim	Não	Mauritânia
2000	17	C	?	?	Não	EAU	2012	26	PC	Sim	Não	Não	Itália
2001	26	AC	?	Sim	Não	Marrocos	2012	24	AC	Sim	Sim	Sim	Polónia
2002	23	C	?	Sim	Não	Macedônia	2013	23	PC	Sim	Sim	Sim	Croácia
2003	28	C	Sim (CMH)	Sim	Sim	Camarões	2013	20	PC	Sim	Sim	Sim	Portugal
2004	25	AVC	Sim	Sim	Sim	Índia	2013	32	AC	?	Sim	Não	Romênia
2004	24	PC	Sim (CMH)	Não	Não	Portugal	2013	31	PC	?	Sim	Não	Alemanha
2004	30	AC	Sim	Não	Não	Brasil	2013	23	PC	Sim	Não	Não	Alemanha
2006	27	C	Sim (CAVD)	Não	Não	Reino Unido	2013	29	PC	?	Sim	Não	França
2006	22	C	Sim	Não	Não	Egito	2013	27	PC	Sim	Sim	Sim	Indonésia
2006	30	PC	Sim	Não	Não	Cazaquistão	2013	18	AC	Sim	Não	Não	Peru
2006	26	PC	?	Sim	Não	Dinamarca	2014	22	C	Sim	Sim	Sim	EAU
2007	16	C	Sim	Sim	Sim	Reino Unido	2014	31	AC	?	Sim	Não	TT
2007	22	C,TV	Sim (CAVD)	Não	Não†	Espanha	2015	27	AC	Sim	Sim	Sim	Argentina
2007	28	AC	Sim	Sim	Sim	Israel	2015	30	C	Sim	Sim	Sim	Malásia
2007	35	C	Sim	Sim	Sim	Reino Unido	2015	24	C	Sim	Não	Não†	Bélgica
2008	22	C	Não	Sim	Não	Gabão	2015	24	C	?	Não	Não	Reino Unido
2009	27	AC	?	Sim	Não	Reino Unido	2015	16	C	Sim	Sim	Sim	Irlanda
2010	24	AC	Sim	Sim	Sim	Libéria	2015	23	AC	Sim	Não	Não	Bélgica
2010	19	C	Sim	Não	Não†	Gana	2016	34	AC	Sim	Não	Não	França
2010	21	C	Sim	Sim	Sim	Nigéria	2016	26	PC	?	Não	Não	Brasil
2010	25	C	?	Sim	Não	Sudão	2016	22	PC	Sim	Não	Não	Camarões
2010	32	PC	Sim	?	Não	Montenegro	2016	26	PC	Sim	Não	Não	Romênia
2010	22	C	Sim	Sim	Sim	Reino Unido	2016	20	AC	?	Não	Não	Azerbaijão
2010	22	C	?	Sim	Não	Camboja	2016	24	AC	Sim	Sim	Sim	Reino Unido
2010	17	PC	?	Não	Não	França	2017	35	AC	?	?	Não	Gabão
2011	34	PC	Sim	Não	Não	Japão	2017	30	AC	?	Não	Não	Costa do Marfim
2012	21	C	Sim	Sim	Sim	Romênia	2017	35	AC	?	?	Não	Botsuana
2012	27	PC	Sim	Sim	Sim	Índia							

Três casos não estão documentados na tabela: um jogador (31 anos de idade) teve um episódio agudo de isquemia miocárdica com TV ressuscitada durante um jogo na segunda divisão da liga espanhola (2010); um jogador (24 anos de idade) experimentou parada cardíaca e colapso durante um jogo na Football Association Challenge Cup (2012) durante 78 minutos e foi ressuscitado posteriormente; um jogador (21 anos de idade) teve uma arritmia durante um jogo na liga belga (2009) e foi ressuscitado por um cardioversor desfibrilador interno (implantado após o diagnóstico de uma condição cardíaca indeterminada em 2008). *País da equipe do jogador na morte (incluindo equipe nacional, caso aplicável). †Ressuscitado após parada cardíaca por esforço.

? = desconhecido; AC = ataque cardíaco; AVC = acidente vascular cerebral; C = colapso; CAVD = cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito; CMH = cardiomiopatia hipertrofica; EAU = Emirados Árabes Unidos; MSC = morte súbita cardíaca; PC = parada cardíaca; RU = Reino Unido; TT = Trindade e Tobago; TV = taquicardia ventricular.

***Alejandro Santos-Lozano, PhD**
Juan Martín-Hernández, PhD
Carlos Baladrón, PhD
María Ángeles Turrado-Sevilla, PhD
Ángel Arrarás-Flores, MSc
Julián P. Villacastín, MD, PhD
Araceli Boraita, MD, PhD
Héctor Bueno, MD, PhD
Alejandro Lucia, MD, PhD
 *Universidade Europeia Miguel de Cervantes
 Padre Julio Chevalier, 2
 47012 Valladolid, Espanha
 E-mail: asantos@uemc.es
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2017.07.738>

Observação: Os autores relataram que não têm relações relevantes a divulgar com relação aos conteúdos deste artigo. P.K. Shah, MD, colaborou como Editor -Principal Convidado neste artigo.

REFERÊNCIAS

1. Scharhag J, Bohm P, Dvorak J, Meyer T. F-MARC: the FIFA Sudden Death Registry (FIFA-SDR). *Br J Sports Med* 2015;49:563-5.
2. Stolen T, Chamari K, Castagna C, Wisloff U. Physiology of soccer: an update. *Sports Med* 2005;35:501-36.
3. Kim JH, Malhotra R, Chiampas G, et al. Cardiac arrest during long-distance running races. *N Engl J Med* 2012;366:130-40.
4. Corrado D, Basso C, Pavei A, Michieli P, Schiavon M, Thiene G. Trends in sudden cardiovascular death in young competitive athletes after implementation of a preparticipation screening program. *JAMA* 2006;296:1593-601.
5. Mohanany D, Masri A, Desai RM, et al. Global incidence of sports-related sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:2672-3.

Morte súbita cardíaca em atletas profissionais

Whady Hueb

Admitindo-se que o esporte de alto impacto, no qual se inclui o futebol profissional, é uma potencial condição para provocar morte súbita cardíaca, é imperativo aplicar nesses atletas medidas eficazes de diagnóstico precoce de anomalias cardiovasculares visando a prevenção dessa ocorrência. De fato, o futebol profissional, um esporte popular e globalizado, é praticado por atletas jovens, inicialmente amadores, e frequentemente de baixa renda. Estes atletas têm nessa atividade a oportunidade de ascensão profissional. Essa ascensão é, em geral, baseada em talentos esportivos, e a avaliação médica é invariavelmente relegada a exames médicos sumários.

Dessa forma, diagnósticos de hipertrofia idiopática do ventrículo esquerdo, displasia arritmogênica do ventrículo direito, origem anômala das artérias coronárias, canalopatias iônicas, síndrome do QT longo ou *Torsades de Pointes* passam despercebidos a despeito da potencial carga letal de tais doenças. Essas anomalias são identificadas somente por meio de exames sofisticados e são quase sempre negligenciadas pelos departamentos médicos dos clubes de futebol. Todavia, países do continente europeu com forte tradição futebolística têm em seus departamentos médicos recursos diagnósticos suficientemente preparados para identificar a enfermidade, tratá-la, se possível, ou aconselhar o atleta a desistir dessa modalidade esportiva. Nesse continente, criou-se o protocolo Pré-Participação, com exames sistemáticos do atleta e seus antecedentes familiares de enfermidades cardíacas. Ainda que tais recursos estejam disponíveis, assiste-se com certa frequência à ocorrência de morte súbita cardíaca. Cabe aqui salientar que, não raro, os atletas omitem serem portadores de eventuais enfermidades aos departamentos médicos dos clubes, temendo ser impedidos de alcançar uma carreira promissora em clubes com destaque internacional. Por outro lado, países do continente africano ou asiático com menor tradição futebolística têm negligenciado esse importante quesito que é a saúde do atleta profissional. Dados reportados por Santos-Lozano indicam essa desproporcio-

nal ocorrência (1). De fato, dos 55 atletas que foram vitimados por parada cardíaca durante um intervalo de tempo compreendido entre os anos 2000 e 2012, em jogos de futebol, 28 (50%) deles eram originários de países africanos ou asiáticos (2). Por outro lado, estima-se que nos Estados Unidos exista a ocorrência de 100 mortes súbitas por ano, com forte prevalência da cardiomiopatia hipertrófica. Curiosamente, a displasia arritmogênica do ventrículo direito é frequente na Itália e a miocardiite, na Alemanha (3). Mesmo reconhecendo a principal causa de morte dos atletas nos Estados Unidos, as principais associações esportivas dispensam o ecocardiograma por considerá-lo custoso e ineficaz. Todavia, o ECG é obrigatório, e somente sua anormalidade justificaria o ecocardiograma (4).

No Brasil, clubes nacionais que formam a elite do futebol profissional adotam nos exames de rotina admissional o ECG, o ecocardiograma e a sorologia para doença de Chagas como prioridade. Há que se considerar as mortes de atletas por uso de drogas ilícitas, cujos efeitos devastadores ocorrem durante as competições. Nesse caso, os eventos cardiovasculares podem ocorrer mesmo na ausência de malformações cardíacas. Adicionalmente, a morte súbita cardíaca pode ser um problema mais incidente do que aquele relatado nos estudos. Alguns não consideram, em seus cálculos, as paradas cardíacas recuperadas. Relatam apenas os casos letais. Além disso, é possível que casos que aconteçam em campeonatos regionais menores, de menor repercussão nos meios de comunicação, também não sejam computados. Assim, casos ocorridos em ambiente de recreação esportiva podem ser subnotificados. Dessa forma, a morte súbita cardíaca relacionada a qualquer tipo de prática esportiva pode ser um problema de relevância ainda maior.

Por fim, somente com uma política de rigoroso exame médico admissional e também de avaliação periódica dos atletas de futebol profissional, bem como de outras modalidades, é que poderemos diminuir essa triste ocorrência de eventos cardiovasculares.

REFERÊNCIAS

1. Santos-Lozano A, Martín-Hernández J, Baladrón C, et al. Morte Súbita Cardíaca nos Jogadores de Futebol Profissional. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:xxxxxxxxx

2. Mohanany D, Masri A, Desai RM, et al. Global incidence of sports-related sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:2672–2673.

3. Pigozzi F, Spataro A, Fagnani F, Maffulli N. Preparticipation screening for the detection of

cardiovascular abnormalities that may cause sudden death in competitive athletes. *J Sports Med* 2003;37:4–5.

4. Firozzi S, Sharma S, McKenna WJ. Risk of competitive sports in young athletes with heart disease. *Heart* 2003;89:710–714.

O PRESENTE E O FUTURO

REVISÃO

Prevalência, Patogênese e Prognóstico da Obesidade e Fibrilação Atrial

Efeitos da Perda de Peso e do Exercício

Carl J. Lavie, MD,^a Ambarish Pandey, MD,^b Dennis H. Lau, MBBS, PhD,^c Martin A. Alpert, MD,^d Prashanthan Sanders, MBBS, PhD^c

RESUMO

Tanto a obesidade quanto a fibrilação atrial (FA) vem aumentando em proporções epidêmicas, e ambas colaboram para o aumento da prevalência de eventos relacionados com doenças cardiovasculares. A obesidade apresenta efeitos adversos na hemodinâmica cardiovascular e estrutura e função cardíaca, aumentando a prevalência de FA, em parte devido ao remodelamento (*remodeling*) eletroanatômico nos pacientes obesos. No entanto, vários estudos, incluindo na FA, demonstraram um paradoxo da obesidade, onde os pacientes com excesso de peso e pacientes obesos com essa doença, apresentavam melhores prognósticos do que os pacientes mais magros com o mesmo grau de gravidade de doença cardiovascular/FA. Neste artigo, os autores discutem problemas importantes com relação à FA na obesidade, bem como a evidência de que, apesar da presença do paradoxo da obesidade, existem benefícios provenientes da perda de peso, da atividade física/treinamento e aumento da aptidão cardiorrespiratória no prognóstico dos pacientes obesos com FA. (J Am Coll Cardiol 2017; 70:2022–35)

© 2017 pela American College of Cardiology Foundation.

A obesidade tem aumentado em proporções epidêmicas nos Estados Unidos e na maioria do mundo ocidentalizado. A prevalência da obesidade (tendo por base o índice de massa corporal [IMC] de ≥ 30 kg/m²) em adultos nos EUA, de 2013 a 2014, foi de 38% e a obesidade classe III (IMC ≥ 40 kg/m²) aproxima-se dos 8% (1). Considerando os efeitos adversos que a obesidade tem sobre a hemodinâmica cardiovascular e na estrutura e função cardiovascular, não surpreende que quase todas as doenças cardiovasculares (DCV) aumentem em frequência no contexto de obesidade, incluindo a hipertensão, doença coronária (DC), insuficiência cardíaca (IC) e fibrilação atrial (FA) (2,3). No entanto, na maioria das

DCV, demonstrou-se um paradoxo da obesidade, onde aqueles com excesso de peso (IMC entre 25,0 e 29,9 kg/m²) e com obesidade leve (IMC entre 30,0 e 34,9 kg/m²) apresentavam melhor prognóstico do que os indivíduos com peso baixo (IMC $\leq 18,5$ kg/m²) e aqueles com peso “normal” (IMC entre 18,5 e 24,9 kg/m²) (2,3).

Embora a FA seja já considerada a arritmia sustentada mais comum nos adultos, espera-se que a sua prevalência aumente três vezes mais durante as próximas três décadas, com os peritos a categorizarem atualmente essa tendência epidemiológica como uma epidemia de FA (4). A prevalência estimada nos Estados Unidos é de cerca de 5,2 milhões, sendo esperado que aumente para 12,1 mi-



Ouça o áudio do sumário deste manuscrito pelo editor-chefe do JACC, Dr. Valentin Fuster.



Do ^aDepartamento de Doenças Cardiovasculares, John Ochsner Heart and Vascular Institute, Ochsner Clinical School-The University of Queensland School of Medicine, New Orleans, Louisiana; ^bDivisão de Cardiologia, University of Texas South-western Medical Center, Dallas, Texas; ^cCentro para os Distúrbios de Ritmo Cardíaco, South Australian Health and Medical Research Institution, University of Adelaide and Royal Adelaide Hospital, Adelaide, Austrália; e a ^dDivisão da Medicina Cardiovascular, University of Missouri School of Medicine, Columbia, Missouri. Dr. Sanders é suportado por uma Bolsa de Investigação do National Health and Medical Research Council of Australia. Dr. Lavie é autor do livro *The Obesity Paradox*; e serviu como palestrante promocional e consultor para a Bristol-Myers Squibb, Pfizer e Boehringer Ingelheim. Dr. Lau recebeu honorários para palestras e/ou consultoria do St. Jude Medical, Boehringer Ingelheim, Bayer e Pfizer. Dr. Sanders tem participado em conselhos consultivos da Biosense Webster, Medtronic, St. Jude Medical, Boston Scientific e CathRx; recebeu honorários de palestras e/ou consultoria da Biosense Webster, Medtronic, St. Jude Medical e Boston Scientific; e recebeu fundos para a investigação da Medtronic, St. Jude Medical, Boston Scientific, Biotronik e Sorin. Todos os restantes autores reportaram não ter quaisquer relações relevantes com os conteúdos deste artigo a notificar.

Manuscrito recebido em 5 de abril de 2017; manuscrito revisado recebido em 23 de agosto de 2017, aceito em 1 de setembro de 2017.

ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS

AAE = alargamento atrial esquerdo

ACR = aptidão cardiorrespiratória

AE = átrio esquerdo

DC = doença coronária

DCV = doença cardiovascular

FA = fibrilação atrial

HVE = hipertrofia ventricular
esquerda

IC = insuficiência cardíaca

IMC = índice de massa corporal

MET = *metabolic equivalent of task*
(equivalentes metabólicos de tarefa)

RVS = resistência ventricular sistêmica

TAE = tecido adiposo epicárdico

TFRC = treinamento físico e
reabilitação cardíaca

VD = ventrículo/ventricular direito

VE = ventrículo/ventricular esquerdo

VP = veias pulmonares

lhões até o ano 2030 (4,5). Embora vários fatores contribuam para essa epidemia de FA, a epidemia da obesidade, que provoca remodelamento atrial esquerdo (AE) através de vários mecanismos (4,6,7), está associada a significativo aumento no risco de desenvolver FA. No entanto, tal como em outras DCV, existe evidência de que, embora a obesidade aumente o risco de desenvolver FA, os pacientes com excesso de peso e obesos com FA parecem apresentar melhor prognóstico, incluindo melhor sobrevida na DCV e na sobrevida global, se comparados com os pacientes magros com FA, indicando um aparente paradoxo da obesidade (2,7,8).

Embora nós, entre outros, tenhamos revisado a associação e o impacto da obesidade na FA (9-11), acreditamos que a presente revisão da FA e da obesidade revise exaustivamente os efeitos adversos da obesidade na hemodinâmica cardiovascular, estrutura e função cardíaca, efeitos eletrofisiológicos da obesidade e outros mecanismos que podem aumentar a prevalência da FA. Examinamos os dados do impacto da obesidade no prognóstico na FA, problemas especiais do tratamento em pacientes obesos com FA e as implicações da perda de peso e do aumento da atividade física, treinamento físico e melhora nas aptidões cardiorrespiratórias (ACR) no prognóstico da FA.

OBESIDADE E FA: CONSIDERAÇÕES EPIDEMIOLÓGICAS

Os primeiros estudos epidemiológicos revelaram uma série de condições cardiovasculares estabelecidas que estavam independentemente associadas com o desenvolvimento de FA. Mais recentemente, a obesidade emergiu como um fator de risco independente para a FA (12-15). Por exemplo, dados prospectivos de longo prazo do *Framingham Heart Study*, com quase 14 anos de acompanhamento, identificaram a obesidade como um importante fator de risco modificável para a FA (12). Sobretudo, demonstrou-se que a associação entre a obesidade e a FA é independente da apneia obstrutiva do sono, uma condição comórbida comum em indivíduos obesos (13). Além disso, dados do *Women's Health Study* demonstraram elegantemente a natureza dinâmica do risco de FA com as alterações no peso (14). Em especial, foi demonstrado que o aumento de peso a curto prazo para valores de IMC >25 kg/m² estava associado a um risco substancial de desenvolver FA. Por outro lado, descobriu-se que os indivíduos obesos que perderam peso para valores de IMC <30 kg/m² ao longo de cinco anos apresentavam um risco de FA reduzido, semelhante àqueles que mantiveram um IMC <30 kg/m² ao longo do mesmo período de tempo (14). A obesidade representa o segundo maior fator de risco para FA atribuível à população, atrás da hipertensão, sendo que provavelmente irá agravar o peso global da FA nas próximas décadas, dada a crescente epidemia mundial

(16). Um grande estudo recente reportou uma associação entre a obesidade prevista geneticamente e a incidência de FA, tornando evidente que pode ser necessária uma prevenção primordial na epidemia da FA (17).

O estudo ARIC (*Atherosclerosis Risk In Communities*) estimou que quase 1 em cada 5 casos de FA podem ser atribuídos ao excesso de peso ou à obesidade (16) e outro relatório do estudo ARIC demonstrou que as trajetórias de vários fatores de risco para as DCV, muitos anos antes do diagnóstico de FA, influenciaram o subsequente desenvolvimento da FA (18). Uma meta-análise recente de 51 estudos, envolvendo mais de 600.000 indivíduos, avaliou o impacto da obesidade na FA em diferentes cenários clínicos (19). Especificamente, descobriu-se que cada aumento em 5 unidades no IMC conferia um risco adicional de ocorrência de FA de 19% a 29%, um risco de FA no pós-operatório de 10% e um risco de FA pós-ablação de 13% (19). De modo não surpreendente, os dados da coorte longitudinal do *Women's Health Study* e do Condado de Olmsted demonstraram que o estado de obesidade contribui para a progressão da doença, no qual o IMC foi associado a um risco incremental de desenvolver uma forma persistente ou permanente de FA (20,21).

IMPACTO DA OBESIDADE NO DESEMPENHO E NA MORFOLOGIA CARDÍACA

EFEITOS DA OBESIDADE NO DESEMPENHO E NA MORFOLOGIA CARDÍACA: CONSIDERAÇÕES GERAIS.

A obesidade está associada com uma variedade de alterações hemodinâmicas que predisõem para alterações na morfologia cardíaca, as quais podem resultar em disfunção ventricular (22-24). Os efeitos da obesidade na hemodinâmica, estrutura e função cardíaca estão resumidos na **Tabela 1** e **Figura 1**. Estas alterações são mais pronunciadas nos pacientes com obesidade grave, podendo no entanto ocorrer em menor grau naqueles com obesidade leve a moderada. O acúmulo de tecido adiposo em excesso, em associação com o aumento da massa corporal magra, produz um aumento no volume de sangue total e central. Na maioria dos indivíduos obesos, estas alterações promovem um aumento no débito cardíaco, uma resposta que é facilitada por uma diminuição na resistência vascular sistêmica (RVS). Uma vez que existe pouca alteração na frequência cardíaca, a subida do débito cardíaco é predominantemente atribuída a um aumento no volume de ejeção do ventrículo esquerdo (VE). O aumento do débito cardíaco predis põe ao alargamento e hipertrofia excêntrica do VE (HVE). Estudos recentes sugerem que a obesidade central nem sempre está associada com o aumento do débito cardíaco ou com a redução da RVP. É mais provável que o remodelamento VE nesses pacientes seja concêntrico do que excêntrico. Existe evidência acumulada de que o remodelamento concêntrico e a hipertrofia VE ocorrem tão ou mais frequentemente do que a HVE excêntrica nos pacientes obesos com geometria VE anormal. Comorbidades tais como alterações sistêmicas, neuro-hormonais e metabólicas associadas com a obesidade (ativação do sistema renina-angioten-

sina-aldosterona e do sistema nervoso simpático, hiperinsulinemia por resistência à insulina, hiperleptinemia por resistência à leptina e, possivelmente, lipotoxicidade) podem contribuir para o desenvolvimento de HVE. Se o estresse da parede VE aumentar o suficiente, pode ocorrer disfunção VE diastólica. Se o estresse da parede VE não mantiver o ritmo com a HVE, a disfunção VE sistólica pode acompanhar a disfunção VE diastólica (22-24). A HVE e várias condições que afetam de forma adversa o preenchimento VE produzem falência VE, levando ao aumento da pressão e do volume do AE, da pressão venosa pulmonar e a um aumento na pressão capilar pulmonar (22-26). A hipertensão arterial pulmonar ocorre com frequência na obesidade grave (22-26). Tal acontece devido, predominante, à IC do lado esquerdo, mas pode ser facilitado pela hipóxia graças à apneia do sono e à hipoventilação na obesidade, ambas as quais ocorrem frequentemente na obesidade grave (22-24). A hipertensão pulmonar, em associação com um débito cardíaco aumentado, pode resultar em alargamento e hipertrofia ventricular direita (VD), alargamento atrial direito e falência VD (22-24); a IC, causada inteira ou predominantemente pela obesidade grave, é referida como cardiomiopatia da obesidade (24).

RELAÇÃO ENTRE O REMODELAMENTO DO AE E FUNÇÃO AE ALTERADA PARA A FA NA OBESIDADE.

Estudos pós-morte de vários pacientes com obesidade grave constataram que o alargamento AE (AAE) estava presente em quase todos os indivíduos (22-24). No entanto, estes estudos não excluíram as comorbidades, como a hipertensão e a DC, que potencialmente poderiam contribuir para a dilatação AE, sobrecarga de pressão e hipertrofia. A prevalência reportada de AAE nos indivíduos com excesso de peso e obesidade é variável, dependendo da gravidade e duração da obesidade, da presença ou ausência de comorbidades, tais como a hipertensão e uma variedade de fatores metabólicos, neuro-hormonais e promotores do crescimento, dos efeitos das adipocitocinas e quimiocinas e da presença de inflamação (9,27-29). Isso é discutido em maior detalhe na seção sobre gordura pericárdica e tecido adiposo epicárdico (TAE). O remodelamento AE é um importante determinante da FA nos pacientes obesos (9,27-33).

Alguns estudos individuais reportaram uma diferença significativa no tamanho do AE entre grupos de obesos e não obesos (9,27-33). Vários estudos identificaram o tamanho do AE como um preditor independente para FA (9,20,27-35). Em um estudo longitudinal de 10 anos, a obesidade e a hipertensão foram identificadas como preditores independentes de AAE (35). De forma surpreendente, descobriu-se que a obesidade é um preditor mais forte de AAE do que a hipertensão, mesmo após o ajuste para a idade e o sexo (35). Em um estudo de coorte de 21 anos, com 3.248 pacientes com FA paroxística, o IMC e o volume AE previram incrementalmente o risco de desenvolver uma FA permanente (20).

A variabilidade na relação reportada entre a obesidade e o tamanho do AE, bem como a relação do tamanho do AE para FA podem em parte justificar-se pelos

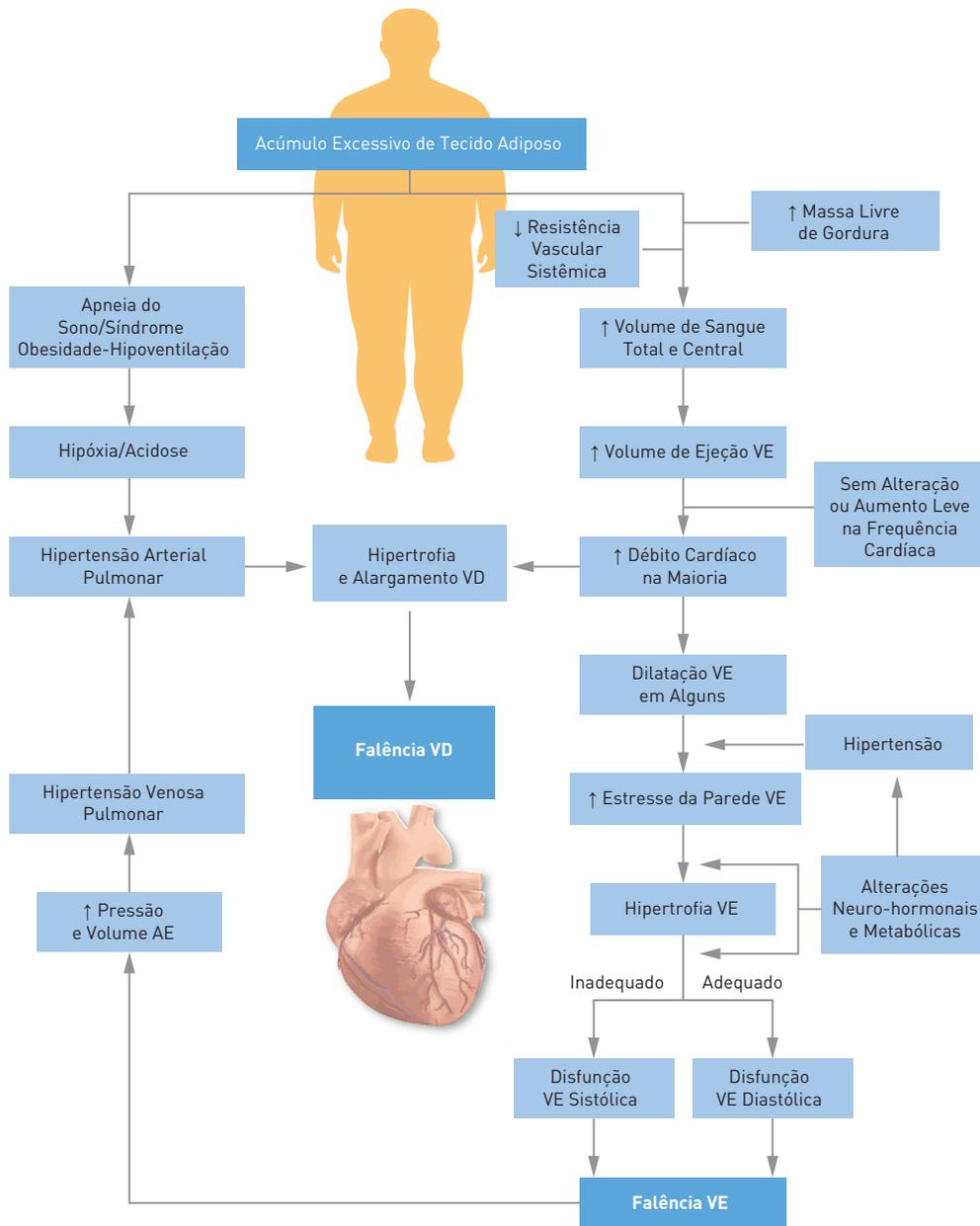
TABELA 1 Impacto da Obesidade na Hemodinâmica, Estrutura e Função Cardíaca

A. Hemodinâmica
1. Aumento do volume de sangue
2. Volume de ejeção aumentado
3. Pressão arterial aumentada
4. Estresse da parede VE aumentada
5. Hipertensão arterial pulmonar
B. Estrutura cardíaca
1. Remodelamento VE concêntrico
2. Hipertrofia VE (excêntrica e concêntrica)
3. Alargamento atrial esquerdo
4. Hipertrofia VD
C. Função cardíaca
1. Disfunção VE diastólica
2. Disfunção VE sistólica
3. Falência VD
D. Inflamação
1. Aumento na proteína C-reativa
2. Superexpressão do fator de necrose tumoral
E. Neuro-humoral
1. Resistência à insulina e hiperinsulinemia
2. Insensibilidade à leptina e hiperleptinemia
3. Adiponectina reduzida
4. Ativação do sistema nervoso simpático
5. Ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona
6. Superexpressão do receptor ativado por proliferadores de peroxissomos
F. Celular
1. Hipertrofia
2. Apoptose
3. Fibrose
VD = ventricular direita; VE = ventricular esquerda.

métodos utilizados na avaliação do tamanho do AE. A maioria dos estudos mediu a dimensão do AE utilizando ecocardiografia bidimensional na janela eixo longo paraesternal, com o cursor alinhado ao longo do eixo anteroposterior. Esse método pode subestimar o tamanho do AE. Estudos mais recentes mediram o volume do AE indexado à área de superfície corporal. Esse método também pode ser problemático, especialmente nos pacientes com obesidade grave, nos quais o aumento da gordura corporal pode exceder o aumento da massa corporal magra não óssea. Alguns defenderam a indexação do volume do AE ao peso, mas esse método não foi utilizado de maneira extensiva nos pacientes obesos.

Os mecanismos pelos quais o excesso de peso e a obesidade contribuem para o risco, progressão e gravidade da FA são multifatoriais (9,22-33,36-39). Os elementos-chave incluem o estado elevado do débito cardíaco e a presença de HVE (excêntrica e concêntrica) em associação com disfunção VE diastólica (9,22-28,32). O estado de hipercirculação serve tanto como um contribuidor direto para o AAE como uma importante causa de HVE, disfunção VE diastólica e aumento da pressão no AE (9,22-28,32). A hipertensão ocorre em quase metade dos pacientes obesos e em mais de 60% dos pacientes com obesidade grave (22-24). A hipertensão é uma causa bem estabelecida de AAE, aumento da pressão no AE e hipertrofia AE. Tal deve-se

FIGURA 1 obesidade e DC



Fisiopatologia proposta da cardiomiopatia na obesidade. Este diagrama mostra as alterações hemodinâmicas centrais que resultam do acúmulo excessivo de tecido adiposo nos pacientes com obesidade grave e os efeitos subsequentes na morfologia cardíaca e função ventricular. A hipertrofia ventricular esquerda (VE) na obesidade grave pode ser excêntrica ou concêntrica. Fatores que influenciam o remodelamento e a geometria do VE incluem a gravidade e a duração da obesidade, a duração e gravidade das condições adversas de preenchimento VE (em especial, a hipertensão) e, possivelmente, anormalidades neuro-hormonais e metabólicas tais como tônus aumentado do sistema nervoso simpático, ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, resistência à insulina com hiperinsulinemia, resistência à leptina com hiperleptinemia, deficiência em adiponectina, lipotoxicidade e lipoapoptose. Estas alterações podem contribuir para o desenvolvimento de falência VE. A falência VE, facilitada pela hipertensão arterial pulmonar da apneia do sono/obesidade-hipoventilação, pode subsequentemente levar a falência ventricular direita (VD). Adaptado de Alpert et al. (22). DCV = doença cardiovascular; AE = atrial esquerdo.

primariamente ao desenvolvimento de HVE e disfunção VE diastólica, mas também às comorbidades, tais como o diabetes melito, DC e apneia obstrutiva do sono. Todas estas comorbidades estão muitas vezes associadas com a obesidade e podem contribuir, por vários mecanismos, para o remodelamento do AE e para a disfunção VE diastólica (22-27,33). Recentemente, foi descrita uma pressão AE anormal durante a diástole em indivíduos obesos (22-24). Também foram reportados um aumento do estiramento e do esvaziamento insuficiente do AE nos pacientes obesos (27). Vários fatores neuro-hormonais e metabólicos, fatores de crescimento, adipocitocinas e marcadores inflamatórios foram descritos em um estudo com 30 ovelhas obesas (29). Abed *et al.* (29) relataram aumentos no volume do AE ($p = 0,01$), no fator de transformação do crescimento $\beta 1$ ($p = 0,02$), no fator de crescimento derivado das plaquetas ($p = 0,02$), na fibrose do AE ($p = 0,02$), nos infiltrados inflamatórios ($p = 0,01$) e na lipídose ($p = 0,02$) no miocárdio do AE (33). Foi proposto que muitos destes fatores contribuem para o remodelamento e para a disfunção do AE nos humanos e, como tal, podem servir tanto como gatilhos como substratos para a FA. Pensa-se que o TAE seja uma fonte de muitos destes fatores. Isso é discutido em maior detalhe na seção seguinte. As alterações na morfologia do AE podem fornecer um substrato para o remodelamento eletrofisiológico do AE, que pode predispor e perpetuar a FA, afetando sua gravidade e a resposta à ablação por cateter.

RELAÇÃO ENTRE O TAE E A GORDURA PERICÁRDICA PARA A FA. Nos últimos anos, tem surgido crescente interesse sobre o papel da gordura cardíaca no desenvolvimento de FA, em particular o TAE e a gordura pericárdica (36-40). O TAE está localizado entre o pericárdio visceral e a camada epicárdica do miocárdio (36,37). O tecido adiposo pericárdico, ou gordura pericárdica, está localizado atrás do pericárdio parietal (36,37). Ambas as formas de gordura pericárdica são derivadas do tecido adiposo marron, embora sejam embriologicamente diferentes (36,37). O TAE é biologicamente muito ativo. Secrete fatores metabólicos (ácidos graxos livres e proteína de desacoplamento-1), fatores angiogênicos (angiotensina, endostatina, fator de crescimento vascular endotelial-1, trombospondina-2, angiopoietina), fatores de crescimento e remodelamento (ativina A, folistatina, fatores transformadores do crescimento 1-3, metaloproteinases da matriz 1-13), adipocitocinas (adiponectina, leptina, resistina, visfatina, omentina), citocinas inflamatórias e quimiocinas e várias interleucinas (incluindo IL-1 β e IL-6), inibidor do ativador do plasminogênio-1, fator de necrose tumoral alfa, proteína quimioatrativa de monócitos 1, ligantes de quimiocinas, adrenomodulina e fosfolipase A2 (36,37). A gordura pericárdica também é biologicamente ativa e é um depósito de tecido adiposo visceral (27,36,37). Como tal, desempenha funções endócrinas, parácrinas e autócrinas que são semelhantes às do tecido adiposo visceral existente em outras partes do corpo (27,36,37). O tecido adiposo cardíaco é mais pronunciado sobre o VD, mas também pode ser encontrado em menor extensão sobre a superfície do VE, nos sulcos

atrioventriculares e ao longo da superfície posterior do AE (22-24,36). Foi demonstrado que a gordura pericárdica e o TAE envolvem-se em redor das veias pulmonares (VP) à medida que elas entram no AE (36,37). O TAE é composto por uma rede densa de gânglios autonômicos (compostos predominantemente de fibras nervosas parassimpáticas) (27,28,36,37).

Vários estudos controlados, que utilizaram técnicas de imagem cardíaca (principalmente a tomografia computadorizada) demonstraram uma associação entre a gordura pericárdica e a FA (36-38). A maioria desses estudos não diferenciou entre gordura pericárdica e o TAE. No entanto, acredita-se que os depósitos de gordura em contato direto com o miocárdio do AE (TAE) contribuam provavelmente mais para o desenvolvimento da FA (36-38). Praticamente todos estes estudos mostraram que volumes maiores ou mais espessos de gordura pericárdica estavam associados com uma prevalência superior de FA paroxística e persistente (36-39). Em um estudo, cada aumento no DP no volume de gordura pericárdica foi associado a um aumento de 28% na prevalência de FA (38). Em outro estudo, um aumento de 10% no volume de gordura pericárdica aumentou a probabilidade de FA em 13% (37). Vários estudos reportaram uma associação entre o volume de gordura pericárdica e a gravidade da FA (uma tendência para FA persistente e mais sintomas) (27,36-39). Múltiplos estudos identificaram a gordura pericárdica excessiva como um preditor de uma maior taxa de recorrência de FA após a ablação por cateter (27,36-39). Em um estudo, as respectivas espessuras pericárdicas de 6,0 e 6,9 mm identificaram pacientes que estavam em risco elevado de recorrência para FA paroxística e não paroxística após a ablação por cateter (37). Com efeito, uma meta-análise recente sugeriu que as associações entre a FA e a gordura pericárdica eram mais fortes do que aquelas com adiposidade abdominal ou global (40). Os volumes de gordura pericárdica correlacionaram-se com eletrogramas fragmentados complexos do AE em pacientes com FA (37). A adiposidade interatrial excessiva pode predispor a FA (41).

A obesidade, em especial a obesidade central, está associada a um aumento dos volumes de gordura pericárdica (22-24). Nos pacientes com obesidade grave, os depósitos de gordura pericárdica podem ser volumosos e mais difusos do que nos indivíduos não obesos (22-24). Os mecanismos pelos quais o aumento da gordura pericárdica e o TAE contribuem para o desenvolvimento da FA são desconhecidos. Tem sido postulado que o aumento do tônus simpático e parassimpático relacionado com a densa inervação dos depósitos de gordura em contiguidade com o AE e as VP possa desempenhar um papel. Os efeitos patogênicos da gordura epicárdica incluem a indução de fibrose atrial através de uma ação parácrina das adipocitocinas, infiltração contígua de gordura para o miocárdio atrial e remodelamento fibrótico do tecido adiposo no subepicárdio atrial através de respostas imunológicas e inflamatórias (42-44). Também apresentou-se a hipótese de que as citocinas e quimiocinas inflamatórias podem facilitar a fibrose do miocárdio do AE, predispondo ao desenvolvimento de circuitos de microreentrada. Os fato-

TABELA 2 Causas de FA na Obesidade
1. Prevalência aumentada de IC
2. DC aumentada
3. HTA aumentada
4. Anormalidades VE geométricas aumentadas
a) Remodelamento concêntrico
b) Hipertrofia VE concêntrica e excêntrica
5. Hemodinâmica alterada (p. ex., volume de sangue aumentado)
6. Anormalidades atriais esquerdas
a) Remodelamento
b) Alargamento
c) Fibrose
7. Aumento da gordura epicárdica e pericárdica
8. Neuro-humoral
9. Inflamação
10. Anormalidades cardiometabólicas
11. Disfunção autonômica
12. Apneia obstrutiva do sono
13. Baixa aptidão cardiorespiratória
DC = doença coronária; FA = fibrilação atrial; HTA = hipertensão arterial; IC = insuficiência cardíaca; VE = ventricular esquerda.

res de crescimento e remodelação podem causar hipertrofia e dilatação do AE, contribuindo assim com o substrato para a FA. Também parece que alguns efeitos parácrinos do TAE podem contribuir para o desenvolvimento do remodelamento do AE e para a fibrose, criando assim um substrato arritmogênico que facilita o desenvolvimento de FA.

Em resumo, os efeitos parácrinos da gordura cardíaca excessiva (especialmente o TAE) nos pacientes obesos, em associação com a modulação do sistema nervoso autônomo, podem servir como gatilhos para o desenvolvimento de FA e contribuir para a sua gravidade.

REMODELAMENTO ATRIAL ELETROANATÔMICO DEVIDO À OBESIDADE.

Em consequência da obesidade, o AE sofre um remodelamento de tal modo que produz um meio propício ao desenvolvimento de FA. Em um modelo ovino de obesidade por dieta hipercalórica, o ganho de peso ao longo de oito meses resultou em remodelamento atrial elétrico e estrutural progressivo (29). Tal incluiu AAE, diminuição da condução, aumento da heterogeneidade na condução, aumento da fibrose intersticial, inflamação e lipidose miocárdica, resultando em um aumento da FA espontânea e induzida, apesar da refratariedade atrial inalterada (29,45). Além disso, o mapeamento endocárdico nas ovelhas após obesidade sustentada durante 72 semanas mostrou um fracionamento significativo no eletrograma atrial e uma voltagem AE posterior reduzida, ao passo que o exame histológico revelou infiltração do miocárdio atrial contíguo por gordura epicárdica, um fenômeno único não observado em outras condições predisponentes para FA (42). Nos indivíduos obesos com FA, a desaceleração da condução nos óstios das VP e o período de refratariedade efetivo encurtado nas VP e nos átrios são alterações eletrofisiológicas-chave em con-

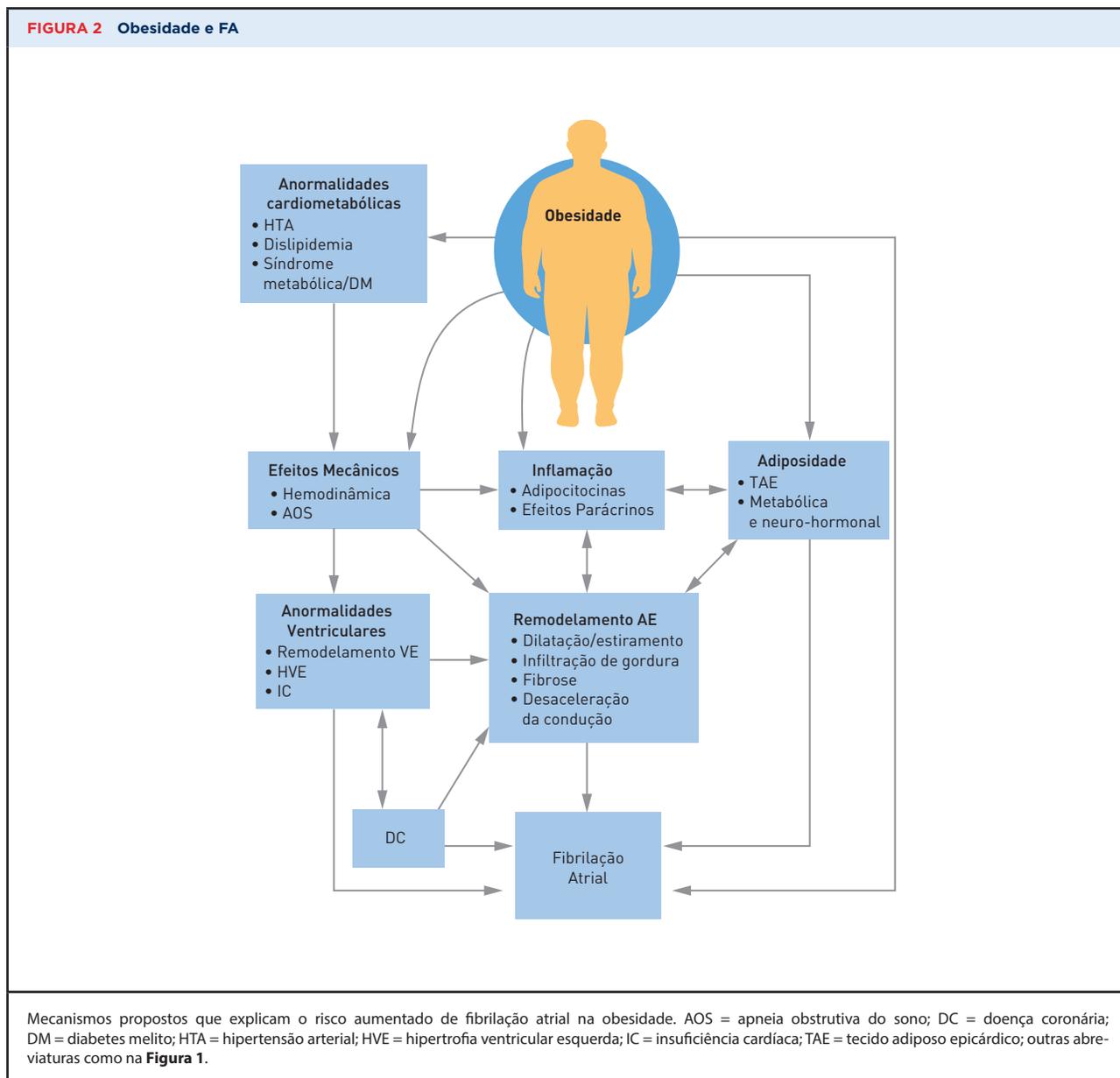
junto com o alargamento do AE, a elevação da pressão AE e o alongamento e a contração comprometida do AE (32,42).

