



JACC

JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY

MAIO 2020
NÚMERO 11

EDIÇÃO EM PORTUGUÊS / PORTUGUESE EDITION

DIRETRIZ

- 1 Diretrizes ACC/AHA/HRS *versus* ESC para diagnóstico e manejo da síncope: comparação de diretrizes do JACC
Zachary D. Goldberger, Bradley J. Petek, et al.
- **COMENTÁRIO EDITORIAL** Diretrizes para diagnóstico e conduta na síncope: comparações entre a sociedade científica americana (ACC/AHA/HRS) e a europeia (ESC)
Francisco Darrieux

- 49 Tratamento transcater *versus* tratamento médico de pacientes com regurgitação tricúspide grave sintomática
Maurizio Taramasso, Giovanni Benfari, et al.
- **COMENTÁRIO EDITORIAL** Tratamento percutâneo da valva tricúspide: a contínua evolução da cardiologia intervencionista estrutural
João Batista Masson Silva

ARTIGOS ORIGINAIS

- 18 Anormalidades coronarianas funcionais em pacientes com angina e doença arterial coronariana não obstrutiva
Akira Suda, Jun Takahashi, et al.
- **COMENTÁRIO EDITORIAL** Vasoespasmo coronariano e alterações microvasculares: desafios dos testes farmacológicos e sua complexa relação com eventos clínicos
Paulo Cury Rezende
- 31 Avaliação, manejo e desfechos de pacientes pouco responsivos à terapia com dispositivos de ressincronização cardíaca
Niraj Varma, John Boehmer, et al.
- **COMENTÁRIO EDITORIAL** Como conduzir os não respondedores na ressincronização cardíaca para pacientes com insuficiência cardíaca?
Salvador Rassi

- 61 Consumo de pimenta chili e mortalidade em adultos italianos
Marialaura Bonaccio, Augusto Di Castelnuovo, et al.
- **COMENTÁRIO EDITORIAL** A capsaicina, a pimenta vermelha e a dieta mediterrânea
Cristina Pellegrino Baena, Lucas Baena Carstens

REVISÃO DE LITERATURA

- 74 Aldosteronismo primário: revisão do estado da arte do JACC
Gian Paolo Rossi
- **COMENTÁRIO EDITORIAL** Estado da arte em hiperaldosteronismo primário
Paulo César B. Veiga Jardim



ELSEVIER

A tradução dos artigos para o português brasileiro foi realizada pela Scientific Linguagem, sob sua exclusiva responsabilidade. A Elsevier e a American College of Cardiology Foundation não assumem qualquer responsabilidade quanto à tradução. Embora a tradução tenha sido feita com todo o cuidado necessário, o leitor deve sempre se basear em sua própria experiência e seu conhecimento ao avaliar e utilizar quaisquer informações contidas nesta publicação, e deve sempre verificá-las em fontes originais. A empresa responsável pela tradução não assume nenhuma responsabilidade pelo uso de quaisquer informações desta publicação e/ou quaisquer erros, omissões ou imprecisões, resultantes de negligência ou qualquer outro motivo, ou por quaisquer consequências que resultarem deles.

Os profissionais e os pesquisadores devem sempre se basear em sua própria experiência e em seu conhecimento ao avaliar e utilizar quaisquer informações, métodos, compostos ou experimentos descritos aqui. Devido aos rápidos avanços observados, em especial, nas ciências médicas, deve-se realizar uma verificação independente dos diagnósticos e das posologias dos medicamentos. Dentro do limite máximo permitido pela lei, a Elsevier, a American College of Cardiology Foundation e a empresa de tradução não assumem qualquer responsabilidade por quaisquer lesões e/ou danos a pessoas ou propriedades como consequência de responsabilidade de produtos, negligência ou qualquer outro motivo, nem por qualquer uso ou operação de quaisquer métodos, produtos, instruções ou ideias contidos neste material. Embora se espere que todos os materiais publicitários estejam em conformidade com os padrões éticos (médicos), a inclusão nesta publicação não constitui garantia ou endosso da qualidade ou do valor de tal produto ou das afirmações feitas pelo fabricante.

The translation into Brazilian Portuguese has been undertaken by Scientific Linguagem at their sole responsibility. No responsibility is assumed by Elsevier or the American College of Cardiology Foundation in relation to the translation. Although much care has been taken in performing the translation, readers must always rely on their own experience and knowledge in evaluating and using any information in this publication, and must always check it with original sources. No responsibility is assumed by the translation company in relation to the use of any information in this publication and/or any error, omission, or inaccuracies, whether arising from negligence or otherwise, or for any consequences arising thereafter.

Practitioners and researchers must always rely on their own experience and knowledge in evaluating and using any information, methods, compounds or experiments described herein. Because of rapid advances in the medical sciences, in particular, independent verification of diagnoses and drug dosages should be made. To the fullest extent of the law, no responsibility is assumed by Elsevier, the American College of Cardiology Foundation, or the translation company 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. Although all advertising material is expected to conform to ethical (medical) standards, inclusion in this publication does not constitute a guarantee or endorsement of the quality or value of such product or of the claims made of it by its manufacturer.



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

EDITOR ADJUNTO

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

DIRETORA 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

CONSELHO EDITORIAL DA EDIÇÃO EM PORTUGUÊS

José Silva-Cardoso

Associate Professor of Cardiology, Porto Medical School

Andrei Carvalho Sposito

Professor in Cardiology, 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

EDITORA DE MÍDIAS SOCIAIS

Monica Samuel Avila

O PRESENTE E O FUTURO

COMPARAÇÃO DE DIRETRIZES DO JACC

Diretrizes ACC/AHA/HRS versus ESC para diagnóstico e manejo da síncope



Comparação de diretrizes do JACC

Zachary D. Goldberger, MD, MS,^a Bradley J. Petek, MD,^b Michele Brignole, MD,^c Win-Kuang Shen, MD,^d Robert S. Sheldon, MD, PhD,^e Monica Solbiati, MD, PhD,^f Jean-Claude Deharo, MD,^g Angel Moya, MD, PhD,^h Mohamed H. Hamdan, MD, MBA^a

RESUMO

A síncope é um problema comum e desafiador na prática clínica. Ela se apresenta de maneiras variáveis, e o mecanismo causal geralmente permanece indescritível, mesmo após uma avaliação extensa (e, muitas vezes, cara). As diretrizes de prática clínica foram desenvolvidas para ajudar a orientar a abordagem multidisciplinar necessária para diagnosticar e gerenciar o amplo espectro de pacientes que apresentam síncope. As instituições *American College of Cardiology/American Heart Association*, em colaboração com a *Heart Rhythm Society*, publicaram suas primeiras diretrizes de síncope em 2017. A *European Society of Cardiology* lançou a quarta iteração de suas diretrizes de síncope em 2018. Esta revisão destaca as diferenças e congruências entre os dois conjuntos de recomendações, suas implicações para a prática clínica, as lacunas de entendimento remanescentes e as áreas de pesquisas futuras. (J Am Coll Cardiol 2019;74:2410-23) © 2019 The American College of Cardiology Foundation. Publicado por Elsevier. Todos os direitos reservados.

A síncope é uma síndrome clínica comum e diversa encontrada na prática clínica diária. A prevalência durante a vida na população é estimada em quase 40%, representando 1 a 3% das consultas de emergência e 6% das internações hospitalares (1). O peso financeiro também é substancial; as internações por síncope geram um custo anual de US\$ 1,7 bilhão (1) e aproximadamente US\$ 22.000 a 26.000 por hospitalização (2, 3). Devido às inúmeras apresentações clínicas e etiologias subjacentes, a síncope gera desafios para pacientes e profissionais.

Nossos conhecimentos sobre a síncope aumentaram nos últimos 30 anos, em grande parte devido aos avanços nos testes de diagnóstico e aos sistemas aprimorados de

atendimento. No entanto, o diagnóstico e o mecanismo causal permanecem ilusórios muitas vezes (4). Diretrizes de prática clínica, centradas no diagnóstico e na avaliação de pacientes com síncope, foram produzidas em paralelo à evolução das estratégias de tratamento. As instituições *American College of Cardiology/American Heart Association* (ACC/AHA), em colaboração com a *Heart Rhythm Society* (HRS), publicaram suas primeiras diretrizes de síncope em agosto de 2017 (5). A *European Society of Cardiology* (ESC), em colaboração com a *European Heart Rhythm Association* (EHRA), lançou um conjunto completo de novas diretrizes em outubro de 2018 (6), após três iterações anteriores que começaram em 2001 (7-9). Ambas as diretrizes se baseiam em



Ouça o áudio com o resumo deste artigo, apresentado pelo editor-chefe, Dr. Valentin Fuster, em JACC.org.

^aDepartment of Medicine, Division of Cardiovascular Medicine, University of Wisconsin School of Medicine and Public Health, Madison, Wisconsin, EUA; ^bDepartment of Medicine, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts, EUA; ^cDepartment of Cardiology, Ospedale Del Tigullio, Lavagna, Itália; ^dDepartment of Cardiology, Mayo Clinic, Scottsdale, Arizona, EUA; ^eDepartment of Cardiac Sciences, University of Calgary, Calgary, Alberta, Canadá; ^fFondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, Università degli Studi di Milano, Milan, Itália; ^gDepartment of Cardiology, L'hôpital de la Timone, Marseille, França; e ^hDepartment of Cardiology, Hospital Universitari Dexeus, Barcelona, Espanha. Os Drs. Hamdan e Brignole têm interesse financeiro na F2 Solutions, Inc. Todos os demais autores informaram não ter relações relevantes para os conteúdos deste artigo a serem declaradas.

**ABREVIATURAS
E ACRÔNIMOS****ACC** = American College of
Cardiology**AHA** = American Heart
Association**AV** = atrioventricular**CR** = classe de recomendação**EEF** = estudo eletrofisiológico**ESC** = European Society of
Cardiology**HO** = hipotensão ortostática**HRS** = Heart Rhythm Society**ILR** = monitor de eventos
implantável (*implantable loop
recorder*)**MD** = marca-passo definitivo**NE** = nível de evidência

versões anteriores e declarações de consenso focadas na síncope, que foram publicadas nas duas décadas anteriores (10-13) (Figura 1).

Pode-se esperar que um paciente com um evento sincopal nos Estados Unidos seja avaliado e tratado da mesma maneira como se o evento ocorresse no outro lado do Atlântico. No entanto, há diferenças entre as diretrizes de síncope das instituições ACC/AHA/HRS e ESC que merecem reconhecimento (as diretrizes das instituições ACC/AHA/HRS e ESC serão mencionadas como diretrizes estadunidenses e europeias respectivamente, embora seja importante informar que cinco médicos canadenses participaram do Comitê de Redação de ACC/AHA/HRS). Pode ser desafiador para os profissionais de saúde conciliar essas

diferenças e – talvez, igualmente importante – entender por que elas existem. Embora as diretrizes da prática clínica possam levar à padronização no atendimento ao paciente, a discordância entre diretrizes centradas no mesmo tópico pode levar à heterogeneidade na prática clínica. Este comentário examinará algumas das principais semelhanças e diferenças entre as diretrizes de síncope estadunidenses e europeias, além das lacunas restantes no conhecimento e suas implicações para a prática clínica e para pesquisas futuras.

**ÁREAS DE DISCORDÂNCIA: CONCEITOS
GERAIS**

Naturalmente, há vários aspectos semelhantes entre as diretrizes estadunidenses e europeias. No entanto, é importante destacar as amplas discordâncias entre as duas diretrizes, uma vez que elas podem servir como substrato para diferenças nas recomendações clínicas (Ilustração Central).

DEFINIÇÕES. Não há diferença na definição de síncope de cada diretriz. Ambas afirmam que a hipoperfusão cerebral é o mecanismo presumido de síncope, além das características clínicas. Além disso, ambas declararam que a síncope deve ser diferenciada das outras formas de perda transitória de consciência. A principal diferença é que as diretrizes estadunidenses se concentram em condições clínicas que causam síncope, enquanto as diretrizes europeias incluem formas de síncope e não sincopais de perda de consciência transitória real ou aparente.