MECANISMOS DE FA NA OBESIDADE. Os mecanismos fisiopatológicos que relacionam a obesidade e a FA são altamente complexos e continuam por ser compreendidos na totalidade, mas incluem a desregulação em diferentes domínios, tais como a desregulação hemodinâmica, neuro-humoral, inflamatória, metabólica, de adipocinas e autonômica (10,11), bem como o impacto da obesidade para aumentar a IC e a DC (Tabela 2, Figura 2). É provável que uma destas combinações contribua para o início e a manutenção da FA nos átrios de obesos, através dos dois principais mecanismos prevalentes de FA de atividade ectópica focal ou de reentrada (46). Em resumo, as alterações hemodinâmicas englobam uma elevação na pressão arterial sistólica e no AE e disfunção VE diastólica para resultar em estiramento atrial e “gatilhos” para a FA (47). O aumento do tecido adiposo pode resultar em um estado hipóxico devido à inadequada capilarização, que é pró-inflamatória com liberação de citocinas que podem alterar os níveis das adipocinas, a função dos canais de íons, a homeostase do cálcio e o aumento da fibrose atrial, bem como a arritmogênese nas VP, resultando em FA (11,48). A ativação das vias de sinalização-chave, incluindo o sistema renina-angiotensina-aldosterona, TGF-β, fator de crescimento de tecido conectivo e endotelina-1 podem resultar em uma deposição aumentada de colágeno intersticial, que interrompe a condução atrial, originando um substrato que favorece a reentrada e a perpetuação da FA (29). A desregulação autonômica em consequência da obesidade pode desencadear a FA em um indivíduo obeso com apneia obstrutiva do sono concomitante (49). No entanto, estudos muito recentes sugerem que a massa corporal magra, em oposição aos parâmetros específicos de adiposidade, são os fatores de risco antropométricos predominantes para FA (50,51).

PROGNÓSTICO DA FA RELACIONADA COM A COMPOSIÇÃO CORPORAL - PARADOXO DA OBESIDADE.

Tem existido interesse crescente na avaliação do impacto da obesidade nos resultados clínicos a longo prazo entre indivíduos com FA estabelecida. Vários estudos implicaram a obesidade na progressão da FA e na recorrência após a ablação ou cardioversão. Estudos recentes demonstraram uma forte associação gradativa entre a maior adiposidade global, conforme medida pelo IMC, e o risco de FA persistente e pós-ablação (40,52). Associações semelhantes também foram reportadas para as medições de adiposidade em locais específicos, tais como a gordura epicárdica e a adiposidade visceral, bem como o risco de progressão e recorrência para FA (51).

Em contraste com o maior risco de recorrência e progressão de FA com o aumento da adiposidade, estudos de coorte recentes demonstraram o fenômeno do “paradoxo da obesidade” para o risco de mortalidade entre os pacientes com FA prevalente, de tal modo que o excesso de peso e a obesidade (*versus* IMC normal)



foram associados a um risco de mortalidade por todas as causas significativamente inferior no acompanhamento a longo prazo (53-55). Em um estudo do registro ORBIT-AF (*Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation*), uma coorte contemporânea de pacientes com FA prevalente, Pandey et al. (55) demonstraram um risco 35% inferior na mortalidade por todas as causas entre os pacientes com obesidade classe I com FA em comparação com aqueles com IMC normal. Foram também relatados achados semelhantes de análises secundárias de estudos randomizados controlados em populações, tais como o estudo ARISTOTLE (*Apixaban for Reduction in Stroke and Other Throm-*

boembolic Events in Atrial Fibrillation) e o estudo AF-FIRM (*Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management*) (53,54). Estes achados do paradoxo da obesidade para a mortalidade por todas as causas em pacientes com FA foram recentemente confirmados em uma grande meta-análise de oito estudos de tais coortes (56).

Os mecanismos subjacentes ao fenômeno do paradoxo da obesidade não são bem compreendidos (**Tabela 3**) e permanece incerto se esse é um fenômeno biológico verdadeiro ou se está relacionado com fatores de confusão residuais. Primeiro, os pacientes com IMC normal são significativamente mais velhos do que

TABELA 3 Potenciais Razões para o Paradoxo da Obesidade na FA
1. Perda de peso não propositada
2. Maiores reservas metabólicas
3. Menor caquexia
4. Citocinas protetoras
5. Apresentação precoce*
6. Resposta atenuada ao sistema renina-angiotensina-aldosterona
7. Pressão arterial elevada acarretando mais medicamentos cardíacos
8. Causas diferentes de DCV e FA
9. Aumento da massa e da força muscular
10. Implicações relacionadas com a aptidão cardiorrespiratória
11. Confusão e viés de colisão
*Causada por baixos níveis de peptídeo natriurético atrial, doença pulmonar restritiva, insuficiência venosa e assim por diante.
DCV = doença cardiovascular; FA = fibrilação atrial.

aqueles com IMC superiores na maioria das coortes observacionais e o efeito confundidor da idade pode não ser completamente contabilizado através do ajustamento estatístico. Tal é especialmente relevante porque a idade é um dos principais preditores da mortalidade por todas as causas entre os pacientes com FA (37). Estudos anteriores também observaram diferenças significativas nas estratégias de tratamento da FA nas diferentes categorias de IMC, com maior utilização de intervenções de controle de ritmo, betabloqueadores e anticoagulantes entre os pacientes com excesso de peso e obesos em comparação aos pacientes com peso normal (54,57,58). Além disso, o “IMC normal” pode não ser essencialmente fisiológico e pode estar relacionado com condições médicas subjacentes ou estados pró-inflamatórios. Assim, os pacientes com IMC normal podem ter baixas reservas metabólicas para contrabalancear o estresse catabólico aumentado da FA. Finalmente, e de modo semelhante à IC, é plausível que um paradoxo da obesidade na FA esteja amplamente relacionado com as diferenças nas ACR (59). É digno de nota que o paradoxo da obesidade não é consistentemente observado nos resultados clínicos não fatais, como a incidência de acidente vascular cerebral e de IC entre pacientes com FA (54-56,58). Embora sejam necessários mais estudos para determinar a relevância clínica desse fenômeno, a evidência atual dos estudos de intervenção com perda de peso, tal como discutido no texto seguinte, argumentam que o paradoxo da obesidade não deve ser utilizado como argumento contra as modificações agressivas nos fatores de risco dos estilos de vida, incluindo perda de peso para o tratamento dos pacientes com FA. Além disso, alguns argumentam que o paradoxo da obesidade, bem como outros paradoxos, deve ser encarado com ceticismo, sugerindo que esse aparente paradoxo é simplesmente o resultado de estratificação de colisão, uma fonte de viés de seleção (60-63).

PROBLEMAS ESPECÍFICOS DO TRATAMENTO DOS PACIENTES OBESOS COM FA.

Existem dados limitados sobre o tratamento de problemas específicos dos pacientes obesos com FA. É bem conhecido que a obesidade pode alterar a farmacocinética e a farmacodinâmica de vários medicamentos. Por exemplo, foi demonstrado que a depuração da amiodarona era significativamente diminuída naqueles com IMC >25 kg/m² e os indivíduos obesos apresentavam uma resposta reduzida à anticoagulação com varfarina, requerendo doses mais elevadas e maiores tempos para alcançar os intervalos terapêuticos (64,65). Além disso, o estado de obesidade é conhecido por alterar a exposição aos anti-coagulantes orais diretos, tais como a apixabana e a rivaroxabana. Por outro lado, os dados dos resultados clínicos na utilização destes novos agentes em indivíduos obesos continuam em falta (66). Foi necessária uma maior energia de choque para aumentar o sucesso do primeiro choque quando a corrente de cardioversão direta transtorácica foi estudada nos indivíduos com excesso de peso ou obesidade (67). Os dados do estudo AFFIRM sugerem que o sucesso das estratégias de controle de ritmo que utilizam medicamentos antiarrítmicos e cardioversão não diferiram de acordo com a categoria de IMC (68). No entanto, no mesmo estudo, os pacientes obesos submetidos a estratégias de controle de frequência eram mais propícios a ter frequências cardíacas de repouso maiores e não controladas quando comparados com as contrapartes mais magras (68). Os pacientes obesos submetidos a ablação por cateter por FA apresentaram uma exposição superior a radiação e um maior tempo de procedimento do que as contrapartes com peso normal, embora não tenham existido diferenças nas taxas de complicações principais (69,70). No entanto, descobriu-se que a taxa de complicações na ablação por cateter da FA era significativamente superior no grupo com obesidade mórbida (IMC >40 kg/m²), ao ritmo de 5% de aumento por cada 1 U de aumento no IMC (71). É por isso necessária mais investigação dedicada para melhorar os resultados nos pacientes obesos com FA, especialmente em função do sinal claro de recorrência elevada da FA, apesar dos procedimentos invasivos de ablação por cateter (19).

Existe pouca informação em relação aos efeitos das intervenções para reduzir o volume de gordura pericárdica (37,72-75). Os estudos mais convincentes envolvem pacientes de cirurgia cardíaca (37,74,75). Uma meta-análise de seis estudos de pacientes submetidos a cirurgia de revascularização sugeriu que a pericardiectomia posterior reduziu de modo significativo a incidência de FA pós-operatória (74). Mais recentemente, um estudo que avaliou a injeção de toxina botulínica em coxins de gordura epicárdica reduziu a taxa de recorrência de FA após a cirurgia cardíaca (75).

IMPLICAÇÕES SOBRE A PERDA DE PESO NA FA E PROGNÓSTICO.

A perda substancial de peso em pessoas normotensas com expansão do volume de sangue total e central é capaz de reduzir o volume de sangue total e central, o volume de ejeção VE e o débito cardíaco (22-24). A perda de peso nesses indivíduos aumenta a RVS na maioria, mas isso depende da resposta da

pressão sanguínea, produzindo independentemente disso uma regressão na HVE. Os efeitos na pressão diastólica final do VE e na pressão do AE são mais variáveis, com redução em alguns pacientes e sem alteração significativa em outros (22-24). O comprometimento dos parâmetros de preenchimento VE diastólico não invasivo em geral melhora com a perda de peso (22-24). A função VE sistólica normalmente não se altera com a perda de peso ou apenas diminui levemente (22-24). No entanto, a função VE sistólica pode melhorar nos pacientes com uma função de ejeção VE reduzida (22-24). Os sintomas e os sinais de IC geralmente melhoram naqueles com cardiomiopatia por obesidade (24). Os efeitos da perda de peso na pressão arterial pulmonar, na resistência vascular pulmonar e na pressão cardíaca direita são variáveis, dependendo das contribuições da IC do lado esquerdo e da resposta hemodinâmica à apneia do sono e da hipoventilação na obesidade (22-24). Em muitos pacientes, as hemodinâmicas pulmonares e as pressões cardíacas direitas melhoram à medida que a IC e os distúrbios da respiração no sono melhoram (22-24). Estas alterações relacionadas com o peso foram associadas com reduções na frequência, no peso dos sintomas e na gravidade da FA (72,73).

Achados de grandes estudos de coorte prospectivos, tais como os do *Women's Health Study* e do estudo ARIC, mostraram que o ganho de peso está associado com um aumento no risco de FA (14,76). De modo semelhante, vários estudos de intervenção no estilo de vida demonstraram que a modificação dos fatores de risco no estilo de vida com perda de peso intencional apresenta um impacto favorável na epidemiologia da FA. Em uma coorte da Swedish Obese Subjects, Jamaly *et al.* (77) demonstraram que a perda de peso através de cirurgia bariátrica está associada com uma incidência mais baixa de FA entre indivíduos com obesidade grave (77). Isso ocorre em contraste com os achados do estudo *Look AHEAD (Look AHEAD: Action for Health in Diabetes)*, onde a perda moderada de peso resultante de intervenções intensivas no estilo de vida não foi associada com um menor risco de FA nos indivíduos com diabetes (78). Analisados em conjunto, estes achados sugerem que pode ser necessária uma perda de peso substancial para diminuir significativamente a incidência de FA nos pacientes em risco.

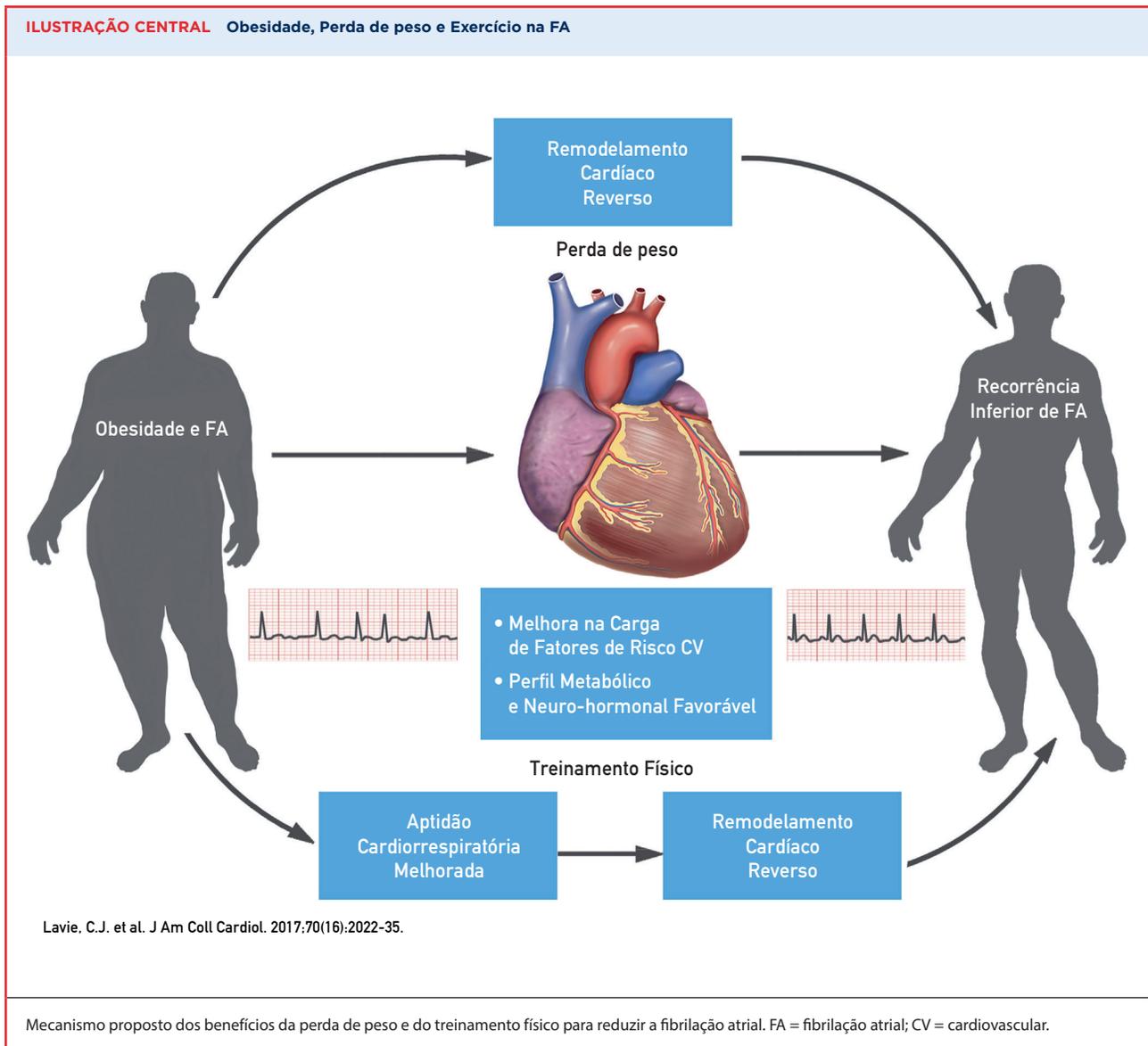
Entre os pacientes com FA estabelecida, as intervenções nos estilos de vida com perda de peso sustentada foram associadas a reduções no peso da FA e na gravidade dos sintomas de uma forma dose-dependente. Em um estudo controlado randomizado com 248 pacientes com FA prevalente, Abed *et al.* (72) demonstraram que a redução de peso através da participação em um programa de manejo do peso estruturado foi associada com uma redução significativa na carga dos sintomas da FA e a um menor risco de recorrência de FA. De modo semelhante, na coorte observacional *LEGACY (Long-Term Effect of Goal Directed Weight Management on Atrial Fibrillation Cohort: A 5 Year Follow-Up Study)*, Pathak *et al.* (73) demonstraram que os pacientes com FA com perda de peso intencional significativa ao longo de cinco anos de acompanhamento (>10%) apresentavam uma probabilidade seis vezes superior de sobrevi-

da livre de arritmia em comparação com aqueles sem alterações ou com alterações modestas no peso (<3%). Achados semelhantes foram observados na coorte mediterrânea de pacientes com FA, onde os indivíduos com IMC mais elevado e crescente, em acompanhamento de longo prazo, tiveram maior risco de recorrência de FA (79).

Programas estruturados de manejo de fatores de risco e do peso dirigidos por médicos também demonstraram melhorar o sucesso a longo prazo da ablação da FA com melhor controle dos sintomas e sobrevida livre de recorrência (80). O mecanismo subjacente ao impacto favorável da perda de peso nos resultados relacionados com FA está relacionado com os efeitos indiretos nos fatores de risco das DCV e com os efeitos diretos na estrutura e na função cardíaca (73,80,81). A perda de peso tem sido associada a remodelamento cardíaco estrutural favorável, com diminuição nos volumes do AE, no espessamento da parede do VE e melhora na função diastólica VE (73,80,81). Além disso, estudos recentes também demonstraram que a perda de peso intencional está associada a uma redução significativa no TAE, um mediador bem estabelecido de FA através de efeitos parácrinos pró-inflamatórios e fibróticos (52,81,82). Tomados em conjunto, estes estudos fornecem uma evidência forte em favor de estratégias de tratamento direcionadas à perda de peso e às modificações do substrato cardíaco associadas entre os pacientes com FA sintomática. São necessários mais estudos para determinar se as estratégias de perda de peso podem diminuir o risco a longo prazo de resultados clínicos adversos, tais como mortalidade, acidente vascular cerebral e a hospitalização por IC.

IMPLICAÇÕES RELACIONADAS COM A ATIVIDADE FÍSICA, O EXERCÍCIO, A ACR E A FA. A inatividade física e uma baixa ACR têm sido tradicionalmente associadas a um risco mais elevado de DCV, como DC e IC (83-87). A relação entre os níveis de atividade física e o risco de FA é mais complexa. Vários estudos longitudinais e estudos de caso-controle reportaram que um maior risco de FA está especialmente presente entre os atletas que participam em esportes de resistência (88-91). Entre indivíduos saudáveis, mas não atletas, a associação entre a atividade física e o risco de FA não está tão bem estabelecida. Alguns estudos relataram um risco superior de FA com o aumento dos níveis de atividade física ao longo da vida, ao passo que outros detectaram uma associação inversa, ou em curva J, entre os níveis de atividade física e o risco de FA (76,90,92-97). Em uma meta-análise recente de 19 estudos de coorte, Kwok *et al.* (98) não observaram nenhuma associação entre a atividade física e o risco de FA, embora uma revisão mais recente sugira um benefício modesto da atividade física em aproximadamente 1.000 a 1.500 equivalentes metabólicos de tarefa (MET – *metabolic equivalents of task*)/minutos por semana (99). Tomados em conjunto, os achados destes estudos sugerem que maiores níveis de atividade física, dentro de um intervalo ótimo, podem ser benéficos e não estão associados a risco aumentado de FA.

Estudos recentes também exploraram a associação entre níveis de ACR, uma medida precisa e objetiva da



capacidade de exercício e o risco de FA na população geral. Estes estudos demonstraram uma associação dose-dependente inversa consistente entre ACR e os riscos de FA (100-102). Assim, uma ACR baixa pode representar um importante fator de risco modificável para FA, podendo constituir um alvo para as intervenções incluindo exercício físico. No entanto, em um estudo clínico recente do ensaio clínico Look AHEAD, Alonso *et al.* (78) não observaram uma associação significativa entre as melhorias na ACR com intervenções intensivas no estilo de vida e os riscos de FA entre os indivíduos com diabetes. Isso poderá estar relacionado com as únicas alterações, relativamente modestas, nos níveis de ACR entre os participantes do estudo Look AHEAD com as intervenções no estilo de vida (<1 MET no final

do estudo) e ocorrência relativamente pequena de eventos de FA neste grande estudo.

No entanto, entre os pacientes com FA existente, níveis mais elevados de ACR foram associados com maior sobrevida livre de arritmias. No estudo CARDIOFIT (*Impact of Cardiorespiratory Fitness on Arrhythmia Recurrence in Obese Individuals With Atrial Fibrillation*), Pathak *et al.* (103) demonstraram que a ACR superior a 1 MET no início do estudo estava associada a um risco 13% inferior de recorrência de FA. Além disso, a melhora na ACR no acompanhamento a longo prazo também foi associada a uma carga de sintomas de FA e recorrência significativamente menor. De modo semelhante, em um estudo randomizado controlado recente, Malmo *et al.* (104) mostraram que o treinamento físico com

intervalo aeróbico foi associado a uma carga significativamente menor de FA entre os pacientes em acompanhamento a curto prazo. Também observaram uma tendência em direção a melhorias nos resultados clínicos, tais como a necessidade de cardioversão e hospitalização entre os participantes no exercício.

Vários fatores podem justificar os efeitos benéficos observados do exercício e ACR superior na diminuição da carga de FA, incluindo melhora no perfil dos fatores de risco cardiometabólicos, menor *drive* simpático e alterações favoráveis na estrutura e função cardíaca (103,105). Isso é consistente com os efeitos pleiotrópicos favoráveis do exercício previamente reportados, entre os indivíduos saudáveis, bem como naqueles com IC (106-108).

Os programas de treinamento físico e reabilitação cardíaca (TFRC) demonstraram melhorar a capacidade de exercício, a carga dos sintomas e diminuir a taxa de hospitalização nos pacientes com outras condições de DCV, tais como a DC e a IC (108,109). As diretrizes do American College of Cardiology/American Heart Association apresentam recomendações fortes para o TFRC como uma componente-chave para o tratamento destas DCV (110,111). No entanto, o papel do exercício no tratamento da FA não está totalmente definido nas diretrizes atuais. Os achados dos estudos discutidos anteriormente fornecem evidência forte em favor da incorporação do exercício como uma estratégia adjunta no tratamento da FA (**Ilustração Central**). São necessários grandes estudos controlados randomizados para determinar se os efeitos benéficos do exercício físico nos pacientes com FA, no curto prazo, se traduzem em resultados favoráveis para as DCV no acompanhamento a longo prazo.

LIMITAÇÕES E INVESTIGAÇÃO FUTURA.

- Os dados atuais sobre o paradoxo da obesidade e os resultados de mortalidade são estatisticamente ajustados a partir de coortes não pareadas, com características de base muito diferentes, incluindo idade, perfil de risco para DCV e utilização de medicamentos.
- Existe uma clara falta de investigação dedicada aos indivíduos obesos, com dados disponíveis limitados

para orientar de modo seguro a utilização de tratamentos antiarrítmicos e anticoagulantes.

- É necessário mais trabalho para avaliar o impacto da adiposidade epicárdica na fisiopatologia da FA, de modo a orientar potenciais terapias específicas.
- É desconhecido se a perda de peso intencional e o exercício nos indivíduos obesos com FA podem conferir benefícios na mortalidade, além de melhorar os resultados da FA e da qualidade de vida.

CONCLUSÕES

A obesidade e a FA estão aumentando em proporções epidêmicas nos Estados Unidos e na maior parte do mundo ocidentalizado. Estes distúrbios estão fortemente interrelacionados e o risco de FA encontra-se acentuadamente aumentado no contexto da obesidade e do excesso de peso. No entanto, tal como em outras DCV, foi reportado um forte paradoxo da obesidade na FA em vários estudos individuais e em grandes meta-análises, mostrando que os indivíduos com FA e excesso de peso ou obesidade parecem ter melhor prognóstico do que as respectivas contrapartes magras com FA. Não obstante, evidências recentes indicam que os programas de redução de peso, bem como programas de aumento da atividade física, do exercício e dos níveis de ACR, reduzem a recorrência de FA nos pacientes com uma história de FA. Por outro lado, maiores níveis de ACR parecem estar associados com a prevenção primária de FA. São necessários mais estudos para avaliar o impacto do TFRC e outros programas de perda de peso, bem como da atividade física/exercício na prevenção de outros eventos importantes de DCV, incluindo DC e IC, e da mortalidade por DCV e por todas as causas entre os pacientes com FA.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA: Dr. Carl J. Lavie, Cardiac Rehabilitation, Exercise Laboratories, John Ochsner Heart and Vascular Institute, Ochsner Clinical School - The University of Queensland School of Medicine, 1514 Jefferson Highway, New Orleans, Louisiana 70121-2483. E-mail: clavie@ochsner.org.

REFERÊNCIAS

1. Flegal KM, Kruszon-Moran D, Carroll MD, Fryar CD, Ogden CL. Trends in obesity among adults in the United States, 2005 to 2014. *JAMA* 2016;315:2284-91.
2. Lavie CJ, De Schutter A, Parto P, et al. Obesity and prevalence of cardiovascular diseases and prognosis: the obesity paradox updated. *Prog Cardiovasc Dis* 2016;58:537-47.
3. Lavie CJ, Sharma A, Alpert MA, et al. Update on obesity and obesity paradox in heart failure. *Prog Cardiovasc Dis* 2016;58:393-400.
4. Morin DP, Bernard ML, Madias C, Rogers PA, Thihalipavan S, Estes NA III. The state of the art: atrial fibrillation epidemiology, prevention, and treatment. *Mayo Clin Proc* 2016;91:1778-810.
5. Colilla S, Crow A, Petkun W, Singer DE, Simon T, Liu X. Estimates of current and future incidence and prevalence of atrial fibrillation in the U.S. adult population. *Am J Cardiol* 2013;112:1142-7.
6. Sheikh A, Patel NJ, Nalluri N, et al. Trends in hospitalization for atrial fibrillation: epidemiology, cost, and implications for the future. *Prog Cardiovasc Dis* 2015;58:105-16.
7. Menezes AR, Lavie CJ, De Schutter A, et al. Lifestyle modification in the prevention and treatment of atrial fibrillation. *Prog Cardiovasc Dis* 2015;58:117-25.
8. Lau DH, Middeldorp ME, Sanders P. Obesity paradox in atrial fibrillation: a distracting reality or fictitious finding? *Eur Heart J* 2016;37:2879-81.
9. Nalliah CJ, Sanders P, Kottkamp H, Kalman JM. The role of obesity in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2015;37:3-11.
10. Mahajan R, Lau DH, Sanders P. Impact of obesity on cardiac metabolism, fibrosis, and function. *Trends Cardiovasc Med* 2015;25:119-26.
11. Pathak RK, Mahajan R, Lau DH, Sanders P. The implications of obesity for cardiac arrhythmia mechanisms and management. *Can J Cardiol* 2015;31:203-10.
12. Wang TJ, Parise H, Levy D, et al. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA* 2004;292:2471-7.
13. Gami AS, Hodge DO, Herges RM, et al. Obstructive sleep apnea, obesity, and the risk

- of incident atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:565–71.
14. Tedrow UB, Conen D, Ridker PM, et al. The long- and short-term impact of elevated body mass index on the risk of new atrial fibrillation the WHS (Women's Health Study). *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2319–27.
 15. Knuiman M, Briffa T, Divitini M, et al. A cohort study examination of established and emerging risk factors for atrial fibrillation: the Busseton Health Study. *Eur J Epidemiol* 2014;29:181–90.
 16. Huxley RR, Lopez FL, Folsom AR, et al. Absolute and attributable risks of atrial fibrillation in relation to optimal and borderline risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation* 2011;123:1501–8.
 17. Chatterjee NA, Giulianini F, Geelhoed B, et al. Genetic obesity and the risk of atrial fibrillation: casual estimates from Mendelian randomization. *Circulation* 2017;135:741–54.
 18. Norby FL, Soliman EZ, Chen LY, et al. Trajectories of cardiovascular risk factors and incidence of atrial fibrillation over a 25-year follow-up: the ARIC Study (Atherosclerosis Risk in Communities). *Circulation* 2016;134:599–610.
 19. Wong CX, Sullivan T, Sun MT, et al. Obesity and the risk of incident, post-operative, and postablation atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol EP* 2015;1:139–52.
 20. Tsang TS, Barnes ME, Miyasaka Y, et al. Obesity as a risk factor for the progression of paroxysmal to permanent atrial fibrillation: a longitudinal cohort study of 21 years. *Eur Heart J* 2008;29:2227–33.
 21. Sandhu RK, Conen D, Tedrow UB, et al. Predisposing factors associated with development of persistent compared with paroxysmal atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc* 2014;3:e000916.
 22. Alpert MA, Omran J, Bostick B. Effects of obesity on cardiovascular hemodynamics, cardiac morphology, and ventricular function. *Curr Obes Rep* 2016;5:424–34.
 23. Alpert MA, Omran J, Mehra A, Ardhanari S. Impact of obesity and weight loss on cardiac performance and morphology in adults. *Prog Cardiovasc Dis* 2014;56:391–400.
 24. Alpert MA, Lavie CJ, Agrawal H, Aggarwal KB, Kumar SA. Obesity and heart failure: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestation and management. *Transl Res* 2014;164:345–56.
 25. Movahed MR, Saito Y. Obesity is associated with left atrial enlargement. *Exp Clin Cardiol* 2008;13: 89–91.
 26. Kumar PV, Mundi A, Caldito G, Reddy PC. Higher body mass index is an independent predictor of left atrial enlargement. *Int J Clin Med* 2011;2:556–60.
 27. Goudis CA, Korantzopoulos P, Ntalas IV, Kallergis EM, Ketikoglou DC. Obesity and atrial fibrillation: a comprehensive review of the pathophysiological mechanisms and links. *J Cardiol* 2015;66:361–9.
 28. Abed HS, Wittert GA. Obesity and atrial fibrillation. *Obes Rev* 2013;14:929–38.
 29. Abed HS, Samuel CS, Lau DH, et al. Obesity results in progressive atrial structural and electrical remodeling: Implications for atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2013;10: 90–100.
 30. Pathak R, Lau DH, Mahajan R, Sanders P. Structural and functional remodeling of the left atrium: clinical and therapeutic implications for atrial fibrillation. *J Atr Fibrillation* 2013;6:986. eCollection.
 31. Magnani JW, Hylek EM, Apovian CM. Obesity begins atrial fibrillation. A contemporary summary. *Circulation* 2013;128:401–5.
 32. Munger TM, Dong YX, Masaki M, et al. Electrophysiological and hemodynamic, characteristics associated with obesity in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:851–60.
 33. Pandit SV, Anumonwo J, Jalife J. Atrial fibrillation susceptibility in obesity. An excess adiposity and fibrosis complicity? *Circulation Res* 2016;146:8–71.
 34. Wanhaita N, Messerli FH, Bangalore S, Gami AS, Somers VK, Steinberg JS. Atrial fibrillation and obesity—results of a meta-analysis. *Am Heart J* 2008;155:310–5.
 35. Stritzke J, Markus MR, Duderstadt S, et al. The aging process of the heart: obesity is the main risk factor for left atrial enlargement during the MONICA/KORA (monitoring of trends and determinations in cardiovascular disease/cooperative research in the region of Augsburg) study. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1982–9.
 36. Hatem SN, Redheuil A, Grandjeanckh. Cardiac adipose tissue and atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2016;109:502–9.
 37. Al-Rawahi M, Proletti R, Thansoulis G. Pericardial fat and atrial fibrillation: epidemiology, mechanisms and interventions. *Int J Cardiol* 2015; 195:98–103.
 38. Thanassoulis G, Massaro JM, O'Donnell CJ. Pericardial fat is associated with prevalent atrial fibrillation: the Framingham Study. *Circ Arrhythmia Electrophysiol* 2010;3:345–50.
 39. Wong CX, Abed H, Molaee P, et al. Pericardial fat is associated with atrial fibrillation severity and ablation outcome. *J Am Coll Cardiol* 2011;57: 1745–51.
 40. Wong CX, Sun MT, Odotayo A, et al. Associations of epicardial, abdominal, and overall adiposity with atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2016;9:e004378.
 41. Lai YH, Yun CH, Su CH, et al. Excessive interatrial adiposity is associated with left atrial remodeling, augmented contractile performance in asymptomatic population. *Echo Res Pract* 2016;3:5–15.
 42. Mahajan R, Lau DH, Brooks AG, et al. Electrophysiological, electroanatomical, and structural remodeling of the atria as consequences of sustained obesity. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:1–11.
 43. Venticlef N, Guglielmi V, Balse E, et al. Human epicardial adipose tissue induces fibrosis of the atrial myocardium through the secretion of adipofibrokinases. *Eur Heart J* 2015;36:795–805a.
 44. Haemers P, Hamdi H, Guedj K, et al. Atrial fibrillation is associated with the fibrotic remodelling of adipose tissue in the subepicardium of human and sheep atria. *Eur Heart J* 2017;38: 53–61.
 45. Rogers PA, Bernard ML, Madias C, Thihalolipavan S, Morin DP. Current evidence based understanding of the epidemiology, prevention, and treatment of atrial fibrillation. *Curr Probl Cardiol* 2017. In press.
 46. Nattel S, Dobrev D. Electrophysiological and molecular mechanisms of paroxysmal atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol* 2016;13:575–90.
 47. Thanigaimani S, McLennan E, Linz D, et al. Progression and reversibility of stretch induced atrial remodeling: characterization and clinical implications. *Prog Biophys Mol Biol* 2017 Jul 19 [E-pub ahead of print].
 48. Lee SH, Chen YC, Chen YJ, et al. Tumor necrosis factor- α alters calcium handling and increases arrhythmogenesis of pulmonary vein cardiomyocytes. *Life Sci* 2007;80:1806–15.
 49. Iwasaki YK, Shi Y, Benito B, et al. Determinants of atrial fibrillation in an animal model of obesity and acute obstructive sleep apnea. *Heart Rhythm* 2012;9:1409–16.e1.
 50. Fenger-Grøn M, Overvad K, Tjønneland A, Frost L. Lean body mass is the predominant anthropometric risk factor for atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:2488–97.
 51. Nattel S. Atrial fibrillation and body composition: is it fat or lean that ultimately determines the risk? *J Am Coll Cardiol* 2017;69:2498–501.
 52. Gujjan L, Jinchuan Y, Rongzeng D, Jun Q, Jun W, Wenqing Z. Impact of body mass index on atrial fibrillation recurrence: a meta-analysis of observational studies. *Pacing Clin Electrophysiol* 2013;36:748–56.
 53. Badheka AO, Rathod A, Kizilbash MA, et al. Influence of obesity on outcomes in atrial fibrillation: yet another obesity paradox. *Am J Med* 2010;123:646–51.
 54. Sandhu RK, Ezekowitz J, Andersson U, et al. The 'obesity paradox' in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation) trial. *Eur Heart J* 2016;37:2869–78.
 55. Pandey A, Gersh BJ, McGuire DK, et al. Association of body mass index with care and outcomes in patients with atrial fibrillation: results from the ORBIT-AF registry. *J Am Coll Cardiol EP* 2016;2:355–63.
 56. Zhu W, Wan R, Liu F, et al. Relation of body mass index with adverse outcomes among patients with atrial fibrillation: a meta-analysis and systematic review. *J Am Heart Assoc* 2016;5:e004006.
 57. Pokorney SD, Piccini JP, Stevens SR, et al. Cause of death and predictors of all-cause mortality in anticoagulated patients with nonvalvular atrial fibrillation: data from ROCKET AF. *J Am Heart Assoc* 2016;5:e002197.
 58. Pandey A, Kim S, Moore C, et al. Predictors and prognostic implications of incident heart failure in patients with prevalent atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol HF* 2017;5:44–52.
 59. Lavie CJ, Cahalin LP, Chase P, et al. Impact of cardiorespiratory fitness on the obesity paradox in patients with heart failure. *Mayo Clin Proc* 2013;88:251–8.
 60. Banack HR, Kaufman JS. The "obesity paradox" explained. *Epidemiology* 2013;24:461–2.
 61. Lajous M, Banack HR, Kaufman JS, Hernán MA. Should patients with chronic disease be told to gain weight? The obesity paradox and selection bias. *Am J Med* 2015;128:334–6.
 62. Banack HR, Kaufman JS. The obesity paradox: understanding the effect of obesity on mortality among individuals with cardiovascular disease. *Prev Med* 2014;62:96–102.
 63. Banack HR, Kaufman JS. Does selection bias explain the obesity paradox among individuals with cardiovascular disease? *Ann Epidemiol* 2015;25:342–9.
 64. Fukuchi H, Nakashima M, Araki R, et al. Effect of obesity on serum amiodarone concentration in Japanese patients: population pharmacokinetic investigation by multiple trough screen analysis. *J Clin Pharm Ther* 2009;34:329–36.
 65. Wallace JL, Reaves AB, Tolley EA, et al. Comparison of initial warfarin response in obese patients versus non-obese patients. *J Thromb Thrombolysis* 2013;36:96–101.
 66. Buckley LF, Rybak E, Aldemerdash A, Cheng JW, Fanikos J. Direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and renal impairment, extremes in weight, or advanced age. *Clin Cardiol* 2017;40: 46–52.
 67. Glover BM, Walsh SJ, McCann CJ, et al. Biphasic energy selection for transthoracic cardioversion of atrial fibrillation: the BEST AF trial. *Heart* 2008;94:884–7.
 68. Ardestani A, Hoffman HJ, Cooper HA. Obesity and outcomes among patients with established atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2010;106:369–73.
 69. Letsas KP, Siklody CH, Korantzopoulos P, et al. The impact of body mass index on the efficacy and safety of catheter ablation of atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2013;164:94–8.