CONTEÚDO. Síncope cardíaca, síncope reflexa e hipotensão ortostática são o foco principal de ambas as diretrizes. As diretrizes estadunidenses também incluem seções sobre o manejo e a avaliação da síncope em atletas e pacientes adultos com doença cardíaca

DESTAQUES

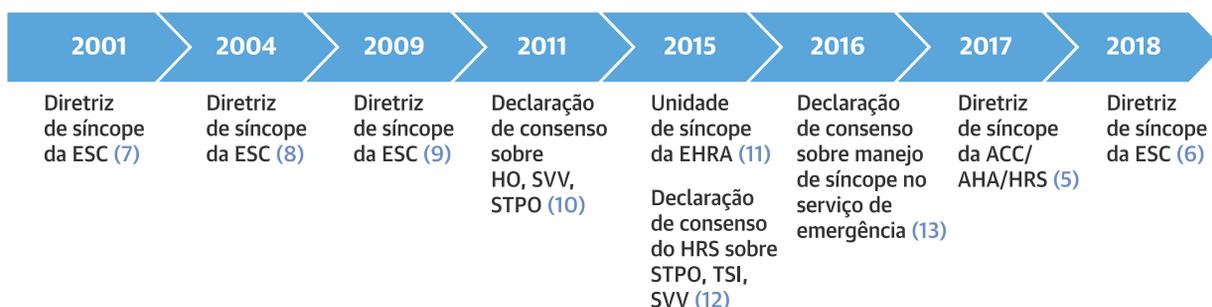
- A síncope é uma entidade clínica comum, com apresentações variáveis e, muitas vezes, um mecanismo causal elusivo, mesmo após extensa avaliação.
- O objetivo desta revisão é destacar congruências e diferenças entre as diretrizes mais recentes da síncope (ACC/AHA/HRS 2017 vs. ESC 2018).
- As principais diferenças nas recomendações foram observadas em pacientes com doença de condução, síncope reflexa e hipotensão ortostática. No entanto, muitas das recomendações de tratamento são altamente semelhantes.
- São necessários mais ensaios randomizados e investigações translacionais para fortalecer as recomendações que, atualmente, são corroboradas apenas com evidências mínimas e em áreas de discrepância entre as diretrizes.

congenita. Por outro lado, as diretrizes europeias têm seções exclusivas sobre o manejo da síncope no serviço de emergência, bem como unidades de síncope (discutidas no texto a seguir). Também existem pequenas diferenças de conteúdo nas subseções de ambas as diretrizes, incluindo: arritmias, síncope pediátrica e síncope em pacientes com comorbidades e fragilidade.

Embora ambas as diretrizes forneçam recomendações claras para pacientes com padrão de Brugada e síndrome de QT longo, as diretrizes estadunidenses abordam diretamente vários outros substratos arrítmicos (por exemplo, sarcoidose cardíaca, cardiomiopatia hipertrófica) e arritmias herdadas (por exemplo, síndrome de QT curto, taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica, cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito e repolarização precoce). As diretrizes europeias abstêm-se de dar recomendações para essas entidades devido à falta de estudos suficientes e encaminham os leitores às diretrizes de 2015 da ESC quanto a arritmias ventriculares e à prevenção de morte súbita cardíaca (14).

A síncope pediátrica também recebe uma abordagem diferente em cada diretriz. As diretrizes estadunidenses oferecem recomendações distintas sobre pediatria, enquanto as diretrizes europeias discutem o tópico sem um conjunto de recomendações. Nas diretrizes estadunidenses, a estimulação é recomendada como uma indicação de IIb em pacientes pediátricos com síncope grave neuralmente mediada e secundária a períodos de suspensão da respiração até palidez. Duas condições específicas da primeira infância foram mencionadas na diretriz europeia: ataques sincopais

FIGURA 1 Evolução das diretrizes de síncope



Linha do tempo que descreve as datas de lançamento de diretrizes de síncope e declarações de consenso. ACC = American College of Cardiology; AHA = American Heart Association; EHRA = European Heart Rhythm Association; ESC = European Society of Cardiology; HO = hipotensão ortostática; HRS = Heart Rhythm Society; STPO = síndrome de taquicardia postural (ortostática); SVV = síncope vasovagal; TSI = taquicardia sinusal inadequada.

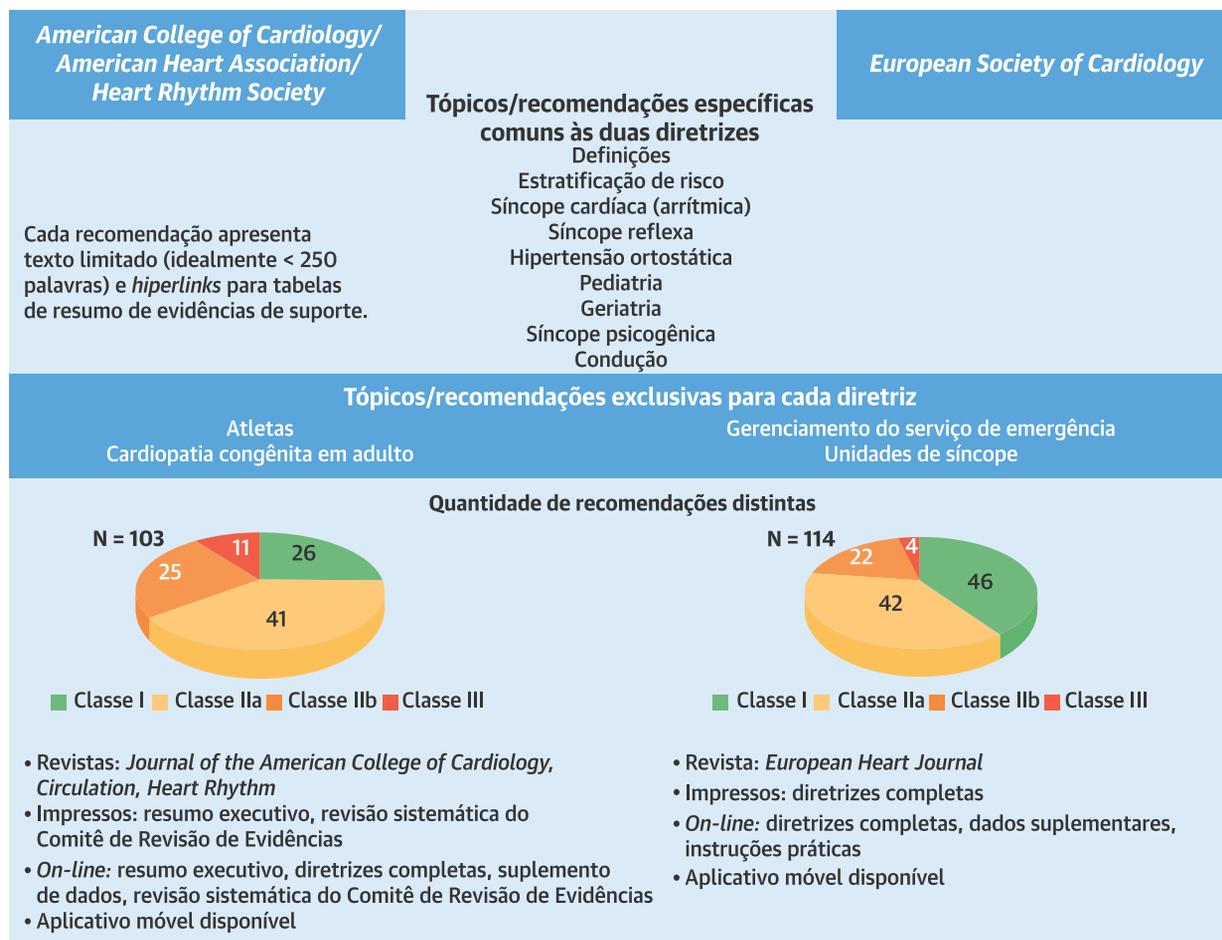
reflexos infantis e períodos de suspensão da respiração cianótica (isto é, períodos de suspensão da respiração até palidez). Recomenda-se uma avaliação diagnóstica semelhante às diretrizes para adultos, mas não há recomendação específica sobre o tratamento dessas duas condições. Ainda existe uma grande incerteza sobre o tratamento ideal para pacientes pediátricos com síncope grave neuralmente mediada, principalmente devido à escassez de dados.

A seção de unidades de síncope é exclusiva às diretrizes europeias e oferece uma sinopse detalhada das recomendações específicas definidas pelo artigo de posição publicado em 2015 pela EHRA (endossado pela HRS) (11). Uma unidade de síncope é definida como uma instalação (principalmente ambulatorial) que permite uma abordagem padronizada de diagnóstico e manejo da síncope, com a presença de profissionais dedicados e com experiência em síncope e acesso a modalidades apropriadas de teste e diagnóstico. A seção da unidade de síncope é significativa, pois, aparentemente, é direcionada às partes interessadas e aos administradores, bem como a médicos. São abordados a estrutura, o fluxo de trabalho e os componentes-chave de uma unidade de síncope, bem como as métricas e os parâmetros de qualidade. Por outro lado, as diretrizes estadunidenses oferecem recomendações específicas sobre a disposição dos pacientes com síncope após a avaliação inicial, mas conferem uma recomendação de Classe IIb para um encaminhamento acelerado a um equivalente de unidade de síncope. O comitê de redação estadunidense avaliou cuidadosamente as evidências de eficácia, as implicações legais e de recursos e a heterogeneidade dos cuidados médicos e de seu financiamento nos EUA e concluiu que, em geral, não era possível fazer recomendações práticas, aceitáveis e universais em unidades de síncope. Apesar

dessas diferenças, ambas as diretrizes declaram com variados pontos fortes de recomendação que: pacientes de alto risco precisam de hospitalização; pacientes de risco intermediário devem ser observados em um ambiente especializado ou ter um seguimento precoce; e pacientes de baixo risco podem receber alta com um mínimo de avaliação.

ESTRUTURA. O comitê de redação estadunidense produziu: 1) uma diretriz de texto completo que inclui recomendações também em texto completo para suporte; 2) um resumo executivo, que é uma visão geral das recomendações com texto breve; 3) um suplemento de dados, que detalha as referências usadas para apoiar as recomendações; e 4) uma revisão sistemática de autoria de um Comitê de Revisão de Evidências. A revisão sistemática visa responder a uma pergunta usando a estrutura PICOT (população/paciente, intervenção/indicador, comparação/controle, desfecho, tempo). Os critérios para encomendar uma revisão formal de evidências se baseiam na falta de uma revisão sistemática autorizada recente sobre o mesmo tópico (por exemplo, análise Cochrane) e em uma alta probabilidade de que as evidências corroboradas pela revisão sistemática possam ser traduzidas em recomendações práticas para uma população substancial de pacientes.

Por outro lado, a Força-tarefa da ESC produziu: 1) diretrizes de texto completo; 2) um compêndio de dados suplementares que contém 10 tabelas, cada uma servindo como uma minirrevisão sistemática sobre tópicos como epidemiologia, estratificação de risco, recorrências e resultados de monitores de eventos implantáveis e estimulação cardíaca; e 3) um documento com instruções práticas focado no manejo e na avaliação que vai além das recomendações, com desenhos, vídeos, fluxogramas e *checklists*. É importante notar

ILUSTRAÇÃO CENTRAL Visão geral comparativa das diretrizes

Goldberger, Z.D. et al. J Am Coll Cardiol. 2019;74(19):2410-23.

Visão geral dos tópicos, estrutura, número de recomendações e referências entre as duas diretrizes.

que as diferenças entre as diretrizes geralmente são um resultado direto de como as sociedades profissionais projetam suas declarações publicadas.

COMPOSIÇÃO DO COMITÊ DE DIRETRIZES. O segredo para a criação de diretrizes inclui a composição e a seleção de membros do comitê de redação, bem como as maneiras pelas quais as recomendações são finalmente consensuais. Há sobreposições e diferenças na representação de especialidades em cada comitê. (Tabela 1). É provável que o endosso da sociedade profissional exerça influência nos detalhes das diretrizes e até gere a presença de certas recomendações distintas. Ambas as diretrizes foram desenvolvidas em colaboração com as sociedades de eletrofisiologia [HRS e *European Heart Rhythm Association* (EHRA)] e pelas respectivas sociedades de medicina de urgência. As diretrizes europeias,

no entanto, também foram endossadas por várias outras sociedades, refletindo um amplo escopo de prática.

CLASSE DE RECOMENDAÇÃO E NÍVEL DE EVIDÊNCIA.

A diferença nas definições de classe de recomendação (CR) e nível de evidência (NE) entre as duas diretrizes é uma fonte potencial de variabilidade entre os documentos (15). A ECS define a CR em termos de benefício geral, enquanto ACC/AHA/HRS criam sua estratificação de CR usando o benefício equilibrado em relação ao risco. Embora as Classes I e IIa sejam definidas de modo semelhante nas diretrizes estadunidense e europeias, as diferenças nas definições da Classe IIb merecem uma atenção cuidadosa. Uma recomendação da Classe IIb estadunidense descreve um contexto em que a razão entre utilidade/eficácia e risco é “desconhecida, indeterminada, incerta ou pouco estabelecida”. Isso po-

TABELA 1 Composição das diretrizes de síncope estadunidense (2017) e europeia (2018)		
	ACC/AHA/HRS	ESC
Seleção de presidente e copresidente das diretrizes	Os potenciais presidente e copresidente são indicados pelos membros da FTDP das instituições ACC/AHA e escolhidos pelo presidente e copresidente da FTDP. As relações com a indústria e os conflitos de interesse são analisados antes da seleção final.	O presidente e o copresidente são sugeridos pelo CDP da ESC e nomeados pelo conselho da ESC. As relações com a indústria e os conflitos de interesse são analisados antes da seleção final.
Seleção de autores	Comitê de Redação: Nomeações de várias fontes, escolhidas pelo presidente e copresidente de diretrizes. A seleção se baseia na especialidade, no nível de especialização e na diversidade (progressão na carreira, localização geográfica, gênero e raça). Total de 16 membros (incluindo presidentes) dos EUA e do Canadá.	Força-tarefa: presidente e copresidente selecionam os membros da Força-tarefa. Total de 16 membros (incluindo presidentes) de nove países europeus (as versões anteriores incluíam membros dos EUA).
Revisores	Comitê de redação composto por cardiologistas, eletrofisiologistas, um médico de emergência e um cardiologista pediátrico. Os membros do comitê de redação identificam os revisores. Total de 35, incluindo membros da FTDP das instituições ACC/AHA.	Força-tarefa composta por médicos em medicina de urgência, medicina interna, neurologia, medicina geriátrica, fisiologistas, enfermagem e cardiologistas (que formaram uma minoria da Força-tarefa). O CDP escolhe os revisores, que não devem ser conhecidos pelo presidente e copresidente. Total de 77, dos quais 34 foram indicados diretamente pelo CDP e 43 sugeridos pelas sociedades nacionais europeias.
Consenso de recomendação	Conferência para consenso presencial, em que as recomendações são revisadas e finalizadas. As recomendações passam por votação on-line pelo Comitê de Redação e revotação após revisão por pares.	A Força-tarefa discutiu recomendações durante reuniões presenciais (em média quatro reuniões de 2 dias cada), durante as quais se chegou a um consenso. Não há votação formal. O CDP se reserva a possibilidade de solicitar à Força-tarefa que modifique as recomendações.
Sociedades de desenvolvimento e endosso	<i>American College of Emergency Physicians, Society of Academic Emergency Medicine, Pediatric and Congenital Electrophysiology Society</i>	<i>European Academy of Neurology, European Federation of Autonomic Societies, European Federation of Internal Medicine, European Union Geriatric Medicine Society, European Society of Emergency Medicine</i>
Meios de publicação	<ul style="list-style-type: none"> • Revistas: <i>Journal of the American College of Cardiology, Circulation, Heart Rhythm</i> • Impresso: resumo executivo • On-line: resumo executivo, diretrizes completas, suplemento de dados • Aplicativo móvel disponível 	<ul style="list-style-type: none"> • Revista: <i>European Heart Journal</i> • Impresso: orientação completa, instruções práticas • On-line: diretrizes completas, dados suplementares, instruções práticas • Aplicativo móvel disponível
ACC = American College of Cardiology; AHA = American Heart Association; CDP = Comitê de Diretrizes Práticas; ESC = European Society of Cardiology; FTDP = Força-tarefa de diretrizes práticas; HRS = Heart Rhythm Society.		

tencialmente permite uma margem de manobra maior do que o status da Classe IIb europeia, o que implica, mas não leva diretamente um potencial desconhecido ou incerteza (“menos bem estabelecido por evidências/opiniões”).

A forma como os autores das diretrizes estadunidenses definem o que “pode ser benéfico” (Classe IIa) vs. o que “pode ser razoável” (Classe IIb) é sutil, mas carrega um grande grau de importância na forma como as recomendações podem ser recebidas. Nas recomendações europeias de Classes IIa e IIb, a diferença é mais clara (“deve ser considerado” vs. “pode ser considerado”, respectivamente).

Uma recomendação de Classe III das diretrizes europeias é indicada quando o tratamento “não é útil/eficaz e, em alguns casos, pode ser prejudicial”. As diretrizes estadunidenses dividem sua Classe III em categorias distintas “Sem benefício” e “Danoso”, com esta tendo implicações médico-legais potenciais. Essas diferenças sutis nas definições devem ser muito bem reconhecidas, uma vez que muitos profissionais podem desconsiderar as recomendações da Classe IIb de qualquer sociedade e se concentrar mais nas recomendações das Classes I e III (as quais são menos frequentes do que as recomendações de Classe II nas diretrizes de síncope estadunidenses e europeias) (16, 17).

As diretrizes estadunidenses e europeias também são diferentes quanto a suas respectivas classificações de NE. As diretrizes europeias têm uma ampla classi-

cação de NE, com base no tipo e na quantidade total de estudos. As diretrizes estadunidenses têm um processo semelhante para atribuir o NE a uma recomendação, mas apresentam diferenças sutis na forma como são definidos os subtipos dentro de uma classificação de NE. Por exemplo, as diretrizes estadunidenses estratificam a classificação NE B pela presença de estudos randomizados (B-R) ou não randomizados (B-NR) e a classificação NE C por evidências com dados limitados (C-LD, um corpo de evidências com desvantagens-chave) e pela opinião de especialistas (C-EO). Outra diferença notável entre as diretrizes é que os critérios estadunidenses exigem que uma recomendação de Classe III seja corroborada por um NE de grau B ou superior. Por fim, a classificação final conta com importantes opiniões de especialistas.

CONTEXTO SOCIAL. As diferenças de cultura, composição socioeconômica e sistemas de saúde entre as sociedades estadunidense e europeias também desempenham um papel na variabilidade entre as recomendações das diretrizes. Uma das principais diferenças entre os sistemas de atenção à saúde é a heterogeneidade no acesso à assistência e cobertura de seguro entre cidadãos estadunidenses e europeus. Cada país europeu possui uma forma de cobertura universal, em contraste com o sistema estadunidense, que é baseado em seguros. Essas diferenças afetam a disponibilidade de recursos para avaliar e gerenciar a síncope e potencialmente levarão

TABELA 2 Avaliação diagnóstica da síncope cardíaca		
	ACC/AHA/HRS	ESC
Monitores de eventos implantáveis	Classe IIa, NE: B-R Preocupação com a etiologia arritmica da síncope.	Classe I, NE: A 1. Pacientes com síncope recorrente de origem incerta, ausência de critérios de alto risco e alta probabilidade de recorrência durante a vida útil da bateria do dispositivo. 2. Pacientes com critérios de alto risco nos quais a avaliação abrangente não demonstrou uma causa para a síncope ou levou ao tratamento e os quais não têm indicações de CDI ou marca-passo.
		Classe IIa, NE: B Síncope reflexa suspeita ou determinada com episódios sincopais frequentes ou graves.
		Classe IIb, NE: B 1. Houve suspeita de epilepsia, mas o tratamento se mostrou ineficaz. 2. Pacientes com quedas inexplicáveis.
Teste de exercício físico	Classe IIa, NE: C-LD Pacientes que apresentam síncope ou pré-síncope durante o esforço.	Classe I, NE: C O teste ergométrico é indicado em pacientes que apresentam síncope durante ou logo após o esforço.
Estudo eletrofisiológico	Classe IIa, NE: B-NR Pacientes com síncope com suspeita de etiologia arritmica.	Classe I, NE: B Infarto do miocárdio prévio ou outras condições relacionadas à cicatriz, quando a síncope permanece inexplicável após avaliação não invasiva.
		Classe IIa, NE: B Bloqueio bifascicular, quando a síncope permanece inexplicável após avaliação não invasiva.
		Classe IIb, NE: B Bradicardia sinusal assintomática quando testes não invasivos não conseguirem mostrar uma correlação entre a síncope e a bradicardia.
	Classe III: Sem benefícios, NE: B-NR EEF não recomendado com ECG e estrutura e função cardíaca normais, a menos que haja suspeita de etiologia arritmica.	Classe IIb, NE: C Síncope precedida por palpitações súbitas e breves quando a síncope permanece sem explicação após avaliação não invasiva.
AV = atrioventricular; BR = bloqueio de ramo; CDI = cardioversor-desfibrilador implantável; ECG = eletrocardiograma; EEF = estudo eletrofisiológico; ILR = monitor de eventos implantável; NE = nível de evidência; outras abreviaturas conforme a Tabela 1.		

a diferenças nas CRs de cada documento. A avaliação pode ser demorada e potencialmente cara, o que pode restringir a capacidade de se submeter a uma avaliação. As recomendações sobre diagnósticos e avaliações ideais podem ser influenciadas por uma economia de cuidados de saúde preocupada com custos. Além disso, as partes interessadas de diferentes sistemas têm níveis diferentes de controle sobre medidas que gerem custos, o que também pode influenciar a disponibilidade de recursos. À medida que a política de assistência médica evolui, futuras iterações das diretrizes estadunidenses sobre qualquer tópico podem revelar um número crescente de diferenças.

ÁREAS DE DISCORDÂNCIA: RECOMENDAÇÕES CLÍNICAS

Naturalmente, várias recomendações sobre como tratar a síncope serão semelhantes entre as diretrizes estadunidenses e europeias. No entanto, também há várias discordâncias específicas nas recomendações. Embora muitas delas possam ocorrer devido às amplas diferenças descritas no texto anterior, as diferenças salientes precisam de uma análise mais detalhada. A discussão a seguir se concentra em discordâncias notá-

veis nos principais tópicos centrais de ambas as diretrizes: síncope cardíaca (mais bem definida em termos de doença do sistema de condução); síncope reflexa [variantes da síncope neurocardiogênica ou síncope vasovagal (SVV)]; e hipotensão ortostática (HO).

DOENÇA DE CONDUÇÃO. Ambas as diretrizes recomendam a inserção de marca-passo em presença de bloqueio atrioventricular (AV) de alto grau. Entretanto, muitas vezes, há incerteza sobre a estratégia ideal de abordagem de um paciente sincopal que se apresente com bloqueio bifascicular sem bloqueio AV manifestado (com fração de ejeção ventricular esquerda > 35%). É um desafio ainda maior saber que causas concorrentes não relacionadas primariamente à doença de condução (ou seja, SVV ou HO) também podem contribuir para o evento sincopal. As opções que incluem um implante de marca-passo definitivo empírico (MDE) inicial ou avaliação adicional – investigação diagnóstica invasiva [ou seja, estudo eletrofisiológico (EEF)] e/ou monitoramento prolongado [ou seja, monitor de evento implantável (ILR)] – podem ajudar a elucidar o mecanismo subjacente.