- 70.** Ector J, Dragusin O, Adriaenssens B, et al. Obesity is a major determinant of radiation dose in patients undergoing pulmonary vein isolation for atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:234–42.
- 71.** Shoemaker MB, Muhammad R, Farrell M, et al. Relation of morbid obesity and female gender to risk of procedural complications in patients undergoing atrial fibrillation ablation. *Am J Cardiol* 2013;111:368–73.
- 72.** Abed H, Wittert GA, Leong DP, et al. Effect of weight reduction and cardiometabolic risk factor management on symptom burden and severity in patients with atrial fibrillation. *JAMA* 2013;310:2050–60.
- 73.** Pathak RK, Middeldorp ME, Meredith M, et al. Long-term effect of goal-directed weight management in an atrial fibrillation cohort: a long-term follow-up study (LEGACY). *J Am Coll Cardiol* 2015;65:2159–69.
- 74.** Biancari F, Mahar MA. Meta-analysis of randomized trials on the efficacy of posterior pericardiectomy in preventing atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;139:158–61.
- 75.** Pokushalov E, Kozlov B, Romanov A, et al. Botulinum toxin in epicardial fat pads can prevent recurrences of atrial fibrillation after cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:628–9.
- 76.** Huxley RR, Misialek JR, Agarwal SK, et al. Physical activity, obesity, weight change, and risk of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014;7:620–5.
- 77.** Jamaly S, Carlsson L, Peltonen M, Jacobson P, Sjostrom L, Karason K. Bariatric surgery and the risk of new-onset atrial fibrillation in Swedish obese subjects. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:2497–504.
- 78.** Alonso A, Bahnsen JL, Gaussoin SA, et al. Effect of an intensive lifestyle intervention on atrial fibrillation risk in individuals with type 2 diabetes: the Look AHEAD randomized trial. *Am Heart J* 2015;170:770–7.e5.
- 79.** Fioravanti F, Brisinda D, Sorbo AR, Fenici R. BMI reduction decreases AF recurrence rate in a Mediterranean cohort. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:2264–5.
- 80.** Pathak RK, Middeldorp ME, Lau DH, et al. Aggressive risk factor reduction study for atrial fibrillation and implications for the outcome of ablation: the ARREST-AF cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:2222–31.
- 81.** Abed HS, Nelson AJ, Richardson JD, et al. Impact of weight reduction on pericardial adipose tissue and cardiac structure in patients with atrial fibrillation. *Am Heart J* 2015;169:655–62.e2.
- 82.** Wong CX, Ganesan AN, Selvanayagam JB. Epicardial fat and atrial fibrillation: current evidence, potential mechanisms, clinical implications, and future directions. *Eur Heart J* 2017;38:1294–302.
- 83.** Berry JD, Pandey A, Gao A, et al. Physical fitness and risk for heart failure and coronary artery disease. *Circ Heart Fail* 2013;6:627–34.
- 84.** Pandey A, Garg S, Khunger M, et al. Doseresponse relationship between physical activity and risk of heart failure: a meta-analysis. *Circulation* 2015;132:1786–94.
- 85.** Pandey A, Patel M, Gao A, et al. Changes in mid-life fitness predicts heart failure risk at a later age independent of interval development of cardiac and noncardiac risk factors: the Cooper Center Longitudinal Study. *Am Heart J* 2015;169:290–7.e1.
- 86.** Sattelmair J, Pertman J, Ding EL, Kohl HW 3rd, Haskell W, Lee IM. Dose response between physical activity and risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *Circulation* 2011;124:789–95.
- 87.** Pandey A, LaMonte M, Klein L, et al. Relationship between physical activity, body mass index, and risk of heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:1129–42.
- 88.** Andersen K, Farahmand B, Ahlbom A, et al. Risk of arrhythmias in 52 755 long-distance crosscountry skiers: a cohort study. *Eur Heart J* 2013;34:3624–31.
- 89.** Molina L, Mont L, Marrugat J, et al. Long-term endurance sport practice increases the incidence of lone atrial fibrillation in men: a follow-up study. *Europace* 2008;10:618–23.
- 90.** Myrstad M, Lochén ML, Graff-Iversen S, et al. Increased risk of atrial fibrillation among elderly Norwegian men with a history of long-term endurance sport practice. *Scand J Med Sci Sports* 2014;24:e238–44.
- 91.** Grimsø J, Grundvold I, Maehlum S, Arnesen H. High prevalence of atrial fibrillation in long-term endurance cross-country skiers: echocardiographic findings and possible predictors—a 28–30 years follow-up study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010;17:100–5.
- 92.** Aizer A, Gaziano JM, Cook NR, Manson JE, Buring JE, Albert CM. Relation of vigorous exercise to risk of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2009;103:1572–7.
- 93.** Azarbal F, Stefanick ML, Salmoiraghi-Blotcher E, et al. Obesity, physical activity, and their interaction in incident atrial fibrillation in postmenopausal women. *J Am Heart Assoc* 2014;3:e001127.
- 94.** Drca N, Wolk A, Jensen-Urstad M, Larsson SC. Atrial fibrillation is associated with different levels of physical activity levels at different ages in men. *Heart* 2014;100:1037–42.
- 95.** Drca N, Wolk A, Jensen-Urstad M, Larsson SC. Physical activity is associated with a reduced risk of atrial fibrillation in middle-aged and elderly women. *Heart* 2015;101:1627–30.
- 96.** Morseth B, Graff-Iversen S, Jacobsen BK, et al. Physical activity, resting heart rate, and atrial fibrillation: the Tromsø Study. *Eur Heart J* 2016;37:2307–13.
- 97.** Mozaffarian D, Furberg CD, Psaty BM, Siscovick D. Physical activity and incidence of atrial fibrillation in older adults: the cardiovascular health study. *Circulation* 2008;118:800–7.
- 98.** Kwok CS, Anderson SG, Myint PK, Mamas MA, Loke YK. Physical activity and incidence of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2014;177:467–76.
- 99.** Elliott AD, Maatman B, Emery MS, Sanders P. The role of exercise in atrial fibrillation prevention and promotion: finding optimal ranges for health. *Heart Rhythm* 2017 Jul 8 [E-pub ahead of print].
- 100.** Faselis C, Kokkinos P, Tsimploulis A, et al. Exercise capacity and atrial fibrillation risk in veterans: a cohort study. *Mayo Clin Proc* 2016;91:558–66.
- 101.** Khan H, Kella D, Rauramaa R, Savonen K, Lloyd MS, Laukkanen JA. Cardiorespiratory fitness and atrial fibrillation: a population-based followup study. *Heart Rhythm* 2015;12:1424–30.
- 102.** Qureshi WT, Alirhayim Z, Blaha MJ, et al. Cardiorespiratory fitness and risk of incident atrial fibrillation: results from the Henry Ford Exercise Testing (FIT) Project. *Circulation* 2015;131:1827–34.
- 103.** Pathak RK, Elliott A, Middeldorp ME, et al. Impact of CARDIOrespiratory FITNESS on arrhythmia recurrence in obese individuals with atrial fibrillation: the CARDIO-FIT study. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:985–96.
- 104.** Malmo V, Nes BM, Amundsen BH, et al. Aerobic interval training reduces the burden of atrial fibrillation in the short term: a randomized trial. *Circulation* 2016;133:466–73.
- 105.** Pandey A, Allen N, Ayers C, et al. Fitness in young adulthood and long-term cardiac structure and function: the CARDIA study. *J Am Coll Cardiol HF* 2017;5:347–55.
- 106.** Brinker SK, Pandey A, Ayers CR, et al. Association of cardiorespiratory fitness with left ventricular remodeling and diastolic function: the Cooper Center Longitudinal Study. *J Am Coll Cardiol HF* 2014;2:238–46.
- 107.** Pandey A, Darden D, Berry JD. Low fitness in midlife: a novel therapeutic target for heart failure with preserved ejection fraction prevention. *Prog Cardiovasc Dis* 2015;58:87–93.
- 108.** Pandey A, Parashar A, Kumbhani DJ, et al. Exercise training in patients with heart failure and preserved ejection fraction: meta-analysis of randomized control trials. *Circ Heart Fail* 2015;8:33–40.
- 109.** O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, et al. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA* 2009;301:1439–50.
- 110.** Working Group on Cardiac Rehabilitation & Exercise Physiology, Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. Recommendations for exercise training in chronic heart failure patients. *Eur Heart J* 2001;22:125–35.
- 111.** Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:e147–239.

PALAVRAS-CHAVE arritmia cardíaca, doença cardiovascular, gordura, aptidão, ritmo cardíaco

Prevalência, Patogênese e Prognóstico da Obesidade e Fibrilação Atrial

Efeitos da Perda de Peso e do Exercício

José Silva Cardoso

COMENTÁRIO POR JOSÉ SILVA CARDOSO

À semelhança do que acontece no resto do mundo, também nos países de expressão portuguesa a obesidade e a fibrilação atrial (FA) crescem de forma epidêmica (1-3). A obesidade está na base do contínuo cardiovascular (4) e associa-se a múltiplos outros fatores de risco na gênese da aterosclerose e das suas diversas expressões clínicas, as quais são a primeira causa de morte em Portugal e no Brasil (5). Em particular a diabetes constitui um verdadeiro flagelo nos países lusófonos (6) e, se não for controlada, poderá vir a ser responsável por uma atenuação, ou mesmo inversão, da curva descendente da mortalidade cardiovascular, observada entre nós nas últimas décadas.

RESUMO DO ARTIGO

A obesidade está implicada na própria gênese da FA, sendo esta última uma causa adicional de complicações cardiovasculares. A obesidade é o segundo maior fator de risco para FA depois da hipertensão.

As alterações neuro-hormonais, inflamatórias e hemodinâmicas induzidas pela obesidade vão provocar o remodelamento (*remodeling*) eletroanatômico atrial, implicado na patogênese da FA.

Contudo, paradoxalmente, há alguma evidência que parece sugerir que, em pacientes com FA, a presença de obesidade está associada a melhor prognóstico (7). Desconhece-se no entanto se esse achado corresponde a um fenômeno biológico real ou se, pelo contrário, é devido a um conjunto mais amplo de fatores confundidores.

No presente artigo, os autores abordam as relações fisiopatológicas entre a obesidade e a FA. Mostram que, apesar do paradoxo acima mencionado, a fisiopatologia e a sintomatologia dos pacientes obesos com FA são melhoradas pelo aumento da atividade física e da apti-

ção cardiorrespiratória, bem como pela diminuição da massa corporal. Torna-se, contudo, necessário prosseguir a investigação nessa área de forma a determinar se as estratégias de promoção do exercício físico e de redução do peso poderão também diminuir o risco de acidente vascular cerebral, de hospitalização por IC ou de mortalidade CV em pacientes obesos com FA.

IMPLICAÇÕES PARA O MUNDO LUSÓFONO

Na área geográfica da Lusofonia, a cultura geral médica da população é deficitária e o sedentarismo e a adoção de erros alimentares são crescentes. Além disso, os sistemas de saúde dos diversos países lusófonos pecam por uma carência de programas estruturados de treinamento físico, reabilitação cardiovascular ou de higiene nutricional.

Os autores do presente artigo propõem que os dados científicos atualmente disponíveis constituem uma evidência robusta a favor da incorporação do exercício físico como estratégia associada no tratamento da FA.

Este texto torna-se, assim, particularmente relevante no contexto lusófono, dado constituir um suporte científico clarificador, capaz de ajudar a promover a implementação de melhorias necessárias nos serviços de saúde nesse âmbito.

CONCLUSÕES

A obesidade e a fibrilação atrial estão associadas e constituem uma ameaça crescente tanto do ponto de vista global quanto dos países lusófonos.

Seu impacto clínico pode ser diminuído pela adoção disseminada de programas de atividade física e de reeducação nutricional que consigam, no seu conjunto, promover a diminuição da massa corporal e o aumento da aptidão cardiorrespiratória.

REFERÊNCIAS

1. Carmo I, Santos O, Camolas J, et al. Overweight and obesity in Portugal: national prevalence in 2003–2005. *Obesity Reviews* 2008;9:11–19. doi: 10.1111/j.1467-789X.2007.00422.x
2. Simão AF, Precoma DB, Andrade JP, et al. I Diretriz Brasileira de Prevenção Cardiovascular. *Arq Bras Cardiol* 2013;101(6)Supl2:1–3.
3. Bonhorst D, Mendes M, Adragão P, et al. Prevalência de fibrilhação auricular na população portuguesa com 40 ou mais anos. Estudo FAMA. *Rev. Port. Cardiol.* 2010;29: 331–350.
4. Dzau VJ, Antman EM, Black HR, et al. The Cardiovascular Disease Continuum Validated: Clinical Evidence of Improved Patient Outcomes. *Circulation.* 2006;114:2850–2870.
5. Pereira M, Peleteiro B, Capewell S, et al. Changing patterns of cardiovascular diseases and cancer mortality in Portugal, 1980-2010. *BMC Public Health* 2012;12:1126.
6. Gardete-Correia L, Boavida JM, Raposo JF, et al. First diabetes prevalence study in Portugal: PREVADIAB study. *Diabetic Medicine* 2010;27:879–881. doi:10.1111/j.1464-5491.2010.03017.x
7. Zhu W, Wan R, Liu F, et al. Relation of body mass index with adverse outcomes among patients with atrial fibrillation: a meta-analysis and systematic review. *J Am Heart Assoc* 2016;5:e004006.10.

O PRESENTE E O FUTURO

REVISÃO

Até onde ir na Glicose, Colesterol e Pressão Arterial na Prevenção Primária das DCV

Kimberly N. Hong, MD, MHSA,^a Valentin Fuster, MD,^a Robert S. Rosenson, MD,^a Clive Rosendorff, MD, PhD,^a Deepak L. Bhatt, MD, MPH^b

RESUMO

O diabetes, a hiperlipidemia e a hipertensão são fatores de risco modificáveis que contribuem para a prevenção de eventos de doenças cardiovasculares. O efeito desses fatores de risco na incidência da doença cardiovascular aumenta com níveis progressivamente mais elevados de glicose, colesterol de lipoproteínas de baixa densidade e pressão sanguínea. O limiar para iniciar o tratamento desses fatores de risco modificáveis e os objetivos ideais da modificação dos fatores de risco são um foco de investigação em prevenção primária. Embora uma abordagem agressiva seja atraente, podem ocorrer eventos adversos e podem existir potenciais barreiras fisiológicas.

Este artigo discute a prevenção primária da doença cardíaca coronária que pode ser conseguida através da modificação do diabetes, da hiperlipidemia e da hipertensão, resumindo as diretrizes atuais e os dados de ensaios clínicos pertinentes de estudos de intervenção que incluíram uma coorte de prevenção primária.

(J Am Coll Cardiol 2017;70:2171–85) © 2017 Os Autores. Publicado por Elsevier em nome da American College of Cardiology Foundation. Este é um artigo de acesso aberto com a licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

As mortes por doenças cardiovasculares (DCV) ateroscleróticas diminuíram nas últimas três décadas; no entanto, as DCV continuam sendo a principal causa de morte, representando cerca de 1 em cada 3

óbitos (1). A crescente incidência de obesidade e diabetes melito (DM) tipo 2 contribuem para essa alta taxa (2,3). O estudo INTERHEART (*Effect of Potentially Modifiable Risk Factors Associated with Myocardial Infarction in 52*

Do ^aDepartament of Cardiology, Icahn School of Medicine no Mount Sinai Health System, New York, New York; e o ^bBrigham and Women's Hospital Heart & Vascular Center e a Harvard Medical School, Boston, Massachusetts. O Dr. Rosenson recebeu subsídios para a sua instituição da Akcea, Amgen, AstraZeneca, Eli Lilly, The Medicines Company, Regeneron e Sanofi; colaborou nos conselhos consultivos de Amgen, Eli Lilly, Regeneron e Sanofi; recebeu honorários da Akcea e Kowa; recebeu royalties da UpToDate, Inc.; e possui participações na MediMergent LLC. Dr. Bhatt colaborou nos conselhos consultivos da Cardax, Elsevier Practice Update Cardiology, Medscape Cardiology e Regado Biosciences; colaborou no conselho de administração da Boston VA Research Institute e da Society of Cardiovascular Patient Care; colaborou como presidente do American Heart Association Quality Oversight Committee, NCDR-ACTION Registry Steering Committee e VA CART Research and Publications Committee; colaborou em comitês de monitoramento de dados para a Cleveland Clinic, Duke Clinical Research Institute, Harvard Clinical Research Institute, Mayo Clinic, Mount Sinai School of Medicine e Population Health Research Institute; recebeu honorários do American College of Cardiology (editor sênior associado, *Clinical Trials and News*, ACC.org), Belvoir Publications (Editor-chefe, *Harvard Heart Letter*), Duke Clinical Research Institute (comitês de direção de ensaios clínicos), Harvard Clinical Research Institute (comitê de direção do ensaio clínico), HMP Communications (Editor-chefe, *Journal of Invasive Cardiology*), *Journal of the American College of Cardiology* (editor convidado, editor associado), Population Health Research Institute (comitê de direção do ensaio clínico), Slack Publicações (Editor médico-chefe, *Cardiology Today's Intervention*), Society of Cardiovascular Patient Care (secretário/tesoureiro) e WebMD (comitês de direção da CME); colaborou como editor-adjunto da *Clinical Cardiology*; recebeu financiamento de pesquisa da Amarin, Amgen, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Chiesi, Eisai, Ethicon, Forest Laboratories, Ironwood, Ischemix, Lilly, Medtronic, Pfizer, Roche, Sanofi e The Medicines Company; recebeu royalties da Elsevier (editor, *Cardiovascular Intervention: A Companion to Braunwald's Heart Disease*); colaborou como investigador do site para a Biotronik, Boston Scientific e St. Jude Medical (agora Abbott); colaborou como administrador para o American College of Cardiology; e realizou pesquisas não financiadas para a FlowCo, Merck, PLx Pharma e Takeda. Todos os outros autores afirmaram não ter relações relevantes com o conteúdo deste artigo a divulgar. James S. Forrester, MD, colaborou como editor convidado para este artigo.

Manuscrito recebido em 26 de junho de 2017; manuscrito revisado recebido em 22 de agosto de 2017, aceito em 1 de setembro de 2017.



Ouça o áudio do sumário deste manuscrito pelo editor-chefe do JACC, Dr. Valentin Fuster.



Countries) investigou os fatores de risco associados às taxas de mortalidade por DCV. O INTERHEART mediu nove fatores de risco antes de um primeiro infarto do miocárdio (IM) e descobriu que eles contribuíram em mais de 90% do risco para um primeiro IM. Esses nove fatores de risco incluíram o DM, hipertensão (HTN) e o perfil de lipoproteínas representado por variáveis de proporção de apolipoproteína (Apo) B/A1 (3,4). Esses dados sugerem que existe uma oportunidade significativa para influenciar a saúde pública ao reduzir os eventos de DCV através da modificação e prevenção dos fatores de risco.

A prevenção pode ser categorizada como primordial, primária, secundária e terciária (**Ilustração Central**). A prevenção primária refere-se à modificação de fatores de risco associados ao desenvolvimento da doença, a prevenção secundária, ao controle da progressão da doença uma vez presente e a prevenção terciária, para amenizar as consequências da doença avançada no estado funcional e na qualidade de vida. A prevenção primordial procura alcançar um estado de saúde que evite o desenvolvimento dos fatores de risco para a doença. Embora a oportunidade de benefício social seja maior se este “tempo zero” antes da evolução da doença for preservado, tal exigiria estratégias baseadas na população e na colaboração global de sistemas, que são difíceis de alcançar (2,5-7).

Estudos epidemiológicos realizados nas últimas quatro a cinco décadas identificaram o DM, a hiperlipidemia e a HTN como preditores de risco de DCV. A consistência desses dados resultou em calculadoras de risco de DCV que integram múltiplos fatores de risco (2,3). Além de haver uma interação fisiopatológica significativa entre esses fatores de risco, outro denominador comum é o seu efeito sobre a microvasculatura. A microcirculação regula o fluxo sanguíneo e a administração de oxigênio via vasodilatação e vasoconstrição de artérias e a jusante da macrovasculatura. O leito coronário arteriolar aumenta o fluxo coronário ao modular >55% da resistência vascular coronária total. Isso é referido como reserva de fluxo coronário, que na ausência de doença epicárdica (pré-arteriolar) funciona como avaliação funcional da microcirculação coronariana (8,9). A deficiente vasorreatividade da microvasculatura pode afetar os gradientes de pressão e fluxo que ajustam a perfusão com a demanda metabólica, causando isquemia miocárdica (8). Em consequência, a doença microvascular coronariana foi usada inicialmente para explicar sintomas de angina em pacientes sem doença macrovascular identificada (10,11). Os mecanismos postulados para doença microvascular coronariana que são compartilhados entre a HTN, o DM e a síndrome metabólica incluem disfunção muscular endotelial e do músculo liso, desregulação da síntese de óxido nítrico e produção de fatores de crescimento, incluindo angiotensina e endotelinas (10,11). A doença microvascular em pacientes diabéticos tem sido correlacionada com o aumento de eventos por DCV (12). Em outro estudo observacional que incluía pacientes diabéticos assintomáticos sem doença arterial coronariana (DAC), uma reserva de fluxo coronário <2,5 foi associada a um desfecho composto que incluiu mortalidade, sín-

drome coronariana aguda ou revascularização (13). Isso sugere uma correlação entre a doença microvascular em pacientes diabéticos e DCV. Além disso, existem estudos nos quais foi encontrada uma menor reserva de fluxo coronário em pacientes com HTN e hipercolesterolemia (9,14). Uma potencial oportunidade para evitar a morbidade e mortalidade significativa associada à DCV pode ser direcionando os esforços de prevenção a um fase anterior ao desenvolvimento da doença microvascular.

Esse artigo discute a prevenção primária da DAC através da modificação de três fatores de risco – DM, hiperlipidemia e HTN – resumindo as diretrizes atuais e as diferentes perspectivas e controvérsias sobre essas diretrizes, que decorrem de uma base de evidências em constante evolução.

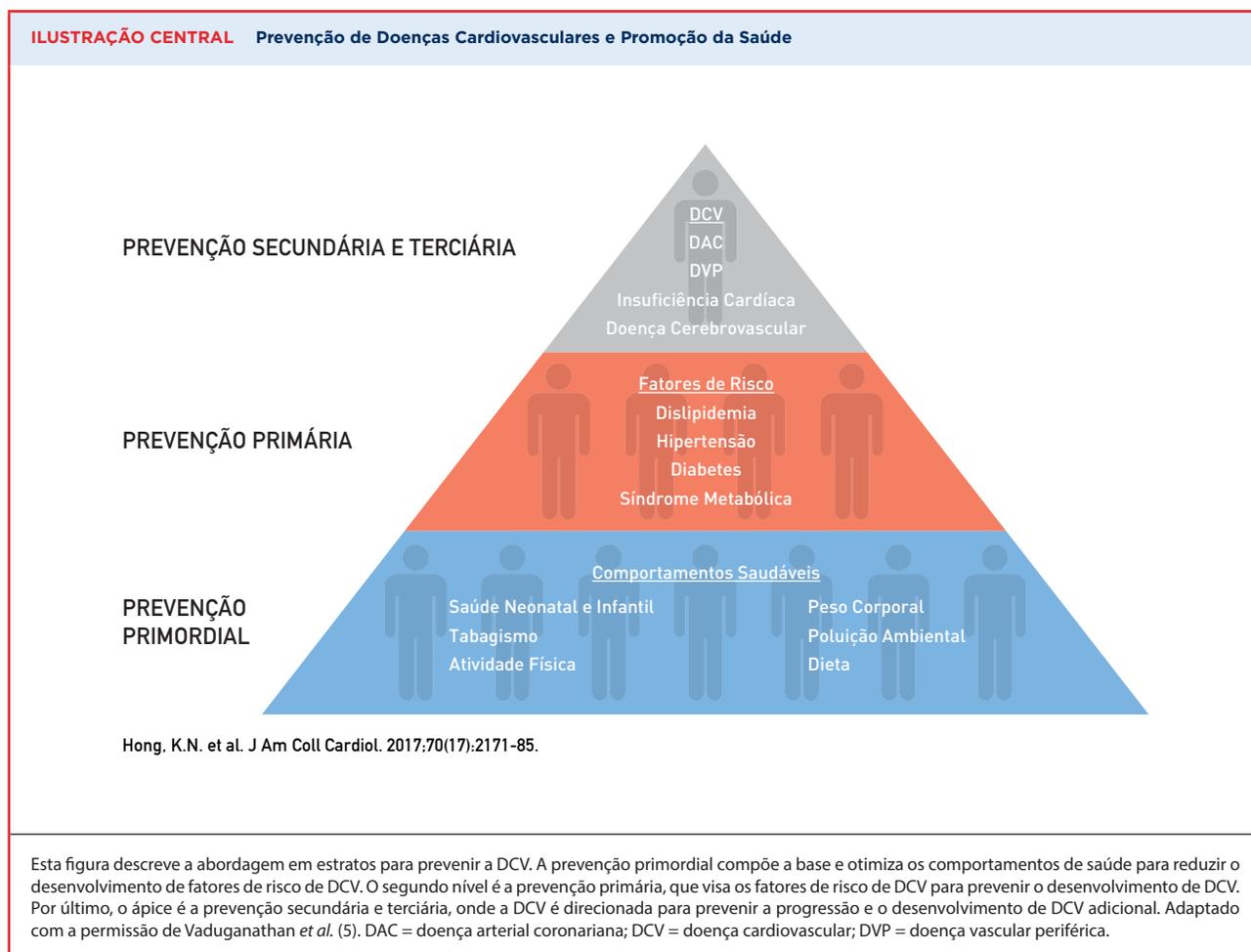
DIRETRIZES ATUAIS

A prevenção da DCV através da redução da glicemia em pessoas com DM e da pressão arterial em pessoas com HTN é baseada em objetivos. Especificamente, em pacientes diabéticos conhecidos, a hemoglobina A1c-alvo (HgA1c) é de 7%, com um limite inferior de 6,5% aceito quando são consideradas características específicas do paciente, incluindo a duração da doença e DAC conhecida (15). Na HTN, as recomendações do Eighth Joint National Committee sugeriram o início do tratamento para 140/90 mmHg e aumentaram as pressões sanguíneas-alvo para pacientes de alto risco, incluindo aqueles com DM, doença cerebrovascular, doença renal crônica e DAC, de 130/80 para 140/90 mmHg. Houve também uma alteração no objetivo da pressão arterial em indivíduos com idade >60 anos para 150/90 mmHg (16). Este novo limite superior para o tratamento nessa faixa etária é particularmente controverso, e a American Heart Association (AHA) e o American College of Cardiology (ACC) deverão publicar diretrizes atualizadas para a HTN em breve (17).

As diretrizes de colesterol da AHA/ACC de 2013 afastaram-se significativamente do paradigma do tratamento de um valor de colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) alvo e, em vez disso, mudaram o tratamento para a distinção entre DCV primária e secundária e o risco geral de desenvolver DCV. Especificamente, quatro grupos separados foram definidos com base na presença ou ausência de DCV, níveis de LDL-C ≥ 190 mg/dL, DM e risco de doença cardiovascular aterosclerótica (DCVAS), conforme determinado por equações de risco agrupadas, que são a base para a calculadora de risco da DCVAS da AHA/ACC (**Figura 1**). Naqueles que não cumpram esses critérios, outros fatores de risco, incluindo hiperlipidemias genéticas, história familiar, proteína C-reativa (PCR) de elevada sensibilidade, pontuação do cálcio da artéria coronária, índice braquial-tornozelo <0,9 e risco de vida elevado para DCVAS, podem ser usados para refinar as decisões de tratamento (18,19).

ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS

DAC	= doença arterial coronariana
DCV	= doença cardiovascular
DM	= diabetes melito
HgA1c	= hemoglobina A1c
HTN	= hipertensão
IM	= infarto do miocárdio
LDL-C	= colesterol lipoproteína de baixa densidade
PAS	= pressão arterial sistólica
PCR	= proteína C-reativa
PCSK9	= pró-proteína convertase subtilisina/kexina tipo 9



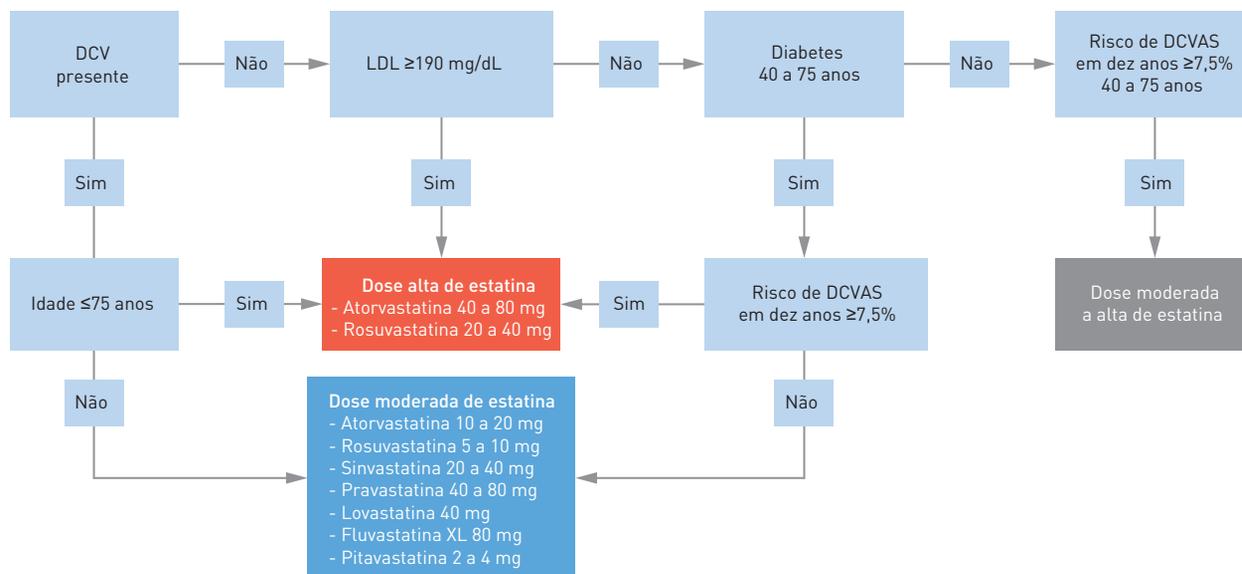
Cada vez mais ensaios clínicos e diretrizes estão utilizando o risco de DCV para orientar as estratégias de tratamento (20,21). A AHA/ACC recomenda o uso da calculadora de risco para DCVAS de coorte agrupada. A avaliação do risco é desafiadora devido às limitações dos dados contemporâneos, incluindo um atraso na aquisição de dados de eventos clínicos em tempo real e correlações inexplicadas resultantes de fatores de confusão desconhecidos ou interações com variáveis não medidas. A preocupação mais significativa em relação a essa calculadora é a superestimação do risco que foi atribuído ao uso de dados mais antigos do Nacional Heart, Lung and Blood Institute. Os dados mais antigos podem não refletir as mudanças demográficas atuais, os avanços nas terapias modificadoras da doença ou as mudanças de estilo de vida da população que incluem tendências no tabagismo e hábitos alimentares (19,21-23). Um estudo de validação que utilizou uma coorte multiétnica identificada em 2008 e com acompanhamento até 2013 superestimou o risco de DCVAS em cinco anos em todos os grupos de risco (24). Outro estudo que incluiu indivíduos de 2008 a 2009 descobriu que o

risco de DVCAS foi superestimado em 167% na coorte total (25). Um estudo separado de Muntner et al. (26) comparou as taxas observadas e estimadas de DCV usando o risco para DCVAS em indivíduos incluídos entre 2003 e 2007. Embora este estudo também tenha demonstrado uma superestimação do risco na coorte global, o tamanho da superestimação diminuiu quando os pacientes de alto risco foram excluídos ou quando aos dados de resultados foram incluídos os dados do Medicare (26).

DIABETES

O pré-DM é um fator de risco reconhecido para o desenvolvimento de DM e DCV (27,28). No entanto, existem dados limitados para apoiar o tratamento farmacológico anti-hiperglicêmico em pacientes pré-diabéticos. O *Diabetes Prevention Program* estuda indivíduos pré-diabéticos randomizados entre 1996 e 1999 para modificações intensivas no estilo de vida, metformina ou placebo (29). O grupo de modificação do esti-

FIGURA 1 Recomendações para a Terapia com Estatinas da ACC/AHA 2013



Esta figura mostra um fluxograma do algoritmo recomendado pela ACC/AHA para o início das estatinas. A primeira variável clínica que afeta o início da terapia com estatinas é a presença de DCV. Na ausência de DCV, o colesterol LDL, o diabetes e o risco de DCVAS constituem os critérios para o início das estatinas para a prevenção primária da DCV. Adaptado com a permissão de Stone et al. (18). ACC = American College of Cardiology; AHA = American Heart Association; DCV = doença cardiovascular; DCVAS = doença cardiovascular aterosclerótica; LDL = lipoproteína de baixa densidade.

lo de vida apresentou a maior redução na incidência de DM em comparação quer com a metformina quer com o placebo. Embora a metformina também tenha sido superior ao placebo nesse desfecho primário, o tamanho do efeito foi menor no subconjunto de pacientes com menor índice de massa corporal e os efeitos colaterais gastrointestinais foram significativamente maiores (29). Curiosamente, quando o teste foi estendido para incluir dados de acompanhamento de dez anos, com suporte intensivo do estilo de vida oferecido a todos os participantes do ensaio clínico, não houve diferença nas taxas de incidência de DM durante o período de acompanhamento (30). Isso sugere que, em pacientes expostos à modificação intensiva do estilo de vida, a metformina pode não ter um benefício sustentado na redução da progressão para DM. O ORIGIN (*Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention*) estudou indivíduos com DCV de alto risco randomizados (dos quais 59% tinham DCV prévia) com deficiente tolerância à glicose, glicemia de jejum alterada ou DM tipo 2 recentemente diagnosticado para glargina versus cuidado-padrão com o regime anti-hiperglicêmico. O interessante é que, embora esse estudo não tenha testado um regime de controle de glicose mais intenso versus menos intenso, os pacientes com pré-DM randomizados para glargina apresen-

taram menores taxas de incidência de DM em três meses ($p < 0,05$), mas com um custo de taxas aumentadas de hipoglicemia grave. No entanto, mesmo com progressão tardia para DM, não houve diferença nos eventos cardiovasculares entre os dois grupos de tratamento após uma mediana de acompanhamento de 6,2 anos (31). Da mesma forma, duas meta-análises que avaliam o efeito de secretagogos de insulina (sulfonilureias), metformina, inibidores de dipeptidil-peptidase (DPP)-4 e análogos de peptídeo-1 glucagon-like sobre a incidência de DM concluíram que não havia dados suficientes para apoiar a iniciação destes agentes farmacológicos em indivíduos pré-diabéticos (32,33). O pré-DM está associado à hiperlipidemia e à obesidade, e a evidência atual apoia o aconselhamento desses indivíduos com base no seu risco geral e na modificação dos fatores de risco concomitantes (28).

O CURSO PRECOCE DA DOENÇA VERSUS O TARDE AFETA O ALVO HGA1c EM PACIENTES DIABÉTICOS? O estudo SAVOR-TIMI 53 (*Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus-Thrombolysis in Myocardial Infarction 53*) foi um estudo prospectivo, duplo-cego, controlado com placebo que randomizou indivíduos com DM tipo 2 para saxagliptina versus placebo, além do

cuidado usual (34). Este estudo incluiu indivíduos com DCV conhecida (79%) e aqueles com risco de desenvolver DCV (21%), definidos como idade de pelo menos 55 anos com HTN, hiperlipidemia ou tabagismo ativo. O desfecho primário foi um risco composto de morte por DVC, IM ou acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico em dois anos. Em uma análise de risco ajustada que foi estratificada pela HgA1c basal, indivíduos com HgA1c <7% tiveram o menor risco de desenvolver o desfecho primário em dois anos. Esses resultados sugerem uma associação entre níveis de HgA1c e eventos macrovasculares.

Dois estudos que incluíram pacientes diabéticos recém-diagnosticados e avaliaram o controle glicêmico na DCV foram o UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*) e o DCC/EDIC (*Diabetes Control and Complications/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Trial*) (35,36). Como os pacientes tinham diagnóstico recente, havia uma maior probabilidade de que esses indivíduos não tivessem complicações de órgão-alvo na randomização. Os resultados destes ensaios clínicos sugerem um benefício para o controle precoce da glicose e que o risco de DCV se acumula ao longo do tempo.

Como resultado de intervenções precoces, o tempo de manutenção da saúde sem DCV pode ser prolongado, e pode ser necessário um acompanhamento clínico mais longo para avaliar o efeito dessas intervenções. O UKPDS foi um estudo prospectivo que randomizou indivíduos recém-diagnosticados com DM tipo 2 para controle glicêmico intensivo (glicemia de jejum de 106 mg/dL) ou convencional (glicemia de jejum de 270 mg/dL) (35). O desfecho primário no ensaio clínico foi um desfecho composto que incluiu a morte e a evidência de doença de órgão-alvo (35). A média de idade da população estudada foi de 53 anos, com HgA1c média de 7%. Na linha de base, 36% dos pacientes apresentavam retinopatia e 2% tinham proteinúria. Ambas as características foram utilizadas para identificar pacientes com envolvimento microvascular em um ensaio clínico com um acompanhamento médio de dez anos. O HgA1c médio alcançado foi de 7% no grupo intensivo e 7,9% no grupo não intensivo. A redução de risco estatisticamente significativa de 12% no desfecho de complicações relacionada ao DM foi acompanhada por uma redução de 25% nas complicações microvasculares renais e retinianas. Houve uma tendência para a redução do IM ($p = 0,052$) (35), que se tornou significativa ($p = 0,02$) dez anos após o encerramento do ensaio clínico original. É importante referir, nesta fase, que as diferenças no controle glicêmico já não estavam presentes (HgA1c foi de 8% em ambos os grupos) (15).

O tempo para o evento é outro fator importante a ser considerado. Tal como no ensaio clínico UKPDS, o ensaio clínico DCC/EDIC não encontrou diferenças nos resultados de DCV antes da conclusão do ensaio clínico. A análise no final do ensaio clínico original, que incluiu 6,5 anos de tratamento, mostrou uma diminuição não significativa nos resultados de DCV incluindo IM, AVC ou morte (36). Este ensaio clínico randomizou pacientes com DM do tipo 1 entre 1983 e 1993. Após o estudo ser encerrado, a coorte de pacientes sobreviventes (97% do origi-

nal) foi incluída em um estudo epidemiológico para avaliar os efeitos a longo prazo do controle glicêmico. A HgA1c média foi de 7% no grupo intensivo e 9% no grupo-controle padronizado durante o estudo de tratamento ativo. Durante o subsequente estudo de acompanhamento, que teve um tempo médio de acompanhamento de 17 anos, a HgA1c para ambos os grupos foi de 8%. Houve uma redução de 57% no desfecho composto de DCV em comparação com o braço-padrão ($p = 0,02$) (15,36). Uma vez que este ensaio clínico incluiu apenas indivíduos com DM de tipo 1, a média de idades basal foi de 27 anos, com apenas 5% com microalbuminúria e nenhum indivíduo com HTN ou hiperlipidemia. A idade mais jovem dessa população de pacientes e o provável diminuto tempo de exposição à hiperglicemia sugere que a saúde basal da sua vasculatura era provavelmente melhor do que aquela do UKPDS.

Os ensaios clínicos UKPDS e DCC/EDIC sugerem que a resposta desajustada à hiperglicemia é dose-dependente e que o benefício do controle glicêmico intensivo pode persistir após o tratamento. Isso foi denominado efeito-legado (37). Da mesma forma, assim como os benefícios do tratamento se acumulam ao longo do tempo, é também necessário tempo para que a resposta vascular desajustada à hiperglicemia se torne irreversível e tenha significância na DCV.

Ao contrário dos dois ensaios clínicos acima mencionados, que incluíram pacientes diabéticos recém-diagnosticados, os incluídos nos ensaios clínicos ADVANCE (*Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation*), VADT (*Veterans Affairs Diabetes Trial*) e ACCORD (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*) tiveram um perfil de risco mais elevado. Os critérios de inclusão destes ensaios clínicos, resultados e características basais são mostrados na **Tabela 1**.

No ADVANCE, embora tenha havido uma diferença estatisticamente significativa no resultado composto primário que combinou quer eventos macrovasculares quer microvasculares (*hazard ratio* [HR]: 0,9; $p = 0,013$), isso foi impulsionado por menos eventos microvasculares e particularmente por uma redução da nefropatia diabética (38). Embora não houvesse diferenças nos resultados secundários, houve um aumento esperado na hipoglicemia grave (HR: 1,86; $p < 0,001$) (38).

No VADT, não houve diferença significativa no resultado primário entre os grupos de tratamento. As análises secundárias, que estratificaram os indivíduos incluídos pela duração da DM, constataram que havia no braço intensivo um benefício de mortalidade em indivíduos com DM de duração <12 anos e aumento do risco de mortalidade em indivíduos com duração de DM >18 anos (16,38,39). Da mesma forma, a análise estratificada pelo escore de cálcio da artéria coronária mostrou que pacientes com escores <100 apresentaram diminuição dos eventos por DCV (39). É de notar que a hipoglicemia grave, que foi observada em 20% do grupo intensivo em comparação com apenas 8% no grupo convencional, foi associada a um aumento de quatro vezes na mortalidade por DCV. Um estudo posterior acompanhou os indivíduos incluídos no estudo que sobreviveram à parte ativa do estudo VADT por um período mé-

TABELA 1 Resumo dos Ensaios Clínicos de Diabetes de Alto Risco

	ADVANCE (38)	VADT (39,40)	ACCORD (39,41)
N	11.140	1.791	10.251
Características basais			
Idade, média/anos	66	60	62
DCV anterior, %	32,2	40,0	33,7
Duração DM, média/anos	8,0	11,5	10,0
HbA1c			
Intensiva	6,5	6,9	6,7
Convencional	7,3	8,4	7,5
Tempo de Acompanhamento, mediana/anos	5,0	5,6	3,5
Concepção do Estudo			
Critérios de inclusão	DM tipo 2 não insulino-dependente Idade ≥55 anos com um fator de risco para DCV	HbA1c >7,5% com insulina ou terapias orais otimizadas Idade >41 anos	HgA1c 7,5% a 9% Idade 40 a 79 anos com DCV Idade 55 a 79 anos sem DCV mas com aterosclerose, albuminúria, HVE, ou ≥2 fatores de risco para DCV
Grupos de tratamento	HbA1c ≤6,5% versus tratamento-padrão	HbA1c <6,0% versus HbA1c <9,0%	HbA1c <6,0% versus HbA1c <7,0% a 7,9%
Resultado primário	Composto (IM, AVC, morte por DCV, retinopatia, nefropatia)	Composto (morte por DCV, IM, AVC, ICC DAC inoperável, amputação, ICP, intervenção vascular)	Composto (IM, AVC, morte por DCV)
Componente PA	Sim	Não	Sim
ACCORD = Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes; ADVANCE = Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon MR Controlled Evaluation; DAC = doença arterial coronariana; DM = diabetes melito; DVC = doença cardiovascular; HgA1c = hemoglobina A1c; HVE = hipertrofia ventricular esquerda; ICC = insuficiência cardíaca congestiva; ICP = intervenção coronária percutânea; IM = infarto do miocárdio; PA = pressão arterial; VADT = Veterans Affairs Diabetes Trial.			

dio de 9,7 anos. Neste estudo de acompanhamento, uma redução estatisticamente significativa do risco no resultado primário (0,83; $p = 0,04$) foi eventualmente alcançada. Curiosamente, não houve alteração na mortalidade por DCV ou por todas as causas. De forma semelhante aos outros estudos, a HgA1c nos dois grupos diminuiu para 7,8% e 8,3% (40).

O ACCORD mostrou um aumento relativo de 22% na mortalidade (1% de aumento absoluto) ao longo do período de tratamento de 3,5 anos em indivíduos diabéticos que foram tratados para um alvo HgA1c <6%. Curiosamente, três anos após a randomização, houve um decréscimo no resultado primário que foi acompanhado por uma redução significativa nos IM não fatais. Na análise do subgrupo, os pacientes sem DCV prévia tiveram um resultado primário significativamente menor (constituído por IM, AVC e morte por DCV) se o seu alvo de glicemia fosse <6,0 mg/dL versus 7 a 7,9 mg/dL (41). Isso novamente sugere que, em um subgrupo de pacientes que podem não ter DAC aparente, pode-se obter um benefício do controle mais agressivo da glicose (41). Uma consideração ao interpretar esses dados é que o alvo HgA1c ocorreu dentro de quatro meses após a randomização. Isso contrasta com o VADT, onde o objetivo HgA1c foi alcançado ao longo de dois anos (39).

RISCOS DO CONTROLE GLICÊMICO INTENSIVO. O ACCORD foi o único teste a demonstrar um risco au-

mentado de mortalidade. Caso contrário, a hipoglicemia é um efeito adverso consistente do controle intensivo da glicose. O ensaio clínico VADT mostrou um aumento nos eventos por DCV com a hipoglicemia grave. O mecanismo postulado para isso é o aumento da ativação adrenérgica e um aumento associado da frequência cardíaca, pressão arterial sistólica (PAS) e débito cardíaco, o que pode exacerbar a isquemia de vasos em risco (15). Isso é evidenciado pela falta de associação entre os eventos por DCV e a hipoglicemia na população de menor risco incluída no estudo UKPDS (15).

A doença microvascular é provavelmente um precursor da doença macrovascular e, embora possa ser excessivamente simplista sugerir isso, a prevenção precoce da hiperglicemia ou mesmo a estratificação do risco de pacientes por imagem retiniana e proteinúria pode ser necessária para determinar o alvo glicêmico adequado. Além disso, visto que as complicações vasculares provavelmente ocorrem num espectro dependente do tempo que começa na microvasculatura e termina com complicações macrovasculares, o benefício do controle glicêmico pode não ser evidente por vários anos. Isso deve ser considerado em indivíduos que podem ter tido DM por mais tempo e em indivíduos mais velhos, nos quais o risco de hipoglicemia, bem como complicações macrovasculares, podem superar o benefício incremental que se acumula ao longo do tempo com um controle glicêmico mais restrito.

COLESTEROL-LDL

A aterosclerose começa com a deposição de lipídios na parede vascular e é mediada por distúrbios na homeostase do colesterol (42). Anteriormente às diretrizes atuais da AHA/ACC de 2013, os tratamentos concentravam-se no colesterol-alvo para determinar o início de estatinas e outras terapias modificadoras de lipídios não estatinas (43). As novas diretrizes levaram a uma mudança de paradigma que usava o risco de DCV, em vez dos níveis de LDL-C, como um guia para o tratamento. Parte disso foi inspirada na evidência de que o processo aterosclerótico começou na infância e possivelmente até antes, com fatores genéticos que influenciam o desenvolvimento de DAC. Por exemplo, um estudo que usou ultrassom intracoronariano em corações de doadores constatou a presença de placa em 17% dos corações entre as idades de 13 e 19 anos e em 60% dos corações entre as idades de 30 e 39 anos (2). Esta mudança nas diretrizes ampliou de forma significativa a indicação para as estatinas, com um estudo estimando um aumento de 43 milhões de indivíduos (37,5% da população adulta dos EUA) para 56 milhões (48,6%). A maioria desses indivíduos recém-elegíveis cumpriu de modo apropriado os critérios de prevenção primária (10 milhões) (44,45).