A discordância notável entre as duas diretrizes nesse âmbito é a presença de recomendações distintas nas diretrizes europeias e a falta de recomendações

específicas nas diretrizes estadunidenses (Tabela 2). As diretrizes estadunidenses oferecem uma recomendação Classe I, NE C-EO para terapia médica orientada por diretrizes de síncope devido a bradicardia. O comitê de redação adia as Diretrizes de 2012 de ACCF/AHA/HRS para terapia baseada em dispositivo (18), nas quais o MDE recebe uma recomendação de Classe IIa para síncope e bloqueio bifascicular na ausência de bloqueio AV avançado quando outras causas tiverem sido excluídas. Além disso, há a corroboração de Classe IIa para MDE quando achados incidentais no EEF sugerem doença de His/infra-His significativa.

As diretrizes europeias, por outro lado, oferecem várias recomendações de estimulação nesse cenário, nenhuma das quais se alinha diretamente à recomendação derivada das diretrizes estadunidenses no texto anterior. Em contraste com a recomendação de Classe IIa das Diretrizes de terapia baseada em dispositivo de 2012 para MD, as diretrizes europeias são um pouco menos favoráveis à estimulação empírica em pacientes com síncope e bloqueio bifascicular (Classe IIb), mas oferecem uma recomendação de Classe I para estimulação com terapia orientada por EEF.

É notável que diferentes recomendações sejam resultado de como as duas diretrizes interpretam o estudo PRESS (*Prevention of Syncope Through Permanent Cardiac Pacing in Patients with Bifascicular Block and Syncope of Unexplained Origin*/Prevenção da síncope por meio da estimulação cardíaca permanente em pacientes com bloqueio bifascicular e síncope de origem inexplicável) (19). Este ensaio clínico randomizado (ECR) incluiu pacientes adultos com síncope e bloqueio bifascicular crônico sem bloqueio AV de alto grau documentado, com EEF negativo e com outras causas já excluídas. O objetivo do estudo foi um composto de pré-síncope/síncope e bloqueio AV de alto grau. No geral, os pesquisadores do PRESS mostraram uma redução absoluta significativa de 20% da recorrência da síncope (taxa de redução relativa de 57%) com estimulação cardíaca, o que levou a uma recomendação de Classe IIa para estimulação nesse cenário nos EUA. No entanto, as diretrizes europeias concederam uma recomendação de Classe IIb, uma vez que, mesmo com a redução na recorrência da síncope, 25% dos pacientes ainda apresentavam risco de recorrência; além disso, a maioria dos pacientes não apresentou eventos sincopais/pré-sincopais ou bloqueio AV documentado durante os 2 anos de seguimento.

As diretrizes europeias foram fortemente influenciadas pelos estudos que usam ILRs (veja o texto a seguir) e pelo estudo observacional B4 (*Bradycardia Detection in Bundle Branch Block*/Detecção de bradicardia no bloqueio de ramo) (20), que mostraram que uma abordagem diagnóstica sistemática orientada por

EEF e ILR atinge uma alta taxa de diagnóstico etiológico e, portanto, permite uma seleção melhor do tratamento específico. Por fim, o implante de marca-passo orientado por EEF passou da recomendação de Classe IIa para I nas diretrizes europeias devido a evidências de que essa estratégia resulta em um implante de marca-passo parcimonioso com rara recorrência da síncope em pacientes usando o dispositivo. Essas diferentes interpretações destacam a importância da tomada de decisão compartilhada e do consentimento informado.

Para pacientes com fração de ejeção ventricular esquerda > 35% que apresentam bloqueio bifascicular e síncope, a diretriz europeia recomenda uma estratégia de ILR se os achados prévios de EEF não forem notáveis (Classe I) – isso levaria a achados de um intervalo HV < 70 ms, e nenhum bloqueio infranodal, apesar da estimulação rápida ou do desafio farmacológico (procaïnamida ou ajmalina) (21). Por outro lado, as diretrizes estadunidenses recomendam o implante de ILR (Classe IIa) para síncope suspeita de etiologia arritmica. Como desvantagem potencial, uma estratégia que usa ILRs pode ser cara e resultar em um efeito sincopal evitável. A experiência longitudinal com ILRs mostrou que menos da metade dos pacientes tem um diagnóstico final de bloqueio AV, uma porcentagem semelhante tem um diagnóstico final de síncope reflexa, e aproximadamente 15% das causas permanecem inexplicáveis ao final de uma avaliação completa (22). Em pacientes com bloqueio de ramo, isso inclui ECG de 12 derivações, ecocardiograma, monitoração de Holter, teste de exercício físico (se a síncope ocorreu durante o exercício ou com isquemia) e EEF (22). Entre os pacientes que usaram ILR, aproximadamente metade permaneceu sem síncope por mais de 2 anos após o implante (21-24).

ESTUDO ELETROFISIOLÓGICO. Além do bloqueio bifascicular, existem algumas discordâncias entre as duas diretrizes quanto à utilidade do EEF em geral. As diretrizes europeias oferecem várias recomendações específicas para EEF e apresentam quatro recomendações específicas para indicações e terapia guiada por EPS. As diretrizes europeias favorecem o EEF em pacientes com substrato isquêmico (Classe I), síncope com bloqueio bifascicular (Classe IIa) ou síncope acompanhada de bradicardia sinusal ou palpitações (Classe IIb) quando a síncope permanece inexplicável após avaliação não invasiva. Por outro lado, o EEF é abordado de maneira mais ampla nas diretrizes estadunidenses. São apresentadas duas recomendações, com uma delas atribuindo uma recomendação de Classe IIa quando há suspeita de síncope cardíaca no cenário de um substrato conhecido (por exemplo, disfunção sistólica VE). A segunda é uma das poucas recomendações da Classe III na diretriz estadunidense, que recomenda contra o EEF no contexto

TABELA 3 Terapia não farmacológica para síncope reflexa

	ACC/AHA/HRS	ESC
Educação do paciente	Classe I, NE: C-EO Recomenda-se que o paciente seja instruído quanto ao diagnóstico e prognóstico da SVV.	Classe I, NE: B Explicação do diagnóstico, tranquilização e explicação do risco de recorrência e prevenção de gatilhos e situações são indicações a todos os pacientes.
Manobras de contração física	Classe IIa, NE: B-R As manobras de contração física podem ser úteis em pacientes com SVV que tenham um período prodromático suficientemente longo.	Classe IIa, NE: B Manobras isométricas de contração física devem ser cogitadas em pacientes com pródromos que estejam < 60 anos de idade.
Treinamento ortostático (treinamento de inclinação)	Classe IIb, NE: B-R A utilidade do treinamento ortostático é incerta em pacientes com SVV frequente.	Classe IIb, NE: B O treinamento de inclinação pode ser cogitado para instruir pacientes jovens.
Ingestão de sal	Classe IIb, NE: C-LD Incentivar o aumento da ingestão de sal e líquidos pode ser razoável em certos pacientes com SVV, a menos que contraindicado.	Sem recomendações específicas.
SVV = síncope vasovagal; outras abreviaturas conforme as Tabelas 1 e 2.		

de um eletrocardiograma (ECG) normal com função normal do VE e baixa suspeita de arritmia. As diretrizes europeias não atribuem uma recomendação específica de Classe III para EEF, mas sugerem que ela não é útil em pacientes sincopais com um ECG normal, sem palpitações e sem evidência de cardiopatia estrutural.

A presença de oito recomendações de diretrizes totais para EEF nas diretrizes europeias enfatiza a importância de determinar o mecanismo da síncope com investigações diagnósticas sempre que possível,

especialmente se a estimulação estiver sendo cogitada. Essa abordagem é corroborada pelo fato de que, mesmo na presença de um substrato como o bloqueio bifascicular, existe um potencial de recorrência se a síncope não tiver uma doença de condução como causa.

SÍNCOPE REFLEXA. Cada uma das diretrizes define a síncope reflexa como uma síndrome que abrange a síncope vasovagal (SVV), a síndrome do seio carotídeo (hipersensibilidade) e a síncope situacional. As diretrizes europeias também descrevem a síncope sensível à adenosina (associada a baixos níveis plasmáticos de adenosina), na qual o mecanismo é caracterizado por bloqueio AV idiopático ou parada súbita do seio. Esses pacientes geralmente se apresentam sem pródromo, têm um coração estruturalmente normal, ECG normal e resposta negativa ao teste de inclinação. A maior parte do trabalho nessa entidade fascinante em evolução é de investigadores europeus, e sua familiaridade não sugere nenhuma surpresa de que seja mais proeminente no documento europeu. Apesar dessas semelhanças na definição da síncope reflexa, há diferenças importantes no tratamento.

Medidas de estilo de vida. Ambas as diretrizes defendem fortemente que o paciente seja instruído no cenário de suspeita de síncope reflexa (recomendações de Classe I). Isso inclui explicar o diagnóstico, tranquilizar quanto à sua natureza benigna e evitar gatilhos, se possível. As manobras de contração recebem uma recomendação de Classe IIa em cada conjunto de diretrizes, mas as europeias as recomendam somente após uma recorrência. Além disso, nas duas diretrizes, as recomendações de Classe IIb são semelhantes para o treinamento ortostático (inclinação) após recorrência (Tabela 3).

Betabloqueadores. Talvez a discordância mais marcante entre as duas diretrizes da síncope sejam as recomendações para betabloqueadores no tratamento da síncope reflexa (Tabela 4). As diretrizes europeias atribuem uma recomendação de Classe III, afirmando que não há indicação de betabloqueadores na síncope reflexa. O NE A pareado com essa recomendação é baseado em dois ECRs (25, 26). As diretrizes estadunidenses, por outro lado, afirmam que os betabloqueadores podem ser razoáveis em pacientes com pelo menos 42 anos de idade (Classe IIb, NE B-R). As diretrizes estadunidenses justificaram a recomendação da Classe IIb com os resultados de uma metanálise de uma subanálise pré-especificada do POST (*Prevention Of Syncope Trial*/Ensaio clínico de prevenção de síncope) e de um estudo de coorte anterior (27, 28) e permitem mais trabalhos em campo. A redação sutil e as evidências adicionais fornecidas pelas diretrizes gerais estadunidenses levaram a uma CR um pouco superior.

TABELA 4 Terapia farmacológica para síncope reflexa

	ACC/AHA/HRS	ESC
Betabloqueadores	Classe IIb, NE: B-NR Os betabloqueadores podem ser razoáveis em pacientes com 42 anos de idade ou mais com SVV recorrente.	Classe III, NE: A Não são indicados medicamentos bloqueadores beta-adrenérgicos.
Midodrina	Classe IIa, NE: B-R Midodrina é razoável em pacientes com SVV recorrente sem histórico de hipertensão, insuficiência cardíaca ou retenção urinária.	Classe IIb, NE: B Midodrina pode ser cogitado em pacientes com a forma ortostática da SVV.
Fludrocortisona	Classe IIb, NE: B-R A fludrocortisona pode ser razoável em pacientes com SVV recorrente e resposta inadequada à ingestão de sal e líquidos, a menos que seja contraindicada.	Classe IIb, NE: B A fludrocortisona pode ser cogitada em pacientes jovens com a forma ortostática da SVV, valores baixos a normais de pressão arterial e ausência de contraindicação ao medicamento.
Modificação ou descontinuação do regime de medicamentos hipotensivos	Classe IIb, NE: C-LD Em pacientes selecionados com SVV, quando apropriado, pode ser razoável reduzir ou retirar medicamentos que causem hipotensão.	Classe IIa, NE: B A modificação ou descontinuação do regime de medicamentos hipotensivos deve ser cogitada em pacientes com síncope vasodepressora, se possível.
Inibidores seletivos da recaptação de serotonina	Classe IIb, NE: C-LD Em pacientes com SVV recorrente, pode ser cogitado um inibidor seletivo da recaptação de serotonina.	Nenhuma recomendação específica.
PA = pressão arterial; outras abreviaturas conforme as Tabelas 1, 2 e 3.		

Existe um ECR internacional multicêntrico em andamento (29) (NCT02123056), o ensaio clínico POST 5, que randomiza aproximadamente 250 pacientes com pelo menos 40 anos de idade e com síncope reflexa que recebem metoprolol 25 a 100 mg ou placebo e têm seguimento de 1 ano (30). Estima-se que o estudo seja concluído em dezembro de 2020 e, esperançosamente, forneça informações sobre a utilidade dos betabloqueadores no tratamento da SVV moderada a gravemente frequente em pacientes idosos. Os resultados são aguardados com grande expectativa, pois devem afetar as iterações futuras das diretrizes da síncope.

Colocação de marca-passo. Ambas as diretrizes recomendam o implante de marca-passo em pacientes com síncope reflexa recorrente em duas circunstâncias específicas: 1) pacientes com formas cardioinibitórias ou mistas da síndrome do seio carotídeo; e 2) pacientes com mais de 40 anos de idade e evidência de pausas sintomáticas por pelo menos 3 s ou pausas assintomáticas por pelo menos 6 s (Tabela 5). A mesma recomendação de Classe IIa foi dada à síndrome do seio carotídeo em ambas as diretrizes. No entanto, a assistolia espontânea em pacientes com síncope reflexa recebeu uma CR ligeiramente diferente nas diretrizes estadunidenses (Classe IIb) quando comparadas às diretrizes europeias (Classe IIa). É importante ressaltar que a recomendação das diretrizes estadunidenses permanece alinhada com a Atualização de 2012 focada em terapia baseada em dispositivo das instituições ACCF/AHA/HRS, que também concedeu uma recomendação da Classe IIb para estimulação em pacientes com síncope neurocardiogênica significativamente sintomática associada a bradicardia documentada espontaneamente ou no momento do teste de inclinação (17). Notavelmente, cada recomendação é baseada principalmente nos resultados do estudo ISSUE-3 (*International Study on Syncope of Uncertain Etiology Investigators*/Investigadores do estudo internacional da síncope de etiologia incerta), que demonstraram uma redução na síncope recorrente entre pacientes com SVV e assistolia clinicamente relevante documentada por um ILR (31).

Outra diferença é que as diretrizes europeias também fornecem recomendações de Classe IIb para estimulação em pacientes com idade superior a 40 anos que deem resposta assistólica induzida por inclinação e síncope recorrente imprevisível e frequente e em pacientes com características clínicas da síncope sensível à adenosina, sem recomendações estadunidenses diretas em paralelo. Além disso, as diretrizes europeias foram capazes de incorporar os resultados dos ensaios SUP 2 (*Syncope Unit Project 2*/Projeto da unidade de síncope 2) (32) e SPAIN (*Closed Loop Stimulation for Neuromediated Syncope*/Estimulação em ciclo fechado para síncope neuromediada) (33), que mostraram

TABELA 5 Marca-passo em síncope reflexa		
	ACC/AHA/HRS	ESC
Marca-passos permanentes: síncope vasovagal	Classe IIb, NE: B-R A estimulação de duas câmaras pode ser razoável em uma população selecionada de pacientes com 40 anos de idade ou mais e com SVV recorrente e pausas espontâneas prolongadas.	Classe IIa, NE: B A estimulação cardíaca deve ser cogitada para reduzir as recorrências sincopais em pacientes com idade > 40 anos, com pausas assistenciais sintomáticas documentadas espontâneas > 3 s ou pausas assintomáticas > 6 s devido a parada sinusal, bloqueio AV ou a combinação dos dois.
	Sem recomendações específicas.	Classe IIb, NE: B O marca-passo cardíaco pode ser cogitado para reduzir as recorrências da síncope em pacientes com resposta assistólica induzida por inclinação com idade > 40 anos e com síncope imprevisível frequente e recorrente.
	Sem recomendações específicas.	Classe IIb, NE: B A estimulação cardíaca pode ser cogitada para reduzir as recorrências da síncope em pacientes com características clínicas da síncope sensível à adenosina.
Marca-passos permanentes: síndrome do seio carotídeo	Sem recomendações específicas.	Classe III, NE: B A estimulação cardíaca não é indicada na ausência de um reflexo cardioinibitório documentado.
	Classe IIa, NE: B-R A estimulação cardíaca permanente é razoável em pacientes com síndrome do seio carotídeo que é cardioinibitória ou mista.	Classe IIa, NE: B O marca-passo cardíaco deve ser cogitado para reduzir a recorrência da síncope em pacientes com síndrome cardioinibitória do seio carotídeo com idade > 40 anos com síncope imprevisível frequente e recorrente.
	Classe IIb, NE: B-R Pode ser razoável implantar um marca-passo de câmara dupla em pacientes com síndrome do seio carotídeo que necessitam de estimulação permanente.	Sem recomendações específicas.
Abreviaturas conforme as Tabelas 1, 2 e 3.		

evidências de eficácia da estimulação cardíaca nessas condições – esses dados não estavam disponíveis no momento em que as diretrizes estadunidenses estavam prontas para publicação. Elas também oferecem uma recomendação específica contra o implante em pacientes com um reflexo cardioinibitório ausente, derivado do pressuposto de que a estimulação não seria eficaz na ausência de bradicardia. Essa recomendação de Classe III visa limitar o número de implantes potencialmente desnecessários.

As diferenças na força das recomendações de estimulação entre cada diretriz ocorrem potencialmente devido à revisão sistemática realizada pela seção do Comitê de Revisão de Evidências das diretrizes estadunidenses (34). Entre os oito estudos incluídos na metanálise (31, 35-41), a estimulação foi associada a uma redução de 70% da síncope recorrente. É importante notar que, quando a análise foi limitada aos dois estudos duplo-cego (31, 41), não havia benefício aparente da estimulação com base nos diferentes resultados de cada uma. Dessa maneira, o agregado de evidência fornecida pela revisão sistemática corrobora a recomendação

TABELA 6 Recomendações para o tratamento da hipotensão ortostática

	ACC/AHA/HRS	ESC
Explicação do diagnóstico, tranquilização, explicação do risco de recorrência e prevenção de gatilhos e situações	Sem recomendações específicas.	Classe I, NE: C*
Ingestão aguda de água	Classe I, NE: B-R [†]	Sem recomendações específicas.
Manobras de contração física	Classe IIa, NE: C-LD [†]	Classe IIa, NE: C*
Roupas de compressão	Classe IIa, NE: C-LD [†]	Classe IIa, NE: B*
Dormir inclinado com a cabeça para cima	Sem recomendações específicas.	Classe IIa, NE: C*
Midodrina	Classe IIa, NE: B-R [†]	Classe IIa, NE: B*
Droxidopa	Classe IIa, NE: B-R [†]	Sem recomendações específicas. [‡]
Fludrocortisona	Classe IIa, NE: C-LD [†]	Classe IIa, NE: C*
Maior ingestão de sal e líquidos	Classe IIa, NE: C-LD (desidratação)	Classe I, NE: C*
	Classe IIb, NE: C-LD (HON)	
Piridostigmina	Classe IIb, NE: C-LD [†]	Nenhuma recomendação paralela.
Octreotida	Classe IIb, NE: C-LD [§]	Nenhuma recomendação paralela.
Ressuscitação IV ou por via oral	Classe I, NE: C-LD	Classe I, NE: C*
Redução ou retirada de regimes de medicamentos hipotensivos	Classe IIa, NE: B-NR	Classe IIa, NE: B*

HO = hipotensão ortostática; HON = hipotensão ortostática neurogênica; IV = intravenoso; outras abreviaturas conforme as Tabelas 1 e 2.
[†]Recomendada para HO e intolerância ortostática. [‡]Recomendada para HON. [§]Insuficiente para confirmar a eficácia do uso prolongado de HO. [¶]Pós-prandial refratário ou HON.

global de Classe IIb do implante de marca-passo em pacientes selecionados com síncope reflexa nas diretrizes estadunidenses. As diretrizes europeias apresentaram três recomendações diferentes (Classes IIa, IIb e III) sobre a estimulação na síncope reflexa, uma vez que não havia uma pergunta específica do PICOT a ser tratada com revisão sistemática e metanálise. As diretrizes estadunidenses forneceram uma única recomendação, que refletia incerteza sobre como interpretar o subtítulo ISSUE 3.

HIPOTENSÃO ORTOSTÁTICA. Várias recomendações conferem a mesma recomendação de Classe IIa para HO entre as duas diretrizes, com semelhanças ou diferenças leves quanto ao NE (Tabela 6). Uma das discordâncias é quanto às recomendações da Classe I, que são exclusivas para cada documento – as diretrizes europeias recomendam que o paciente seja instruído e tranquilizado quanto à HO, e as diretrizes estadunidenses recomendam a ingestão aguda de água para hipotensão ortostática neurogênica (HON). Essa diferença pode estar, em parte, relacionada à forma como a HO neurogênica é definida (Tabela 7). As diretrizes europeias distinguem a HON de outras formas de HO e oferecem recomendações específicas para testes autonômicos básicos quando houver

suspeita de HON, como manobra de Valsalva, teste de respiração profunda, monitoramento ambulatorial e da pressão arterial em casa e outros testes menos comuns. As diretrizes estadunidenses não mencionam nenhuma modalidade específica para teste autonômico, mas sugerem que “o encaminhamento para avaliação autonômica pode ser útil para melhorar a precisão diagnóstica e prognóstica em pacientes selecionados com síncope e doença neurodegenerativa conhecida ou suspeita” (Classe IIa). Como as diretrizes europeias foram endossadas e tinham membros da Força-tarefa da *European Academy of Neurology* e da *European Federation of Autonomic Societies*, é compreensível que o teste autonômico tenha uma discussão mais ampla e uma série de recomendações em comparação às diretrizes estadunidenses. O comitê de redação estadunidense ponderou cuidadosamente a escassez de centros clínicos autônomos altamente especializados e as implicações legais e de recursos para chegar à conclusão de que não poderia fazer recomendações mais específicas sobre testes autonômicos.

A diferença restante entre as diretrizes foi que os autores estadunidenses recomendaram múltiplas farmacoterapias no tratamento da hipotensão ortostática, incluindo droxidopa (não disponível na Europa) (Classe IIa), octreotida (Classe IIb) e piridostigmina (Classe IIb), com esses medicamentos tendo sido mencionados como opções com evidências e eficácias limitadas no texto principal das diretrizes europeias. É importante notar que, embora as diretrizes europeias mencionem especificamente que a eficácia da droxidopa é corroborada pelos ECRs, nenhuma recomendação foi fornecida, uma vez que o benefício foi perdido após 8 semanas, como mostra uma metanálise recente (42).

BASE DE EVIDÊNCIAS

Embora existam várias influências externas que possam afetar o peso de uma recomendação, muitas vezes, as evidências usadas para desenvolver ou apoiar uma CR têm diferenças não triviais. Quando as recomendações são semelhantes, mas oferecem pequenas variações quanto à CR, é interessante examinar os dados publicados citados. Por exemplo, no cenário da SVV (excluindo a síndrome do seio carotídeo), existem diferenças significativas na CR e nas referências citadas entre as diretrizes para betabloqueadores e recomendações para marca-passo (Figuras 2A e 2B).