QUANDO A TERAPIA COM ESTATINAS DEVE SER INICIADA? O estudo *Cardiovascular Risk in Young Finns* acompanhou indivíduos de 3 a 18 anos por 27 anos e descobriu que a inatividade física e a ingestão reduzida de fruta correlacionavam-se com a espessura da íntima-média carotídea. Além disso, a correção desses fatores de risco durante a infância atenuou o risco de progressão na idade adulta (2). O *Bogalusa Heart Study* também acompanhou indivíduos desde a infância até a idade adulta (46,47). Os dados de autópsia em participantes do estudo que morreram por óbitos não DCV constataram uma prevalência crescente de estrias coronárias de gordura com a idade (50% dos pacientes de 2 a 15 anos e 85% dos pacientes com idade entre 21 e 39 anos). O índice de massa corporal, PAS, colesterol total e LDL-C pré-óbito foram correlacionados com a presença de estrias coronárias de gordura (46). Um ensaio clínico de acompanhamento realizado entre 2000 e 2001 com base nos participantes não falecidos (média de idade de 31,9 anos) incluiu a espessura da íntima-média carotídea por ultrassom e descobriu que as medidas mais elevadas na infância de colesterol de lipoproteínas de não alta densidade, LDL-C e apoB estavam associadas com o aumento da espessura íntima-média carotídea (47). O estudo *CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study)*, por outro lado, sugeriu um papel para uma terapia mais agressiva de redução de lipídios. Este foi um estudo longitudinal que acompanhou pacientes com idades entre 18 e 30 anos por 15 ou 20 anos até uma avaliação do cálcio na artéria coronária após a idade de 35 anos. Curiosamente, os escores de cálcio da artéria coronária >0 foram associados com LDL-C >100 mg/dL antes da idade de 35 anos, mesmo após o ajuste do risco (48). Esses estudos sugerem que mudanças de estilo de vida de-

vem ser implementadas na infância e até o início da idade adulta. No entanto, terapias que reduzem o colesterol podem ser consideradas se os níveis de LDL-C permanecerem elevados após a instituição dessas intervenções.

Embora tenha havido testes farmacológicos em relação à prevenção primária na população, a maioria deles concentrou-se em populações de alto risco. Dois ensaios clínicos que incluíram populações de baixo risco foram os ensaios clínicos MEGA (*Management of Elevated Cholesterol in the Primary Prevention Group of Adult Japanese*) e JUPITER (*Justification for the Use of Statins in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin*). O MEGA comparou a incidência de DAC em indivíduos de 40 a 70 anos com colesterol total entre 220 e 270 mg/dL que foram tratados apenas com dieta versus dieta mais pravastatina. A incidência de DAC foi significativamente menor no grupo de tratamento com estatina (49). O estudo JUPITER incluiu homens com idades ≥50 anos e mulheres com idades ≥60 anos com um LDL-C <130 mg/dL e uma PCR de alta sensibilidade ≥2,0 mg/dL, dos quais 50% tinham um escore de Framingham ≤10% (50). Esses indivíduos foram randomizados para rosuvastatina versus placebo, sendo o desfecho primário composto de IM, AVC, revascularização arterial, internamento por angina instável ou morte por DCV. Semelhante ao MEGA, o JUPITER mostrou uma redução no desfecho primário no grupo de tratamento com estatina.

Mais recentemente, HOPE-3 (*Heart Outcomes Prevention Evaluation-3*) foi um ensaio clínico fatorial 2 × 2 que avaliou o tratamento com combinação de candesartan mais hidroclorotiazida e 10 mg de rosuvastatina em comparação com placebo em indivíduos com risco de DCV intermediário. Os critérios de inclusão para este ensaio clínico foram homens com idade ≥55 anos e mulheres ≥65 anos com pelo menos um dos seguintes fatores de risco para DCV: relação cintura-quadril elevada, colesterol lipoproteína de baixa densidade, uso atual ou recente de tabaco, dislipidemia e história familiar de DAC prematura; mulheres ≥60 anos com dois dos fatores de risco cardiovascular acima mencionados também foram incluídas. Foram incluídos pacientes pré-diabéticos (51,52). É de referir que o protocolo do ensaio clínico apenas excluiu a DCV “documentada como clinicamente manifesta” e não exigiu confirmação invasiva ou não invasiva. Para avaliar a tolerabilidade ao tratamento e evitar problemas de desistência e de adesão, houve uma fase de avaliação de quatro semanas para os medicamentos, e apenas aqueles sem efeitos colaterais significativos foram submetidos à randomização. Os resultados primários eram compostos e incluíram morte por DCV, IM não fatal ou AVC não fatal, e o desfecho composto anterior com adição de parada cardiovascular revertida, insuficiência cardíaca ou revascularização. Os resultados secundários incluíram DM, função cognitiva e disfunção erétil. Os resultados de segurança incluíram câncer, miopatia, rabdomiólise e hospitalização (52).

Esse estudo randomizou indivíduos entre 2007 e 2010. O acompanhamento médio foi de 5,6 anos. Na linha de base, a média de idade dos participantes do estudo foi de 65,7 anos e 5,8% apresentaram DM sem

complicações. A adesão à medicação no final do ensaio clínico foi de ~75%. A incidência do resultado primário foi reduzida no grupo de tratamento em comparação com o grupo com placebo (**Tabela 2**). As análises secundárias, que incluíram os componentes individuais do desfecho primário, revelaram o AVC como principal contribuinte para a extensão do efeito do tratamento com rosuvastatina. Também não houve alteração no efeito do tratamento na análise de subgrupos estratificada por dados demográficos, PAS, LDL-C e PCR (52).

De modo notável, a incidência de DM *de novo* foi a mesma em ambos os grupos. Quanto aos resultados de segurança, embora a incidência de mialgias e fraqueza muscular tenha aumentado no grupo de tratamento (5,8% versus 4,7%; $p < 0,005$), não houve diferença na elevação das enzimas hepáticas ou na descontinuação permanente do medicamento do estudo por causa de queixas musculares incluindo rabdomiólise ou miopatia (52).

Por último, o ECAD (*Eliminate Coronary Artery Disease*) é um ensaio clínico em andamento destinado a determinar se o tratamento com atorvastatina reduz os eventos por DCV em uma população de menor risco do que a previamente avaliada. A população do estudo inclui homens com idades entre 35 e 50 anos e mulheres com idades entre 45 e 59 anos que não têm história de DCV, LDL-C ≥ 70 mg/dL e pelo menos um dos seguintes fatores de risco: tabagismo atual, HTN, obesidade troncal, história familiar de IM prematuro (antes dos 60 anos) ou ligação étnica com o Sul da Ásia (53).

Como as estatinas são consideradas para populações de menor risco, o perfil de efeitos adversos deve ser considerado. Deve ser entendido que a relação risco-benefício favorecendo as estatinas diminui à medida que a população em estudo se move para um grupo de menor risco e à medida que a intensidade da estatina aumenta (54). A CTT (Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration) concluiu que, embora possa haver um leve aumento nos AVC hemorrágicos, a miopatia e o DM são os únicos efeitos adversos significativos que podem ser atribuídos de forma confiável ao uso de estatinas. Além disso, a elevação das transaminases, definida como ≥ 3 o limite normal, isoladamente não é específica para lesão hepatocelular significativa. Como resultado, a vigilância de rotina das transaminases não é recomendada devido à interrupção inadequada das estatinas (55,56). Da mesma forma, uma revisão recente dos ensaios clínicos para estatinas não mostrou associação entre estatinas e medidas objetivas de declínio cognitivo (57).

ATÉ ONDE OS NÍVEIS DE LDL-C PODEM SER DIMINUÍDOS? Outra controvérsia nas diretrizes de colesterol da ACC/AHA de 2013 é a remoção de objetivos específicos de LDL-C como alvos da terapia (43). Não há evidência definitiva de que exista um limite inferior verdadeiro para os níveis de LDL-C. Dois ensaios clínicos que avaliam a adição de não estatinas à terapia com estatina, IMPROVE-IT (*Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial*) e FOURIER (*Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk*), descobriram que as diminuições incrementais no LDL-C foram asso-

TABELA 2 Redução do Colesterol em Pessoas de Risco Intermediário sem Doença Cardiovascular (HOPE-3): Resultados Primários e Secundários

	Grupo da Rosuvastatina (n = 6.361)	Grupo do Placebo (n = 6.344)	Hazard Ratio (IC 95%)	Valor de p
Resultados coprimários				
Resultados coprimários principais*	235 (3,7)	304 (4,8)	0,76 (0,64-0,91)	0,002
Resultados coprimários acessórios†	277 (4,4)	363 (5,7)	0,75 (0,64-0,88)	<0,001
Resultados secundários‡	306 (4,8)	393 (6,2)	0,77 (0,66-0,89)	<0,001

Os valores são n (%), a menos que seja indicado de outra forma. *Composto de morte por causas cardiovasculares, infarto do miocárdio não fatal ou acidente vascular cerebral não fatal. †Composto de morte por causas cardiovasculares, infarto do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral não fatal, parada cardíaca revertida, insuficiência cardíaca ou revascularização. ‡Composto de morte por causas cardiovasculares, infarto do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral não fatal, parada cardíaca revertida, insuficiência cardíaca, revascularização ou angina com evidência de isquemia. Dados de Yusuf et al. (52).
 HOPE-3 = Heart Outcomes Prevention Evaluation-3; IC = intervalo de confiança.

ciadas a menos eventos cardiovasculares e nenhum aumento nos eventos adversos graves. No IMPROVE-IT, os pacientes foram randomizados após um evento de síndrome coronariana aguda para sinvastatina com ou sem ezetimibe e o FOURIER randomizou pacientes com risco elevado de DCV (com 81% tendo IM anterior) para atorvastatina com ou sem evolcumabe (58,59). Embora ambos os ensaios clínicos tenham abordado as coortes secundárias de prevenção de DCV, esses resultados sugerem um potencial papel para a investigação de não estatinas na prevenção primária de DCV em pacientes de alto risco. O acompanhamento a mais longo prazo dos ensaios clínicos de inibidores da pró-proteína convertase subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9), como o FOURIER OLE, fornecerá mais informações sobre a segurança de níveis muito baixos de LDL-C (60,61). Do ponto de vista biológico, os níveis neonatais de LDL-C no nascimento variam de 21 a 39 mg/dL e foram postulados como um limite inferior fisiológico (22,62,63). Os resultados dos ensaios clínicos PCSK9, que não encontraram diferença nos eventos adversos, incluindo eventos neurocognitivos, AVC hemorrágicos ou incidência de DM *de novo* entre pacientes com LDL-C < 25 e ≥ 25 mg/dL, sugerem que não existe um limite inferior clinicamente significativo de LDL-C (64-67). A principal ressalva para a extrapolação desses dados é o acompanhamento limitado e as diferenças nas populações de pacientes. Em particular, como mencionado antes, a maioria dos pacientes incluídos nos testes de inibidores de PCSK9 eram pacientes de prevenção secundária, mais velhos, e que provavelmente tinham reduzido o tempo de exposição a baixos níveis de LDL-C em comparação com uma coorte de prevenção primária.

Uma meta-análise realizada pela CTT Collaboration relatou uma redução de risco relativo de 1% por cada 1,8 mg/dL de LDL-C reduzido para um limiar inferior de 50 mg/dL em indivíduos com colesterol basal de

≥ 78 mg/dL (20,22,64,68). Os esforços para diminuir o LDL-C são impulsionados pelo conceito de risco residual, mesmo após uma modificação de fator de risco ótima. Parte disso pode se dever a algum epifenômeno não reconhecido ou que é necessário considerar a exposição ao longo da vida ao LDL-C. Essa perspectiva foi introduzida em estudos de Mendelian que examinam pessoas com perda de função de PCSK9 que têm um risco de vida desproporcionalmente menor para DAC em comparação com aqueles incluídos em ensaios clínicos. Uma meta-análise desses estudos mostrou que a exposição ao longo da vida a níveis mais baixos de LDL-C conferiu uma redução de risco três vezes maior do que o tratamento com estatinas iniciado mais tarde na vida (69). As diretrizes atuais recomendam uma diminuição da dose de estatina após duas leituras consecutivas de LDL-C < 40 mg/dL (18). No entanto, os dados dos ensaios clínicos de inibidores de PCSK9 não apresentaram preocupações de segurança em níveis de LDL-C < 25 mg/dL (60,64-67).

HIPERTENSÃO

Embora existam provas indiscutíveis de que o controle da pressão arterial está associado a uma redução nos eventos por DCV, os alvos de pressão arterial, limiares para o início do tratamento farmacológico e como diferentes fatores de comorbidades no manejo da pressão arterial de um indivíduo são controversos (70).

QUANDO O TRATAMENTO ANTI-HIPERTENSIVO DEVE SER INICIADO? Com as mais recentes recomendações do Eighth Joint National Committee, o tratamento para HTN é iniciado com uma PAS > 140 mmHg. No entanto, com base em dados observacionais, o risco de DCV começa em valores mais baixos. Uma meta-análise de estudos observacionais prospectivos encontrou uma correlação direta entre as mortes por DCV e PAS até um limiar de 115 mmHg (71). Cerca de 39% dos homens e 23% das mulheres apresentam uma PAS entre 130 e 139 mmHg e apresentam risco mais elevado de desenvolver HTN. Uma análise usando os indivíduos da coorte do Framingham estratificou-os pela sua pressão arterial inicial nos seguintes grupos: ótimo (< 120 mmHg), normal (120 a 129 mmHg) e alto-normal (130 a 139 mmHg). O risco de DCV, ajustado para o estado do diabetes, colesterol, idade, sexo, índice de massa corporal e tabagismo, foi maior nos pacientes com pressões sanguíneas elevadas-normais *versus* ótimas (72). Com base nesses dados, dois ensaios clínicos randomizados, PHARAO (*Prevention of Hypertension With the Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor Ramipril in Patients With High-Normal Blood Pressure*) e TROPHY (*TRial Of Preventing Hypertension*), tentaram responder se a intervenção farmacológica deve ser iniciada com uma PAS > 130 mmHg (73,74). Ambos os ensaios clínicos mostraram que o início de agentes farmacológicos retardou o início da HTN. No entanto, como estes ensaios clínicos não foram sustentados para avaliar diferenças nas taxas de eventos por DCV, nenhuma redução nos eventos de DCV foi encontrada (74,75). Além disso, em-

bora o tratamento não tenha sido associado a aumento de eventos adversos, o ramipril foi associado a mais tosse (4,8% *versus* 0,4%) (74,75). Assim, até o momento existe uma quantidade insuficiente de dados para suportar o tratamento da pré-HTN.

No teste HOPE-3, o braço da HTN recebeu um medicamento combinado de dose fixa de candesartan e hidroclorotiazida (76). A concepção deste ensaio clínico foi inovadora pois, ao invés de categorizar os indivíduos pelos seus fatores de risco, avaliou a efetividade dos tratamentos modificadores de fatores de risco em indivíduos com risco aumentado de desenvolver DCV. Deste modo, não foram utilizados critérios de inclusão rígidos baseados em definições de hiperlipidemia e HTN. Além disso, os indivíduos com um diagnóstico basal de HTN podiam ser incluídos desde que não tenham sido previamente submetidos a uma tiazida, inibidor da enzima conversora da angiotensina ou bloqueador dos receptores da angiotensina.

No final do estudo, a diminuição média da pressão arterial foi de 10 mmHg no grupo de tratamento *versus* 4 mmHg no grupo-controle ($p < 0,05$). Não houve diferença nos desfechos primário ou secundário. De modo importante, uma análise de subgrupo que estratificou a pressão arterial basal em tercís (≤ 131 mmHg, 132 a 143 mmHg e > 143 mmHg) constatou um benefício no desfecho primário no grupo > 143 mmHg. É relevante dizer que houve uma separação das curvas Kaplan-Meier para AVC, IM e revascularização com o tempo, o que sugere que essas diferenças podem se tornar significativas com maior acompanhamento (76). Embora não houvesse diferenças nos resultados de segurança, houve uma incidência aumentada de hipotensão, tonturas e vertigens sintomáticas no grupo de tratamento. Este ensaio clínico tem importantes implicações clínicas, pois suporta as diretrizes atuais de que indivíduos sem HTN que estão em risco intermediário de DCV não devem ser tratados farmacologicamente (76). No entanto, devido ao aumento do risco relativo de eventos por DCV com base em estudos epidemiológicos, é razoável incentivar mudanças no estilo de vida que incluam exercícios, restrição de sódio e aconselhamento nutricional.

QUAL O NÍVEL MAIS BAIXO AO QUAL PODEMOS DESCER? Existe um debate significativo sobre qual deve ser o objetivo do tratamento da PAS. Grande parte disso decorre do fenômeno da curva J nos resultados de DCV, excluindo o AVC, descrito em dados observacionais e ensaios clínicos controlados randomizados que avaliam as terapias para HTN (77-80). Os mecanismos para essa relação incluem a presença de placas ateroscleróticas e diminuição das pressões de perfusão distalmente. Esses dados provêm principalmente de indivíduos com HTN, DM ou DCV preexistente (81,82). Assim, a presença deste fenômeno numa coorte de prevenção primária é menos clara. Antes do SPRINT (*Systolic Blood Pressure Intervention Trial*), poucos ensaios clínicos incluíram um número significativo de indivíduos sem história prévia de DCV.

Um dos primeiros ensaios clínicos que foi projetado para avaliar o fenômeno da curva J foi o HOT (*Hyperten-*

sion Optimal Treatment), que randomizou indivíduos com HTN em grupos de tratamento de pressão arterial diastólica ≤ 90 , ≤ 85 ou ≤ 80 mmHg (83). A média de idade dos pacientes neste ensaio clínico foi de 61 anos e 1,5% apresentavam DCV preexistente. Este ensaio clínico não encontrou aumento nos eventos de DCV no grupo de pressão arterial diastólica inferior; mas também não encontrou diferença na redução do risco de DCV (83).

VALUE (*Valsartan Antihypertensive Long-Term Use Evaluation*) foi um estudo controlado randomizado que incluiu indivíduos com idades ≥ 50 anos com alto risco de DCV (determinado por diabetes melito, tabagismo atual, colesterol total, hipertrofia ventricular esquerda, proteinúria ou creatinina sérica elevados) ou com doença arterial coronariana ou periférica. Os braços de tratamento no ensaio clínico foram valsartan e amlodipina com uma PAS-alvo < 140 mmHg. A média de idade dos participantes foi de 67 anos e 46% deles apresentavam DAC preexistente (84). Uma análise *post hoc* que estratificou por DAC basal não apresentou curva J. Contudo, embora não tenha sido constatado aumento do risco de DCV, também não houve benefício adicional na obtenção de uma PAS < 130 mmHg (85).

No estudo ACCORD, os participantes com DM tipo 2 foram distribuídos aleatoriamente para terapia intensiva (pressão arterial-alvo < 120 mmHg) versus terapia-padrão (pressão arterial-alvo < 140 mmHg). O resultado composto primário foi o IM não fatal, AVC não fatal ou morte por DCV. Em um ano, a PAS média em cada grupo foi de 119,3 e 133,5 mmHg, respectivamente. No entanto, não houve diferença no resultado primário entre os grupos (86). Os autores comentaram que a taxa de eventos no grupo-padrão foi quase 50% menor do que a taxa esperada, sugerindo que o estudo estava pouco capacitado. Além disso, as curvas divergentes de Kaplan-Meier sugerem que os resultados poderiam se tornar significativos se houvesse mais indivíduos ou se o estudo tivesse continuado por um período mais longo (87).

O SPRINT foi um estudo controlado randomizado que também comparou uma estratégia intensiva de tratamento da pressão arterial (PAS < 120 mmHg) a uma estratégia-padrão de tratamento da pressão arterial (PAS < 140 mmHg). Os critérios de inclusão para o ensaio clínico foram a idade ≥ 50 anos, uma PAS entre 130 e 180 mmHg, e categorizados como tendo um risco de DCV aumentado, definido como: DCV clínica ou subclínica (Tabela 3), doença renal crônica com taxa estimada de filtração glomerular (TFG) de 20 a 60 mL/m/1,73 m², um risco para DCV em dez anos $\geq 15\%$ ou idade ≥ 75 anos. É importante notar que indivíduos com AVC anterior ou DM foram excluídos (87).

O resultado primário foi um resultado composto de IM, síndrome coronariana aguda, AVC, insuficiência cardíaca descompensada aguda ou morte por DCV. Os resultados secundários incluíram os componentes individuais do resultado composto, bem como a morte por qualquer causa e o composto do resultado primário com a morte por qualquer causa. Os resultados de segurança incluíram o agravamento da função renal (87).

Os participantes do estudo foram randomizados entre 2010 e 2013. A mediana de acompanhamento foi de

TABELA 3 Definições de Doença Cardiovascular Clínica e Subclínica (Excluindo AVC) no SPRINT

Doença cardiovascular clínica
Infarto do miocárdio prévio, revascularização coronariana ou intervenção carotídea
Intervenção prévia de artéria periférica
Síndrome coronariana aguda, prova de esforço positiva ou estudo de imagem cardíaca positivo
Estenose $\geq 50\%$ de artéria coronária, carotídea ou periférica
Aneurisma aórtico abdominal ≥ 5 cm com ou sem reparação
Doença cardiovascular subclínica nos últimos dois anos
Escore de cálcio da artéria coronária ≥ 400 unidades de Agatston
Índice tornozelo-braquial $\leq 0,90$
Hipertrofia ventricular esquerda identificada por eletrocardiograma, ecocardiograma ou outra imagem cardíaca
Dados de Wright et al. (87). SPRINT = Systolic Blood Pressure Intervention Trial.

3,26 anos antes de o final do estudo ter sido antecipado devido ao benefício no resultado primário encontrado no grupo de tratamento intensivo. A média de idade no ensaio clínico foi de 68 anos; 17% dos participantes do estudo apresentaram DCV clínica, que incluiu a doença arterial periférica; 10% não estavam recebendo tratamento anti-hipertensivo antes do início do estudo e 61% tinham um escore de risco de Framingham $\geq 15\%$. A taxa do resultado primário composto foi de 1,65%/ano no grupo de tratamento intensivo em comparação com 2,19%/ano no grupo-padrão, o que se traduziu em uma redução do risco relativo de 25% e uma redução absoluta do risco de 0,54%/ano. O desfecho composto foi orientado pelo resultado da insuficiência cardíaca e morte por DCV. Curiosamente, em relação aos desfechos secundários, não houve diferenças significativas nas taxas de IM, síndrome coronariana aguda ou AVC. Algumas considerações que afetam a interpretação incluem a terminação antecipada do estudo e seus efeitos sobre os resultados a longo prazo, bem como a alta porcentagem de indivíduos que já toleram um regime multimedicação (o número médio de agentes anti-hipertensivos antes do início do estudo foi de 1,8) (87).

Embora não houvesse diferenças nos resultados de segurança renal em pacientes com doença renal crônica no momento da randomização, naqueles sem doença renal crônica, indivíduos no grupo de tratamento intensivo em comparação com o grupo de tratamento-padrão tiveram uma redução de $\geq 30\%$ na TFG (HR: 3,49; 95% intervalo de confiança: 2,44 a 5,10). Como esperado, houve eventos adversos mais graves no grupo de tratamento intensivo do que no padrão ($p < 0,001$), que incluiu hipotensão, síncope, anormalidades eletrolíticas e lesão/insuficiência renal grave (87).

Os ensaios clínicos acima mencionados sugerem que, em indivíduos selecionados de forma adequada, a PAS mais baixa reduzirá os eventos de DCV e a mortalidade sem aumentar os IM. Uma meta-análise recente que estratificou os grupos por PAS basal encontrou

uma diminuição semelhante nos eventos por DCV, DAC, AVC, insuficiência cardíaca e mortalidade por todas as causas em todos os grupos de PAS, incluindo o menor (<130 mmHg). A análise estratificada pela presença de DAC inicial não alterou esses achados (70).

Mesmo com essa evidência, é importante considerar os potenciais efeitos adversos do controle rigoroso da pressão arterial, como síncope, tonturas e lesão renal na adesão do paciente. Uma meta-análise interessante calculou uma relação risco-benefício do tratamento anti-hipertensivo que usava a interrupção permanente do tratamento anti-hipertensivo como um indicador para um evento adverso significativo (88). Essa meta-análise verificou que, para reduções incrementais na PAS abaixo de 130 mmHg, o risco relativo de descontinuações permanentes aumentou desproporcionalmente para qualquer benefício adicional obtido a partir de uma perspectiva de redução de risco de DCV. Isso sugere que, embora ainda haja um benefício geral em se reduzir a PAS, o custo de fazê-lo quanto à interrupção da medicação pode não valer a pena. No que diz respeito ao SPRINT, é importante notar que o método utilizado para a medição da PAS, uma média de três leituras automáticas de pressão arterial medidas em uma sala silenciosa depois de o paciente ter-se sentado sozinho, foi diferente da usada em outros ensaios clínicos e é diferente daquela praticada no mundo real. Assim, as leituras da PAS relatadas no SPRINT poderiam ter sido ~5 a 10 mmHg maiores se medidas por um dispositivo manual, durante a conversa ou em uma sala pública não confidencial (89). Sob essa perspectiva, os objetivos da PAS no SPRINT são apenas um pouco menores do que aqueles recomendados pelas diretrizes atualmente.

RECOMENDAÇÕES E DIREÇÕES FUTURAS

O *continuum* da saúde antes do franco desenvolvimento da DAC pode ser classificado em dois grupos: aqueles que ainda não possuem os fatores de risco que conferem um risco aumentado de desenvolver DCV e aqueles que já os possuem. Do ponto de vista da prevenção primordial, preservar o estado de saúde antes do início do DM, hipercolesterolemia ou HTN tem o maior potencial para diminuir a morbidade e mortalidade por DCV. No entanto, as estratégias para conseguir isso são dispendiosas no que se refere a recursos.

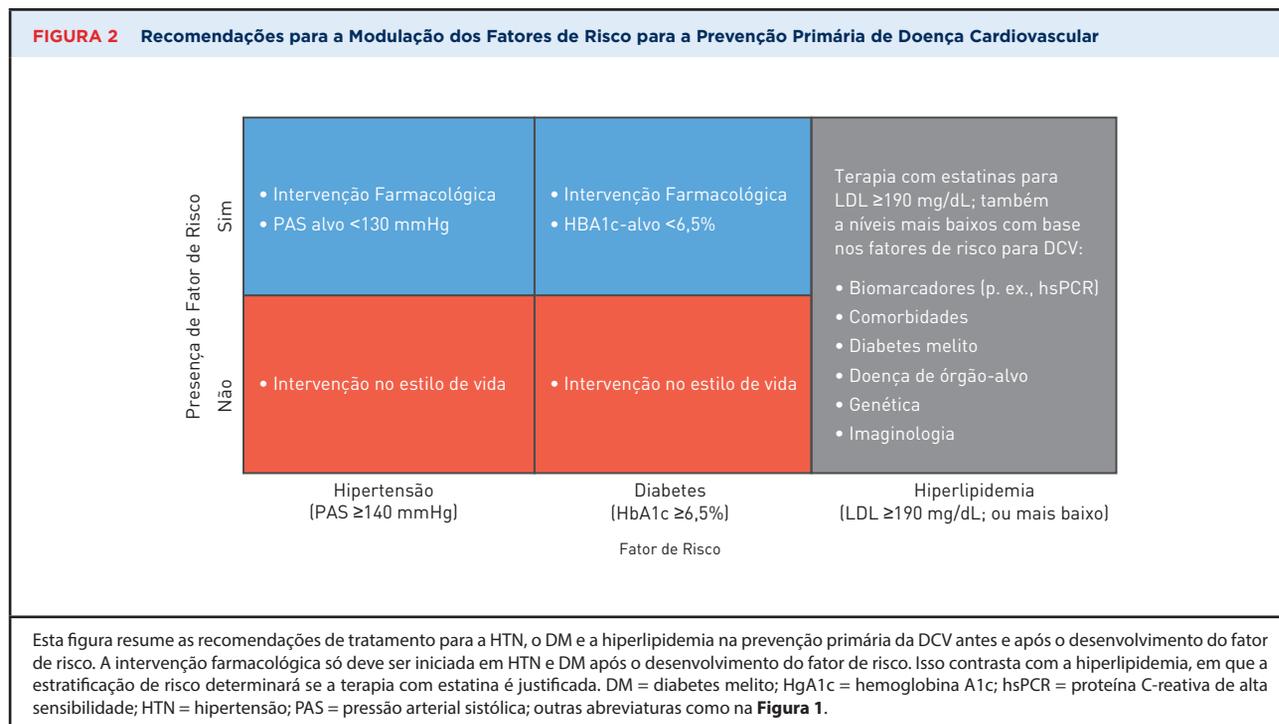
No que diz respeito à prevenção primária da DCV, está claro que para o DM e a HTN as intervenções farmacológicas em indivíduos sem doença manifesta não são significativas e, ao invés disso, as mudanças no estilo de vida devem ser encorajadas. O controle glicêmico agressivo (HbA1c <6,5%) deve ser considerado em pacientes diabéticos sem DAC e especialmente naqueles sem evidência de doença microvascular. De forma relevante, extrapolando a experiência do ACCORD, embora o controle glicêmico seja importante, os alvos devem ser alcançados lentamente. Da mesma forma, em indivíduos sem DCV ou DM, uma vez que os indivíduos se tornem hipertensos de acordo com as diretrizes atuais (PAS ≥140 mmHg), as intervenções farmacológicas de-

vem ser iniciadas para uma PAS-alvo <130 mmHg (**Figura 2**).

Curiosamente, ao contrário do DM e da HTN, mesmo na ausência de hiperlipidemia diagnosticada, parece haver uma oportunidade para reduzir os eventos de DCV iniciando a terapia com estatina em indivíduos com risco de DCV intermediário. A identificação precisa de indivíduos com doença subclínica permite não só intervenções precoces no estilo de vida ou modificações dos fatores de risco, mas também a reclassificação de pacientes e a descontinuação de uma terapia onde a relação risco-benefício talvez não tenha sido favorável. O desenvolvimento de um modelo que discrimina corretamente entre um estado de doença não modificável *versus* um estado de doença modificável é um desafio. Como resultado, a identificação de novos métodos e variáveis que melhorem a nossa estimativa de risco deve ser uma prioridade.

Além disso, dada a evidência de que o processo aterosclerótico começa no início da infância, as calculadoras de risco atuais podem não identificar completamente quem beneficiaria com uma terapia de redução de lipídios (2,90). Como resultado, iniciar o tratamento antes do indicado pelas calculadoras de risco convencionais deve ser considerado. Diferentes calculadoras poderiam ser possivelmente desenvolvidas com base na genética, marcadores adicionais de doença (proteinúria, glicosúria, índice tornozelo-braquial ou hipertrofia ventricular esquerda), dados de bioimagem (cálcio na artéria coronária e presença de placas carotídeas e periféricas) ou biomarcadores (PCR, troponina, peptídeo natriurético cerebral e lipoproteína [a]). No que se refere à bioimagem, a quantificação do cálcio na artéria coronária e placa carotídea demonstrou melhorar a discriminação do risco usando a equação DCVAS Pooled Cohort (91-93). Além disso, um estudo que avaliou a doença carotídea, aórtica e iliofemoral por ecografia e calcificação da artéria coronária em indivíduos sem história prévia de DCV observou que a doença na região iliofemoral estava fortemente correlacionada com a calcificação da artéria coronária e doença aórtica (94). Dada a alta prevalência de doença iliofemoral, se a incidência de eventos por DCV puder ser correlacionada com a sua presença, a doença iliofemoral pode ajudar na estratificação do risco futuro (94). Um modelo recente de predição de risco para DCV, que combina variáveis derivadas de múltiplas modalidades (hipertrofia ventricular esquerda determinada pelo ECG, calcificação da artéria coronária, pró-hormona N-terminal do peptídeo natriurético do tipo B, troponina T cardíaca de alta sensibilidade e PCR de alta sensibilidade) em uma calculadora de risco-base que incluía as variáveis de risco DCVAS e o uso de estatina, melhora significativamente o modelo de discriminação (Estatística-C: 0,79) (95). Embora este modelo não tenha sido validado, ele sugere que é possível melhorar nossos modelos atuais de previsão de risco.

A ideia de prevenção primordial é o que impulsiona os esforços para atingir níveis mais baixos de risco e metas específicas de doenças na prevenção primária de DCV. O risco genético de um indivíduo é essencialmente



um escore de risco de DCV primordial ou um risco basal de DCV vitalício que pode ser mitigado ou amplificado por fatores ambientais. Dois estudos atribuíram diferentes pontuações genéticas de risco para DCV (96,97). O primeiro estudo examinou o efeito do estilo de vida sobre as DCV e descobriu que, dentro do maior grupo de risco genético, um estilo de vida favorável diminuiu os eventos de DCV em comparação com um estilo de vida desfavorável (96). O segundo estudo comparou o tamanho do efeito da terapia com estatinas em eventos de DCV por grupo de risco genético e verificou uma redução de risco relativo de 46% no grupo de maior risco em comparação com 26% em todos os outros ($p = 0,05$) (97). Os escores de risco genético que caracterizam o risco genético para DCV de um indivíduo identificariam indivíduos que beneficiariam com terapias de redução de risco em uma fase mais precoce.

Embora seja atraente considerar terapias farmacológicas em pacientes de baixo risco, os efeitos adversos e as barreiras fisiológicas podem tornar a relação risco-benefício desfavorável, particularmente se a adesão aos medicamentos for afetada. A seleção apropriada de indivíduos que beneficiarão de terapias farmacológicas mais agressivas dependerá da precisão das calculadoras de risco para DCV. O estilo de vida e as intervenções comportamentais, embora difíceis de implementar e adotar, não têm esse limite inferior e devem ser a intervenção preferencial para os grupos de menor risco.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA: Dr. Deepak L. Bhatt, Brigham and Women's Hospital Heart & Vascular Center, 75 Francis Street, Boston, Massachusetts 02115. E-mail_dlbhattmd@post.harvard.edu.

REFERÊNCIAS

1. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics—2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2016;133:447-54.
2. Kones RR. Primary prevention of coronary heart disease: integration of new data, evolving views, revised goals, and role of rosuvastatin in management. A comprehensive survey. *Drug Des Devel Ther* 2011;5:325-80.
3. Kohli PP, Whelton SP, Hsu S, et al. Clinician's guide to the updated ABCs of cardiovascular disease prevention. *J Am Heart Assoc* 2014;3:e001098.
4. Yusuf SS, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:937-52.
5. Vaduganathan M, Venkataramani AS, Bhatt DL. Moving toward global primordial prevention in cardiovascular disease: the heart of the matter. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:1535-7.
6. Labarthe DR, Dunbar SB. Global cardiovascular health promotion and disease prevention: 2011 and beyond. *Circulation* 2012;125:2667-76.

7. Rose G. Sick individuals and sick populations. *Int J Epidemiol* 1985;14:32-8.
8. Huang R, Abdelmoneim SS, Nholo LF, Basu R, Basu A, Mulvagh SL. Relationship between glycosylated hemoglobin A1c and coronary flow reserve in patients with type 2 diabetes mellitus. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2015;13:445-53.
9. Sorop O, Olver TD, van de Wouw J, et al. The microcirculation: a key player in obesity-associated cardiovascular disease. *Cardiovasc Res* 2017;113:1035-45.
10. Sucato V, Novo G, Evola S, Novo S. Coronary microvascular dysfunction in patients with diabetes, hypertension and metabolic syndrome. *Int J Cardiol* 2015;186:96-7.
11. Crea F, Camici PG, Bairey Merz CN. Coronary microvascular dysfunction: an update. *Eur Heart J* 2014;35:1101-11.
12. Rosenson RS, Fioretto P, Dodson PM. Does microvascular dysfunction predict macrovascular events in type 2 diabetes? *Atherosclerosis* 2011;218:13-8.
13. Kawata T, Daimon M, Hasegawa R, et al. Prognostic value of coronary flow reserve assessed by transthoracic Doppler echocardiography on long-term outcome in asymptomatic patients with type 2 diabetes without overt coronary artery disease. *Cardiovasc Diabetol* 2013;12:121.
14. Erdogan D, Yildirim I, Ciftci O, et al. Effects of normal blood pressure, prehypertension, and hypertension on coronary microvascular function. *Circulation* 2007;115:593-9.
15. Fox CS, Golden SH, Anderson C, et al. Update on prevention of cardiovascular disease in adults with type 2 diabetes mellitus in light of recent evidence: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Circulation* 2015;132:691-718.
16. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014;311:507-20.
17. American Heart Association. American Heart Association backs current BP treatments. Available at: http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/HighBloodPressure/PreventionTreatmentofHighBloodPressure/American-Heart-Association-backs-current-BP-treatments_UCM_459129_Article.jsp#.WX_kDa2ZOt8. Accessed July 31, 2017.
18. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;63 Suppl B:2889-934.
19. Goff DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;63 Suppl B:2935-59.
20. Newsom LC. Primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease: controversies and clinical considerations. *Ann Pharmacother* 2015;49:484-93.
21. Piepoli M, Hoes AW, Agewall S. 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur J Prev Cardiol* 2016;23:NP1-96.
22. Kones R, Rumana U. Current treatment of dyslipidemia: a new paradigm for statin drug use and the need for additional therapies. *Drugs* 2015;75:1187-99.
23. Cook NR, Ridker PM. Further insight into the cardiovascular risk calculator: the roles of statins, revascularizations, and underascertainment in the Women's Health Study. *JAMA Intern Med* 2014;174:1964-71.
24. Rana JS, Tabada GH, Solomon MD, et al. Accuracy of the atherosclerotic cardiovascular risk equation in a large contemporary, multiethnic population. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:2118-30.
25. Emdin CA, Khera AV, Natarajan P, et al. Evaluation of the pooled cohort equations for prediction of cardiovascular risk in a contemporary prospective cohort. *Am J Cardiol* 2017;119:881-5.
26. Muntner P, Colantonio LD, Cushman M. Validation of the atherosclerotic cardiovascular disease Pooled Cohort risk equations. *JAMA* 2014;311:1406-15.
27. Verdoia M, Schaffer A, Cassetti E, et al. Glycosylated hemoglobin and coronary artery disease in patients without diabetes mellitus. *Am J Prev Med* 2014;47:9-16.
28. Selvin E, Steffes MW, Zhu H, et al. Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. *N Engl J Med* 2010;362:800-11.
29. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.
30. Knowler WC, Fowler SE, Hamman RF, et al. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet* 2009;374:1677-86.
31. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, et al., for the ORIGIN Trial Investigators. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012;367:319-28.
32. Hemmingsen B, Sonne DP, Metzendorf MI, Richter B. Insulin secretagogues for prevention or delay of type 2 diabetes mellitus and its associated complications in persons at increased risk for the development of type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;10:CD012151.
33. Hemmingsen B, Sonne DP, Metzendorf MI, Richter B. Dipeptidyl-peptidase (DPP)-4 inhibitors and glucagon-like peptide (GLP)-1 analogues for prevention or delay of type 2 diabetes mellitus and its associated complications in people at increased risk for the development of type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;5:CD012204.
34. Cavender MA, Scirica BM, Raz I, et al. Cardiovascular Outcomes of Patients in SAVOR-TIMI 53 by Baseline Hemoglobin A1c. *Am J Med* 2016;129:340.e1-8.
35. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-53.
36. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al., for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005;353:2643-53.
37. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577-89.
38. Heller SR. A summary of the ADVANCE trial. *Diabetes Care* 2009;32:S357-61.
39. Bloomgarden ZT. Glycemic control in diabetes: a tale of three studies. *Diabetes Care* 2008;31:1913-9.
40. Hayward RA, Reaven PD, Witala WL, et al. Follow-up of glycemic control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;372:2197-206.
41. Gerstein HC, Miller ME, Genuth S, et al., for the ACCORD Study Group. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *N Engl J Med* 2011;364:818-28.
42. Seo HS, Choi MH. Cholesterol homeostasis in cardiovascular disease and recent advances in measuring cholesterol signatures. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2015;153:72-9.
43. Grundy SS. Approach to lipoprotein management in 2001 National Cholesterol Guidelines. *Am J Cardiol* 2002;90 Suppl 8A:11i-21i.
44. Pencina MJ, Navar-Boggan AM, D'Agostino RB, et al. Application of new cholesterol guidelines to a population-based sample. *N Engl J Med* 2014;370:1422-31.
45. Morris PP, Ballantyne CM, Birtcher KK, Dunn SP, Urbina EM. Review of clinical practice guidelines for the management of LDL-related risk. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:196-206.
46. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP, Tracy RE, Wattigney WA. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med* 1998;338:1650-6.
47. Frontini MG, Srinivasan SR, Xu J, Tang R, Bond MG, Berenson GS. Usefulness of childhood non-high density lipoprotein cholesterol levels versus other lipoprotein measures in predicting adult subclinical atherosclerosis: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics* 2008;121:924-9.
48. Pletcher MJ, Bibbins-Domingo K, Liu K, et al. Nonoptimal lipids commonly present in young adults and coronary calcium later in life: the CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults) study. *Ann Intern Med* 2010;153:137-46.
49. Nakamura H, Arakawa K, Itakura H, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomised controlled trial. *Lancet* 2006;368:1155-63.
50. Ridker PP, Danielson E, Fonseca FA. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359:2195-207.
51. Lonn E, Bosch J, Pogue J, et al. Novel approaches in primary cardiovascular disease prevention: the HOPE-3 trial rationale, design, and participants' baseline characteristics. *Can J Cardiol* 2016;32:311-8.
52. Yusuf S, Bosch J, Dagenais G, et al. Cholesterol lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2016;374:2021-31.
53. Domanski MJ, Fuster V, Diaz-Mitoma F, et al. Next steps in primary prevention of coronary heart disease: rationale for and design of the ECAD trial. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:1828-36.
54. Robinson JG. 2013 ACC/AHA cholesterol guideline for reducing cardiovascular risk: what is so controversial? *Curr Atheroscler Rep* 2014;16:413.
55. Collins R, Reith C, Emberson J. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet* 2016;388:2532-61.
56. Bays H, Cohen DE, Chalasani N, Harrison SA. An assessment by the Statin Liver Safety Task Force: 2014 update. *J Clin Lipidol* 2014;8 Suppl 3:S47-57.
57. Banach M, Rizzo M, Nikolic D, Howard G, Howard V, Mikhailidis D. Intensive LDL-cholesterol lowering therapy and neurocognitive function. *Pharmacol Ther* 2017;170:181-91.
58. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al., for the IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387-97.
59. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;376:1713-22.