É compreensível e esperado que as evidências disponíveis continuem evoluindo ao longo do tempo e, portanto, afetem a força das recomendações. As diretrizes europeias voltam atenção direta para essa ideia em seu prelúdio, que aprecia como as CRs mudaram de 2009 para 2018 com base nas diferenças das referências

TABELA 7 Definições de hipotensão ortostática		
	ACC/AHA/HRS	ESC
Intolerância ortostática	Uma síndrome que consiste em um conjunto de sintomas, que incluem tonturas frequentes, recorrentes ou persistentes; palpitações; tremores; fraqueza generalizada; visão embaçada; intolerância ao exercício; e fadiga enquanto se está em pé. [†]	As causas autonômicas circulatórias da intolerância ortostática incluem HO clássica, HO inicial, HO atrasada, STPO e SVV que, nesse contexto, podem ser chamadas de SVV ortostática.
Hipotensão ortostática	Uma queda na PA sistólica de ≥ 20 mmHg ou na PA diastólica de ≥ 10 mmHg com a suposição de uma postura ereta.	Queda progressiva e sustentada da PA sistólica a partir do valor basal ≥ 20 mmHg ou PA diastólica ≥ 10 mmHg, ou uma diminuição da PA sistólica para < 90 mmHg.
HO inicial	Uma diminuição transitória da PA dentro de 15 s após o repouso, com pré-síncope ou síncope.	Uma diminuição da PA enquanto se está em pé > 40 mmHg para PA sistólica e/ou > 20 mmHg para PA diastólica dentro de 15 s. A PA volta espontânea e rapidamente ao normal, de modo que o período de hipotensão e sintomas seja curto (< 40 s), mas ainda pode causar síncope. [†]
HO clássica	Uma redução sustentada da PA sistólica de ≥ 20 mmHg ou PA diastólica de ≥ 10 mmHg dentro de 3 minutos após a postura ereta.	Uma diminuição sustentada da PA sistólica ≥ 20 mmHg, PA diastólica ≥ 10 mmHg ou uma redução sustentada da PA sistólica para um valor absoluto < 90 mmHg dentro de 3 minutos da posição ativa ou inclinação com a cabeça para cima de pelo menos 60°. [‡]
HO atrasada	Uma redução sustentada da PA sistólica de ≥ 20 mmHg (ou 30 mmHg em pacientes com hipertensão supina) ou PA diastólica de ≥ 10 mmHg que leva > 3 min de postura ereta para se desenvolver. Geralmente, a queda da PA é gradual até atingir o limiar.	HO ocorrendo por mais de 3 min de inclinação com a cabeça para cima ou posição em pé. É caracterizada por uma diminuição lenta e progressiva da PA.
HO neurogênica	Um subtipo de HO que ocorre devido à disfunção do sistema nervoso autônomo e não apenas devido a gatilhos ambientais (por exemplo, desidratação ou medicamentos). A HO neurogênica ocorre devido a lesões que envolvem os nervos autonômicos centrais ou periféricos.	Falha autonômica primária <ul style="list-style-type: none"> • Falha autonômica pura, atrofia de múltiplos sistemas, doença de Parkinson, demência com corpos de Lewy Falha autonômica secundária <ul style="list-style-type: none"> • Diabetes, amiloidose, lesões na medula espinhal, neuropatia autonômica autoimune, neuropatia autonômica paraneoplásica, insuficiência renal
STPO = síndrome de taquicardia postural (ortostática); outras abreviaturas conforme as Tabelas 1 a 4 e 6. †Especifica que esses sintomas podem ocorrer com ou sem taquicardia ortostática, HO ou síncope. Indivíduos com intolerância ortostática apresentam ≥ 1 desses sintomas associados à capacidade reduzida de manter a postura ereta. ‡Especifica os parâmetros exatos para a queda da PA. †Uma queda da PA sistólica ≥ 30 mmHg deve ser considerada com hipertensão supina.		

citadas. Outras atualizações de diretrizes durante a história rebaixaram o NE para recomendações sem afetar a CR (16).

LACUNAS DE CONHECIMENTO

As diretrizes estadunidenses e europeias tratam de lacunas de conhecimento. Para ambas, essas lacunas abrangem questões mais amplas dos sistemas, como precisão e adequação dos modelos de atendimento. As diretrizes estadunidenses destacam lacunas de epidemiologia, estratificação de risco, avaliação/diagnóstico e manejo de condições específicas e populações especiais. Elas precisam de grandes registros padronizados para tratar de questões desafiadoras, como aptidão médica para condução após síncope e resultados tardios de pacientes complexos com síncope. Além disso, elas esclarecem lacunas quanto à nossa compreensão das influências clínicas, demográficas e socioculturais no diagnóstico e nos desfechos.

As diretrizes europeias precisam do desenvolvimento de protocolos estruturados para avaliar pacientes com síncope que estão em risco intermediário sem um diagnóstico presumível imediato e para ECRs para determinar os recursos de instalações especializadas em síncope necessários para desfechos benéficos para melhorar a eficiência e a eficácia. As diretrizes europeias também exigem grandes estudos clínicos para avaliar o rendimento diagnóstico e a conformidade da padroni-

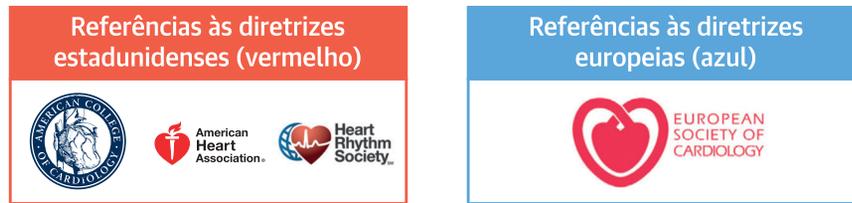
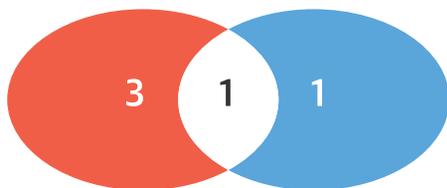
zação orientada por diretrizes da prática clínica, além da necessidade de grandes estudos comparativos para avaliar a eficácia de uma instalação dedicada à síncope.

No entanto, as diretrizes europeias também enfatizam temas biomédicos, como ECRs e medicina personalizada. Elas incluem estudos de tratamento de síndromes específicas, como síncope em pacientes com CDI e pacientes com neuropatias autonômicas. Ambas as diretrizes identificam a necessidade de estudos voltados para a compreensão das causas subjacentes da síncope e ambas visam a necessidade de dispositivos de diagnóstico aprimorados, preferencialmente os que sejam multiparamétricos e possam ser usados.

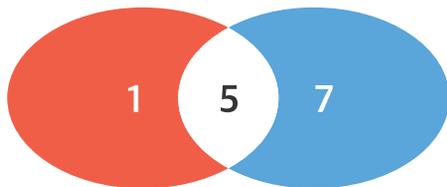
Essas são áreas de oportunidades para pesquisas futuras, que fornecerão evidências adicionais para as próximas iterações das diretrizes da síncope e que, por fim, melhorarão os desfechos clínicos e a eficácia da prestação de cuidados de saúde para pacientes com síncope.

CONCLUSÕES

As diretrizes de prática clínica são recursos inestimáveis para os profissionais. Elas fornecem recomendações sobre as melhores práticas derivadas de evidências contemporâneas e do consenso de um grupo de especialistas da área. Desafios e possíveis controvérsias surgem quando várias sociedades oferecem recomendações diferentes sobre a avaliação e o manejo dos processos

FIGURA 2 Classe de discordâncias entre recomendações com comparações de referência**A** Síncope vasovagal: betabloqueadores

EUA	Classe IIb, NE: B-NR Os betabloqueadores podem ser razoáveis em pacientes com 42 anos de idade ou mais com SVV recorrente.
Europa	Classe III, NE: A Não são indicados medicamentos bloqueadores beta-adrenérgicos.

B Síncope vasovagal: marca-passos

EUA	Classe IIb, NE: B-R A estimulação de duas câmaras pode ser razoável em uma população selecionada de pacientes com 40 anos ou mais com SVV recorrente e pausas espontâneas prolongadas.
Europa	Classe IIa, NE: B A estimulação cardíaca deve ser cogitada para reduzir recorrências sincopais em pacientes com idade > 40 anos, com pausas assistenciais sintomáticas documentadas espontâneas > 3 s ou pausas assintomáticas > 6 s devido a parada sinusal, bloqueio AV ou a combinação dos dois.
	Classe IIb, NE: B O marca-passo cardíaco pode ser cogitado para reduzir as recorrências da síncope em pacientes com resposta assistólica induzida por inclinação com idade > 40 anos e com síncope imprevisível frequente e recorrente.
	Classe IIb, NE: B A estimulação cardíaca pode ser cogitada para reduzir as recorrências da síncope em pacientes com características clínicas da síncope sensível à adenosina.
	Classe III, NE: B A estimulação cardíaca não é indicada na ausência de um reflexo cardioinibitório documentado.

Dois diagramas de Venn mostrando o número de referências usadas para citar recomendações na síncope reflexa, em que a classe de recomendação difere entre as diretrizes europeias e estadunidenses. **(A)** Para betabloqueadores na síncope vasovagal, as diretrizes estadunidenses citam quatro referências para corroborar uma recomendação de Classe IIb, e as diretrizes europeias citam duas referências para apoiar uma recomendação da Classe III. Uma citação é comum entre o total de seis. **(B)** Para marca-passos na síncope vasovagal, as diretrizes estadunidenses citam seis referências para corroborar sua recomendação, e as diretrizes europeias oferecem 12 referências. Cinco citações são comuns entre um total de 18. AV = atrioventricular; NE = nível de evidência; SVV = síncope vasovagal.

de doenças. De fato, pode ser difícil para o profissional conciliar diferenças potenciais quando existem vários conjuntos de recomendações, com implicações para o atendimento ao paciente.

Uma comparação entre as diretrizes estadunidenses e europeias quanto ao diagnóstico e à avaliação da síncope fornece várias informações. Há diferenças notáveis nas recomendações entre os três grandes domínios de atendimento: doença de condução, síncope reflexa e hipotensão ortostática. No entanto, em vários aspectos, as recomendações de tratamento “transatlântico” são bastante semelhantes: pequenas diferenças na CR (por exemplo, Classe IIa vs. Classe IIb) podem ser reconciliadas e podem estar relacionadas às definições “exatas” subjacentes a essas recomendações, conforme descrito no texto anterior.

No final das contas, talvez nunca seja possível eliminar todas as diferenças entre dois conjuntos de diretrizes de prática clínica. Por isso, é de suma importância entender as fontes de discordância. Mesmo na era da medicina baseada em evidências, os profissionais terão interpretações e opiniões ligeiramente diversas sobre dados semelhantes. Apesar das principais discordâncias, as duas diretrizes de síncope recentes são complementares.

CORRESPONDÊNCIA. Dr. Zachary D. Goldberger, University of Wisconsin School of Medicine and Public Health, Division of Cardiovascular Medicine/Electrophysiology, 600 Highland Avenue, H4/5 Clinical Science Center, Madison, Wisconsin, EUA 53792-3248. E-mail: zgoldberger@medicine.wisc.edu. Twitter: @uwsmph.

REFERÊNCIAS

1. Alshekhlee A, Shen WK, Mackall J, Chelimsky TC. Incidence and mortality rates of syncope in the United States. *Am J Med* 2009;122:181-8.
2. Joy PS, Kumar G, Olshansky B. Direct medical costs of syncope-related hospitalizations in the United States. *Am J Med* 2017;130:699-706.
3. Sandhu RK, Tran DT, Sheldon RS, Kaul P. A population-based cohort study evaluating outcomes and costs for syncope presentations to the emergency department. *J Am Coll Cardiol EP* 2018;4:265-73.
4. Krahn AD, Klein GJ, Yee R, Mandab V. The high cost of syncope: cost implications of a new insertable loop recorder in the investigation of recurrent syncope. *Am Heart J* 1999;137:870-7.
5. Shen W-K, Sheldon RS, Benditt DG, et al. 2017 ACC/AHA/HRS guideline for the evaluation and management of patients with syncope: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:e39-110.
6. Brignole M, Moya A, de Lange FJ, et al. 2018 ESC guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Eur Heart J* 2018;39:1883-948.
7. Brignole M, Alboni P, Benditt D, et al. Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope. *Eur Heart J* 2001;22:1256-306.
8. Brignole M, Alboni P, Benditt D, et al. Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope—update 2004. *Eur Heart J* 2004;25:72-72.
9. Moya A, Sutton R, Ammirati F, et al. Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009). *Eur Heart J* 2009;30:2631-71.
10. Freeman R, Wieling W, Axelrod FB, et al. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. *Clin Auton Res* 2011;21:69-72.
11. Kenny RA, Brignole M, Dan G-A, et al. Syncope unit: rational and requirement—the European Heart Rhythm Association position statement endorsed by the Heart Rhythm Society. *Europace* 2015;17:1325-40.
12. Sheldon RS, Grubb BP, Olshansky B, et al. 2015 Heart Rhythm Society expert consensus statement on the diagnosis and treatment of postural tachycardia syndrome, inappropriate sinus tachycardia, and vasovagal syncope. *Heart Rhythm* 2015;12:e41-63.
13. Costantino G, Sun BC, Barbic F, et al. Syncope clinical management in the emergency department: a consensus from the first international workshop on syncope risk stratification in the emergency department. *Eur Heart J* 2016;37:1493-8.
14. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. 2015 ESC guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *EP Europace* 2015;17:1601-87.
15. Capodanno D, Alfonso F, Levine GN, Valgimigli M, Angiolillo DJ. ACC/AHA versus ESC guidelines on dual antiplatelet therapy: JACC guideline comparison. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:2915-31.
16. Tricoci P, Allen JM, Kramer JM, Califf RM, Smith SC. Scientific evidence underlying the ACC/AHA clinical practice guidelines. *JAMA* 2009;301:831-41.
17. Neuman MD, Goldstein JM, Cirullo MA, Schwartz JS. Durability of class I American College of Cardiology/American Heart Association clinical practice guideline recommendations. *JAMA* 2014;311:2092-100.
18. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, et al. 2012 ACCF/AHA/HRS focused update incorporated into the ACCF/AHA/HRS 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:e6-75.
19. Santini M, Castro A, Giada F, et al. Prevention of syncope through permanent cardiac pacing in patients with bifascicular block and syncope of unexplained origin: the PRESS study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013;6:101-7.
20. Moya A, Garcia-Civera R, Croci F, et al. Bradycardia detection in bundle branch block (B4) study. Diagnosis, management, and outcomes of patients with syncope and bundle branch block. *Eur Heart J* 2011;32:1535-41.
21. Kalscheur MM, Donateo P, Wenzke KE, et al. Long-term outcome of patients with bifascicular block and unexplained syncope following cardiac pacing. *Pacing Clin Electrophysiol* 2016;39:1126-31.
22. Donateo P, Brignole M, Alboni P, et al. A standardized conventional evaluation of the mechanism of syncope in patients with bundle branch block. *Europace* 2002;4:357-60.
23. Azocar D, Ruiz-Granell R, Ferrero A, et al. Syncope and bundle branch block. Diagnostic yield of a stepped use of electrophysiology study and implantable loop recorders. *Rev Esp Cardiol* 2011;64:213-9.
24. Brignole M, Menozzi C, Moya A, et al., International Study on Syncope of Uncertain Etiology (ISSUE) Investigators. Mechanism of syncope in patients with bundle branch block and negative electrophysiological test. *Circulation* 2001;104:2045-50.
25. Madrid AH, Ortega J, Rebollo JG, et al. Lack of efficacy of atenolol for the prevention of neurally mediated syncope in a highly symptomatic population: a prospective, double-blind, randomized and placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:554-9.
26. Sheldon R, Connolly S, Rose S, et al. Prevention of syncope trial (POST): a randomized, placebo-controlled study of metoprolol in the prevention of vasovagal syncope. *Circulation* 2006;113:1164-70.
27. Sheldon R, Rose S, Flanagan P, Koshman ML, Killam S. Risk factors for syncope recurrence after a positive tilt-table test in patients with syncope. *Circulation* 1996;93:973-81.
28. Sheldon RS, Morillo CA, Klingenhoben T, et al. Age-dependent effect of beta-blockers in preventing vasovagal syncope. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012;5:920-6.

29. ClinicalTrials.gov. Assessment of metoprolol in the prevention of vasovagal syncope in aging subjects. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02123056>. Acesso em 7 de fevereiro de 2019.
30. Raj SR, Faris PD, Semeniuk L, et al. Rationale for the assessment of metoprolol in the prevention of vasovagal syncope in aging subjects trial (POST 5). *Am Heart J* 2016;174:89-94.
31. Brignole M, Menozzi C, Moya A, et al. Pacemaker therapy in patients with neurally mediated syncope and documented asystole. *Circulation* 2012;125:2566-71.
32. Brignole M, Arabia F, Ammirati F, et al. Standardized algorithm for cardiac pacing in older patients affected by severe unpredictable reflex syncope: 3-year insights from the Syncope Unit Project 2 (SUP 2) study. *Europace* 2016;18:1427-33.
33. Baron-Esquivias G, Morillo CA, Moya-Mitjans A, et al. Dual-chamber pacing with closed loop stimulation in recurrent reflex vasovagal syncope: the SPAIN study. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:1720-8.
34. Varosy PD, Chen LY, Miller AL, Noseworthy PA, Slotwiner DJ, Thiruganasambandamoorthy V. Pacing as a treatment for reflex-mediated (vasovagal, situational, or carotid sinus hypersensitivity) syncope: a systematic review for the 2017 ACC/AHA/HRS guideline for the evaluation and management of patients with syncope: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:664-79.
35. Sutton R, Brignole M, Menozzi C, et al., for the Vasovagal Syncope International Study (VASIS) Investigators. Dual-chamber pacing in the treatment of neurally mediated tilt-positive cardioinhibitory syncope: pacemaker versus no therapy: a multicenter randomized study. *Circulation* 2000;102:294-9.
36. Claesson JE, Kristensson BE, Edvardsson N, et al. Less syncope and milder symptoms in patients treated with pacing for induced cardioinhibitory carotid sinus syndrome: a randomized study. *Europace* 2007;9:932-6.
37. Brignole M, Menozzi C, Lolli G, et al. Longterm outcome of paced and nonpaced patients with severe carotid sinus syndrome. *Am J Cardiol* 1992;69:1039-43.
38. Lelonek M, Goch JH. Who das [sic] really benefit by the permanent cardiac pacing in cardiodepressive vasovagal syncope? *Clin Exp Med Lett* 2007;48:29-31.
39. Kenny RA, Richardson DA, Steen N, et al. Carotid sinus syndrome: a modifiable risk factor for nonaccidental falls in older adults (SAFE PACE). *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1491-6.
40. Flammang D, Antiel M, Church T, et al. Is a pacemaker indicated for vasovagal patients with severe cardioinhibitory reflex as identified by the ATP test? A preliminary randomized trial. *Europace* 1999;1:140-5.
41. Raviele A, Giada F, Menozzi C, et al. A randomized, double-blind, placebocontrolled study of permanent cardiac pacing for the treatment of recurrent tiltinduced vasovagal syncope. The vasovagal syncope and pacing trial (SYNPACE). *Eur Heart J* 2004;25:1741-8.
42. Elgebaly A, Abdelazeim B, Mattar O, Gadelkarim M, Salah R, Negida A. Meta-analysis of the safety and efficacy of droxidopa for neurogenic orthostatic hypotension. *Clin Auton Res* 2016;26:171-80.

PALAVRAS-CHAVE bloqueio bifascicular, diretrizes de prática clínica, estudo eletrofisiológico, monitor de eventos implantável, hipotensão ortostática, marca-passo definitivo, síncope, síncope reflexa

COMENTÁRIO EDITORIAL



Diretrizes para diagnóstico e conduta na síncope: comparações entre a sociedade científica americana (ACC/AHA/HRS) e a europeia (ESC)

Francisco Darrieux, MD, PhD*

INTRODUÇÃO

A síncope é um sintoma prevalente e responsável por cerca de 6% das internações hospitalares¹, com causas e fisiopatologias diversas. A principal “missão” do profissional da área médica que se depara com estes pacientes reside fundamentalmente na acurácia do diagnóstico etiológico e na estratificação do risco cardiovascular, desde casos simples de síncope por hipotensão ortostática, até síncopes arrítmicas dramáticas, com potencial risco de morte súbita. Nossa compreensão da síncope cresceu ao longo dos últimos 30 anos, em grande parte devido aos avanços nos testes diagnósticos e nos sistemas aprimorados de atendimento. Contudo, o diagnóstico e o mecanismo causal frequentemente permanecem imprecisos². Assim, a síncope é considerada um sintoma desafiador tanto para o paciente como para os profissionais de saúde. Sobre este tema, as diretrizes americanas foram publicadas em 2017³ e as Europeias em 2018⁴, o que levou a um artigo de revisão numa recente publicação no prestigioso JACC⁵, incluindo autores de ambas as escolas mundiais, onde foram dissertadas as principais diferenças e similitudes entre as diretrizes propostas.

RESUMO DOS PRINCIPAIS PONTOS DE DESTAQUE

As principais diferenças nas recomendações foram observadas em pacientes com doença do sistema de condução, síncope reflexa e hipotensão ortostática. No entanto, a maior parte das recomendações de tratamento

foram semelhantes. Neste editorial, serão pontuadas as principais divergências entre as diretrizes.

Embora não tenham sido observadas grandes diferenças no conceito diagnóstico da síncope na diferenciação com outras formas de perda súbita e transitória da consciência, as diretrizes americanas tiveram maior foco nas causas, ao passo que as diretrizes europeias preferiram incluir outras formas de perda de consciência ou estados não sincopais reais.

As diretrizes americanas preferiram incluir avaliação e conduta da síncope em atletas e em adultos portadores de cardiopatias congênitas, ao passo que nas diretrizes europeias houve preferência em se mencionar a importância das unidades de síncope, que podem ser custo-efetivas⁶. No campo das arritmias hereditárias, as diretrizes europeias foram mais “econômicas” ao mencionarem somente algumas canalopatias (como as síndromes do QT longo e de Brugada), uma vez que já tinham produzido um prévio documento robusto sobre este tema geral, o que difere das diretrizes americanas, que descrevem todas as possíveis etiologias, como, por exemplo, a síndrome do QT curto, as cardiomiopatias arritmogênicas e a sarcoidose cardíaca.

Outra controvérsia reside na conduta em síncopes severas na população pediátrica, sendo os europeus mais conservadores por falta de evidências, enquanto as diretrizes americanas incluem a possibilidade de indicação de implante de marcapasso como classe IIb em crianças com severas síncopes com palidez após ataques de apneias respiratórias conhecidas como *breath-holding spells*.

No que se refere aos pacientes com síncope e bloqueio bifascicular, as recomendações americanas tendem para

* Unidade de Arritmias Cardíacas – Instituto do Coração (InCor) – Universidade de São Paulo – São Paulo, Brasil. E-mail para correspondência: francisco.darrieux@incor.usp.br

uma classe de indicação IIa para marcapasso (MP), bem como para os casos duvidosos com estudo eletrofisiológico (EEF) demonstrando achados incidentais de bloqueios infra-hissianos. Já as orientações europeias são menos favoráveis ao implante empírico de MP (Classe IIb), mas oferecem uma recomendação de classe I para MP com terapia guiada por EEF.