- 60.** Olsson AG, Angelin B, Assmann G, et al. Can LDL cholesterol be too low? Possible risks of extremely low levels. *J Intern Med* 2017;281:534–53.
- 61.** Amgen. Extension (OLE) Study to Assess Safety and Efficacy of Evolocumab. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02304484>. Accessed August 17, 2017.
- 62.** Fujita H, Okada T, Inami I, et al. Low-density lipoprotein profile changes during the neonatal period. *J Perinatol* 2008;28:335–40.
- 63.** Pac-Kozuchowska EE. Evaluation of lipids, lipoproteins and apolipoproteins concentrations in cord blood serum of newborns from rural and urban environments. *Ann Agric Environ Med* 2007;14:25–9.
- 64.** Robinson JG, Rosenson RS, Farnier M. Safety of very low low-density lipoprotein cholesterol levels with alirocumab: pooled data from randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:471–82.
- 65.** Giugliano RP, Pedersen TR, Park JG, et al. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial. *Lancet* 2017 Aug 25 [E-pub ahead of print].
- 66.** Giugliano RP, Mach F, Zavitz K, et al. Cognitive function in a randomized trial of evolocumab. *N Engl J Med* 2017;377:633–43.
- 67.** Ridker PM, Revkin J, Amarenco P, et al. Cardiovascular efficacy and safety of bococizumab in high-risk patients. *N Engl J Med* 2017;376:1527–39.
- 68.** Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670–81.
- 69.** Ference BA, Yoo W, Alesh I, et al. Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:2631–9.
- 70.** Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016;387:957–67.
- 71.** Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903–13.
- 72.** Vasan RS, Larson MG, Leip EP, et al. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2001;345:1291–7.
- 73.** Gaddam KK, Ventura H, Lavie CJ. Antihypertensive therapy versus alternative therapeutic options for prehypertension: an evidence-based approach. *Future Cardiol* 2012;8:115–22.
- 74.** Lüders S, Schrader J, Berger J, et al. The PHARAO study: prevention of hypertension with the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril in patients with high-normal blood pressure: a prospective, randomized, controlled prevention trial of the German Hypertension League. *J Hypertens* 2008;26:1487–96.
- 75.** Papadopoulos DP, Makris TK, Papademetriou V. Is it time to treat prehypertension? *Hypertens Res* 2008;31:1681–6.
- 76.** Lonn EM, Bosch J, López-Jaramillo P. Bloodpressure lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2016;374:2009–20.
- 77.** Vidal-Petiot E, Ford I, Greenlaw N, et al. Cardiovascular event rates and mortality according to achieved systolic and diastolic blood pressure in patients with stable coronary artery disease: an international cohort study. *Lancet* 2016;388:2142–52.
- 78.** McEvoy J, Chen Y, Rawlings A, et al. Diastolic blood pressure, subclinical myocardial damage, and cardiac events: implications for blood pressure control. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:1713–22.
- 79.** Bhatt DD. Troponin and the J-curve of diastolic blood pressure: when lower is not better. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:1723–6.
- 80.** Böhm M, Schumacher H, Teo KK, et al. Achieved blood pressure and cardiovascular outcomes in high-risk patients: results from ONTARGET and TRANSCEND trials. *Lancet* 2017;389:2226–37.
- 81.** Kang YY. The J-curve phenomenon in hypertension. *Pulse (Basel)* 2016;4:49–60.
- 82.** Vidal-Petiot EE, Ford I, Greenlaw N, et al. Cardiovascular event rates and mortality according to achieved systolic and diastolic blood pressure in patients with stable coronary artery disease: an international cohort study. *Lancet* 2016;388:2142–52.
- 83.** Hansson LL, Zanchetti A, Carruthers SG, et al., for the HOT Study Group. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998;351:1755–62.
- 84.** Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004;363:2022–31.
- 85.** Kjeldsen SS, Berge E, Bangalore S, et al. No evidence for a J-shaped curve in treated hypertensive patients with increased cardiovascular risk: the VALUE trial. *Blood Press* 2016;25:83–92.
- 86.** The ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1575–85.
- 87.** Wright JT Jr., Williamson JD, Whelton PK, et al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015;373:2103–16.
- 88.** Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering treatment in hypertension: 8. Outcome reductions vs. discontinuations because of adverse drug events—meta-analyses of randomized trials. *Hypertens* 2016;34:1451–63.
- 89.** Kjeldsen SE, Lund-Johansen P, Nilsson PM, Mancia G. Unattended blood pressure measurements in the Systolic Blood Pressure Intervention Trial: implications for entry and achieved blood pressure values compared with other trials. *Hypertension* 2016;67:808–12.
- 90.** Pires A, Sena C, Seica R. Dyslipidemia and cardiovascular changes in children. *Curr Opin Cardiol* 2016;31:95–100.
- 91.** Nasir K, Bittencourt MS, Blaha MJ, et al. Implications of coronary artery calcium testing among statin candidates according to American College of Cardiology/American Heart Association Cholesterol Management Guidelines: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol* 2015;66:1657–68.
- 92.** Mahabadi AA, Möhlenkamp S, Lehmann N. CAC Score improves coronary and CV risk assessment above statin indication by ESC and AHA/ACC Primary Prevention Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2017;10:143–53.
- 93.** Baber U, Mehran R, Sartori S, et al. Prevalence, impact, and predictive value of detecting subclinical coronary and carotid atherosclerosis in asymptomatic adults: the Biolmage study. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:1065–74.
- 94.** Fernández-Friera L, Peñalvo JL, Fernández-Ortiz A, et al. Prevalence, vascular distribution, and multiterritorial extent of subclinical atherosclerosis in a middle-aged cohort: the PESA (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis) study. *Circulation* 2015;131:2104–13.
- 95.** de Lemos JA, Ayers CR, Levine B, et al. Multimodality strategy for cardiovascular risk assessment: performance in 2 population-based cohorts. *Circulation* 2017;135:2119–32.
- 96.** Khera AV, Emdin CA, Drake I, et al. Genetic risk, adherence to a healthy lifestyle, and coronary disease. *N Engl J Med* 2016;375:2349–58.
- 97.** Natarajan P, Young R, Stitzel NO, et al. Polygenic risk score identifies subgroup with higher burden of atherosclerosis and greater relative benefit from statin therapy in the primary prevention setting. *Circulation* 2017;135:2091–101.

PALAVRAS-CHAVE doença cardiovascular, diabetes, hiperlipidemia, hipertensão, prevenção primária

Quando e como prevenir importa?

Prof. Dr. Andrei C Sposito

No artigo de Hong e colegas (1), publicado nesta primeira edição, uma nova perspectiva da prevenção cardiovascular foi apresentada atualizando e organizando conceitos arrastados por décadas em nossas diretrizes e preleções. O que se propõe é uma visão atualizada com base nas seguintes considerações: (i) a doença aterosclerótica inicia-se ainda no período gestacional e evolui lentamente até a sua manifestação clínica; (ii) prevenir a doença aterosclerótica é mais eficaz que a fazer regredir; (iii) níveis metabólicos e pressóricos ideais para prevenção não são necessariamente apontáveis a partir de percentis de distribuições populacionais ou por pontos de corte para diagnóstico de doença; e por fim (iv) o tempo é fator determinante para a eficácia da terapia de prevenção.

Está amplamente estabelecido que a doença aterosclerótica se inicia muito precocemente e é determinada por alterações metabólicas leves a moderadas e assintomáticas (2,3). Casos especiais com fatores de risco hiperpronunciados por doenças monogênicas são conhecidos mas raros (4). Em geral, a doença começa com distúrbios leves e persistentes ao longo dos anos. A abordagem que os autores recomendam está baseada na prevenção primordial, quando se deve buscar a manutenção do estado de saúde para evitar o desenvolvimento dos fatores de risco; i.e., a mais precoce forma de prevenção. A maior evidência da magnitude do benefício para essa abordagem vem de 40 anos de experiência do projeto em North Karelia (5). Nele, uma prevenção primordial baseada na infância reduziu a mortalidade cardiovascular em 73%. Embora o benefício individual e social desta abordagem seja indiscutível quando “tempo zero” é considerado como ponto de partida, a amplitude e capilaridade das ações exigem uma colaboração global de sistemas como educação, saúde, meio ambiente. Reside nisto o enorme desafio da prevenção primordial, sistemas que se comuniquem e se organizem com uma lógica inteligente, mais eficaz e menos custosa. De fato quanto mais se avança nos níveis de prevenção, maior o custo, menor a eficácia e maior a morbimortalidade residual. Ao contrário da prevenção primordial, a prevenção primária tem início quando já há fatores de risco, a prevenção secundária, quando já há doença aterosclerótica e a prevenção terciária, quando já há consequências desta doença.

Uma segunda ponderação levantada pelos autores reflete um longo aprendizado com relação a pontos de

corte para definição de critérios nosológicos e metas terapêuticas. Os primeiros estudos observacionais utilizaram a base de distribuição populacional como forma de definir valores de referência. Consideravam-se anormais valores superiores aos percentis 90°, 95° ou 99° desta distribuição. Essa prática foi abandonada por um conjunto de argumentos, entre eles o viés relacionado à definição do estado de saúde na população estudada. É natural que a proporção de indivíduos com excesso de peso e níveis elevados de glicemia e colesterol seja maior em países culturalmente atrelados ao consumo calórico excessivo, arrastando valores inadequados em direção à mediana da população. O mesmo se dá para a influência da cultura da suplementação vitamínica na distribuição populacional dos níveis plasmáticos destas vitaminas. Por isso, valores de referência para colesterol plasmático, glicemia, índice de massa corporal e mais recentemente vitamina D plasmática (6) foram revistos ao se perceber que as populações de referência estavam enviesadas por questões culturais e sociais. Assim, buscaríamos como metas universais de saúde condições associadas ao estado não adequado de algumas populações.

Outro elemento que mudou a forma de definir esses valores índices foi a evolução para adiante da dualidade saúde/doença. Passamos a categorizar características não normais mas igualmente não doentes como pré-diabetes ou pré-hipertensão. Assim, valores metabólicos ou pressóricos desejáveis foram definidos em níveis bem inferiores aos pontos de corte além dos quais se observam manifestações clínicas. Por exemplo, definimos diabetes com HbA1c $\geq 6,5\%$, mas só consideramos normal HbA1c $< 5,7\%$. Aprendemos que o tempo de exposição ao fator de risco é um elemento fundamental na definição do impacto clínico a esse fator. Pequenas reduções do colesterol iniciadas precocemente têm um impacto ao longo da vida maior que reduções mais expressivas tardias (7).

Outra atualização relevante nos conceitos de prevenção, abordada nesta publicação, é a de que as metas terapêuticas devem obrigatoriamente se ajustar ao grau de evolução da doença. Níveis mais próximos do normal, seja glicemia ou pressão arterial, são mais adequados no início da doença e podem ser lesivos em fases mais avançadas da mesma (8,9). Entendemos que adaptações funcionais e estruturais que decorrem da evolução da doença impõem a mudança das metas terapêuticas. Em ter-

mos concretos, por exemplo, o risco de hipoglicemia grave que ocorre em fases avançadas do diabetes pode se associar ao risco de morte súbita e, por isso, metas glicêmicas menos arrojadas são preferíveis (1).

A revisão também nos chama atenção para o amadurecimento médico-científico com relação à maneira de intervirmos terapêuticamente nas fases precoces das doenças crônicas degenerativas. O pré-diabético tem um risco mais alto de eventos cardiovasculares que o não diabético, mas o tratamento hipoglicemiante não previne o risco cardiovascular nesse estágio da doença. O mesmo pode ser entendido para a pré-hipertensão. Portanto, compreendemos que a pequena elevação da pressão arterial ou glicemia nessa fase da doença representam só uma parcela da base fisiopatogênica que promoverá o aumento do risco cardiovascular. Até o presente, a adoção de um estilo de vida saudável continua sendo a única alternativa eficaz nessas condições pré-clínicas.

A relação entre o colesterol plasmático, particularmente aquele que representa as lipoproteínas aterogênicas (VLDL, LDL e IDL), e o risco cardiovascular tem-se demonstrado linear em consecutivas investigações ao

longo do tempo e entre as distintas demografias e condições clínicas. O controle do colesterol também demonstra essa relação linear (10,11). Como muito do que aprendemos desse potencial terapêutico foi revelado em estudos com estatinas, algumas diretrizes passaram a entender que as metas de colesterol não eram relevantes quando só dispúnhamos de dois regimes terapêuticos testados: dose moderada e dose alta de estatinas. Dois estudos mudaram essa tendência, levando-nos ao conceito tradicional das metas. O primeiro demonstrou que a redução do colesterol pela adição da ezetimiba é igualmente eficaz ao efeito do escalonamento da dose de estatina (12). Esse efeito é tanto maior quanto mais intensa a redução do LDL colesterol. O segundo estudo utilizou anticorpos monoclonais para a redução do colesterol e acrescentou a esse conceito a noção de que a redução linear do risco cardiovascular persiste, ocorrendo mesmo em reduções mais intensas com LDL colesterol em torno de 30 mg/dL (13). Quando buscar níveis tão reduzidos? Quando a doença já instalada não nos permite uma espera longa para que haja benefício, como seria o caso na prevenção primordial.

REFERÊNCIAS

- Hong KN, Fuster V, Rosenson RS, Rosendorff C, Bhatt DL. How Low to Go With Glucose, Cholesterol, and Blood Pressure in Primary Prevention of CVD. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:2171-2185.
- Napoli C, D'Armiento FP, Mancini FP et al. Fatty streak formation occurs in human fetal aortas and is greatly enhanced by maternal hypercholesterolemia. Intimal accumulation of low density lipoprotein and its oxidation precede monocyte recruitment into early atherosclerotic lesions. *J Clin Invest* 1997;100:2680-90.
- Tuzcu EM, Kapadia SR, Tutar E et al. High prevalence of coronary atherosclerosis in asymptomatic teenagers and young adults: evidence from intravascular ultrasound. *Circulation* 2001;103:2705-10.
- Stitzel NO, MacRae CA. A clinical approach to inherited premature coronary artery disease. *Circ Cardiovasc Genet* 2014;7:558-64.
- Puska P. Successful prevention of non-communicable diseases: 25 year experiences with North Karelia Project in Finland. *Public Health Medicine* 2002;4:5-7.
- Manson JE, Brannon PM, Rosen CJ, Taylor CL. Vitamin D Deficiency - Is There Really a Pandemic? *N Engl J Med* 2016;375:1817-1820.
- Sharifi M, Rakhit RD, Humphries SE, Nair D. Cardiovascular risk stratification in familial hypercholesterolaemia. *Heart* 2016;102:1003-8.
- Bangalore S, Qin J, Sloan S, Murphy SA, Cannon CP, Investigators PI-TT. What is the optimal blood pressure in patients after acute coronary syndromes?: Relationship of blood pressure and cardiovascular events in the PRavastatin OR atorVastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction (PROVE IT-TIMI) 22 trial. *Circulation* 2010;122:2142-51.
- Group AS, Gerstein HC, Miller ME et al. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *N Engl J Med* 2011;364:818-28.
- Cholesterol Treatment Trialists C, Baigent C, Blackwell L et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670-81.
- Cholesterol Treatment Trialists C, Mihaylova B, Emberson J et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012;380:581-90.
- Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387-97.
- Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017;376:1713-1722.

Benznidazol e Posaconazol na Eliminação de Parasitas em Portadores Assintomáticos de *T. Cruzi*

O Ensaio clinico STOP-CHAGAS

Carlos A. Morillo, MD,^a Hetty Waskin, MD, PhD,^b Sergio Sosa-Estani, MD,^c Maria del Carmen Bangher, MD,^d Carlos Cuneo, MD,^e Rodolfo Milesi, MD,^{f†} Marcelo Mallagray, MD,^g Werner Apt, MD, PhD,^h Juan Beloscar, MD,ⁱ Joaquim Gascon, MD, PhD,^j Israel Molina, MD, PhD,^k Luis E. Echeverria, MD,^l Hugo Colombo, MD,^m Jose Antonio Perez-Molina, MD, PhD,ⁿ Fernando Wyss, MD,^o Brandi Meeks, MENG,^a Laura R. Bonilla, MSc,^a Peggy Gao, MSc,^a Bo Wei, MSc,^b Michael McCarthy, MD,^p Salim Yusuf, MD, PhD,^a
em nome dos Investigadores do STOP-CHAGAS

RESUMO

FUNDAMENTOS O benznidazol está recomendado para o tratamento da infecção de Chagas. Os efeitos da terapia combinada com o benznidazol e posaconazol não foram testados nos portadores de *Trypanosoma cruzi*.

OBJETIVOS O propósito desse estudo foi determinar se o posaconazol isoladamente ou combinado com benznidazol foi superior à monoterapia com benznidazol na eliminação dos parasitas de *T. cruzi* avaliada por reação em cadeia da polimerase (RT-PCR) nos portadores assintomáticos de Chagas.

MÉTODOS Um estudo prospectivo multicêntrico randomizado controlado por placebo foi conduzido em 120 indivíduos da América Latina e da Espanha, os quais foram randomizados para 4 grupos: posaconazol 400 mg duas vezes ao dia (bid); benznidazol 200 mg + placebo bid; benznidazol 200 mg bid + posaconazol 400 mg bid; ou placebo 10 mg bid. O ácido desoxirribonucleico do *T. cruzi* foi detectado por RT-PCR em 30, 60, 90, 120, 180 e 360 dias. O desfecho primário de eficácia foi a proporção de indivíduos com RT-PCR persistentemente negativa no dia 180; o desfecho secundário foi RT-PCR negativa em 360 dias.

RESULTADOS Apenas 13,3% dos que receberam posaconazol e 10% dos que receberam placebo atingiram o desfecho primário, em comparação com 80% dos que receberam benznidazol + posaconazol e 86,7% dos que receberam monoterapia com benznidazol ($p < 0,0001$ versus posaconazol/placebo). A monoterapia com posaconazol ou posaconazol combinada com benznidazol atingiram taxas de conversão elevadas da RT-PCR durante o tratamento (30 dias; 93,3% e 88,9% e 60 dias; 90% e 92,3%) que foram semelhantes ao benznidazol (89,7% e 89,3%); todas foram superiores ao placebo ou posaconazol (10% e 16,7%, $p < 0,0001$). Isso não foi observado em 360 dias; o benznidazol + posaconazol e o benznidazol em monoterapia (ambos 96%) versus placebo (17%) e posaconazol (16%, $p < 0,0001$). Eventos adversos sérios foram raros (6 pacientes) e foram observados nos pacientes tratados com benznidazol. A descontinuação permanente foi registrada em 19 pacientes (31,7%) que estavam recebendo quer monoterapia com benznidazol quer combinada com posaconazol.

CONCLUSÕES O posaconazol demonstrou atividade tripanostática durante o tratamento, mas é ineficaz a longo prazo nos portadores de *T. cruzi* assintomáticos. A monoterapia com benznidazol é superior ao posaconazol, com elevadas taxas de conversão da RT-PCR sustentadas em um ano. Os efeitos adversos levaram à descontinuação da terapia em 32%. Não foram observadas vantagens com a terapia combinada versus monoterapia com benznidazol. (A Study of the Use of Oral Posaconazole [POS] in the Treatment of Asymptomatic Chronic Chagas Disease [P05267] [STOP CHAGAS]: NCT01377480) (J Am Coll Cardiol 2017;69:939–47)

© 2017 pela American College of Cardiology Foundation.



Ouçá o áudio do sumário deste manuscrito pelo editor-chefe do JACC, Dr. Valentin Fuster.



Do ^aMcMaster University, Population Health Research Institute, Hamilton, Ontario, Canada; ^bMerck Sharp and Dohme Corporation, Kenilworth, New Jersey; ^cInstituto Nacional de Parasitología "Dr. Mario Fátala Chaben"—Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud (ANLIS), Buenos Aires, Argentina; ^dInstituto de Cardiología de Corrientes "Juana F. Cabral," Corrientes, Argentina; ^ePrevenção Cardiovascular, Hospital San Bernardo, Salta, Argentina; ^fCentro de Diagnóstico y Rehabilitación (CEDIR), Rosario, Santa Fe, Argentina; ^gSanatorio Nuestra Señora del Rosario, Centro de Investigaciones Médicas, San Salvador de Jujuy, Argentina; ^hFaculty of Medicine University of Chile, Basic Clinical Laboratory of Parasitology, Biomedical Science Institute, Santiago, Chile; ⁱHospital Provincial del Centenario, Rosario, Argentina; ^jISGlobal, Barcelona Centre for International Health Research, Hospital Clinic Barcelona, Barcelona, Spain; ^kInfectious Disease Department, Vall d'Hebron Teaching

A doença de Chagas deve-se à infecção por *Trypanosoma cruzi* e acarreta uma sobrecarga de doença tropical significativa no hemisfério ocidental (1,2). Estima-se que entre 5,7 a 9,4 milhões de pessoas estejam infectadas, das quais 20% a 30% irão desenvolver cardiomiopatia (3). Estimativas recentes projetam que 200.000 pessoas com doença de Chagas irão morrer de complicações cardiovasculares nos próximos cinco anos (4). No entanto, outras projeções originam estimativas mais baixas de 12.500 mortes anualmente, salientando a incerteza em torno das estimativas de prevalência precisas (3,4). O estudo *Global Burden of Disease*, realizado entre 1990 e 2013, estimou uma redução dos potenciais anos de vida perdidos de 343.000 para 245.000 anos (5).

Os atuais tratamentos têm eficácia mais baixa em adultos do que em indivíduos mais jovens, e a menor tolerabilidade, muitas vezes, compromete o tratamento (3). A determinação da resposta ao tratamento é um desafio, devido à resposta duradoura da sorologia; entretanto, a reação em cadeia da polimerase em tempo real (RT-PCR) foi recentemente desenvolvida como um método alternativo para documentar a infecção e monitorar a resposta à terapia (6-8). Recentemente, o ensaio clínico BENEFIT (*Benznidazole Evaluation for Interrupting Trypanosomiasis*) demonstrou atividade tripanossomícida modesta e não sustentada em indivíduos com cardiomiopatia estabelecida, apoiando ainda mais a necessidade de mais estratégias de tratamento eficazes (9).

O benznidazol (BNZ) e o nifurtimox são as únicas terapias disponíveis para o tratamento da infecção por *T. cruzi*, mas não é claro se os pacientes adultos com infecção por *T. cruzi* em longo prazo devem ou não ser tratados, dada a evidência clínica limitada e a falta de biomarcadores de eficácia terapêutica confiáveis (10,11). Estudos de terapia combinada com BNZ e cetoconazol, em modelo murino de infecção aguda por *T. cruzi*, demonstraram uma taxa de resposta substancialmente mais elevada na terapia combinada do que como monoterapia com qualquer agente, sugerindo uma possível sinergia da terapia de combinação, mas isso não foi avaliado em humanos (12). O posaconazol é considerado um bom candidato para o tratamento da forma amastigota intracelular do *T. cruzi*, dado o seu mecanismo de ação e perfil farmacocinético favorável (13,14). Um ensaio clínico recente que avaliou a eficácia de duas doses de POS (100 mg duas vezes ao dia [bid] e 400 mg bid) isoladamente mostrou taxas mais elevadas de falha no tratamento em comparação com o BNZ (5 mg/kg/dia), mas a terapia combinada não foi testada (15).

Delineamos o ensaio clínico STOP-CHAGAS (*Study of Oral Posaconazole in the Treatment of Asymptomatic Chronic Chagas Disease*) para avaliar a eficácia e segurança da monoterapia POS e POS em combinação com BNZ, administrados oralmente durante 60 dias para eliminar a parasitemia, medida por RT-PCR, em indivíduos com infecção de Chagas na forma crônica indeterminada.

MÉTODOS

CONCEPÇÃO DO ESTUDO. Conduzimos o ensaio clínico STOP-CHAGAS, no qual o POS foi administrado de modo randomizado, simples-cego, enquanto o BNZ foi administrado como um tratamento de identificação aberta, em 19 centros de cinco países na América Latina e da Espanha. O ensaio clínico foi concebido por um comitê de organização e os dados foram manejados, analisados e coordenados pelo Population Health Research Institute na Universidade de McMaster. O protocolo do estudo foi concebido e registrado em 2011, quando as estimativas de eficácia com base na RT-PCR para o BNZ eram limitadas. O protocolo foi aprovado pelos comitês de ética ou grupos de revisão institucionais e nacionais de cada centro de recrutamento (8 na Argentina, 1 no Chile, 3 na Colômbia, 3 na Guatemala, 1 no México e 3 na Espanha). Todos os pacientes inscritos deram consentimento informado por escrito. Todos os detalhes do protocolo são fornecidos no Apêndice *Online*.

POPULAÇÃO DO ESTUDO. O tratamento foi administrado durante 60 dias. Os pacientes elegíveis tinham entre 18 e 50 anos de idade, pesavam >60 kg, tinham evidência de infecção por *T. cruzi* através de um resultado positivo de sorologia (2 de 3 testes convencionais) e RT-PCR duplamente positiva para *T. cruzi*. Todos os indivíduos necessitaram de um eletrocardiograma de 12 derivações, ecocardiograma bidimensional e monitoramento com Holter de 24 horas normais, sem evidência de distúrbios do ritmo, incluindo taquicardia ventricular não sustentada (informação detalhada é fornecida na Tabela *Online* 1). Os pacientes foram distribuídos aleatoriamente para 1 de 4 grupos: 1) POS 400 mg bid; 2) BNZ 200 mg + placebo bid; 3) BNZ 200 mg bid + POS 400 mg bid; ou 4) placebo 10 mg bid.

PROCEDIMENTOS DO ESTUDO. Todos os pacientes foram acompanhados nos dias 15, 30, 45 e 60 (fim do

ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS

bid = duas vezes ao dia
BNZ = benznidazol
CI = intervalo de confiança
DNA = ácido desoxirribonucleico
POS = posaconazol
RT-PCR = reação em cadeia da polimerase em tempo real

Hospital, Program of the Catalan Institute of Health, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain; [†]Fundación Cardiovascular de Colombia, Floridablanca, Colombia; [‡]Clinica Privada Colombo, Cordoba, Argentina; [§]Hospital Ramon y Cajal, National Referral Centre for Tropical Diseases, Infectious Diseases Department, Instituto Ramón y Cajal para Investigación en Salud (IRYCIS), Madrid, Spain; [¶]Sociedad Centroamericana de Hipertensión Arterial y Prevención Cardiovascular CARDIOCLINIK, Guatemala, Guatemala; e ^{||}Medimmune, Gaithersburg, Maryland. Este estudo foi financiado pela Merck. Dr. Waskin e B. Wei são funcionários e acionistas da Merck. Todos os outros autores declararam não ter relações relevantes com os conteúdos deste artigo para declarar.

[†]Dr. Rodolfo Milesi é falecido.

Manuscrito recebido em 25 de março de 2016; manuscrito revisado recebido em 8 de dezembro de 2016, aceito em 19 de dezembro de 2016.

tratamento) e nos dias 90, 120, 150, 180 e 360 após randomização. Todos os pacientes foram submetidos a um eletrocardiograma de 12 derivações e testes de função hepática basais e durante cada visita de acompanhamento durante o período de 60 dias. Amostras de RT-PCR para detectar o DNA ácido desoxirribonucleico do *T. cruzi* foram colhidas na fase basal e em 30, 60, 90, 120, 150, 180 e 360 dias. Amostras de sangue para avaliar a farmacocinética do POS foram obtidas para determinar a adesão ao fármaco e seus níveis nas visitas de tratamento nos dias 30 e 60. Todos os detalhes do protocolo e procedimentos do estudo são fornecidos no Apêndice *Online*.

METODOLOGIA DA REAÇÃO EM CADEIA DA POLIMERASE. Amostras de sangue foram avaliadas de forma cega pelo grupo Translational Medicine Biomarker na Merck (Rahway, New Jersey). Antes da extração do DNA, 5 mL dos espécimes de sangue total colhidos nos tipos de DNA PAXgene (Qiagen, Hilden, Alemanha) foram primeiro lisados com 5 mL de DNA viral ZR tampão da Zymo Research (Irvine, Califórnia). O ensaio clínico PCR quantitativo baseado em TaqMan (Beckman Coulter, Brea, Califórnia) foi concebido de forma personalizada no local para detectar e quantificar DNA minicírculo cinetoplasto de duas cepas de *T. cruzi*, CL-Brener e K98, representando as duas linhagens de *T. cruzi*. Para a detecção do DNA cinetoplasto do *T. cruzi* por RT-PCR, cada amostra de DNA foi analisada três vezes com três ciclos de PCR, com quatro replicações técnicas por cada ciclo de RT-PCR. Apenas as amostras com 0 ou 1 sinais de amplificação positivos para as 12 reações RT-PCR foram consideradas negativas (16).

AMOSTRAGEM FARMACOCINÉTICA. As concentrações plasmáticas de POS foram medidas pré-dose nos dias 30 e 60. Uma vez que a concepção do estudo era cega quanto à atribuição da terapia com POS, as amostras foram colhidas em todos os indivíduos e analisadas para a concentração plasmática de POS. A avaliação farmacocinética e o intervalo-alvo estão sumarizados no Apêndice *Online*.

DESFECHOS DO ESTUDO. O desfecho primário de eficácia foi a proporção de indivíduos com RT-PCR persistentemente negativa no dia 180 em todos os grupos de tratamento. Os desfechos secundários incluíram a sustentabilidade em longo prazo da resposta por RT-PCR no fim do acompanhamento (dia 360), e a segurança e tolerabilidade do POS *versus* placebo, e da monoterapia ou terapia combinada com BNZ ou POS. Uma resposta bem-sucedida é definida por RT-PCR negativa no dia 180 (ou dia 150 se o dia 180 estivesse em falta), e em pelo menos duas amostras prévias.

ANÁLISE ESTATÍSTICA. As análises de desfechos de eficácia primária foram realizadas em todos os indivíduos randomizados nos seus braços de tratamento atribuídos (intenção de tratar), os quais foram definidos como a proporção de indivíduos que responderam com base na conversão da RT-PCR (negativa) no dia 180 (ou

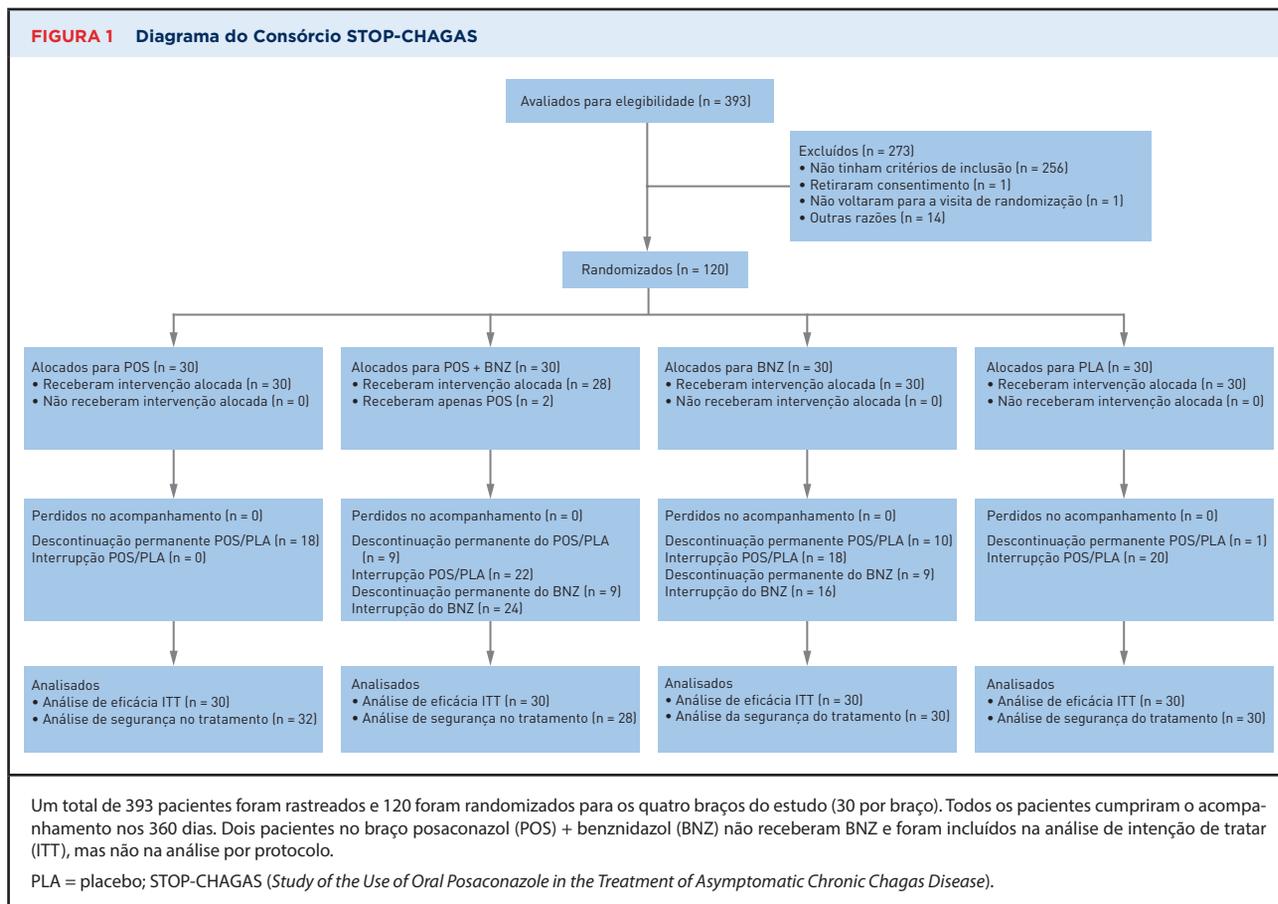
dia 150 se a amostra prévia estivesse em falta), em conjunto com uma RT-PCR em pelo menos duas amostras precedentes (*i.e.*, dias 120 e 150 ou dias 90 e 120 se a amostra do dia 180 estivesse em falta). Na revisão cega dos dados antes do encerramento da base de dados, uma consideração adicional para a determinação da resposta ao tratamento foi realizada para indivíduos com padrões de dados em falta diferentes dos descritos no texto anterior (*i.e.*, pelo menos três avaliações consecutivas, incluindo uma no acompanhamento) de resultados RT-PCR negativos (*i.e.*, um indivíduo seria considerado como respondedor ao tratamento se a RT-PCR fosse negativa nos dias 30, 60 e 180, com todos os outros pontos de tempo intermediários em falta). Por outro lado, um indivíduo não seria considerado como tendo uma resposta ao tratamento se qualquer dos resultados da RT-PCR fosse positivo nos dias 120, 150 ou 180. A análise por protocolo incluiu pacientes que completaram o tratamento e o acompanhamento.

Os desfechos secundários incluíram a sustentabilidade em longo prazo da resposta da RT-PCR no final do acompanhamento (dia 360). Uma resposta bem-sucedida foi definida como uma RT-PCR negativa no dia 180 (ou dia 150 se o dia 180 estivesse em falta) em pelo menos ambas das duas amostras precedentes. Uma mediana de cinco medições de RT-PCR foi obtida após o tratamento ser terminado por 180 dias. A segurança e tolerabilidade do POS *versus* placebo, e monoterapia ou terapia combinada com BNZ ou POS, foram também avaliadas durante o período de tratamento de 60 dias, e foram registradas.

As frequências e porcentagens de indivíduos com resposta de sucesso são apresentadas para a comparação do braço de monoterapia *versus* o braço placebo, e as proporções de resposta bem-sucedida entre os braços foram comparadas com a diferença do risco e seus intervalos de confiança (IC) de 95% usando o método de Miettinen e Nurminen (17). As frequências e porcentagens de indivíduos que relataram eventos adversos sérios foram tabuladas por braço de tratamento e comparadas usando o teste exato de Fisher. Todos os valores laboratoriais, intervalo QT (eletrocardiograma) e dados laboratoriais estão sumarizados como média \pm DP por braço de tratamento. As análises foram realizadas usando o *software* SAS (versão 9.4, SAS Institute, Cary, North Carolina).

CÁLCULO DO TAMANHO DA AMOSTRA. Inicialmente estimamos que 40 indivíduos deveriam ser randomizados para cada braço de tratamento em uma proporção de randomização igual. Durante o ensaio clínico, uma comparação randomizada de duas doses de POS *versus* BNZ em um ensaio clínico com pacientes-estudo semelhantes aos do STOP-CHAGAS foi publicado, demonstrando uma falha de tratamento de 81% com a mesma dose de POS que o nosso ensaio clínico estava testando (15). Com base nestes dados externos, o tamanho da amostra foi recalculado para 30 pacientes por braço, o que ainda iria reter poder suficiente.

Assumimos que se o POS e o placebo tivessem taxas de resposta de 40% e 5% respectivamente, o tamanho da amostra iria originar um poder >95% para mostrar



diferenças significativas nas taxas de resposta entre os dois braços (para $\alpha < 0,05$). Uma taxa de resposta de 40% no braço POS foi selecionada como o ponto mínimo aceitável de estimativa de resposta, como medido por RT-PCR, que iria ser clinicamente significativo em relação a uma taxa de resposta no braço placebo de 5% e em relação a um ponto estimado de resposta esperada de 10% no braço BNZ (18).

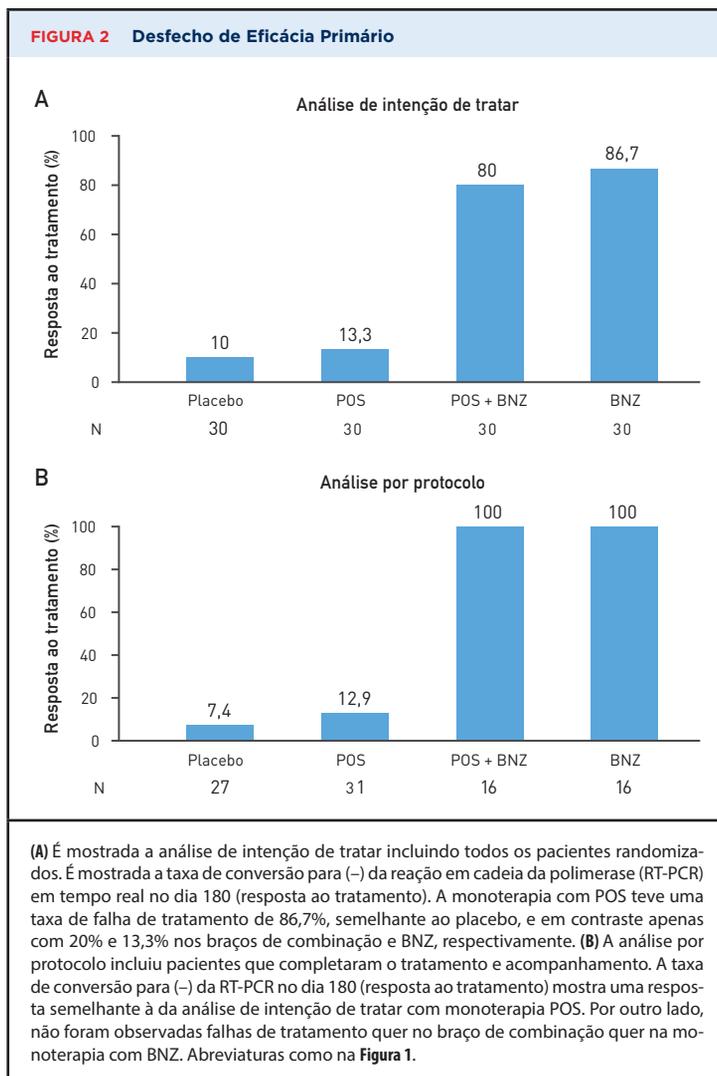
RESULTADOS

Entre 27 de julho de 2011 e 24 de dezembro de 2013, 393 pacientes foram rastreados e 120 foram randomizados (Figura 1). Trinta pacientes foram randomizados para cada braço do estudo. A maioria dos pacientes (93 [77,5%]) foi recrutada na Argentina, seguida do Chile (11 [9,1%]), e Espanha (10 [8,3%]), com a Colômbia, Guatemala e México recrutando os restantes seis pacientes (5%). Todos os pacientes estavam no estágio indeterminado da doença de Chagas. A média de idades foi de $38,6 \pm 8,1$ anos. As características basais foram todas equilibradas entre os grupos de tratamento (Tabela 1). Todos os indivíduos foram seguidos após o tratamento por até 300 dias (dia 360). Dois indivíduos que foram randomizados para receber BNZ + POS não receberam BNZ por erro.

DESFECHO PRIMÁRIO. O desfecho de eficácia primário foi definido como a proporção de indivíduos com RT-PCR negativa persistente no dia 180 (ou dia

TABELA 1 Características Basais da População do Estudo

	POS (n = 30)	BNZ (n = 30)	POS + BNZ (n = 30)	Placebo (n = 30)	Valor p
Masculino	50,0	43,3	53,3	76,7	0,0524
Média de idade, anos	38,7	38,1	37,6	38,7	
IMC, kg/m ²	28,0	28,5	27,6	27,8	
País					
Argentina	80,0	86,7	63,3	80,0	
Chile	10,0	6,7	10,0	10,0	
Colômbia	0,0	0,0	10,0	0,0	
Guatemala	3,3	0,0	0,0	3,3	
México	0,0	0,0	0,0	3,3	
Espanha	6,7	6,7	16,7	3,3	0,3429
FEVE, %	64,6 ± 7,0	65,2 ± 7,2	63,9 ± 8,7	66,9 ± 8,3	0,5136
Intervalo PR, ms	158,6 ± 22	155,2 ± 21,1	159,8 ± 19,2	161,7 ± 19,2	0,6617
QTc (Bazzett), ms	419,4 ± 19,4	421,1 ± 18,6	420 ± 14,7	412,3 ± 20,7	0,2253
Valores são % ou média ± DP, a menos que indicação em contrário. BNZ = benznidazol; FEVE = fração de ejeção ventricular esquerda; IMC = índice de massa corporal; POS = posaconazol; QTc = intervalo QT corrigido para a frequência cardíaca.					



150 se o 180 estivesse em falta) em todos os grupos de tratamento. Uma resposta bem-sucedida foi definida como uma RT-PCR negativa no dia 180 e por pelo menos duas amostras precedentes. A taxa de resposta da RT-PCR para a POS foi de 13,3% [IC 95%: 1,2% a 25,5%) versus 10% (IC 95%: 0% a 20,7%) para o placebo. Taxas de resposta RT-PCR de 80% (IC 95%: 65,7% a 94,3%) para POS + BNZ e 86,7% (IC 95%: 74,5% a 98,8%) para monoterapia com BNZ foram observadas. As últimas duas taxas de resposta foram significativamente mais elevadas do que para o placebo (diferença de risco de 10% entre POS + BNZ e placebo 70% [IC 95%: 48% a 84%]; diferença de risco BNZ versus placebo 77% [IC 95%: 56% a 89%] e POS 13,3%, diferença de risco entre POS + BNZ e POS 67% [IC 95%: 44% a 81%]; e entre BNZ e POS 73% [IC 95%: 56% a 86%]; $p < 0,0001$) (Figura 2A). Resultados semelhantes foram observados em uma análise por protocolo (Figura 2B).

Uma taxa de resposta de conversão RT-PCR elevada foi observada durante o tratamento, tanto em 30 dias como no fim do tratamento (dia 60), para todos os braços ativos. O POS mostrou taxas de conversão RT-PCR significativas de 93,3% e 90%, respectivamente, em comparação com 10% e 16,7% no grupo placebo ($p < 0,001$). BNZ e POS como monoterapia ou em combinação tiveram taxas de conversão RT-PCR significativamente mais elevadas durante o tratamento nos dias 30 e 60 (fim do tratamento); monoterapia com POS 93% e 90%, POS + BNZ 88,9% e 92,3%, e BNZ 89,7% e 89,3%, respectivamente, comparados com placebo (10% e 16,7%, $p < 0,0001$).

DESFECHOS SECUNDÁRIOS. A sustentabilidade da resposta RT-PCR foi observada apenas nos braços de monoterapia com BNZ ou BNZ + POS em todos os pontos de tempo (90, 120, 150, 180 e 360 dias) em comparação com o placebo (16,7%) e POS (23,3%) no dia 360, respectivamente ($p < 0,0001$) (Ilustração Central).

Eventos adversos sérios foram relatados em seis pacientes e foram primariamente observados nos braços do estudo que receberam monoterapia com BNZ ou BNZ em combinação com POS (Tabela 2). O evento adverso sério mais frequente reportado com a terapia com BNZ está relacionado com as reações cutâneas (7%) (Tabela 2). A frequência dos eventos adversos foi mais elevada em todos os grupos de estudo que receberam BNZ, particularmente reação cutânea (52% versus 8%), seguido de distúrbios do sistema nervoso (33% versus 11%) e sinais e sintomas gastrointestinais (31% versus 27%). De modo global, os eventos adversos mais frequentemente relatados foram cefaleia (14%), náusea (10%) e eritema (10%). Não foram observados efeitos significativos no intervalo QT com o BNZ isoladamente ou em combinação com POS.

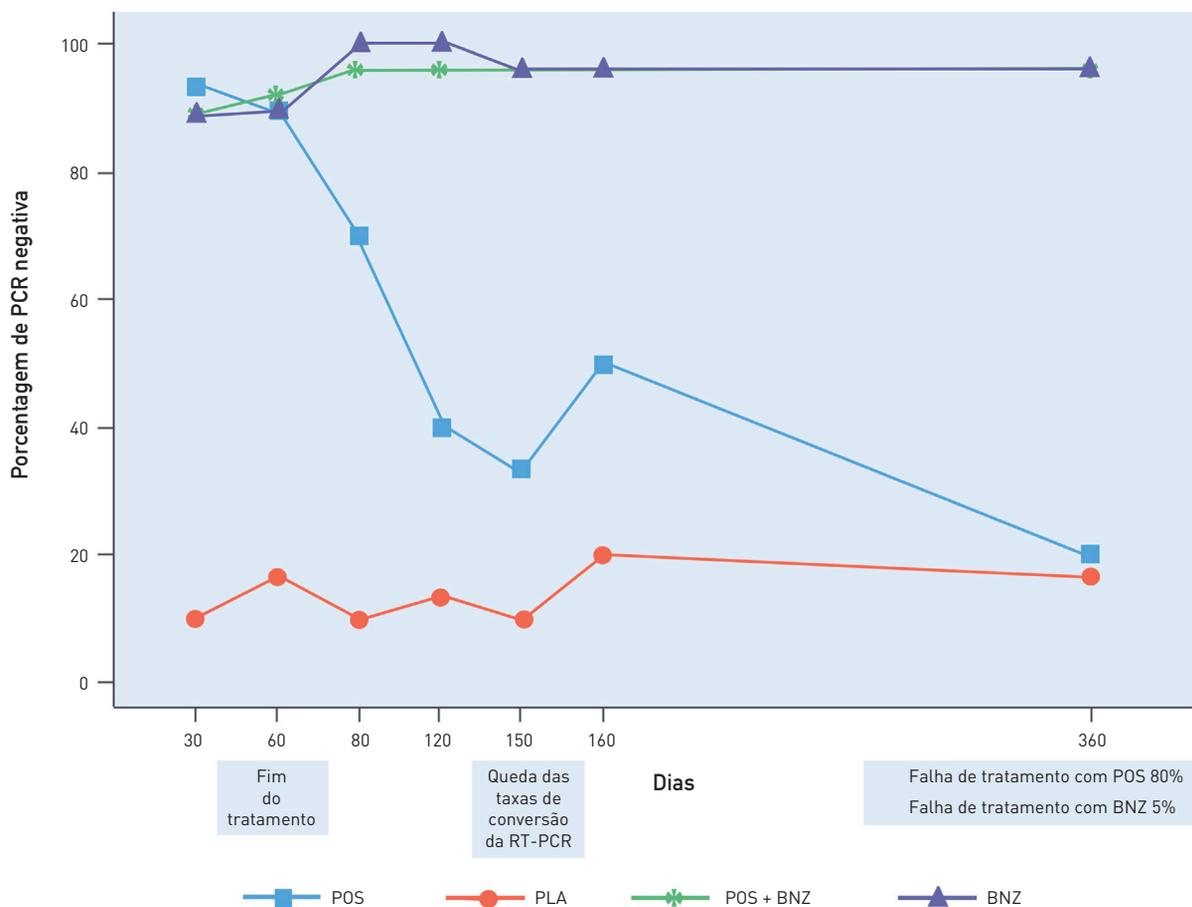
FARMACOCINÉTICA. As exposições estado-mantido para POS foram de 291 ng/mL a 2,395 ng/mL, mas não houve relação entre a exposição e a resposta em curto ou longo prazo.

ADESÃO. Globalmente, 98 pacientes (81,6%) completaram o tratamento atribuído. Todos os pacientes no braço POS completaram o tratamento e 97% no braço placebo completaram o tratamento. Nos braços que receberam BNZ, descontinuação temporária foi relatada 40 pacientes (66,7%) e descontinuação permanente em 19 pacientes (31,7%) que estavam recebendo BNZ ou BNZ + POS.

DISCUSSÃO

Em indivíduos com infecção de Chagas assintomática crônica, o POS administrado por 60 dias teve uma atividade tripanostática em curto prazo significativa, levando a conversão negativa da RT-PCR em 90% dos pacientes; no entanto, esse efeito não foi sustentado em um ano. Por outro lado, o BNZ demonstrou atividade tripanossomocida forte e taxas de eficácia elevadas durante o

ILUSTRAÇÃO CENTRAL BNZ Versus POS Versus a sua Combinação na Infecção por *T. cruzi* Assintomática



Morillo, C.A. et al. J Am Coll Cardiol. 2017;69(8):939-47.

Proporção das taxas negativas da reação em cadeia da polimerase (RT-PCR) em tempo real após 30 dias e fim do tratamento (60 dias), e em todas as visitas de acompanhamento por alocação de tratamento. Taxas de conversão negativa da RT-PCR foram significativamente mais elevadas em todos os braços do tratamento em comparação com o placebo (PLA) em 30 e 60 dias (fim do tratamento), com apenas 10% de taxa de falha de tratamento. No entanto, visto que o tratamento foi terminado em 60 dias, uma acentuada queda das taxas de conversão da RT-PCR foi observada com o braço de monoterapia com posaconazol (POS). Isso foi semelhante às taxas do placebo, que continuaram diminuindo em 360 dias para uma taxa geral de conversão a RT-PCR negativa de apenas 20% (80% de falha do tratamento) em comparação com 95% (falha de tratamento de 5%) nos braços de tratamento combinado e monoterapia com benznidazol (BNZ). *T. cruzi* = *Trypanosoma cruzi*.

tratamento que foram sustentadas ao fim do acompanhamento em um ano. A combinação do BNZ com POS não teve benefícios adicionais em comparação com os da monoterapia com BNZ. A descontinuação permanente do tratamento com BNZ foi frequente e registrada em 32% dos pacientes.

A exploração de novas abordagens terapêuticas para o tratamento da doença de Chagas é uma prioridade, dadas as elevadas taxas de efeitos adversos e de descontinuação terapêutica com as terapias disponíveis atualmente (19,20). De forma semelhante, a redução da carga da doença e progressão para cardiomiopatia é crítica, uma vez que 5,7 a 9,4 milhões de pessoas em todo o mundo estão atualmente infectadas

com o *T. cruzi*, e projeta-se que irão ocorrer 40.000 mortes anuais associadas a complicações cardíacas da infecção de Chagas nos próximos cinco anos (4). A transmissão do *T. cruzi* também foi recentemente documentada nos Estados Unidos, com evidência de manifestações cardíacas de Chagas entre doadores de sangue do Texas (21,22). Não existe atualmente acordo sobre se todos os pacientes com infecção de Chagas crônica assintomática devem receber tratamento com terapia tripanossomicida (23), o que justifica o uso do braço com placebo. Vários estudos observacionais e meta-análises de estudos não randomizados sugerem que o BNZ é um agente tripanossomicida eficaz (24-26). No entanto, existe pouca evidência de que o BNZ

TABELA 2 Eventos Adversos e Anomalias Laboratoriais

	POS	PLA	POS + BNZ	BNZ + PLA	Diferença BNZ-Sem BNZ
Pacientes tratados	32	30	28	30	
Qualquer evento adverso sério	0 (0,0)	1 (3,3)	2 (7,1)	3 (10,0)	
Hepatite	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,6)	0 (0,0)	
Traumatismo craniano	0 (0,0)	1 (3,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Neuropatia periférica	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,3)	
Aborto espontâneo	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,3)	
Eritema	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,6)	1 (3,3)	
Qualquer evento adverso	20 (62,5)	15 (50,0)	22 (78,6)	26 (86,7)	26,0 (10 a 41)
Reações cutâneas	2 (6,3)	3 (10,0)	12 (42,9)	18 (60,0)	44,0 (29 a 57)
Distúrbios gastrointestinais	12 (37,5)	5 (16,7)	10 (35,7)	8 (26,7)	4,0 (-13 a 20)
Distúrbios do sistema nervoso	4 (12,5)	3 (10,0)	9 (32,1)	10 (33,3)	22,0 (7,0 a 36)
Pacientes randomizados	30	30	30	30	
Descontinuação dos fármacos do tratamento	0 (0,0)	1 (3,3)	9 (30,0)	10 (33,3)	
Anomalias laboratoriais					
Alanina aminotransferase > 3 × LSN	1 (3,3)	1 (3,3)	2 (6,7)	2 (6,7)	
Alanina aminotransferase > 5 × LSN	0 (0,0)	1 (3,3)	2 (6,7)	0 (0,0)	

Os valores são n, n(%) ou % (IC 95%).
IC = intervalo de confiança; LSN = limite superior do normal; PLA = placebo; outras abreviaturas como na Tabela 1.

afete a progressão para o estágio miocardiopático, e o ensaio clínico BENEFIT recentemente publicado não mostrou evidência de retardo na progressão da cardiomiopatia com o tratamento tripanossomicida por 60 dias em pacientes com cardiomiopatia estabelecida (9,27). No entanto, dada a putativa evidência suportando o papel dos parasitas na determinação da progressão para cardiomiopatia (28,29), a terapia tripanossomicida em indivíduos infectados parece razoável se estiver disponível um agente eficaz e seguro. Recentes estudos transversais correlacionando a detecção de DNA do parasita *T. cruzi* por RT-PCR com a taxa de progressão para cardiomiopatia têm sido contraditórios, e mais estudos são necessários para estabelecer o papel do tratamento etiológico (30-32). De forma semelhante, em mulheres em idade gestacional, o tratamento tripanossomicida constitui um benefício claro na prevenção da transmissão congênita (33).

Nosso ensaio clínico demonstrou um efeito tripanostático significativo do POS durante o tratamento, mas esse efeito não foi sustentado. Este achado sugere que a atividade tripanostática com POS está provavelmente relacionada com seus níveis de concentração no sangue e inversamente com níveis de tripomastigotas no sangue periférico. Concentrações mais elevadas podem ser necessárias para sustentar a atividade tripanossomicida e a terapia prolongada, ou uma dose de reforço pode ser necessária para conseguir a eliminação do parasita. Por outro lado, o BNZ teve taxas mais

elevadas de conversão da RT-PCR em 30 dias de tratamento, que foram mantidos ao longo do acompanhamento de 360 dias. A razão para a atividade tripanostática limitada com o POS é pouco clara, e a discrepância com os modelos murinos pode estar relacionada com diferenças no genótipo do *T. cruzi* e com a sua sensibilidade ao tratamento, propriedades farmacocinéticas diferentes no modelo animal ou um nível diferente de complexidade do ciclo de *T. cruzi* em humanos (34-36).

Nossos achados são consistentes com o CHAGASAZOL (*Clinical Trial for the Treatment of Chronic Chagas Disease with Posaconazole and Benznidazole*), que estudou pacientes semelhantes com as formas intermediárias e precoces da cardiomiopatia da doença de Chagas, e nos quais a mesma dose de POS testada no nosso ensaio clínico resultou em uma taxa de falha de tratamento de 81% (definida como RT-PCR persistentemente positiva), em comparação com 38% no grupo BNZ ($p < 0,01$) (16). Pela nossa definição, isso traduz-se em taxas de resposta de 19% e 62% nos grupos POS e BNZ, respectivamente. Nossas taxas de conversão da RT-PCR superiores podem estar relacionadas com a dose mais elevada de BNZ usada no nosso ensaio clínico (200 mg bid) em comparação com 150 mg bid no ensaio clínico CHAGASAZOL (16). Além disso, o ensaio clínico CHAGASAZOL não teve um braço com placebo, assim a verdadeira taxa de RT-PCR positiva é desconhecida.

São necessários regimes eficazes e seguros alternativos para eliminar o *T. cruzi*, dadas as elevadas taxas de efeitos colaterais dos tratamentos atuais. No nosso estudo, 32% dos pacientes tiveram de descontinuar a terapia de modo permanente devido a efeitos colaterais. Essa taxa é mais elevada do que a dos ensaios clínicos CHAGASAZOL e BENEFIT, que relataram taxas de descontinuação permanente de 19% e 13% respectivamente, e é provável que esteja relacionada com uma dose BNZ mais elevada usada no nosso ensaio clínico (9,16). O tempo médio de descontinuação de terapia no nosso ensaio clínico foi de 40 dias, o que parece ter sido suficiente para eliminar o DNA do *T. cruzi*, como confirmado pela taxa de conversão da RT-PCR em 30 dias, com os benefícios sustentados em um ano. Estes achados suscitam questões sobre se um ciclo de tratamento mais curto (30 dias) é suficiente, como reportado previamente por Viotti et al. (27) e Fabbro et al. (33). Regimes intermitentes de BNZ foram recentemente propostos por Álvarez et al. (37), que reportaram eficácia semelhante e menos efeitos colaterais.

A detecção do DNA parasitário por RT-PCR foi usada como um marcador de resposta terapêutica. Essa abordagem parece razoável, dada a circulação intermitente de parasitas em indivíduos com infecção crônica assintomática por *T. cruzi* (38,39). Nosso estudo usou uma abordagem padronizada com validação rigorosa da RT-PCR, além de ter um braço utilizando placebo que nos forneceu a verdadeira taxa de resposta ao tratamento. No nosso estudo, a taxa de conversão da RT-PCR no grupo-placebo foi de 10%, mas foi observada de forma consistente em múltiplos pontos temporais ao longo do período de um ano de estudo. Estes achados apoiam o uso de RT-PCR como marcador de resposta terapêutica em indivíduos com infecção crônica assintomática por *T. cruzi*.

LIMITAÇÕES DO ESTUDO. O acompanhamento foi limitado a apenas um ano e, como tal, o efeito do tratamento tripanossomicida na progressão para cardiomiopatia é desconhecido.

CONCLUSÕES

Em indivíduos com infecção crônica assintomática por *T. cruzi*, o POS tem um efeito terapêutico tripanostático significativo em curto prazo; no entanto, esse efeito não é sustentado. A monoterapia com BNZ é superior à monoterapia com POS e atingiu a conversão da RT-PCR do *T. cruzi* em todos os indivíduos sob tratamento por 30 dias; o que foi sustentado por pelo menos um ano. A descontinuação permanente do BNZ foi frequente, e a terapia de combinação não originou mais nenhuma vantagem em comparação com a monoterapia com BNZ.

AGRADECIMENTOS. Os autores agradecem aos Investigadores do STOP-CHAGAS, que estão listados no Apêndice *Online*.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA. Dr. Carlos A. Morillo, Libin Cardiovascular Institute, University of Cal-

gary, Population Health Research Institute – McMaster University, Foothills Medical Centre Room C8231403 29th Avenue NW, Calgary, Alberta T2N 2T9, Canada. E-mail: carlos.morillo@ucalgary.ca OU Carlos.Morillo@phri.ca.

PERSPECTIVAS

COMPETÊNCIA NOS CUIDADOS DO PACIENTE E CAPACIDADE DE PROCEDIMENTOS:

Em portadores assintomáticos de *T. cruzi*, que causa a doença de Chagas, o tratamento por 60 dias com BNZ foi superior ao POS isoladamente ou POS + BNZ, eliminando o DNA parasitário circulante detectável em >90% dos pacientes por 30 dias, e o efeito foi sustentado por pelo menos um ano.

PERSPECTIVA TRANSLACIONAL: Mais trabalho é necessário para ultrapassar os efeitos colaterais do BNZ, o que resultou em descontinuação em um terço dos pacientes, incluindo avaliação de ciclos mais curtos de terapia e o desenvolvimento de agentes antiparasitários mais bem tolerados.

REFERÊNCIAS

1. Chagas disease in Latin America: an epidemiological update based on 2010 estimates. *Wkly Epidemiol Rec* 2015;90:33-44.
2. Rassi A Jr, Rassi A, Marin-Neto JA. Chagas disease. *Lancet* 2010;375:1388-402.
3. Bern C. Chagas disease. *N Engl J Med* 2015;373:456-66.
4. Pecoul B, Batista C, Stobbaerts E, et al. The BENEFIT trial: where do we go from here? *PLoS Negl Trop Dis* 2016;10:e0004343.
5. GBD 2013 Mortality and Cause of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015;385:117-71.
6. Britto C. Usefulness of PCR-based assays to assess drug efficacy in Chagas disease chemotherapy: value and limitations. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2009;104 Suppl 1:122-35.
7. Schijman AG, Bisio M, Orellana L, et al. International study to evaluate PCR methods for detection of *Trypanosoma cruzi* DNA in blood samples from Chagas disease patients. *PLoS Negl Trop Dis* 2011;5:e931.
8. Sguassero Y, Cuesta CB, Roberts KN, et al. Course of chronic *Trypanosoma cruzi* infection after treatment based on parasitological and serological tests: a systematic review of follow-up studies. *PLoS One* 2015;10:e0139363.
9. Morillo CA, Marin-Neto JA, Avezum A, et al., for the BENEFIT Investigators. Randomized trial of benznidazole for chronic Chagas' cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2015;373:1295-306.
10. Bern C, Montgomery SP, Herwaldt BL, et al. Evaluation and treatment of Chagas disease in the United States: a systematic review. *JAMA* 2007;298:2171-81.
11. Pinazo MJ, Thomas MC, Bua J, et al. Biological markers for evaluating therapeutic efficacy in Chagas disease, a systematic review. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2014;12:479-96.
12. Araújo MS, Martins-Filho OA, Pereira ME, Brener Z. A combination of benznidazole and ketoconazole enhances efficacy of chemotherapy of experimental Chagas' disease. *J Antimicrob Chemother* 2000;45:819-24.
13. Soeiro Mde N, de Souza EM, da Silva CF, et al. In vitro and in vivo studies of the antiparasitic activity of sterol 14 α -demethylase (CYP51) inhibitor VNI against drug-resistant strains of *Trypanosoma cruzi*. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57:4151-63.
14. Diniz Lde F, Urbina JA, de Andrade IM, et al. Benznidazole and posaconazole in experimental Chagas disease: positive interaction in concomitant and sequential treatments. *PLoS Negl Trop Dis* 2013;7:e2367.
15. Wei B, Chen L, Kibukawa M, Kang J, Waskin H, Marton M. Development of a PCR assay to detect low level *Trypanosoma cruzi* in blood specimens collected with PAXgene blood DNA tubes for clinical trials treating Chagas disease. *PLoS Negl Trop Dis* 2016;10:e0005146.
16. Molina I, Gómez I, Prat J, Salvador F, et al. Randomized trial of posaconazole and benznidazole for chronic Chagas' disease. *N Engl J Med* 2014;370:1899-908.
17. Miettinen O, Nurminen. Comparative analysis of two rates. *Stat Med* 1985;4:213-26.
18. Fernandes CD, Tiecher FM, Balbinot M, et al. Efficacy of benznidazole treatment for asymptomatic chagasic patients from state of Rio Grande do Sul evaluated during a three years follow-up. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2009;104:27-32.
19. Soy D, Aldasoro E, Guerrero L, et al. Population pharmacokinetics of benznidazole in adult patients with Chagas disease. *Antimicrob Agents Chemother* 2015;59:3342-9.
20. Bermudez J, Davies C, Simonazzi A, Real JP, Palma S. Current drug therapy and pharmaceutical challenges for Chagas disease. *Acta Trop* 2016;156:1-16.
21. Garcia MN, Murray KO, Hotez PJ, et al. Development of Chagas cardiac manifestations among Texas blood donors. *Am J Cardiol* 2015;115:113-7.
22. Garcia MN, Aguilar D, Gorchavok R, et al. Evidence of autochthonous Chagas disease in southeastern Texas. *Am J Trop Med Hyg* 2015;92:325-30.
23. Andrade JP, Marin-Neto JA, Paola AA, et al. Latin American guidelines for the diagnosis and treatment of Chagas' heart disease: executive summary. *Arq Bras Cardiol* 2011;96:434-42.
24. Viotti R, Vigliano C, Lococo B, et al. Long-term cardiac outcomes of treating chronic Chagas disease with benznidazole versus no treatment: a nonrandomized trial. *Ann Intern Med* 2006;144:724-34.
25. Villar JC, Perez JG, Cortes OL, et al. Trypanocidal drugs for chronic asymptomatic *Trypanosoma cruzi* infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;5:CD003463.
26. Pérez-Molina JA, Pérez-Ayala A, Moreno S, Fernández-González MC, Zamora J, López-Velaz R. Use of benznidazole to treat chronic Chagas' disease: a systematic review with a meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2009;64:1139-47.
27. Viotti R, Vigliano C, Armenti H, Segura E. Treatment of chronic Chagas' disease with benznidazole: clinical and serologic evolution of patients with long-term follow-up. *Am Heart J* 1994;127:151-62.
28. Marin-Neto JA, Cunha-Neto E, Maciel BC, Simões MV. Pathogenesis of chronic Chagas heart disease. *Circulation* 2007;115:1109-23.

- 29.** Garcia S, Ramos CO, Senra JF, et al. Treatment with benznidazole during the chronic phase of experimental Chagas' disease decreases cardiac alterations. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:1521-8.
- 30.** Norman FF, Pérez-Ayala A, Pérez-Molina JA, et al. Lack of association between blood-based detection of *Trypanosoma cruzi* DNA and cardiac involvement in a non-endemic area. *Ann Trop Med Parasitol* 2011;105:425-30.
- 31.** Sabino EC, Ribeiro AL, Lee TH, et al., for the Chagas Study Group of the NHLBI Retrovirus Epidemiology Donor Study-II, International Component. Detection of *Trypanosoma cruzi* DNA in blood by PCR is associated with Chagas cardiomyopathy and disease severity. *Eur J Heart Fail* 2015;17:416-23.
- 32.** Basquiera AL, Sembaj A, Aguerri AM, et al. Risk progression to chronic Chagas cardiomyopathy: influence of male sex and of parasitaemia detected by polymerase chain reaction. *Heart* 2003;89:1186-90.
- 33.** Fabbro DL, Danesi E, Olivera V, et al. Trypanocide treatment of women infected with *Trypanosoma cruzi* and its effect on preventing congenital Chagas. *PLoS Negl Trop Dis* 2014;8:e3312.
- 34.** Veloso VM, Carneiro CM, Toledo MJ, et al. Variation in susceptibility to benznidazole in isolates derived from *Trypanosoma cruzi* parental strains. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2001;96:1005-11.
- 35.** Zingales B, Miles MA, Moraes CB, et al., for Drugs for Neglected Disease Initiative, Chagas Clinical Research Platform Meeting Investigators. Drug discovery for Chagas disease should consider *Trypanosoma cruzi* strain diversity. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2014;109:828-33.
- 36.** Deng X, Sabino EC, Cunha-Neto E, et al., for the REDSII Chagas Study Group from the NHLBI Retrovirus Epidemiology Donor Study-II Component International. Genome wide association study (GWAS) of Chagas cardiomyopathy in *Trypanosoma cruzi* seropositive subjects. *PLoS One* 2013;8:e79629.
- 37.** Álvarez MG, Hernández Y, Bertocchi G, et al. New scheme of intermittent benznidazole administration in patients chronically infected with *Trypanosoma cruzi*: a pilot short-term follow-up study with adult patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2015;60:833-7.
- 38.** Wincker P, Britto C, Pereira JB, Cardoso MA, Oelemann W, Morel CM. Use of a simplified polymerase chain reaction procedure to detect *Trypanosoma cruzi* in blood samples from chronic chagasic patients in a rural endemic area. *Am J Trop Med Hyg* 1994;51:771-7.
- 39.** Márquez ME, Concepción JL, González-Marcano E, Mondolfi AP. Detection of *Trypanosoma cruzi* by polymerase chain reaction. *Methods Mol Biol* 2016;1392:125-41.

PALAVRAS-CHAVE Doença de Chagas, análise de intenção de tratar, parasitemia, reação em cadeia da polimerase, falha no tratamento, agentes tripanossomicidas

APÊNDICE Para a informação dos investigadores e do comitê de estudo, critérios de inclusão e exclusão, e uma seção de Métodos ampliada, por favor veja a versão *online* deste artigo.

Benznidazol e Posaconazol na Eliminação de Parasitas em Portadores Assintomáticos de *T. Cruzi*

O Ensaio clínico STOP-CHAGAS

Maria da Consolação V Moreira

A doença de Chagas é uma doença infecciosa cujo agente etiológico é o *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*), com fenótipos heterogêneos na apresentação clínica polimórfica da fase aguda, crônica e nas reativações (1,2). A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima em aproximadamente 6 a 7 milhões o número de pessoas infectadas em todo o mundo, a maioria na América Latina (3).

A partir de 1990, várias ações intergovernamentais foram deflagradas nestes países, no sentido do controle da transmissão vetorial e garantia da qualidade das transfusões de sangue, o que culminou na redução de novos casos de infecção aguda (4). Entretanto, tem havido uma mudança no perfil epidemiológico, ou seja, novas formas de transmissão da infecção: transmissão oral por alimentos contaminados (predomínio na Amazônia Legal), transmissão vertical (congenita), acidental e por transplante de órgãos (1). Além disso, existe um grande número de pessoas vivendo com a infecção crônica decorrente da transmissão vetorial no passado (4,5).

Em 2018, 109 anos depois da sua descoberta por Carlos Chagas, a doença ainda é um enigma, apresentando vários desafios, entre outros o dilema do tratamento etiológico (1). O tratamento etiológico tem sido recomendado nos casos de infecção aguda, infecção recente, doença de chagas congênita e nos casos de reativação no contexto de imunossupressão (1). Desde a introdução do benznidazol e o nifurtimox para o tratamento etiológico há quase 50 anos, apesar das limitações destes fármacos, ainda não surgiu uma droga nova que os superasse (1,6). No entanto, o nifurtimox parece já não estar disponível em todo o mundo.

O benznidazol é a droga recomendada para o tratamento da infecção pelo *T. cruzi* (1,6). Um estudo recente testou duas doses de posaconazol no tratamento da doença de Chagas em humanos, o que resultou em insucesso

(7). Entretanto, o posaconazol ainda não foi testado em associação com benznidazol.

Nesta edição, Morillo e colegas publicam um ensaio clínico de fase II, que testa o posaconazol monoterapia versus benznidazol e a terapia combinada dos dois fármacos versus placebo, em pacientes portadores da doença de Chagas assintomáticos (8). O objetivo foi verificar se estes fármacos isoladamente ou em combinação eram eficazes em negatar os *T. cruzi* no sangue destes pacientes, pela detecção do ácido desoxirribonucleico (DNA) do parasita, cuja análise foi feita por intermédio da medida da reação em cadeia da polimerase em tempo real (RT-PCR). O desfecho primário de eficácia foi a proporção de sujeitos com a negatificação persistente da RT-PCR em 180 dias; o desfecho secundário de eficácia foi a negatificação do RT-PCR em 360 dias. Os autores concluem que, em indivíduos com doença de Chagas assintomáticos, o posaconazol tem efeito tripanostático significativo em curto prazo (180 dias), mas este efeito não se mantém em longo prazo; a monoterapia com benznidazol é superior à monoterapia com posaconazol, tendo atingido a eficácia em negatar a RT-PCR do *T. cruzi* em 30 dias de todos os indivíduos que estavam em tratamento. Este efeito manteve-se por pelo menos um ano. A descontinuação do tratamento com benznidazol foi frequente devido à intolerância. A terapia combinada não se mostrou superior à monoterapia com benznidazol. O estudo tem como uma de suas limitações o acompanhamento de apenas um ano, não sendo possível, portanto, inferir os efeitos após esse tempo.

Os autores recomendam novos estudos para superar os efeitos colaterais do benznidazol, que culminaram na suspensão do medicamento em um terço dos pacientes do ensaio clínico. Sugerem a avaliação de ciclos mais curtos de terapia e o desenvolvimento de novos fármacos, com boa eficácia e melhor tolerância.

REFERÊNCIAS

1. Dias JC, Ramos Jr AN, Gontigo ED et al. 2nd Brazilian Consensus on Chagas Disease, 2015. *Rev. Bras. Med Trop.* 2016; 49:1–59.
2. Andrade JP, Marin-Neto JA, Paola AA et al. Latin American guidelines for the diagnosis and treatment of Chagas' heart disease: executive summary. *Arq Bras Cardiol* 2011; 96:434–42.
3. World Health Organization. Chagas disease (American trypanosomiasis) [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2015 [citado 2015 Nov 13]. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs340/en/>
4. World Health Organization. Chagas disease in Latin America: an epidemiological update based on 2010 estimates. *Wkly Epidemiol Rec.* 2015 Feb;90(6):33–44.
5. Almeida EA, Lima JN, Lages-Silva E, Guariento ME, Aoki FH, Torres-Morales AE, et al. Chagas' disease and HIV co-infection in patients without effective antiretroviral therapy: prevalence, clinical presentation and natural history. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2010 Jul;104(7):447–52.
6. Cançado JR, Brener Z. *Terapeutica*. In: Brener Z, Andrade Z, editors. *Trypanosoma cruzi e doença de Chagas*. 1st edition. Rio de Janeiro, Brazil: Guanabara Koogan, 1979:362–424.
7. Molina I, Gómez i Prat J, Salvador F, et al. Randomized trial of posaconazole and benznidazole for chronic Chagas' disease. *N Engl J Med.* 2014;370:1899–908.
8. Morillo CA, Waskin H, Sosa-Estani S, et al. Benznidazole and posaconazole in eliminating parasites in asymptomatic T. *Cruzi* carriers: the STOP-CHAGAS trial. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:939–47.

REVISÃO

Manejo da Doença de Chagas Cardíaca Crônica

Da Etiologia ao Tratamento da Cardiomiopatia

Edimar Alcides Bocchi, MD, PHD,^a Reinaldo Bulgarelli Bestetti, MD, PHD,^b Mauricio Ibrahim Scanavacca, MD, PHD,^a Edécio Cunha Neto, MD, PHD,^a Victor Sarli Issa, MD, PHD^a

RESUMO

A infecção por *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*) é endêmica na América Latina e está sobrecarregando o sistema saúde mundial. Ela pode levar a fenótipos heterogêneos. O diagnóstico precoce da infecção por *T. cruzi* é crucial. Vários biomarcadores foram relatados na doença de Chagas cardíaca (DCC), mas a maior parte são inespecíficos para a infecção por *T. cruzi*. O prognóstico dos pacientes com DCC é pior comparado com outras etiologias, sendo a morte súbita cardíaca uma forma de morte importante. A maior parte dos pacientes com DCC apresenta miocardite difusa com fibrose e hipertrofia. O processo de remodelação parece estar associado com mecanismos etiopatogênicos e ativação neuro-hormonal. O tratamento farmacológico e a terapia antiarrítmica para a DCC são essencialmente baseados em resultados obtidos para outras etiologias. O transplante cardíaco é uma opção terapêutica estabelecida e valiosa na DCC refratária. Os cardiodesfibriladores implantáveis estão indicados na prevenção secundária da morte súbita cardíaca. Os tratamentos etiológicos específicos devem ser revistos e reservados para pacientes selecionados. A compreensão e o manejo da DCC necessitam de melhoria, incluindo o desenvolvimento de ensaios clínicos randomizados. (J Am Coll Cardiol 2017;70:1510-24)
© 2017 pela American College of Cardiology Foundation.

Os dados da doença de Chagas cardíaca (DCC) foram revistos para guiar o manejo desta doença, que é endêmica na América Latina e está se tornando uma sobrecarga na saúde ao nível mundial devido à migração (1,2). Esta revisão de evidências no diagnóstico e manejo da doença de Chagas (DC) foi realizada para ajudar os clínicos que cuidam de pacientes com DCC em cenários clínicos comuns encontrados na prática diária.

EPIDEMIOLOGIA

Na América Latina, cerca de 6 milhões de pessoas estão infectadas pelo *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*), e uma pro-

porção desconhecida destas são portadores de *T. cruzi* (3,4). A infecção por *T. cruzi* pode causar DC (4). Existem várias formas de transmitir o protozoário *T. cruzi* aos seres humanos, incluindo através das fezes do inseto conhecido como barbeiro, de forma congênita, transfusão de sangue, transmissão oral, contaminação laboratorial e transplante de órgãos (4,5). Os principais insetos vetores bem-adaptados à vida com humanos são o *Triatoma infestans*, *Rhodnius prolixus* e *Triatoma dimidiata* da família Reduviidae, subfamília Triatominae. A transfusão de concentrado de sangue/plaquetas e transmissão congênita continuam sendo uma ameaça em áreas onde as medidas de controle do vetor foram implantadas e em países não endêmicos (5-7). Devido à migração, os indi-



Ouça o áudio do sumário deste manuscrito pelo editor-chefe do JACC, Dr. Valentin Fuster.



Do ^aHeart Institute (Incor) de São Paulo, University Medical School São Paulo, São Paulo, Brazil; e o ^bDepartment of Medicine, University of Ribeirão Preto, São Paulo, Brazil. Dr. Bocchi recebeu honorários de consultoria da Servier e AstraZeneca; recebeu honorários de subsídio de deslocamento hotel/inscrição da Servier; recebeu inscrição em comitês de organização da Servier e Novartis; realizou pesquisa contratada da Jansen e Bayer/Merck; e recebeu honorários da Novartis. Todos os outros autores declararam não ter relações relevantes com os conteúdos deste artigo para declarar.

Manuscrito recebido em 31 de maio de 2017; manuscrito revisado recebido em 1 de agosto de 2017, aceito em 2 de agosto de 2017.

ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS

BNP = Peptídeo natriurético tipo B

CDI = Cardiodesfibrilador implantável

DC = Doença de Chagas

DCC = Doença de Chagas cardíaca
ou cardiomiopatia de Chagas

FEVE = Fração de ejeção ventricular
esquerda

HTx = Transplante cardíaco

IC = Insuficiência cardíaca

MSC = Morte súbita cardíaca

PCR = Reação em cadeia
da polimerase

T. cruzi = *Trypanosoma cruzi*

TVNS = Taquicardia ventricular
não sustentada

TVS = Taquicardia ventricular
sustentada

VD = Ventrículo/ventricular direito

vídus infectados com *T. cruzi* espalharam-se pelo mundo; estima-se que 400.000 pessoas infectadas vivam em países não endêmicos, principalmente nos Estados Unidos e na Europa (6,7). Uma meta-análise recente de estudos europeus que rastream conjuntamente 10.000 imigrantes latino-americanos encontrou uma prevalência de teste sorológico positivo de 4,2% (8). Com base na soroprevalência publicada nas populações imigrantes da América Latina (1,31%), estima-se que cerca de 300.000 indivíduos com infecção por *T. cruzi* vivam nos Estados Unidos, com 30.000 a 45.000 casos de cardiomiopatia e 63 a 315 infecções congênicas anualmente (9). Nos imigrantes da América Latina residentes em Los Angeles com distúrbios de condução no eletrocardiograma, uma prevalência significativa de DC foi relatada; a taxa de prevalência mais elevada foi entre aqueles com bloqueio de ramo direito e bloqueio fascicular anterior esquerdo (17,9%) (10). Entre 499 indivíduos soropositivos para *T. cruzi*, 120 (24%) tinham DCC e, entre 488 indivíduos soronegativos para *T. cruzi*, 24 (5%) tinham cardiomiopatia,

para uma diferença de incidência de 1,85/100 pessoas-ano atribuível à infecção por *T. cruzi*. Das 120 pessoas soropositivas classificadas como tendo DCC, 31 (26%) apresentaram-se com fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) <50% e 11 (9%) foram classificadas como classe funcional II ou superior da New York Heart Association (NYHA) (11). A DC foi a etiologia da insuficiência cardíaca (IC) em 19% dos imigrantes latino-americanos diagnosticados com cardiomiopatia não isquêmica avançada em um hospital de Los Angeles (12). Uma vez que a infecção por *T. cruzi* é uma doença infecciosa emergente nos Estados Unidos e na Europa, os médicos devem ser capazes de reconhecer e tratar as complicações mais frequentes e sérias da DC crônica. Além disso, as políticas de saúde pública devem incluir programas de rastreamento para o acesso ao diagnóstico e tratamento, e para evitar a transmissão não vetorial (13).

FENÓTIPOS: DIAGNÓSTICO DE INFECÇÃO POR *T. CRUZI* E DC

A infecção por *T. cruzi* pode levar a fenótipos heterogêneos e manifestações clínicas na infecção aguda, fases crônicas e reativações (14,15) (Tabela 1). Vários mecanismos foram propostos para a manifestação polimórfica, como a forma de transmissão, linhagem do *T. cruzi* com diversidade na patogenicidade e histiotropismo, reinfeção, carga parasitária, aumento da suscetibilidade genética, estado imunológico do paciente infectado, imunossupressão e coinfeção (p. ex., vírus da imunodeficiência humana ou outros vírus). O diagnóstico precoce de infecção prévia por *T. cruzi* é crucial para o manejo da doença e prognóstico em áreas endêmicas e não endêmicas. Isso permite que seja oferecido tratamento específico

co a pessoas com <18 anos de idade, a bebês nascidos de mães infectadas (16) e a pacientes transplantados que recebem órgãos de indivíduos afetados (7). A Espanha e a Itália adotaram medidas de controle para mulheres grávidas e tratamento imediato para recém-nascidos (17). Imigrantes da América Latina devem também ser submetidos ao rastreamento da infecção por *T. cruzi*. O rastreamento para doença de Chagas em adultos latino-americanos assintomáticos residentes na Europa foi descrito como sendo uma estratégia custo-efetiva (18). Uma vez que os parasitas são raramente visualizados na circulação do sangue no estágio crônico, o diagnóstico de infecção prévia por *T. cruzi* é essencialmente sorológico e deve ser realizado usando um teste com elevada sensibilidade ensaio clínico imunoenzimático (ELISA) com antígeno total ou imunofluorescência indireta em conjunto com outro método com elevada especificidade, tal como hemaglutinação indireta (14,15).

DIAGNÓSTICO DA DCC NA PRÁTICA CLÍNICA

Na prática clínica, a estratégia diagnóstica mais adequada depende do estágio clínico da infecção. Os pacientes com testes sorológicos positivos confirmados devem também realizar eletrocardiografia e ecocardiografia (Ilustração Central) (10). Em regiões não endêmicas, o diagnóstico deve ser sempre suspeitado por clínicos em pacientes imigrantes com uma etiologia não isquêmica da IC. Visto que a infecção prévia por *T. cruzi* é frequente em áreas endêmicas, o diagnóstico de DCC crônica baseia-se em epidemiologia e sorologia positivas associadas a fenótipos típicos de DC. Alguns destes fenótipos incluem bradicardia; eletrocardiografia com bloqueio de ramo direito, bloqueio de ramo fascicular anterior esquerdo, ou ambas as condições; cardiomiopatia biventricular ou disfunção ventricular direita (VD) predominante sem evidência de outra etiologia; idade geralmente inferior a 60 anos; tromboembolismo; arritmias; morte súbita; e síncope. Achados inespecíficos sugestivos do diagnóstico de DCC podem ser obtidos por eletrocardiografia, ecocardiografia e ressonância magnética cardíaca sem elevada especificidade; no entanto, estes achados podem mimetizar cardiomiopatias isquêmicas ou não isquêmicas (18). A Ilustração Central mostra um algoritmo da prática clínica para o diagnóstico e manejo de pacientes que estão em risco de infecção por *T. cruzi* sem ou com sintomas cardiovasculares.

PAPEL DOS MARCADORES SOROLÓGICOS NA PRÁTICA CLÍNICA NA DCC

Dado que a infecção por *T. cruzi* é usualmente seguida por um período longo, clinicamente silencioso antes do desenvolvimento de uma apresentação clínica manifesta de DCC, a detecção de biomarcadores de infecção, patogênese e progressão para cardiomiopatia é fundamental (19). Vários potenciais biomarcadores foram descritos para DCC (Tabela 2) (19-25), mas a maior parte provavelmente não é específica para in-

fecção por *T. cruzi* ou DCC em comparação com outras cardiomiopatias (26,27). Estes biomarcadores podem refletir lesão miocárdica ou IC. Os níveis de peptídeo natriurético atrial tipo B (BNP), pró-BNP N-terminal, troponina I, banda miocárdica da creatina-quinase, metaloproteinase da matriz 2, e inibidor tecidual das metaloproteinases-1 e 2 aumentam com o aumento da gravidade do estágio. Uma estratégia baseada em pró-BNP N-terminal ou BNP foi mais precisa do que a abordagem convencional para a detecção de disfunção ventricular esquerda (VE) em pacientes chagásicos (28). Estudos transversais recentes que correlacionam a detecção do ácido desoxirribonucleico do parasita *T. cruzi* através de reação em cadeia da polimerase (RT-PCR) em tempo real com a taxa de progressão para cardiomiopatia tiveram resultados controversos (29-31).

O PERCURSO E AS FASES DOS PACIENTES INFECTADOS COM *T. CRUZI*: PREDITORES DE PROGNÓSTICO

O percurso e as fases dos pacientes infectados com *T. cruzi* estão descritos na **Figura 1**. O período de incubação para as manifestações clínicas agudas vai de 7 a 15 dias na transmissão vetorial, de 8 a 112 dias na transmissão sanguínea e de 2 a 22 dias na transmissão oral. A fase aguda da infecção por *T. cruzi* dura seis a oito semanas. Estima-se que até 20% a 30% dos pacientes possam desenvolver alterações cardíacas, e até 10% possam desenvolver alterações neurológicas e/ou gastrointestinais durante o acompanhamento a longo prazo. A IC crônica normalmente ocorre pelo menos 20 anos após a infecção inicial (3). Diretrizes classificaram a infecção por *T. cruzi* segundo a disfunção cardíaca e manifestações clínicas da seguinte forma: A: sorologia positiva para infecção por *T. cruzi*; B1: doença cardíaca estrutural sem disfunção ventricular global; B2: doença cardíaca estrutural com disfunção ventricular global sem IC; C: doença cardíaca estrutural com disfunção ventricular global com IC; e D: IC avançada ou refratária (14,15).

O prognóstico de pacientes com DCC é pior do que o dos pacientes com cardiomiopatia dilatada não DCC (1,32,33). Para a DCC crônica, a mortalidade por todas as causas, o acompanhamento em um, cinco e dez anos é de cerca de 12%, 35% e 60%, respectivamente (34). A taxa de mortalidade por todas as causas em um ano aproxima-se de 90% a 100% em pacientes com formas graves de IC por DC (35,36). Essa taxa de mortalidade é elevada, mesmo na era contemporânea do tratamento da IC. Além disso, a IC descompensada devido a DCC é uma causa frequente de hospitalização (1). O prognóstico ruim está provavelmente relacionado com o processo de remodelação etiopatogênico e progressivo característico da DCC (32). A IC da DCC foi responsável por 18% dos casos de IC refratária em um centro de referência terciário para o tratamento de IC (37).

Foram encontradas múltiplas variáveis para prever a mortalidade por todas as causas em pacientes com DCC crônica (30-32,35,38). Os fatores mais preditivos para DCC são semelhantes aos da cardiomiopatia dilatada idio-

TABELA 1 Fenótipos de DC e Manifestações Clínicas

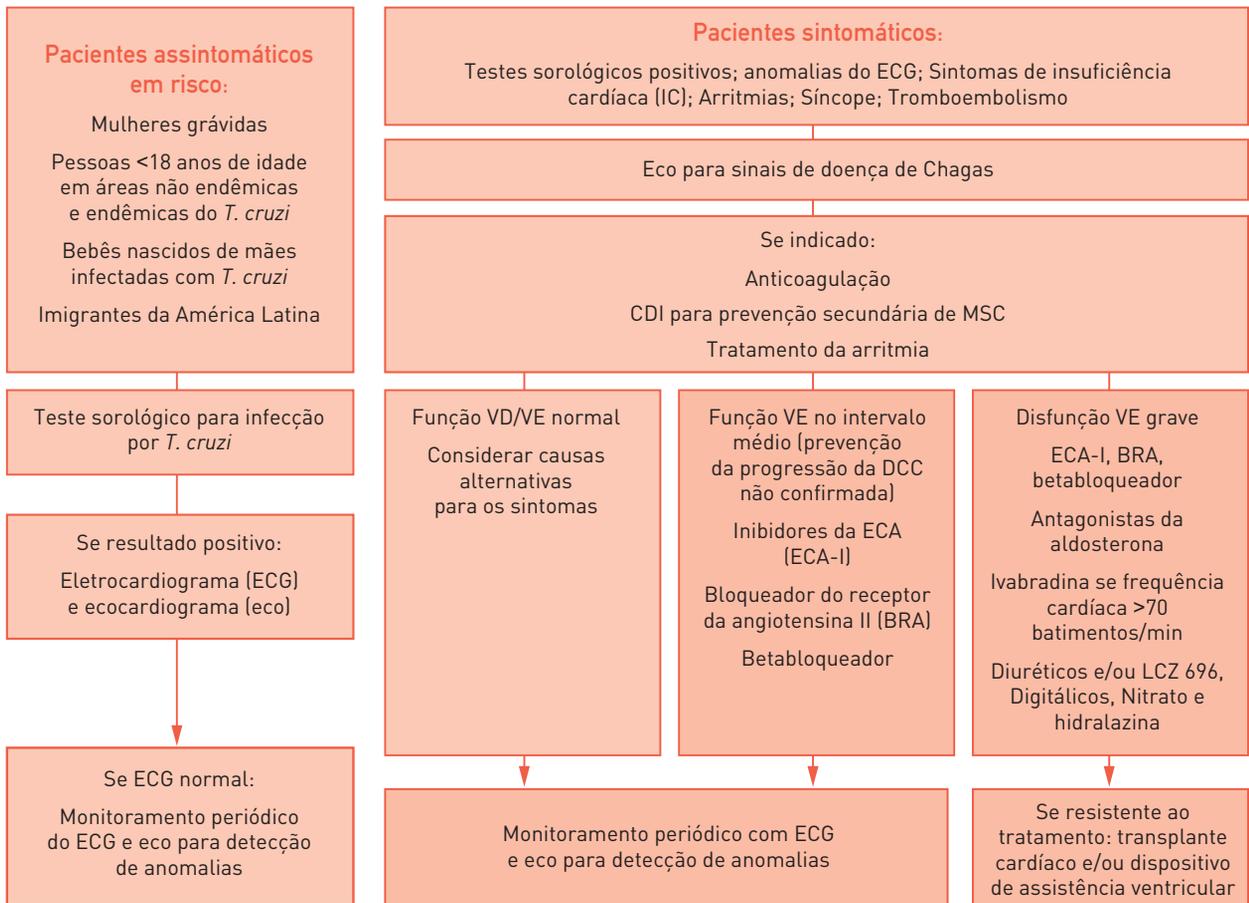
Infecção aguda	Assintomática ou oligossintomática (maioria) Sintomática (manifestações heterogêneas ou polimórficas) <ul style="list-style-type: none"> Porta de entrada: sinal de Romaña (edema palpebral elástico, indolor e unilateral, 50%), chagoma de inoculação (pele, 25%) Doença sistêmica: febre, mal-estar, cefaleia, astenia, síndrome "tipo mononucleose", anorexia, diarreia, mialgia, linfadenopatia, hepatomegalia, esplenomegalia, edema da face ou membros, eritema, manifestações hematológicas, icterícia, linfocitose atípica, miocardite, taquicardia, arritmias, bloqueio atrioventricular, meningoencefalite (1%), nódulos dolorosos Na transmissão vertical, também pode haver insuficiência respiratória, prematuridade, baixo peso ao nascer, natimorto
Infecção crônica	Assintomática sem envolvimento cardíaco (apenas infecção por <i>T. cruzi</i>)
Cardíaca	Assintomática ou sintomática, com envolvimento cardíaco <ul style="list-style-type: none"> Anormalidades da contratilidade da parede Bloqueio de ramo direito e/ou bloqueio fascicular anterior esquerdo Alterações ST-T Arritmias, bloqueio atrioventricular Disfunção do nó sinusal com bradicardia sinusal Aneurisma apical ventricular do VE e/ou direito Trombos murais Eventos tromboembólicos ou acidente isquêmico transitório Cardiomiopatia dilatada biventricular com FEVE reduzida Insuficiência cardíaca Síncope MSC Mista
Gastrointestinal	Disfagia, odinofagia, megaesôfago, obstipação, megacólon Mista
Neurológica	Periférica: neurite Central (controverso ou raro): demência, confusão, encefalopatia crônica e neuropatia periférica
Infecção repetida	Maior parte assintomática
Reativação	Contexto clínico: imunossupressão, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, leucemia, transplante de órgãos, doença autoimune, lúpus, câncer e tratamento com quimioterapia Assintomática com aparência ou recrudescência de parasitemia Febre sintomática, pancitopenia, miocardite (de disfunção leve a choque cardiogênico), nódulos subcutâneos (paniculite), meningoencefalite (de sintomas leves a coma), lesões cerebrais tipo tumor, lesão da medula óssea
DC = doença de Chagas; FEVE = fração de ejeção ventricular esquerda; MSC = morte súbita cardíaca; <i>T. cruzi</i> = <i>Trypanosoma cruzi</i> ; VE = ventrículo/ventricular esquerdo.	

pática e cardiomiopatia isquêmica. Assim, a estratificação do risco de mortalidade na IC da DC é semelhante à reportada para a IC não DC (1). O preditor independente mais forte para mortalidade por todas as causas para os pacientes com DCC é a FEVE (15). Infelizmente, os preditores de mortalidade na recente era dos betabloqueadores e sob tratamento orientado por diretrizes não foram estudados. Além disso, o processo clínico de tomada de decisão na prática clínica com base nos preditores de mortalidade ou biomarcadores apresenta sérias limitações, porque eles não foram testados especificamente na DCC em ensaios clínicos randomizados prospectivos, com amostras adequadas.

BASE ETIOPATOGÊNICA E ALVOS TERAPÊUTICOS PARA O MANEJO DA DCC

A patogênese da DCC é ainda um assunto de intenso debate. A identificação de novos alvos terapêuticos e fato-

ILUSTRAÇÃO CENTRAL Diagnóstico e Manejo de Pacientes em Risco de Infecção por *T. cruzi* com Base em Diretrizes:
Algoritmo da Prática Clínica



Bocchi, E.A. et al. J Am Coll Cardiol. 2017;70(12):1510-24.

Pacientes em risco de infecção prévia ou atual por *T. cruzi* devem ser submetidos a investigação etiológica e avaliação cardiológica. Os pacientes em risco podem ser definidos como pacientes de regiões endêmicas, que viajaram para regiões endêmicas ou que receberam transfusões de sangue ou plaquetas em regiões que incluem imigrantes de regiões endêmicas como doadores de sangue e que não têm controle de teste para *T. cruzi* (14,15,58). AV = atrioventricular; BFAE = bloqueio fascicular anterior esquerdo; BRD = bloqueio de ramo direito; CDI = cardiodesfibrilador implantável; DCC = doença de Chagas cardíaca; CVP = complexo ventricular prematuro; DAV = dispositivo de assistência ventricular; ECG = eletrocardiograma; IC = insuficiência cardíaca; LCZ696 = sacubitril/valsartan; MSC = morte súbita cardíaca; RMC = ressonância magnética cardíaca; *T. cruzi* = *Trypanosoma cruzi*; TC = tomografia computadorizada; TVNS = taquicardia ventricular não sustentada; TVS = taquicardia ventricular sustentada; VD = ventrículo direito; VE = ventrículo esquerdo.

res de prognóstico é criticamente dependente deste conhecimento. As principais hipóteses etiopatogênicas que foram propostas para explicar o desenvolvimento da DCC incluem: 1) lesão direta induzida por parasitas; 2) distúrbios neurogênicos; 3) distúrbios da circulação microvascular; e 4) lesão tecidual inflamatória/imunológica (Figura 2). A evidência indica que o infiltrado inflamatório é um grande causador de lesão tecidual cardíaca.

A lise direta de células infectadas parece ser mais relevante durante a fase aguda, quando os parasitas são abundantes. A hipótese neurogênica é apoiada pelo

achado de depleção neuronal ganglionar intracardíaca e disautonomia, anomalias que também ocorrem em pacientes com DCC assintomáticos. Lesões microcirculatórias cardíacas foram descritas na DCC, mas a isquemia microvascular pode ser uma consequência de mediadores inflamatórios, potenciando lesão tecidual miocárdica inflamatória (39).

Na fase aguda da infecção, o parasitismo disseminado do sangue e dos tecidos desencadeia uma resposta imune vigorosa. Os linfócitos T citotóxicos e linfócitos T que produzem as citocinas interferon (IFN)- γ e fator de necrose tumoral (TNF)- α , juntamente com anticorpos

específicos do *T. cruzi*, controlam parcialmente o parasitismo e assim estabelecem uma infecção persistente de baixo grau. O IFN- γ induz a morte parasitária intracelular através de espécies reativas de nitrogênio e oxigênio microbicidas. A persistente estimulação parasitária induz produção sistêmica de IFN- γ e TNF- α na DCC crônica, o que é particularmente intenso em pacientes com DCC. Os pacientes com DCC apresentam miocardite difusa (rica em macrófagos, linfócitos T CD8⁺ citotóxicos e CD4⁺) com fibrose e hipertrofia. A miocardite deve-se tanto aos linfócitos T infiltrativos cardíacos específicos de *T. cruzi* quanto autoimunes, que produzem grandes quantidades de IFN- γ e TNF- α (40). O IFN- γ é uma faca de dois gumes. Embora tenha um papel central no controle parasitário, o IFN- γ também tem um papel patogênico central na DCC através da indução de lesão cardíaca por uma série de mecanismos (Tabela 3) (41). Outros mediadores também podem ter papéis importantes (Tabela 3). A progressão da doença desde a fase aguda está representada nas Figuras 2 e 3. A coinfeção viral foi observada no miocárdio da DCC e pode ser um cofator a potencializar a inflamação e disfunção miocárdica (42). Os mecanismos subjacentes ao pior prognóstico da DCC em comparação com as cardiomiopatias não inflamatórias só agora estão sendo elucidados. A Figura 3 ilustra os mecanismos potenciais e os observados experimentalmente subjacentes ao pior prognóstico de DCC, bem como alvos terapêuticos e potenciais intervenções dirigidas para a DCC. Muitos destes mecanismos podem ser potenciados pelo IFN- γ (Tabela 3).

SUSCETIBILIDADE DIFERENCIAL PARA O DESENVOLVIMENTO DA DOENÇA

Variações genéticas tanto do hospedeiro como do patógeno podem potencialmente afetar a progressão da doença. Enquanto os genótipos do *T. cruzi* não foram claramente associados com apresentações clínicas, a agregação familiar dos casos de DCC bem como estudos de casos-controle associando vários polimorfismos gênicos com DCC suportam um componente genético do hospedeiro na progressão da doença. Exemplos incluem um polimorfismo no gene de uma quimiocina funcional (motivo C-X-C), ligante 9 (CXCL9), que se percebeu estar associado com baixa FEVE, aumento da produção de CXCL9, infiltração de células T/miocardite e polimorfismos do TNF- α associados com a sobrevivência (43).

BASE DA REMODELAÇÃO VENTRICULAR PARA O MANEJO DA DCC CRÔNICA

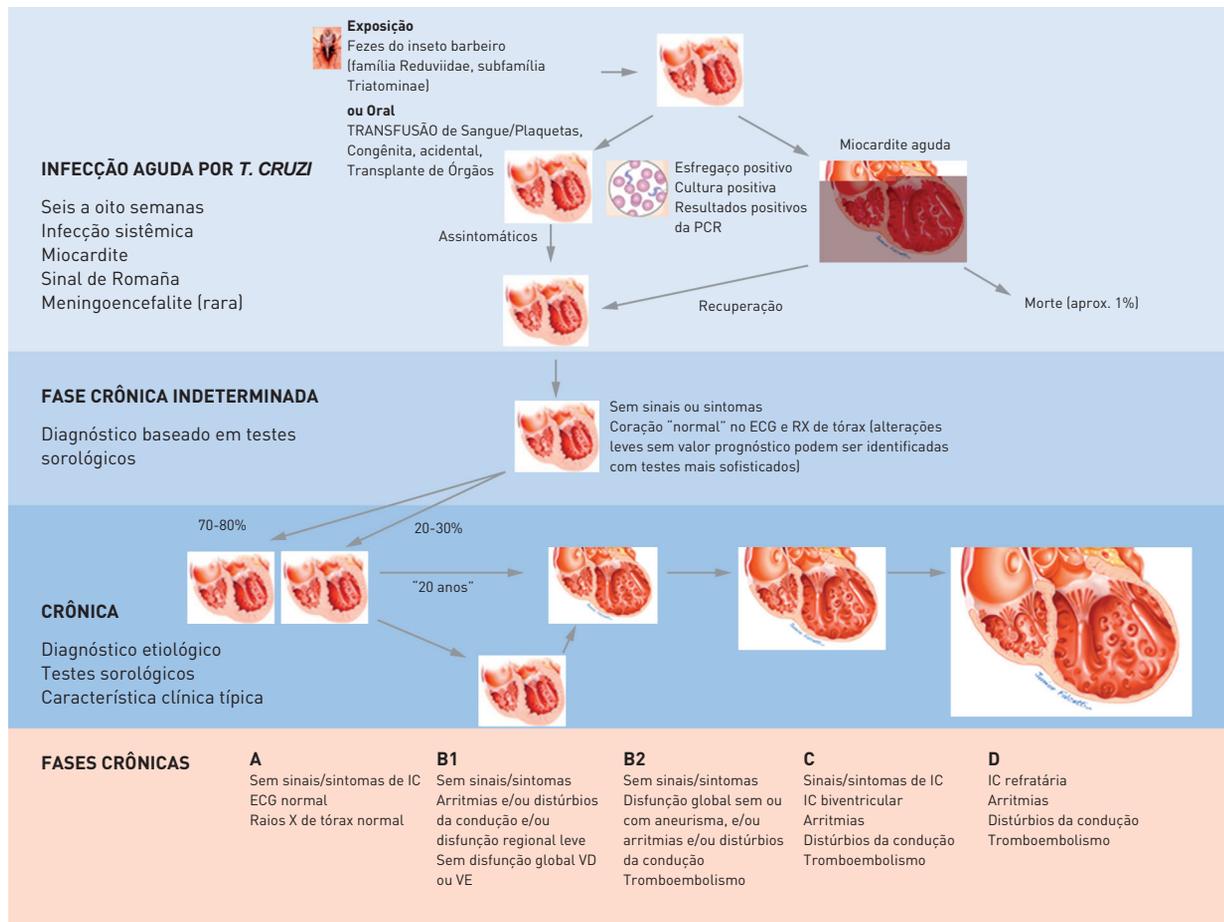
A DCC na fase avançada é caracterizada por dilatação dos átrios, VE e VD, e por redução na função do VD e VE (39). O diâmetro do VE é frequentemente semelhante ao visto na cardiomiopatia dilatada idiopática, porém mais elevado do que na etiologia isquêmica e outras. Estudos em biópsias endomiocárdicas de pacientes com DCC mostraram que a evolução clínica da doença

TABELA 2 Preditores de Prognóstico e Potenciais Biomarcadores Sorológicos na Infecção por *T. cruzi* e DCC

Não específicos	
Características dos pacientes	
Idade, gênero masculino, etnia negra, baixa renda	
Estado clínico	
Classe funcional da NYHA, agravamento da classe funcional, necessidade de suporte inotrópico	
Capacidade de exercício, frequência cardíaca basal	
Desempenho do exercício	
Pico de VO ₂ <10 ml·kg ⁻¹ ·min, arritmia ventricular induzida por exercício	
Monitoramento do ECG/Holter	
Distúrbios da condução intraventricular, duração do QRS >133 ms, BRE	
Ondas Q, dispersão QT, duração prolongada do QRS filtrado (ECG de promediação de sinais ou ECG de alta resolução)	
CVPs, CVPs complexos, TVNS, TVS	
Grandes anomalias do ECG (código Minnesota)	
Potenciais biomarcadores	
Níveis elevados	
BNP, NT-pró-BNP, CK-MB, troponina	
IL-6, IL-10, TNF- α , sTNF-R1	
Outros: adiponectina, galectina-3, NGAL, ST2 solúvel, Cistatina-C, IFN- γ , mioglobina	
VCAM, ECA2, sFas	
Níveis baixos	
MPO, PAI-1, MCP-1	
Imagem e/ou função cardíaca	
Cardiomegalia, diâmetro sistólico do VE, volume atrial esquerdo, aneurisma apical	
Anomalias segmentares da contratilidade da parede, FEVE, FEVD, relação E/e'	
Tratamento	
Não usar betabloqueador, usar digoxina	
Número de <i>shocks</i> por paciente com CDI	
Outros	
Hiponatremia	
Específicos	
Monitoramento ECG/Holter	
BRD e HAE	
Testes diagnósticos	
Guerreiro-Machado positivo com anomalias clínicas e/ou no ECG	
Presença de ácido desoxirribonucleico parasitário (PCR)	
Imagem e/ou função cardíaca	
Aneurisma apical	
FEVE intermediária com CVPs complexos	
Tratamento	
Tratamento com benznidazol	

BNP = peptídeo natriurético tipo B; BRD = bloqueio de ramo direito; BRE = bloqueio de ramo esquerdo; CDI = cardiodesfibrilador implantável; CK-MB = banda miocárdica da creatina quinase; CVPs = complexos ventriculares prematuros; ECA = enzima conversora da angiotensina; ECG = eletrocardiograma; FEVD = fração de ejeção ventricular direita; HAE = hemibloqueio anterior esquerdo; IL = interleucina; MCP = proteína quimioatrativa dos monócitos; MPO = mieloperoxidase; NGAL = lipocalina associada à gelatinase dos neutrófilos; NT-pró-BNP = peptídeo natriurético tipo pró-B N-terminal; NYHA = New York Heart Association; PAI = inibidor do ativador do plasminogênio; Pico de VO₂ = taxa máxima de consumo de oxigênio; sFas = Fas solúvel; sTNF-R1 = receptor tipo 1 solúvel do fator de necrose tumoral alfa; TNF = fator de necrose tumoral; troponina = troponina cardíaca de alta sensibilidade; TVNS = taquicardia ventricular não sustentada; TVS = taquicardia ventricular sustentada; VCAM = proteína de adesão celular vascular; outras abreviaturas como na Tabela 1.

FIGURA 1 O Percurso dos Pacientes Infectados com o Parasita *T. cruzi*



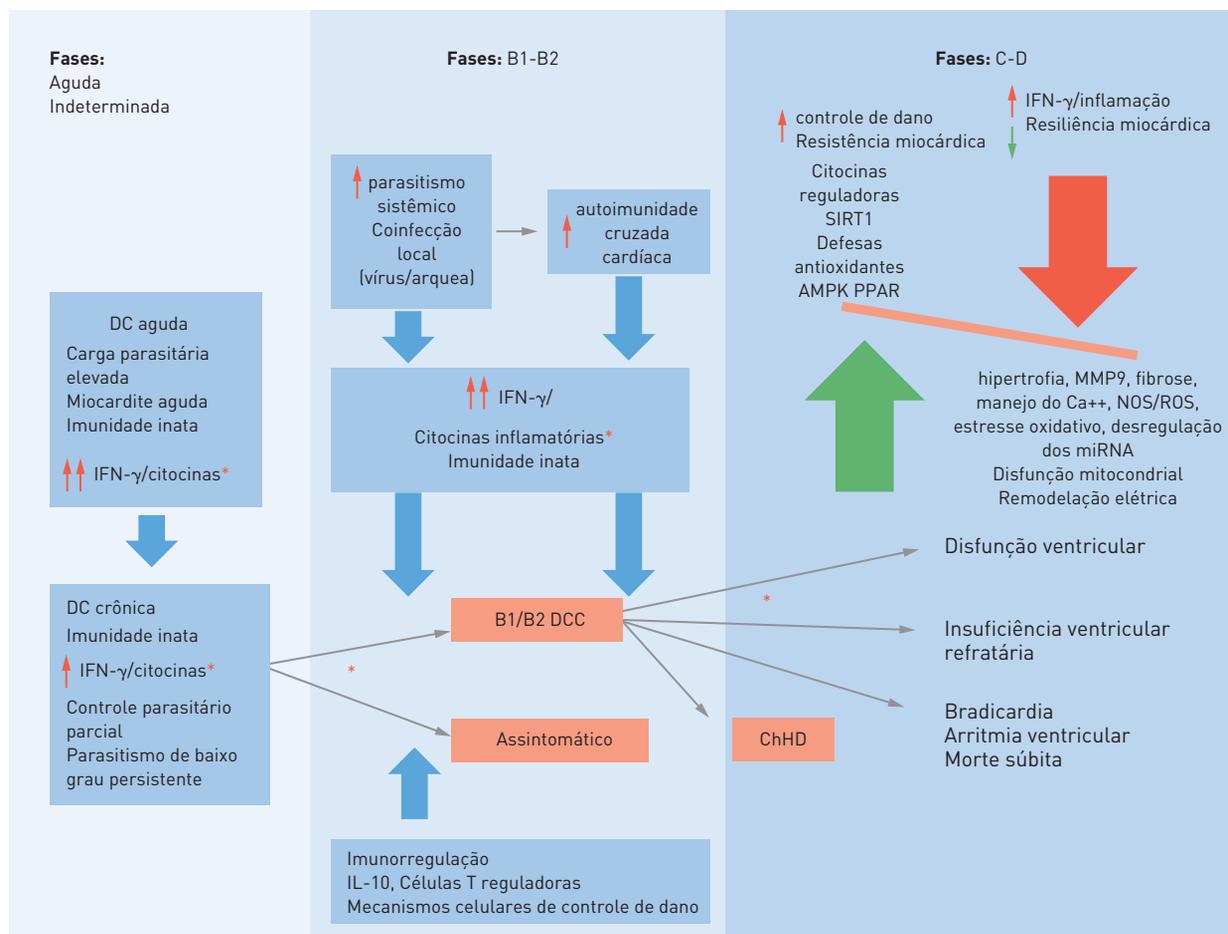
Pacientes que foram infectados com *T. cruzi* podem apresentar no longo prazo um percurso até o desenvolvimento de insuficiência cardíaca e/ou os seguintes: arritmias, síncope e tromboembolismo. Apenas alguns pacientes infectados por *T. cruzi* irão desenvolver doença de Chagas cardíaca. Após a infecção, os pacientes podem ou não apresentar uma fase aguda. Na fase crônica, os pacientes podem continuar na fase indeterminada ou piorar até a fase crônica da doença cardíaca e/ou o seguinte: arritmias, síncope e tromboembolismo. ECG = eletrocardiograma; IC = insuficiência cardíaca; PCR = reação em cadeia da polimerase; RX = Raio X; *T. cruzi* = *Trypanosoma cruzi*; VD = ventrículo direito; VE = ventrículo esquerdo.

se correlaciona com uma progressão contínua da destruição das fibras, fibrose, inflamação miocárdica e hipertrofia compensatória, e redução no desempenho (44,45). Os processos etiopatogênicos específicos estão envolvidos no processo inflamatório frequentemente detectado na DCC crônica (18), e mediadores implicados no processo de remodelação na IC causado por outras etiologias foram também implicados na remodelação na DCC.

Os processos inflamatórios relacionados com a persistência dos parasitas e resposta autoimune podem estimular a ativação das metaloproteinases da matriz e fibrose (46). Além disso, o aumento do TGF- β foi reportado na DCC crônica grave, e seus níveis relacionam-se positivamente com a replicação do *T. cruzi*

(47). O TGF- β está associado com o processo de remodelação na cardiomiopatia (48). Além disso, a ativação neuro-hormonal tem sido reportada como um potencial alvo terapêutico na DCC, e está envolvida com a remodelação cardíaca, caracterizada por níveis elevados de norepinefrina, ativação simpática excessiva (hipótese neurogênica) (49), ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (50) e níveis mais elevados de BNP e de citotinas inflamatórias TNF- α e interleucina-6 (25,51-53). No entanto, investigadores constataram que a ativação do sistema nervoso simpático e do sistema renina-angiotensina-aldosterona é um evento tardio na história natural da DC (46-54). Do mesmo modo, em outras etiologias foi estimado que a remodelação cardíaca é ativada quando o dano inicial

FIGURA 2 Base Etiopatogênica da DCC e Potenciais Alvos Terapêuticos



Cada fase da DC pode apresentar muitos mecanismos etiopatogênicos diferentes envolvidos no desenvolvimento da DCC. As fases são aguda, indeterminada e crônica com IC (fases B1/B2/C/D), e podem estar presentes potenciais alvos terapêuticos para o tratamento atual ou investigações futuras. Fase B1: doença cardíaca estrutural sem disfunção ventricular global; B2: doença cardíaca estrutural com disfunção ventricular global sem IC; C: doença cardíaca estrutural com disfunção ventricular global com IC; e D: IC avançada ou refratária. *Polimorfismos conhecidos em genes inflamatórios que influenciam a progressão da doença. AMPK = proteína quinase adenosina monofosfato ativada; DC = Doença de Chagas; DCC = doença de Chagas cardíaca; IC = insuficiência cardíaca; IFN- γ = interferon gama; IL = interleucina; MMP = metaloproteinase da matriz; NOS/ROS = espécies reativas de oxigênio/nitrogênio; PPAR = receptor proliferador ativado do peroxissomo; SIRT1 = sirtuina 1.

do miocárdio segmentar atinge um limiar crítico de cerca de 20% da massa miocárdica (55,56). Em teoria, o antagonismo da ativação neuro-hormonal seria mais eficaz na fase tardia da DCC.

TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

Particularidades sobre a DCC podem modular a intensidade e o padrão da ativação neuro-hormonal e inflamatória reportados. De forma importante, a persistência do parasita na fase crônica da doença tem um aspecto fisiopatológico adicional (57). Estas conside-

rações foram levantadas para apoiar ou criticar a aplicação das intervenções terapêuticas-padrão a pacientes com DCC. A controvérsia é ainda mais estimulada pela ausência de evidência robusta derivada de ensaios clínicos. No entanto, diretrizes sugeriram terapia farmacológica semelhante à orientação para outras etiologias (14,15,58).

Têm havido uma série de estudos que avalia o tratamento farmacológico da IC em pacientes com DCC (Tabela 4). Em humanos, um registro antigo dos anos 1990, com 13 pacientes, sugeriu que a ativação neuro-hormonal foi reduzida pela administração de digitálicos seguida por enalapril (59). Outro estudo

TABELA 3 Efeitos do IFN- γ e Outros Mediadores Inflamatórios Presentes no Miocárdio de Pacientes com DCC

Efeitos funcionais da miocardite
associados com gravidade da doença clínica nos pacientes com DC
associados com a fibrose e dilatação ventricular no modelo de camundongos Syrian da DCC
Citocinas e quimiocinas expressas no tecido miocárdico
IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-10, IL-12, IL-15, IL-17, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL17, CCL19, CCL21, CXCL9, CXCL10
Citocinas/quimiocinas com efeitos miocárdicos funcionais conhecidos
Efeitos funcionais das quimiocinas CXCL9
Acúmulo dos linfócitos T produtores de IFN- γ no miocárdio da DCC
Aumento da expressão de outras quimiocinas, NOS2
Efeitos funcionais do IFN- γ
Aumento da expressão de NOS2, ROS, NOS, estresse oxidativo e sinalização NF- κ B
Cardiomiócitos: redução da contratilidade, apoptose dos cardiomiócitos, aumento da expressão de quimiocinas CCL3, CCL5 e CXCL1; expressão de SERCA2a reduzida;* aumento da expressão de ANP*
Fibroblastos: aumento da proliferação; produção de hialuronano, fibrose
Macrófagos: expressão de TNF- α e NOS2; aumento da morte microbiana; expressão de quimiocinas; produção de MMP9; fibrose
Mitocôndrias: afeta múltiplos passos do metabolismo energético mitocondrial; redução da produção de ATP e respiração oxidativa; aumento da produção de ROS
Remodelação elétrica/arritmia: indução de bloqueio atrioventricular/arritmia ventricular não sustentada
Expressão miocárdica de T-bet (pelas células produtoras de IFN- γ) correlaciona-se com o diâmetro diastólico do VE nos pacientes com DCC
Efeitos funcionais de outros mediadores inflamatórios
TNF- α e CCL2
Super expressão leva a cardiomiopatia dilatada em ratos
CCL21
fibrose
IL-18
miocardite
*Polimorfismos conhecidos em genes inflamatórios que influenciam a progressão da doença. ANP = peptídeo natriurético atrial; ATP = adenosina trifosfato; CCL = ligante quimiocina (motivo C-C); DC = Doença de Chagas; CXCL = ligante quimiocina (motivo C-X-C); IFN = interferon; IL = interleucina; MMP = metaloproteinase da matriz; NF- κ B = fator nuclear kappa potenciador de cadeias leves de células B ativadas; NOS = óxido nítrico sintase; ROS = espécies reativas de oxigênio; SERCA = adenosina trifosfato de retículo sarco/endoplasmático cálcico; outras abreviaturas como nas Tabelas 1 e 2.

randomizado com 18 pacientes também comparou os efeitos do captopril (titulado até 150 mg por dia) com o placebo. Os investigadores encontraram uma redução na frequência cardíaca em repouso, níveis urinários de catecolaminas e bigeminismo ventricular (60). O enalapril também melhorou a disfunção diastólica.

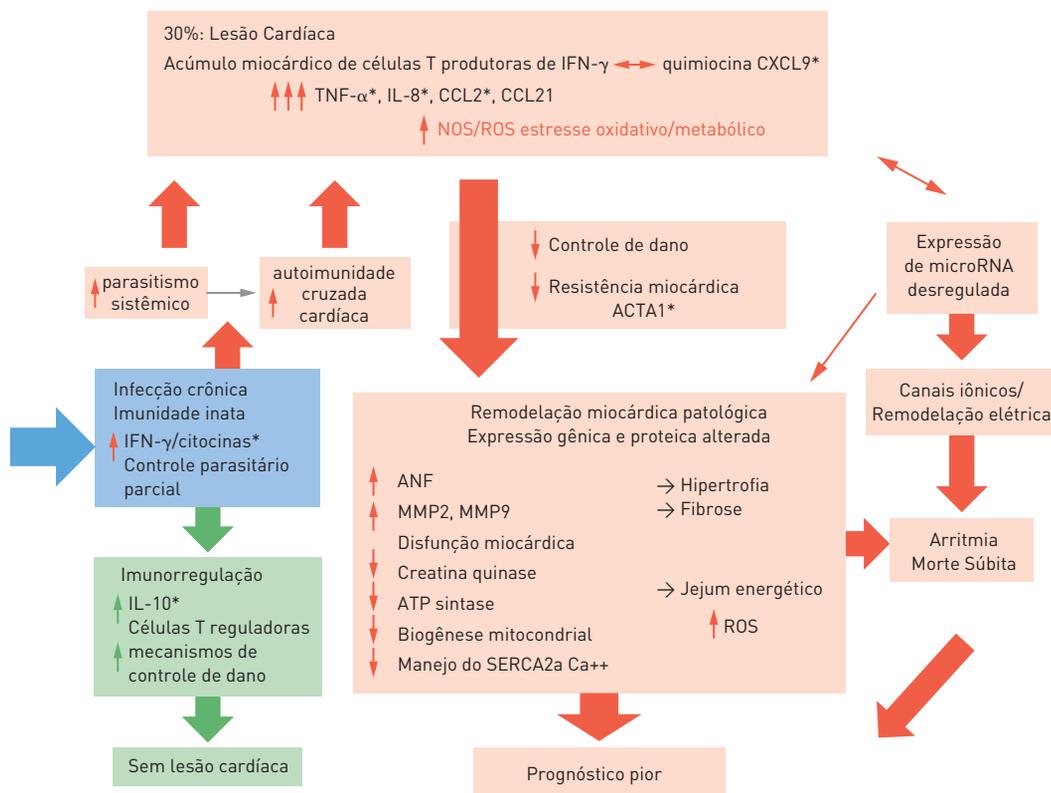
Em um modelo de roedores com DCC crônica, a administração de carvedilol não alterou a remodelação ventricular e função ou fibrose intersticial e perivascular; em adição a isso, a mortalidade total permaneceu inalterada, mesmo embora a mortalidade precoce (até 100 dias com infecção) tenha sido reduzida com o carvedilol (62). No entanto, o carvedilol foi eficaz na atenuação da lesão oxidativa em pacientes com DCC após seis meses de tratamento em um estudo aberto, não randomizado, com controle de caso, prospectivo

(63). Além disso, um estudo com nove pacientes com DCC – IC testou os efeitos do metoprolol (titulado até 25 mg) e encontrou melhoria no estado funcional, aumento na FEVE e redução no diâmetro diastólico final do VE (64). Análises retrospectivas sugeriram um efeito benéfico dos betabloqueadores em pacientes com DCC e IC. Em uma coorte de 231 pacientes consecutivos com DCC e IC, a terapia com betabloqueadores teve um efeito protetor (65). Uma análise retrospectiva do ensaio clínico REMADHE (*A Long-Term Prospective Randomized Controlled Study Using Repetitive Education at Six-Month Intervals and Monitoring for Adherence in Heart Failure Outpatients*) (66) mostrou que os pacientes com DCC que receberam betabloqueadores tiveram melhor sobrevivência se comparados com pacientes com DCC que não receberam terapia com betabloqueadores. De modo interessante, quando foram considerados apenas os pacientes que estavam recebendo betabloqueadores, a sobrevivência dos pacientes com DCC e IC foi semelhante à dos pacientes com outras etiologias. Em um ensaio clínico randomizado controlado da DCC, 42 pacientes foram inicialmente tratados com enalapril e espironolactona, e foram depois randomizados para receber carvedilol ou placebo. O enalapril e a espironolactona reduziram os níveis de BNP e melhoraram a FEVE. O carvedilol foi associado com uma tendência no sentido da melhoria da FEVE (67).

Um ensaio clínico randomizado controlado por placebo mostrou que a rosuvastatina reduziu os níveis de colesterol mas não diminuiu os níveis de proteína C-reativa nem influenciou a qualidade de vida e a capacidade funcional (68). Um estudo da DCC e disfunção sistólica sugeriu que os níveis de peptídeo natriurético tipo C eram independentes da atividade da neprilisina, um achado com potenciais implicações clínicas (69). Foi mostrado em um modelo de roedores com DC crônica que o bloqueio dos receptores de aldosterona com espironolactona poderia reduzir os parâmetros inflamatórios, atenuar a remodelação miocárdica e prolongar a sobrevivência (70). Os efeitos de agentes como os bloqueadores dos receptores da angiotensina, bloqueadores dos receptores da aldosterona, ivabradina, e inibidores da neprilisina não foram reportados em pacientes com DC.

Recentemente, em uma subanálise *post hoc* do SHIFT (*Systolic Heart failure treatment with the I_f inhibitor ivabradine Trial*), a ivabradina reduziu a frequência cardíaca e melhorou a classe funcional da NYHA em pacientes sintomáticos com IC sistólica estável devido a DC e IC em comparação com o placebo, sem bradicardia clinicamente grave, bloqueio atrioventricular, hipotensão ou síncope (71). Apesar da pequena amostra, que compromete o poder estatístico adequado, os dados obtidos mostraram uma tendência no sentido da redução de qualquer morte no grupo da ivabradina ($p < 0,07$) durante o acompanhamento. Além disso, no ensaio clínico SHIFT, os pacientes com DC com IC basal apresentaram um uso mais elevado de agentes diuréticos, glicosídeos cardíacos e agentes antialdosterona e um uso mais baixo de inibidores da enzima conversora da angiotensina/bloqueadores dos receptores da angiotensina ou doses -alvo diárias de betabloqueadores mais baixas.

FIGURA 3 Potenciais Mecanismos Subjacentes ao Prognóstico da DCC e Potenciais Alvos Terapêuticos



Pacientes que entram na fase crônica da DC podem apresentar vários mecanismos como consequência da infecção por *T. cruzi*, que estão envolvidos no processo de remodelação patológica. A maior parte dos pacientes não terá lesão cardíaca. No entanto, pacientes que desenvolvem DCC irão apresentar prognóstico ruim. Muitos mecanismos relacionados com a *T. cruzi* e/ou aqueles envolvidos no processo de remodelação podem ser alvo de tratamento atual e também de investigação futura. *Polimorfismos conhecidos em genes inflamatórios que influenciam a progressão da doença. ACTA1 = actina 1 cardíaca alfa; ANF = fator natriurético atrial; CCL = ligante quimiocina motivo C-C; CXCL = ligante quimiocina (motivo C-X-C); SERCA = retículo sarco/endoplasmático Ca²⁺-ATPase; TNF-α = fator de necrose tumoral alfa; outras abreviações como na Figura 2.

TRATAMENTO ANTIARRÍTMICO PARA OS SINTOMAS E PREVENÇÃO DE MORTE SÚBITA CARDÍACA

A fibrilação e o flutter atrial são com frequência observados em pacientes com DCC, com a prevalência aumentando em estágios avançados da doença (72,73). As contrações ventriculares prematuras são observadas em eletrocardiografia de 12 derivações em cerca de 10% dos pacientes infectados (74). A taquicardia ventricular não sustentada (TVNS) afeta 30% dos pacientes com DCC sem IC, e 50% a 73% dos pacientes com IC (60,75). As arritmias ventriculares são a principal causa de morte súbita cardíaca (MSC) em pacientes com DCC sem IC avançada (76). Sua prevalência e complexidade estão associadas com a progressão e extensão da doença miocárdica (72,77). A frequência

destas arritmias aumenta durante a atividade física, evidenciando um risco aumentado entre pacientes chagásicos jovens com MSC, que é por vezes a primeira manifestação da doença (38,78). A TVNS foi reconhecida como um fator de risco independente para morte e taquicardia ventricular sustentada (79). A taquicardia ventricular sustentada (TVS) foi reportada como a principal causa de síncope em pacientes com síncope recorrente não documentada e bloqueio de ramo (80). Nestes casos, um estudo eletrofisiológico foi recomendado para a clarificação diagnóstica, principalmente quando os métodos não invasivos falham em determinar a causa (14,15).

A MSC ocorre muitas vezes em pacientes com DCC crônica. Em pacientes que recebem tratamento orientado por diretrizes, a MSC foi a forma de morte em 33% dos pacientes com classes funcionais NYHA I a II e em

TABELA 4 Sumário dos Principais Estudos que Avaliaram o Tratamento Farmacológico da IC em Pacientes com DCC

Primeiro Autor, Ano (Ref. #)	Tratamento Testado	Tipo de Estudo	Pacientes, n	Medição do Resultado	Resultado
Roberti et al., 1992 (60)	Captopril versus placebo	Ensaio clínico simples-cego, transversal	18	Dimensões ventriculares, neuro-hormônios, e arritmia ventricular	Captopril reduziu a frequência cardíaca, níveis urinários de catecolaminas e bigeminismo ventricular
Szajn bok et al., 1993 (61)	Enalapril versus cuidados-padrão	Ensaio clínico randomizado	20	Estado clínico, ecocardiografia, ECG	Enalapril melhorou a função diastólica do VE
Khoury et al., 1996 (59)	Digoxina seguida de enalapril	Ensaio clínico não randomizado	13	Ativação neuro-hormonal	Digoxina reduziu a norepinefrina plasmática, a aldosterona e a atividade da renina. O enalapril induziu uma redução ainda mais significativa
Dávila et al., 2002 (64)	Metoprolol	Ensaio clínico não randomizado	9	Estado clínico, ecocardiografia	O metoprolol melhorou o estado clínico e a FEVE e reduziu o DDVE
Botoni et al., 2007 (67)	Carvedilol versus placebo	Ensaio clínico randomizado controlado	42	FEVE	Tendência no sentido de melhoria da FEVE (aumento absoluto de 2,3%; $p = 0,094$)
Issa et al., 2010 (66)	Betabloqueadores	Subanálise retrospectiva (ensaio clínico REMADHE)	68 (de 350)	Mortalidade	Os pacientes chagásicos que receberam betabloqueadores tiveram melhor sobrevida do que os que não receberam
Bestetti et al., 2011 (65)	Betabloqueadores	Análise retrospectiva	231	Mortalidade	Terapia com betabloqueadores teve um efeito protetor (HR: 0,34; IC 95%; 0,23 a 0,51; $p < 0,0005$)
Budni et al., 2012 (63)	Carvedilol	Ensaio clínico não randomizado	42	Biomarcadores de estresse oxidativo	O carvedilol reduziu os níveis de proteína carbonil, glutatona e enzimas antioxidativas
Martí-Carvajal et al., 2012 (68)	Rosuvastatina	Ensaio clínico não randomizado, controlado	39	Nível de proteína C-reativa	Não houve redução no nível de proteína C-reativa nem na qualidade de vida e capacidade funcional
Bocchi et al., 2017 (71)	labradina	Subanálise retrospectiva (ensaio clínico SHIFT)	38 (de 6.558)	Mortalidade cardiovascular/hospitalizações	Redução da frequência cardíaca e melhoria da classe funcional

DDVE = diâmetro diastólico ventricular esquerdo; IC = intervalo de confiança; HR = hazard ratio; outras abreviaturas como nas Tabelas 1 e 2.

13% nas classes funcionais III a IV (81). Em populações selecionadas, até 62,3% das mortes devem-se a MSC quando o tratamento não é guiado pelas diretrizes atuais da IC (80). O bloqueio atrioventricular avançado e disfunção do nó sinusal pode também causar MSC (82).

As recomendações para terapia antiarrítmica em pacientes com DCC baseiam-se em dados observacionais limitados e extrapolação de resultados de outras etiologias (83-85). A amiodarona foi o fármaco antiarrítmico mais frequentemente usado para o tratamento das arritmias ventriculares em pacientes com DCC, e parece ter o melhor perfil para disfunção ventricular (86). No entanto, análises de subgrupo de ensaios clínicos de prevenção primária com cardioversor desfibrilador implantável (CDI) e grandes estudos avaliando a amiodarona na fibrilação atrial (87) também sugeriram um aumento do risco de morte com a amiodarona (83,88). Uma análise conjunta reportou um possível aumento na mortalidade por todas as causas associada com o uso de amiodarona em comparação com a terapia médica-padrão (83,89). Também o uso da amiodarona antes do transplante cardíaco (HTx) foi independentemente associado com aumento da mortalidade em um ano após a cirurgia (90). Além

disso, a administração de amiodarona não foi associada a níveis mais baixos de parasitemia do *T. cruzi*, como medido pelo ensaio clínico RT-PCR (91).

TERAPIA COM DISPOSITIVOS NA IC DA DCC

Não existem dados robustos, baseados em evidência, para apoiar a terapia com dispositivos (terapia de res-sincronização cardíaca ou CDI) na DCC. Acerca da terapia de res-sincronização cardíaca, as arritmias ventriculares frequentes, regurgitação tricúspide, fibrose, FEVE muito baixa, disfunção do VD e bloqueio do ramo direito, além da etiopatogênese complexa e do processo de remodelação, colocam os pacientes com DCC em risco elevado de não resposta (92). Um estudo não randomizado, não controlado, reportou melhoria na classe funcional e FEVE, e redução no diâmetro distólico final do VE e volume sistólico final (93). Apenas pacientes selecionados poderão ser candidatos à terapia de res-sincronização cardíaca (94).

A maior parte do manejo com CDI na DCC baseia-se em estudos de etiologia não chagásica (14,15,58). No

entanto, a indicação para prevenção primária é debatida e tem limitações financeiras. Com base nos resultados do ensaio clínico DANISH (*Danish Study to Assess the Efficacy of ICDs in Patients with Non-ischemic Systolic Heart Failure on Mortality*), os centros alteraram suas indicações para CDIs para prevenção primária da MSC na cardiomiopatia dilatada idiopática (95). A extensão para DCC pode tornar a indicação para prevenção primária de MSC mais restrita. Caso contrário, deve-se notar que os pacientes com DCC são mais jovens, e uma interação significativa para a idade foi observada em uma análise de subgrupo. O ensaio clínico CHAGASICS (*CHronic use of Amiodarone aGAINst Implantable cardioverter-defibrillator therapy for primary prevention of death in patients with Chagas cardiomyopathy Study*) em curso irá testar o benefício da terapia com CDI para a prevenção primária de morte em pacientes com DCC e TVNS em comparação com a amiodarona (96). A preocupação é a ausência de um grupo-controle com placebo e o potencial efeito deletério da amiodarona na IC.

As diretrizes recomendaram o CDI para os pacientes com DCC e TVS e disfunção VE ou para prevenção secundária da MSC (14,15,58). Registros e pequenos estudos retrospectivos não randomizados sugeriram que a terapia liberta com o CDI pode ter algum benefício na prevenção da MSC primária ou secundária em pacientes com DCC, ou pode interromper arritmias potencialmente fatais quando da avaliação por terapia de choque apropriada (97-101). No entanto, variáveis como a FEVE <30%, idade >65 anos, número de choques e baixa educação foram preditores de prognóstico ruim (102). Os betabloqueadores ou a amiodarona podem reduzir o número de choques (100). Além disso, uma abordagem epicárdica transtorácica foi usada para a ablação da TVS recorrente, com aumento da efetividade em pacientes com DCC com falha prévia da ablação endocárdica (103, 104).

TRANSPLANTE CARDÍACO E SUPORTE CIRCULATÓRIO MECÂNICO

O primeiro caso de suporte circulatório mecânico para a DCC como ponte para o HTx bem-sucedido foi publicado em 1994 (105). Desde então, poucos dados foram reportados, provavelmente devido a restrições financeiras. Usando a mesma tecnologia do dispositivo, seis pacientes foram submetidos a implante de dispositivo adjuvante do VE paracorpóreo, e disfunção VD grave foi observada em apenas um paciente (106). Recentemente, um paciente com DCC e disfunção biventricular grave foi submetido a suporte circulatório mecânico com um coração totalmente artificial por mais de seis meses, seguido de HTx bem-sucedido (107). Adicionalmente, em um registro de HTx recente, 3 de 11 pacientes com DCC (27%) tiveram suporte circulatório mecânico implantado a tempo do HTx (dois pacientes receberam um dispositivo adjuvante ventricular paracorpóreo em uma configuração biventricular e um paciente recebeu um HeartMate II [Thoratec, Pleasanton, California]) (108). Além disso, foi relatado o uso bem-suce-

dido de membrana de oxigenação extracorpórea na miocardite fulminante chagásica como ponte para o HTx (109). As características favoráveis dos pacientes chagásicos, que são geralmente mais jovens e têm menos comorbidades, pode ser uma vantagem para a indicação de suporte circulatório mecânico na DCC avançada; no entanto, estes pacientes podem ter disfunção VD frequente (110), aneurismas apicais do VE e trombos murais.

A DC foi anteriormente considerada uma potencial contra-indicação para o HTx devido ao risco de reativação da infecção com imunossupressão; no entanto, o HTx é atualmente estabelecido como uma opção terapêutica válida na DCC refratária (59). A reativação da infecção por *T. cruzi* pode ser comum (de 19,6% a 45%), dependendo da potência e do tipo de protocolo imunossupressor, mas se tratada de maneira adequada, raramente resulta na morte do paciente (37,111,112). Além do mais, a imunossupressão-padrão está associada a uma maior incidência de neoplasias malignas (113). Apesar da reativação do *T. cruzi*, foi reportada maior taxa de sobrevivência nos pacientes com DCC em comparação com outras etiologias (114-116), embora se deva ressaltar que os pacientes com são mais jovens, com menos comorbidades e menos hipertensão pulmonar. Os pacientes não tiveram recidiva da DCC, assegurando um bom resultado a longo prazo (117,118).

TRATAMENTO ETIOLÓGICO ESPECÍFICO

Bocchi *et al.* (37) foram os primeiros a descrever que o benznidazol foi efetivo no tratamento da reativação da infecção por *T. cruzi* nos pacientes que receberam imunossupressão após HTx, mas falhou em eliminar o parasita do corpo. No acompanhamento, os pacientes tiveram vários episódios de recorrência clínica ou laboratorial de reativação que foram responsivos ao benznidazol. Os autores levantaram a hipótese de que o parasita escondido em tecidos corporais selecionados poderia mover-se com parasitemia crônica baixa transitória, contribuindo para a DC crônica; no entanto, esse conceito entra em conflito com o predomínio quase absoluto da hipótese imunológica. Além disso, tem sido descrito que os pacientes com DCC têm antígenos de *T. cruzi* em fragmentos da biópsia miocárdica identificados por ressonância magnética. Ainda, foi observada uma correlação entre a elevada prevalência dos antígenos de *T. cruzi* (71%) e o processo inflamatório (57). Do mesmo modo, o parasita foi detectado nas veias renal e suprarenal (119), tecido adiposo e trato gastrointestinal, especialmente no cólon e estômago (120-123).

Estudos observacionais, ensaios clínicos controlados randomizados e estudos não randomizados com baixa precisão sugeriram que o benznidazol pode ter um efeito tripanocida (124,125). Uma meta-análise de estudos não randomizados mostra reduções heterogêneas nos resultados relacionados com parasitas, como sorologia positiva, reação em cadeia da polimerase (PCR) positiva, xenodiagnóstico positivo após o tratamento ou redução nas titulações de anticorpos, e reduções imprecisas e inconsistentes na progressão da DCC (124).

Recentemente, os resultados do ensaio clínico prospectivo, multicêntrico, randomizado, controlado por placebo BENEFIT (*BENZnidazole Evaluation For Interrupting Trypanosomiasis*) mostraram que a terapia antiparasitária com benznidazol em pacientes com DCC estabelecida reduziu modestamente a detecção sérica do parasita em ≥ 5 anos (PCR 46,7% para o placebo e 33,1% para o benznidazol), mas não reduziu significativamente a deterioração cardíaca (126). Uma análise exploradora constatou uma redução na hospitalização. A subanálise geográfica não mostrou influência estatisticamente significativa no resultado (127). Além disso, no ensaio clínico STOP-CHAGAS (*A Study of the Use of Oral Posaconazole [POS] in the Treatment of Asymptomatic Chronic Chagas Disease [P05267]*) que não incluiu a DCC, o posaconazol foi ineficaz no acompanhamento em curto prazo (um ano) dos portadores assintomáticos de *T. cruzi*, mas o benznidazol resultou em taxas de conversão de RT-PCR em um ano elevadas (96%) (128). Além disso, no ensaio clínico CHAGASOL (*Cell Therapy in Chagas Cardiomyopathy*), que incluiu as formas indeterminada e precoce da DCC, o posaconazol resultou em uma taxa de falha de tratamento de 81% (definida como RT-PCR positiva persistente) em comparação com 38% no grupo do benznidazol (129). Assim, foi sugerido que as nossas atuais estratégias para a quimioterapia antiparasitária precisam ser revistas para os pacientes com evidência de DCC (130). Adicionalmente, a PCR negativa não pode provar que os parasitas tenham sido totalmente eliminados. No entanto, o tratamento pode ainda ter um papel em pacientes selecionados, especialmente em crianças recém-infectadas, adultos jovens e mulheres em idade fértil, para a prevenção da transmissão vertical da infecção por *T. cruzi*.

Apesar da frustração com os atuais fármacos anti-*T. cruzi*, a erradicação do parasita no organismo ainda poderia ser um objetivo, principalmente em fases precoces da infecção por *T. cruzi*.

LIMITAÇÕES

Qualquer revisão tem a notável limitação da tendência para submeter ou publicar apenas estudos com resultados favoráveis, em particular de estudos prospectivos não randomizados. Adicionalmente, como limitações importantes, os dados no geral foram obtidos de registros, estimativas de bases de dados com base governamental, populações ou instituições selecionadas, ou ensaios clínicos com vieses inerentes. No entanto, os dados foram os melhores disponíveis, e podem ser a base para o planejamento de futuros estudos bem concebidos.

IMPLICAÇÕES CLÍNICAS

Precisamos melhorar a compreensão do *T. cruzi* e da DC. A pobreza dos dados científicos no manejo da DC requer desenvolvimento de estudos específicos para o tratamento da infecção por *T. cruzi* e da DC.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA: Dr. Edimar Alcides Bocchi, Rua Doutor Melo Alves, n.º 690, 4.º andar, Bairro Cerqueira Cesar, São Paulo-SP, Brasil CEP 01417-010. E-mail: dclcedimar@incor.usp.br

REFERÊNCIAS

1. Bocchi EA, Arias A, Verdejo H, Diez M, Gómez H, for the Interamerican Society of Cardiology. The reality of heart failure in Latin America. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:949-58.
2. Bocchi EA, Guimarães G, Tarasoutshi F, Spina G, Mangini S, Bacal F. Cardiomyopathy, adult valve disease and heart failure in South America. *Heart* 2009;95:181-9.
3. Bocchi EA. Exercise training in Chagas' cardiomyopathy: trials are welcome for this neglected heart disease. *Eur J Heart Fail* 2010;12:782-4.
4. Chagas disease in Latin America: an epidemiological update based on 2010 estimates. *Wkly Epidemiol Rec* 2015;90:33-43.
5. Benziger CP, do Carmo GA, Ribeiro AL. Chagas cardiomyopathy: clinical presentation and management in the Americas. *Cardiol Clin* 2017;35:31-47.
6. Bern C. Chagas' disease. *N Engl J Med* 2015;373:456-66.
7. Pinazo MJ, Miranda B, Rodríguez-Villar C, et al. Recommendations for management of Chagas disease in organs and hematopoietic tissue transplantation programs in nonendemic areas. *Transplant Rev (Orlando)* 2011;25:91-101.
8. Requena-Méndez A, Aldasoro E, de Lazzari E, et al. Prevalence of Chagas disease in Latin-American migrants living in Europe: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis* 2015;9:e0003540.
9. Bern C, Montgomery SP. An estimate of the burden of Chagas disease in the United States. *Clin Infect Dis* 2009;49:e52-4.
10. Traina MI, Hernandez S, Sanchez DR, et al. Prevalence of Chagas disease in a U.S. population of Latin American immigrants with conduction abnormalities on electrocardiogram. *PLoS Negl Trop Dis* 2017;11:e0005244.
11. Sabino EC, Ribeiro AL, Salemi VMC, et al., for the National Heart, Lung, and Blood Institute Retrovirus Epidemiology Donor Study-II (REDS-II), International Component. Ten-year incidence of Chagas cardiomyopathy among asymptomatic Trypanosoma cruzi-seropositive blood donors. *Circulation* 2013;127:1105-15.
12. Traina MI, Sanchez DR, Hernandez S, et al. Prevalence and impact of Chagas disease among Latin American immigrants with nonischemic cardiomyopathy in Los Angeles, California. *Circ Heart Fail* 2015;8:938-43.
13. Antinori S, Galimberti L, Bianco R, Grande R, Galli M, Corbellino M. Chagas disease in Europe: a review for the internist in the globalized world. *Eur J Intern Med* 2017 May 11 [E-pub ahead of print].
14. Dias JC, Ramos AN Jr., Gontijo ED, et al. 2nd Brazilian Consensus on Chagas' Disease 2015. *Rev Soc Bras Med Trop* 2016;49 Suppl 1:3-60.
15. Andrade JP, Marin-Neto JA, Paola AA, et al., for the Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz Latino Americana para o Diagnóstico e Tratamento da Cardiopatia Chagásica. [Latin American guidelines for the diagnosis and treatment of Chagas cardiomyopathy]. *Arq Bras Cardiol* 2011;97 Suppl 3:1-48.
16. Muñoz J, Coll O, Juncosa T, et al. Prevalence and vertical transmission of Trypanosoma cruzi infection among pregnant Latin American women attending 2 maternity clinics in Barcelona, Spain. *Clin Infect Dis* 2009;48:1736-40.
17. Pinazo MJ, Gascon J. The importance of the multidisciplinary approach to deal with the new epidemiological scenario of Chagas disease (global health). *Acta Trop* 2015;151:16-20.
18. Bocchi EA, Kalil R, Bacal F, et al. Magnetic resonance imaging in chronic Chagas' disease: correlation with endomyocardial biopsy findings and gallium-67 cardiac uptake. *Echocardiography* 1998;15:279-88.

19. Keating SM, Deng X, Fernandes F, et al., for the NHLBI Retrovirus Epidemiology Donor Study-II (REDS-II), International Component. Inflammatory and cardiac biomarkers are differentially expressed in clinical stages of Chagas disease. *Int J Cardiol* 2015;199:451–9.
20. Echeverría LE, Rojas LZ, Calvo LS, et al. Profiles of cardiovascular biomarkers according to severity stages of Chagas cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2017;227:577–82.
21. Cardoso CS, Sabino EC, Oliveira CD, et al. Longitudinal study of patients with chronic Chagas cardiomyopathy in Brazil (SaMi-Trop project): a cohort profile. *BMJ Open* 2016; 6:e011181.
22. Sherbuk JE, Okamoto EE, Marks MA, et al. Biomarkers and mortality in severe Chagas cardiomyopathy. *Glob Heart* 2015;10:173–80.
23. Ribeiro AL, dos Reis AM, Barros MV, et al. Brain natriuretic peptide and LV dysfunction in Chagas' disease. *Lancet* 2002;360:461–2.
24. Wang Y, Moreira M da CV, Heringer-Walther S, et al. Plasma ACE2 activity is an independent prognostic marker in Chagas' disease and equally potent as BNP. *J Card Fail* 2010;16:157–63.
25. Mocelin AO, Issa VS, Bacal F, Guimarães GV, Cunha E, Bocchi EA. The influence of aetiology on inflammatory and neurohumoral activation in patients with severe HF: a prospective study comparing Chagas' heart disease and idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2005;7:869–73.
26. Okamoto EE, Sherbuk JE, Clark EH, et al., for the Chagas Disease Working Group in Bolivia and Peru. Biomarkers in Trypanosoma cruzi-infected and uninfected individuals with varying severity of cardiomyopathy in Santa Cruz, Bolivia. *PLoS Negl Trop Dis* 2014;8:e3227.
27. Chow SL, Maisel AS, Anand I, et al., for the American Heart Association Clinical Pharmacology Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Basic Cardiovascular Sciences; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Cardiopulmonary, Critical Care, Perioperative and Resuscitation; Council on Epidemiology and Prevention; Council on Functional Genomics and Translational Biology; and Council on Quality of Care and Outcomes Research. Role of biomarkers for the prevention, assessment, and management of heart failure: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2017;135:e1054–91.
28. Ribeiro AL, Teixeira MM, Reis AM, et al. Brain natriuretic peptide based strategy to detect LV dysfunction in Chagas disease: a comparison with the conventional approach. *Int J Cardiol* 2006;109:34–40.
29. Norman FF, Pérez-Ayala A, Pérez-Molina JA, Flores-Chavez M, Cañavate C, López-Vélez R. Lack of association between blood-based detection of Trypanosoma cruzi DNA and cardiac involvement in a non-endemic area. *Ann Trop Med Parasitol* 2011;105:425–30.
30. Sabino EC, Ribeiro AL, Lee TH, et al., for the Chagas Study Group of the NHLBI Retrovirus Epidemiology Donor Study-II, International Component. Detection of Trypanosoma cruzi DNA in blood by PCR is associated with Chagas cardiomyopathy and disease severity. *Eur J Heart Fail* 2015;17:416–23.
31. Basquiera AL, Sembaj A, Aguerri AM, et al. Risk progression to chronic Chagas cardiomyopathy: influence of male sex and of parasitaemia detected by polymerase chain reaction. *Heart* 2003;89: 1186–90.
32. Bestetti RB, Muccillo G. Clinical course of Chagas' disease; a comparison with dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 1997;60:187–93.
33. Freitas HFG, Chizzola PR, Paes AT, Lima AC, Mansur AJ. Risk stratification in a Brazilian hospital-based cohort of 1220 outpatients with HF: role of Chagas' heart disease. *Int J Cardiol* 2005;102: 239–47.
34. Espinosa R, Carrasco HA, Belandria F, et al. Life expectancy analysis in patients with Chagas' disease: prognosis after one decade (1973–1983). *Int J Cardiol* 1985;8:45–56.
35. Mady C, Cardoso RH, Barretto AC, da Luz PL, Bellotti G, Pileggi F. Survival and predictors of survival in patients with congestive heart failure due to Chagas' cardiomyopathy. *Circulation* 1994;90:3098–102.
36. Theodoropoulos TAD, Bestetti RB, Otaviano AP, Cordeiro JA, Rodrigues VC, Silva AC. Predictors of all-cause mortality in chronic Chagas' heart disease in the current era of heart failure therapy. *Int J Cardiol* 2008;128:22–9.
37. Bocchi EA, Bellotti G, Mocelin AO, et al. Heart transplantation for chronic Chagas heart disease. *Ann Thorac Surg* 1996;61:1727–33.
38. Carrasco HA, Parade H, Guerrero L, Duque M, Durán D, Molina C. Prognostic implications of clinical, electrocardiographic and hemodynamic findings in chronic Chagas' disease. *Int J Cardiol* 1994;43:27–38.
39. Marin-Neto JA, Cunha-Neto E, Maciel BC, Simões MV. Pathogenesis of chronic Chagas heart disease. *Circulation* 2007;115:1109–23.
40. Nogueira LG, Santos RH, Fiorelli AI, et al. Myocardial gene expression of T-bet, GATA-3, Ror-γt, FoxP3, and hallmark cytokines in chronic Chagas disease cardiomyopathy: an essentially unopposed TH1-type response. *Mediators Inflamm* 2014;2014:914326.
41. Cunha-Neto E, Dzua VJ, Allen PD, et al. Cardiac gene expression profiling provides evidence for cytokinopathy as a molecular mechanism in Chagas' disease cardiomyopathy. *Am J Pathol* 2005;167:305–13.
42. Mangini S, Higuchi M de L, Kawakami JT, et al. Infectious agents and inflammation in donated hearts and dilated cardiomyopathies related to cardiovascular diseases, Chagas' heart disease, primary and secondary dilated cardiomyopathies. *Int J Cardiol* 2015;178:55–62.
43. Cunha-Neto E, Chevillard C. Chagas disease cardiomyopathy: immunopathology and genetics. *Mediators Inflamm* 2014;2014:683230.
44. Pereira Barretto AC, Mady C, Arteaga-Fernandez E, et al. Right ventricular endomyocardial biopsy in chronic Chagas' disease. *Am Heart J* 1986;111:307–12.
45. Bestetti RB, Rossi MA. A rationale approach to mortality risk stratification in Chagas' heart disease. *Int J Cardiol* 1997;58:199–209.
46. Batista-López NL, Morillo CA, López-Jaramillo P, et al. Matrix metalloproteinases 2 and 9 as diagnosis markers in the progression to Chagas cardiomyopathy. *Am Heart J* 2013;165:558–66.
47. Araújo-Jorge TC, Waghani MC, Hasllocher-Moreno AM, et al. Implication of transforming growth factor-β1 in Chagas disease cardiomyopathy. *J Infect Dis* 2002;186:1823–8.
48. Araújo-Jorge TC, Waghani MC, Bailly S, Feige JJ. The TGF-β pathway as an emerging target for Chagas disease therapy. *Clin Pharmacol Ther* 2012;92:613–21.
49. Dávila DF, Rossell O, de Bellabarba GA. Pathogenesis of chronic Chagas heart disease: parasite persistence and autoimmune responses versus cardiac remodelling and neurohormonal activation. *Int J Parasitol* 2002;32:107–9.
50. Khoury AM, Davila DF, Bellabarba G, et al. Acute effects of digitalis and enalapril on the neurohormonal profile of chagasic patients with severe HF. *Int J Cardiol* 1996;57:21–9.
51. Iosa D, DeQuattro V, Lee DD, Elkayam U, Palmero H. Plasma norepinephrine in Chagas' cardiomyopathy: a marker of progressive dysautonomia. *Am Heart J* 1989;117:882–7.
52. Dávila DF, Bellabarba G, Hernandez L, et al. Plasma norepinephrine, myocardial damage and LV systolic function in Chagas' heart disease. *Int J Cardiol* 1995;52:145–51.
53. Bestetti RB, Coutinho-Netto J, Staibano L, Pinto LZ, Muccillo G, Oliveira JS. Peripheral and coronary sinus catecholamine levels in patients with severe HF due to Chagas' disease. *Cardiology* 1995;86:202–6.
54. Dávila DF, Inglessis G, Mazzei de Dávila CA. Chagas' heart disease and the autonomic nervous system. *Int J Cardiol* 1998;66:123–7.
55. Mann DL. Mechanisms and models in heart failure: a combinatorial approach. *Circulation* 1999;100:999–1008.
56. Kitamura S, Kay JH, Krohn BG, Magidson O, Dunne EF. Geometric and functional abnormalities of the left ventricle with a chronic localized noncontractile area. *Am J Cardiol* 1973;31:701–7.
57. Bellotti G, Bocchi EA, de Moraes AV, et al. In vivo detection of Trypanosoma cruzi antigens in hearts of patients with chronic Chagas' heart disease. *Am Heart J* 1996;131:301–7.
58. Bocchi EA, Marcondes-Braga FG, Bacal F, et al. [Updating of the Brazilian guideline for chronic heart failure–2012]. *Arq Bras Cardiol* 2012;98 Suppl 1:1–33.
59. Khoury AM, Davila DF, Bellabarba G, et al. Acute effects of digitalis and enalapril on the neurohormonal profile of chagasic patients with severe congestive heart failure. *Int J Cardiol* 1996;57:21–9.
60. Roberti RR, Martinez EE, Andrade JL, et al. Chagas cardiomyopathy and captopril. *Eur Heart J* 1992;13:966–70.
61. Szajnbock FE, Barretto AC, Mady C, et al. [Beneficial effects of enalapril on the diastolic ventricular function in Chagas myocardialopathy]. *Arq Bras Cardiol* 1993;60:273–8.
62. Pimentel Wde S, Ramires FJ, Lanni BM, et al. The effect of beta-blockade on myocardial remodelling in Chagas' cardiomyopathy. *Clinics (Sao Paulo)* 2012;67:1063–9.
63. Budni P, Pedrosa RC, Garlet TR, et al. Carvedilol attenuates oxidative stress in chronic chagasic cardiomyopathy. *Arq Bras Cardiol* 2012;98:218–24.
64. Dávila DF, Angel F, Arata de Bellabarba G, Donis JH. Effects of metoprolol in chagasic patients with severe congestive heart failure. *Int J Cardiol* 2002;85:255–60.
65. Bestetti RB, Otaviano AP, Cardinalli-Neto A, da Rocha BF, Theodoropoulos TA, Cordeiro JA. Effects of β-blockers on outcome of patients with Chagas' cardiomyopathy with chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2011;151:205–8.
66. Issa VS, Amaral AF, Cruz FD, et al. Beta-blocker therapy and mortality of patients with Chagas

- cardiomyopathy: a subanalysis of the REMADHE prospective trial. *Circ Heart Fail* 2010;3:82-8.
- 67.** Botoni FA, Poole-Wilson PA, Ribeiro AL, et al. A randomized trial of carvedilol after renin-angiotensin system inhibition in chronic Chagas cardiomyopathy. *Am Heart J* 2007;153:544.e1-8.
- 68.** Martí-Carvajal AJ, Kwong JS. Pharmacological interventions for treating heart failure in patients with Chagas cardiomyopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;7:CD009077.
- 69.** Wang Y, Moreira M da C, Heringer-Walther S, et al. Amino-terminal fragment of C-type natriuretic peptide precursor and C-type natriuretic peptide do not correlate in patients with Chagas disease: role for neutral endopeptidase. *J Cardiovasc Pharmacol* 2010;55:62-6.
- 70.** Ramires FJ, Salemi VM, Ianni BM, et al. Aldosterone antagonism in an inflammatory state: evidence for myocardial protection. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2006;7:162-7.
- 71.** Bocchi EA, Guimarães G. Efficacy and safety profile of ivabradine in heart failure due to Chagas' heart disease: a post-hoc analysis of the SHIFT trial (abstr). *J Am Coll Cardiol* 2017;69 Suppl:922.
- 72.** Marcolino MS, Palhares DM, Benjamin EJ, Ribeiro AL. Atrial fibrillation: prevalence in a large database of primary care patients in Brazil. *Europace* 2015;17:1787-90.
- 73.** Enriquez A, Conde D, Femenia F, et al. Relation of interatrial block to new-onset atrial fibrillation in patients with Chagas cardiomyopathy and implantable cardioverter-defibrillators. *Am J Cardiol* 2014;113:1740-3.
- 74.** Gonçalves JGF, Dias Silva VJ, Calzada Borges MC, Prata A, Correia D. Mortality indicators among chronic Chagas patients living in an endemic area. *Int J Cardiol* 2010;143:235-42.
- 75.** Carrasco HA, Guerrero L, Parada H, Molina C, Vegas E, Chuecos R. Ventricular arrhythmias and left ventricular myocardial function in chronic chagasic patients. *Int J Cardiol* 1990;28:35-41.
- 76.** Prata SP, da Cunha DF, da Cunha SF, Prata SC, Nogueira N. [Prevalence of electrocardiographic abnormalities in 2,000 aged and non-aged chagasic patients.] *Arq Bras Cardiol* 1993;60:369-72.
- 77.** Barreto AC, Mady C, Ianni BM, et al. [Relationship between ventricular arrhythmia and cardiac function in Chagas disease.] *Arq Bras Cardiol* 1995;64:533-5.
- 78.** Sternick EB, Martinelli M, Sampaio R, et al. Sudden cardiac death in patients with Chagas heart disease and preserved left ventricular function. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006;17:113-6.
- 79.** Rassi A Jr., Rassi A, Little WC, et al. Development and validation of a risk score for predicting death in Chagas' heart disease. *N Engl J Med* 2006;355:799-808.
- 80.** Martinelli Filho M, Sosa E, Nishioka S, Scanavacca M, Bellotti G, Pileggi F. Clinical and electrophysiologic features of syncope in chronic chagasic heart disease. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1994;5:563-70.
- 81.** Ayub-Ferreira SM, Mangini S, Issa VS, et al. Mode of death on Chagas heart disease: comparison with other etiologies. a subanalysis of the REMADHE prospective trial. *PLoS Negl Trop Dis* 2013;7:e2176.
- 82.** Bestetti RB, Cardinali-Neto A. Sudden cardiac death in Chagas' heart disease in the contemporary era. *Int J Cardiol* 2008;131:9-17.
- 83.** Rassi A Jr., Rassi SG, Rassi A. Sudden death in Chagas' disease. *Arq Bras Cardiol* 2001;76:75-96.
- 84.** Scanavacca M, Sosa EA, Lee JH, Bellotti G, Pileggi F. [Empiric therapy with amiodarone in patients with chronic Chagas cardiomyopathy and sustained ventricular tachycardia.] *Arq Bras Cardiol* 1990;54:367-71.
- 85.** Malik LH, Singh GD, Amsterdam EA. The epidemiology, clinical manifestations, and management of Chagas heart disease. *Clin Cardiol* 2015;38:565-9.
- 86.** Santangeli P, Rame JE, Birati EY, Marchlinski FE. Management of ventricular arrhythmias in patients with advanced HF. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:1842-60.
- 87.** Saksena S, Slee A, Waldo AL, et al. Cardiovascular outcomes in the AFFIRM Trial (Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management): an assessment of individual antiarrhythmic drug therapies compared with rate control with propensity score-matched analyses. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1975-85.
- 88.** Packer DL, Prutkin JM, Hellkamp AS, et al. Impact of implantable cardioverter-defibrillator, amiodarone, and placebo on the mode of death in stable patients with heart failure: analysis from the Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial. *Circulation* 2009;120:2170-6.
- 89.** Santangeli P, Muser D, Maeda S, et al. Comparative effectiveness of antiarrhythmic drugs and catheter ablation for the prevention of recurrent ventricular tachycardia in patients with implantable cardioverter-defibrillators: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Heart Rhythm* 2016;13:1552-9.
- 90.** Cooper LB, Mentz RJ, Edwards LB, et al. Amiodarone use in patients listed for heart transplant is associated with increased 1-year posttransplant mortality. *J Heart Lung Transplant* 2017;36:202-10.
- 91.** Carmo AA, Rocha MO, Silva JL, et al. Amiodarone and Trypanosoma cruzi parasitemia in patients with Chagas disease. *Int J Cardiol* 2015;189:182-4.
- 92.** Daubert C, Behar N, Martins RP, Mabo P, Leclercq C. Avoiding non-responders to cardiac resynchronization therapy: a practical guide. *Eur Heart J* 2017;38:1463-72.
- 93.** Araújo EF, Chamlian EG, Peroni AP, Pereira WL, Gandra SM, Rivetti LA. Cardiac resynchronization therapy in patients with chronic Chagas cardiomyopathy: long-term follow up. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 2014;29:31-6.
- 94.** Bestetti RB, Cardinali-Neto A. Device therapy in Chagas disease heart failure. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2012;10:1307-17.
- 95.** Haugaa KH, Tilz R, Boveda S, et al. Implantable cardioverter defibrillator use for primary prevention in ischaemic and non-ischaemic heart disease - indications in the post-DANISH trial era: results of the European Heart Rhythm Association survey. *Europace* 2017;19:660-4.
- 96.** Martinelli M, Rassi A Jr., Marin-Neto JA, et al. Chronic use of Amiodarone aGAINSt Implantable cardioverter-defibrillator therapy for primary prevention of death in patients with Chagas cardiomyopathy Study: rationale and design of a randomized clinical trial. *Am Heart J* 2013;166:976-82.e4.
- 97.** Pereira FT, Rocha EA, Monteiro M de P, et al. Long-term follow-up of patients with chronic Chagas disease and implantable cardioverter-defibrillator. *Pacing Clin Electrophysiol* 2014;37:751-6.
- 98.** di Toro D, Muratore C, Aguinaga L, et al. Predictors of all-cause 1-year mortality in implantable cardioverter defibrillator patients with chronic Chagas' cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol* 2011;34:1063-9.
- 99.** Cardinali-Neto A, Nakazono MA, Grassi LV, Tavares BG, Bestetti RB. Implantable cardioverter-defibrillator therapy for primary prevention of sudden cardiac death in patients with severe Chagas cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2011;150:94-5.
- 100.** Martinelli M, de Siqueira SF, Sternick EB, et al. Long-term follow-up of implantable cardioverter-defibrillator for secondary prevention in Chagas' heart disease. *Am J Cardiol* 2012;110:1040-5.
- 101.** Muratore CA, Batista Sa LA, Chiale PA, et al. Implantable cardioverter defibrillators and Chagas' disease: results of the ICD Registry Latin America. *Europace* 2009;11:164-8.
- 102.** Cardinali-Neto A, Bestetti RB, Cordeiro JA, Rodrigues VC. Predictors of all-cause mortality for patients with chronic Chagas' heart disease receiving implantable cardioverter defibrillator therapy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007;18:1236-40.
- 103.** Scanavacca M, Sosa E. Catheter ablation to treat sustained ventricular tachycardia in patients with Chagas cardiomyopathy and implantable cardioverter-defibrillator. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:1028-9.
- 104.** Scanavacca M. Epicardial ablation for ventricular tachycardia in chronic Chagas heart disease. *Arq Bras Cardiol* 2014;102:524-8.
- 105.** Bocchi EA, Vieira ML, Fiorelli A, et al. [Hemodynamic and neurohormonal profile during assisted circulation with heterotopic artificial ventricle followed by heart transplantation.] *Arq Bras Cardiol* 1994;62:23-7.
- 106.** Moreira LF, Galantier J, Benicio A, Leirner AA, Cestari IA, Stolf NA. Left ventricular circulatory support as bridge to heart transplantation in Chagas' disease cardiomyopathy. *Artif Organs* 2007;31:253-8.
- 107.** Ruzza A, Czer LS, De Robertis M, et al. Total artificial heart as bridge to heart transplantation in Chagas cardiomyopathy: case report. *Transplant Proc* 2016;48:279-81.
- 108.** Kransdorf EP, Czer LS, Luthringer DJ, et al. Heart transplantation for Chagas cardiomyopathy in the United States. *Am J Transplant* 2013;13:3262-8.
- 109.** Durães AR, Figueira FA, Lafayette AR, Martins J de CS, de Sá JC. Use of venoarterial extracorporeal membrane oxygenation in fulminant chagasic myocarditis as a bridge to heart transplant. *Rev Bras Ter Intensiva* 2015;27:397-401.
- 110.** Nunes M do CP, Barbosa M de M, Brum VA, Rocha MO. Morphofunctional characteristics of the right ventricle in Chagas' dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2004;94:79-85.
- 111.** Bacal F, Silva CP, Bocchi EA, et al. Mychophenolate mofetil increased Chagas disease reactivation in heart transplanted patients: comparison between two different protocols. *Am J Transplant* 2005;5:2017-21.
- 112.** Campos SV, Strabelli TM, Amato Neto V, et al. Risk factors for Chagas' disease reactivation after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2008;27:597-602.
- 113.** Bocchi EA, Higuchi ML, Vieira ML, et al. Higher incidence of malignant neoplasms after heart

transplantation for treatment of chronic Chagas' heart disease. *J Heart Lung Transplant* 1998;17:399–405.

- 114.** Bocchi EA, Fiorelli A, for the First Guidelines Group for Heart Transplantation of the Brazilian Society of Cardiology. The paradox of survival results after heart transplantation for cardiomyopathy caused by *Trypanosoma cruzi*. *Ann Thorac Surg* 2001;71:1833–8.
- 115.** Bocchi EA, Fiorelli A, for the First Guideline Group for Heart Transplantation of the Brazilian Society of Cardiology. The Brazilian experience with heart transplantation: a multicenter report. *J Heart Lung Transplant* 2001;20:637–45.
- 116.** Bestetti RB, Theodoropoulos TA. A systematic review of studies on heart transplantation for patients with end-stage Chagas' heart disease. *J Card Fail* 2009;15:249–55.
- 117.** Bocchi EA, Bellotti G, Uip D, et al. Long-term follow-up after heart transplantation in Chagas' disease. *Transplant Proc* 1993;25:1329–30.
- 118.** Fiorelli AI, Stolf NA, Honorato R, et al. Later evolution after cardiac transplantation in Chagas' disease. *Transplant Proc* 2005;37:2793–8.
- 119.** Teixeira VPA, Almeida HO. Parasitismo da veia central da supra-renal em diferentes formas

anatomo-clínicas da doença de Chagas. *Rev Goiana Med* 1986;42:115–28.

- 120.** Lewis MD, Fortes Francisco A, Taylor MC, et al. Bioluminescence imaging of chronic *Trypanosoma cruzi* infections reveals tissue-specific parasite dynamics and heart disease in the absence of locally persistent infection. *Cell Microbiol* 2014;16:1285–300.
- 121.** Tanowitz HB, Scherer PE, Mota MM, Figueiredo LM. Adipose tissue: a safe haven for parasites? *Trends Parasitol* 2017;33:276–84.
- 122.** Ferreira AV, Segatto M, Menezes Z, et al. Evidence for *Trypanosoma cruzi* in adipose tissue in human chronic Chagas disease. *Microbes Infect* 2011;13:1002–5.
- 123.** Trindade S, Rijo-Ferreira F, Carvalho T, et al. *Trypanosoma brucei* parasites occupy and functionally adapt to the adipose tissue in mice. *Cell Host Microbe* 2016;19:837–48.
- 124.** Villar JC, Perez JG, Cortes OL, et al. Trypanocidal drugs for chronic asymptomatic *Trypanosoma cruzi* infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;5:CD003463.
- 125.** Viotti R, Vigliano C, Lococo B, et al. Longterm cardiac outcomes of treating chronic Chagas disease with benznidazole versus no treatment: a nonrandomized trial. *Ann Intern Med* 2006;144:724–34.

126. Morillo CA, Marin-Neto JA, Avezum A, et al., for the BENEFIT Investigators. Randomized trial of benznidazole for chronic Chagas' cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2015;373:1295–306.

- 127.** Rassi A Jr, Marin JA Neto, Rassi A. Chronic Chagas cardiomyopathy: a review of the main pathogenic mechanisms and the efficacy of aetiological treatment following the BENznidazole Evaluation for Interrupting Trypanosomiasis (BENEFIT) trial. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2017;112:224–35.
- 128.** Morillo CA, Waskin H, Sosa-Estani S, et al., for the STOP-CHAGAS Investigators. Benznidazole and posaconazole in eliminating parasites in asymptomatic *T. cruzi* carriers: the STOP-CHAGAS Trial. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:939–47.
- 129.** Molina I, Gómez i Prat J, Salvador F, et al. Randomized trial of posaconazole and benznidazole for chronic Chagas' disease. *N Engl J Med* 2014;370:1899–908.
- 130.** Pecoul B, Batista C, Stobbaerts E, et al. The BENEFIT Trial: where do we go from here? *PLoS Negl Trop Dis* 2016;10:e0004343.

PALAVRAS-CHAVE insuficiência cardíaca, transplante cardíaco, prognóstico, morte súbita, *Trypanosoma cruzi*

Manejo da Doença de Chagas Cardíaca Crônica da Etiologia ao Tratamento da Cardiomiopatia

Maria da Consolação V Moreira

A doença de Chagas é uma doença infecciosa, caracterizada por uma fase aguda seguida de uma fase crônica de longa duração. Constitui um problema de saúde pública nos países da América Latina e foi considerada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como doença negligenciada (1,2).

A OMS estima em aproximadamente 6 a 7 milhões o número de pessoas infectadas em todo o mundo, a maioria na zona rural da América Latina (3). A doença de Chagas constitui a principal causa de cardiopatia nestes países, com importante morbidade e mortalidade. Entretanto, em decorrência dos processos internos e externos de migração das pessoas, a doença foi se tornando urbana. Além disso, um grande número de migrantes, oriundos de países endêmicos, está vivendo com a infecção/doença de Chagas na América do Norte, Europa, Oceania e Ásia, ocasionando novas mudanças epidemiológicas, necessidade de controle de bancos de sangue e chamando a atenção dos centros transplantadores de órgãos sólidos em países não endêmicos. As ações de controle, prevenção, profilaxia, cuidado e tratamento do paciente chagásico estão se tornando um desafio global (2,4,5).

A doença foi descoberta em 1909 por Carlos Justiniano Ribeiro Chagas, que descreveu quase tudo sobre a doença, deixando um dos maiores legados da medicina (6). Descreveu uma nova doença, suas formas clínicas, seu agente etiológico, reservatório silvestre, o vetor, ciclo do parasita no animal e no homem, sua epidemiologia, mas falece em 1934, não chegando a descrever o tratamento.

O tratamento farmacológico e não farmacológico da insuficiência cardíaca (IC) de etiologia chagásica tem se baseado nos grandes ensaios clínicos de IC globais, sendo que em muitos deles a doença de chagas constituiu um critério de exclusão por se tratar de uma doença com suas peculiaridades (7).

Nesta edição, Bocchi e colegas fazem uma extensa revisão da literatura sobre a cardiopatia chagásica, desde sua etiologia até o seu tratamento (8). Os autores descrevem, com base na melhor evidência disponível, o que se sabe até o momento sobre a epidemiologia, etiologia, patogênese, diagnóstico, tratamento medicamentoso, tratamento antiparasitário, implante de dispositivos, transplante cardíaco e suporte circulatório mecânico.

Bocchi e colegas analisaram oito ensaios clínicos sobre o tratamento farmacológico da IC de etiologia chagásica, uma meta-análise e um ensaio clínico sobre o uso da rosuvastatina. Os fármacos analisados foram: inibidores da enzima conversora da angiotensina, beta-bloqueadores, digoxina e ivabradina. Apesar de os ensaios clínicos serem constituídos de amostras pequenas, perfazendo um total de 520 pacientes em dez estudos, os dados sugerem que estes fármacos são benéficos no tratamento da IC de etiologia chagásica.

Os efeitos dos bloqueadores dos receptores da angiotensina, bloqueadores dos receptores da aldosterona e inibidor da neprilissina não foram avaliados na cardiopatia chagásica. Diante da escassez de dados, os autores ressaltam a importância de novos estudos para o manejo da cardiopatia chagásica, sugerem as direções para o manejo da doença e perspectivas prioritárias de pesquisa.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Research priorities for Chagas disease, human African trypanosomiasis and leishmaniasis. WHO: technical report of the TDR Disease Reference Group on Chagas Disease, Human African Trypanosomiasis and Leishmaniasis. Geneva: World Health Organization; 2012. (WHO Technical Report Series, 975).
2. World Health Organization. Sustaining the drive to overcome the global impact of neglected tropical diseases: second WHO report in neglected tropical diseases. Geneva: World Health Organization; 2013.

3. World Health Organization. Chagas disease (American trypanosomiasis) [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2015 [citado 2015 Nov 13]. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs340/en/>
4. Schmunis GA, Yadon ZE. Chagas disease: a Latin American health problem becoming a world health problem. *Acta Trop*. 2010 Jul-Aug;115(1-2):14–21.
5. Dias JCP. Human chagas disease and migration in the context of globalization: some particular aspects. *J Trop Med*. 2013;749–758.

6. Chagas C. Mem. Inst. Oswaldo Cruz. 1909; 1:159-218.
7. Andrade JP, Marin-Neto JA, Paola AA et al. Latin American guidelines for the diagnosis and treatment of Chagas' heart disease: executive summary. *Arq Bras Cardiol* 2011;96:434–42.
8. Bocchi EA, Bestetti RB, Scanavacca MI et al. Chronic Chagas Heart Disease Management From Etiology to Cardiomyopathy Treatment. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:1510–24.