Um aspecto importante se refere às indicações dos monitores implantáveis (*implantable loop recorders*, ILRs). As diretrizes europeias foram fortemente influenciadas pelos estudos que usam ILRs⁷ e pelo estudo observacional B4⁸ (Detecção de bradicardia no bloqueio de ramo), que mostrou que uma abordagem diagnóstica sistemática guiada por EEF e ILR alcança uma alta taxa de diagnóstico etiológico e, portanto, permite uma melhor seleção de tratamento específico. Por fim, um implante de MP guiado por EEF passou nas diretrizes europeias de uma recomendação de Classe IIa para I. A desvantagem potencial de uma estratégia que utiliza ILRs, relatada pelos autores do artigo de revisão, é que ela pode ser cara e resultar em uma constatação de uma síncope evitável. A experiência longitudinal com ILRs mostrou que menos da metade dos pacientes tem um diagnóstico final de bloqueio AV, uma porcentagem semelhante tem um diagnóstico final de síncope reflexa e aproximadamente 15% das causas permanecem inexplicáveis ao final de uma investigação completa⁹. Também deve ser lembrado que esta abordagem diagnóstica deve ser evitada em casos com alta suspeição de síncope com risco de morte súbita, pois, além de não prevenir, pode gravar o trágico evento.

Outra diferença reside na maior quantidade de indicações classe I e IIa nas diretrizes americanas para o EEF, bem mais indicado de forma liberal, ao passo que as diretrizes europeias tendem a preferir esgotar todas as possibilidades clínicas. A presença de 8 recomendações de diretrizes totais para EEF nas diretrizes europeias enfatiza a importância de determinar o mecanismo da síncope com investigações diagnósticas sempre que possível, especialmente se a estimulação cardíaca estiver sendo considerada. Essa abordagem é corroborada pelo fato de que, mesmo na presença de um substrato como o bloqueio bifascicular, existe um potencial de recorrência se a síncope não for devida a uma doença do sistema de condução, como uma síncope com componente vasodepressor.

O tratamento das síncopes reflexas também difere entre as diretrizes. Por exemplo, o uso de betabloqueadores (BB) e de recaptadores seletivos de serotonina (RSS) pode ser aceitável em alguns casos de síncope vasovagal recorrente, ambos como classe IIb, ao passo que as diretrizes europeias refutam o uso tanto dos BB (classe III), como dos RSS (nenhuma recomendação). O uso do midrodine tem maior força de indicação na

diretriz europeia (classe IIa) do que na americana (classe IIb).

Outra diferença também ocorreu na indicação de MP para a síncope assistólica recorrente em pacientes com mais de 40 anos, sendo IIa para a europeia e IIb para a americana. Porém, as diretrizes europeias deixam claro que seria para pausas assistólicas sintomáticas documentadas, espontâneas, > 3 s ou pausas assintomáticas > 6 s devido a parada sinusal, bloqueio AV ou combinação dos 2. Por outro lado, na síncope cardioinibitória reflexa não se indica o MP pela diretriz europeia (classe III) e na americana não houve recomendações específicas. Já a síncope recorrente e sem pródromos com assistolia no exame de *Tilt Test* recebeu indicação de MP pela diretriz europeia (IIb), sem menção específica na diretriz americana.

Finalmente, o tema hipotensão ortostática (HO), embora tenha questões práticas de conduta semelhantes, gerou diferenças quanto aos conceitos e nomenclaturas, sendo mais detalhadas e específicas nas diretrizes europeias (intolerância ortostática, HO inicial, HO neurogênica, HO clássica).

IMPLICAÇÕES

Ensaio randomizados e outras investigações translacionais são necessários para fortalecer as recomendações que são atualmente suportadas com o mínimo evidência e em áreas de discrepância entre as diretrizes. Do ponto de vista da comunidade de língua portuguesa, precisam ser reforçadas as causas de síncope em doenças ainda endêmicas, como a Cardiopatia Chagásica, uma importante etiologia de síncope e com implicações prognósticas¹⁰ e de custo na saúde pública. Outras questões, como acessibilidade aos exames diagnósticos e terapêuticos, disponibilização e capacitação de profissionais para a área específica do conhecimento, bem como gestão orçamentária e peculiaridades na priorização de recursos orçamentários para a saúde também são fatores na decisão nas classes de indicação em diferentes nações do mundo, que, mesmo “globalizado”, possui diferenças marcantes nos perfis socioeconômicos.

CONCLUSÕES

Em geral, não é possível eliminar todas as diferenças em dois conjuntos de diretrizes de prática clínica. Como tal, entender as fontes de discordância é de suma importância. Mesmo na era da medicina baseada em evidências, os profissionais terão interpretações e opiniões ligeiramente variadas de dados semelhantes. Apesar das principais discordâncias, as duas diretrizes recentes da síncope são complementares e com excelentes textos e figuras centrais.

REFERÊNCIAS

1. Alshekhlee A, Shen WK, Mackall J, Chelimsky TC. Incidence and mortality rates of syncope in the United States. *Am J Med* 2009; 122:181-8.
2. Krahn AD, Klein GJ, Yee R, Mandab V. The high cost of syncope: cost implications of a new insertable loop recorder in the investigation of recurrent syncope. *Am Heart J* 1999; 137:870-7.
3. Shen W-K, Sheldon RS, Benditt DG, et al. 2017 ACC/AHA/HRS guideline for the evaluation and management of patients with syncope: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:e39-110.
4. Brignole M, Moya A, de Lange FJ, et al. 2018 ESC guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Eur Heart J* 2018; 39:1883-948.
5. Goldberger ZD, Petek BJ, Brignole M, et al. ACC/AHA/HRS Versus ESC Guidelines for the Diagnosis and Management of Syncope. *JACC Guideline Comparison*. *J Am Coll Cardiol* 2019; 74:2410-23.
6. Kenny RA, Brignole M, Dan GA, et al. Syncope Unit: rationale and requirement--the European Heart Rhythm Association position statement endorsed by the Heart Rhythm Society. *Europace*. 2015 Sep; 17(9):1325-40
7. Brignole M, Menozzi C, Moya A, et al., International Study on Syncope of Uncertain Etiology (ISSUE) Investigators. Mechanism of syncope in patients with bundle branch block and negative electrophysiological test. *Circulation* 2001; 104:2045-50.
8. Moya A, Garcia-Civera R, Croci F, et al. Bradycardia detection in bundle branch block (B4) study. Diagnosis, management, and outcomes of patients with syncope and bundle branch block. *Eur Heart J* 2011; 32:1535-41.
9. Donateo P, Brignole M, Alboni P, et al. A standardized conventional evaluation of the mechanism of syncope in patients with bundle branch block. *Europace* 2002; 4:357-60.
10. Nunes MC, Carmo AAL, Rocha MOC, Ribeiro AL. Mortality prediction in Chagas heart disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2012; 10 (9):1173 -84.

ARTIGO ORIGINAL

Anormalidades coronarianas funcionais em pacientes com angina e doença arterial coronariana não obstrutiva



Akira Suda, MD, PHD, Jun Takahashi, MD, PHD, Kiyotaka Hao, MD, PHD, Yoku Kikuchi, MD, PHD, Tomohiko Shindo, MD, PHD, Shohei Ikeda, MD, PHD, Koichi Sato, MD, Jun Sugisawa, MD, Yasuharu Matsumoto, MD, PHD, Satoshi Miyata, PHD, Yasuhiko Sakata, MD, PHD, Hiroaki Shimokawa, MD, PHD

RESUMO

CONTEXTO Aproximadamente metade dos pacientes submetidos a angiografia coronária para o diagnóstico de angina não apresenta estenose coronariana significativa, nos quais podem estar envolvidas anormalidades coronarianas funcionais.

OBJETIVOS Este estudo examinou a significância de anormalidades coronarianas funcionais de maneira abrangente para ambas as artérias coronárias epicárdicas e microvasculares em pacientes com angina e doença arterial coronariana (DAC) não obstrutiva.

MÉTODOS Este estudo incluiu, de forma prospectiva, 187 pacientes consecutivos (sexo masculino/feminino 113/74, 63,2 ± 12,3 anos), os quais foram submetidos a um teste de provocação de espasmos coronarianos por acetilcolina e à medição do índice de resistência microcirculatória (IRM) para avaliação da função coronariana microvascular. Os pacientes foram acompanhados por uma mediana de 893 dias.

RESULTADOS De todos os indivíduos, o teste com acetilcolina identificou 128 pacientes com angina vasoespástica (AV) (68%), e eventos cardíacos ocorreram em 10 pacientes durante o seguimento (5,3%). A análise multivariável demonstrou que o IRM se correlacionou com a incidência de eventos cardíacos (*hazard ratio*: 1,05; intervalo de confiança de 95%: 1,02 a 1,09; $p = 0,002$), e a análise da curva característica de operação do receptor (ROC) identificou o IRM de 18,0 como o valor de corte ideal. Entre os quatro grupos baseados no valor de corte do IRM e na presença de AV, a análise de sobrevivência de Kaplan-Meier demonstrou um prognóstico significativamente pior no grupo com alto IRM ($\geq 18,0$) e AV, em comparação com os outros grupos (*log-rank*, $p = 0,002$). É importante ressaltar que a administração intracoronariana de fasudil, um inibidor da Rho quinase, melhorou significativamente o IRM dos pacientes com AV com IRM aumentado ($p < 0,0001$).

CONCLUSÕES Esses resultados indicam que, em pacientes com angina e DAC não obstrutiva, a coexistência de espasmo coronariano epicárdico e resistência microvascular aumentada é associada a pior prognóstico, para o qual a ativação da Rho quinase pode estar envolvida. (J Am Coll Cardiol 2019;74:2350–60) © 2019 Os autores. Publicado por Elsevier em nome da American College of Cardiology Foundation. Este é um artigo de acesso aberto sob a licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



Ouça o áudio com o resumo deste artigo, apresentado pelo editor-chefe, Dr. Valentin Fuster, em JACC.org.

Aproximadamente metade dos pacientes submetidos a angiografia coronária por dor torácica típica não apresenta estenose coronariana significativa (1). Nos casos em que há suspeita de angina apesar das artérias coronárias não obstrutivas, anormalidades coronarianas funcionais podem estar

envolvidas, incluindo reatividade vasoconstritora aumentada e/ou função vasodilatadora reduzida (2). Sabe-se que os microvasos coronarianos contribuem para >50% da resistência vascular coronariana total e regulam o fluxo sanguíneo coronariano (3). A disfunção microvascular coronariana (DMC) é geralmente defi-

nida como resistência aumentada e/ou vasodilatação comprometida desses microvasos, levando ao aumento inadequado do fluxo sanguíneo devido ao estresse, com consequente isquemia miocárdica (3-5). Estudos recentes demonstraram que pacientes com DMC têm índices significativamente maiores de eventos cardiovasculares, indicando a importância da identificação de tais pacientes (4-7). Na ausência de estenose limitadora do fluxo, a circulação coronariana pode ser avaliada de forma direta e separada pela reserva de fluxo coronariano (RFC) para a árvore coronária inteira e pelo índice de resistência microvascular (IRM) para a microcirculação coronariana (7, 8). A angina vasoespástica (AV) também é um distúrbio cardíaco importante causado pelo espasmo coronariano epicárdico, o qual é causado por respostas vasoconstritoras coronarianas aumentadas. Já demonstramos que a Rho quinase tem um papel central na patogênese do espasmo coronariano (2, 9, 10).

Embora a importância de cada componente das anormalidades coronarianas funcionais (AV e DMC) tenha emergido recentemente, uma avaliação abrangente das anormalidades na mesma população ainda precisa ser examinada. Dessa forma, nosso objetivo neste estudo foi avaliar o efeito do espasmo da artéria coronária epicárdica e/ou da resistência microvascular anormal no prognóstico de longo prazo e determinar se a via da Rho quinase está implicada na patogênese das anormalidades coronarianas funcionais.

MÉTODOS

O presente estudo foi conduzido de acordo com os princípios éticos da Declaração de Helsinque, e o protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade de Tohoku (nº 2016-1-643). Todos os pacientes forneceram consentimento informado por escrito antes de entrarem no estudo.

POPULAÇÃO DO ESTUDO. Os critérios de inclusão do estudo foram dor torácica semelhante a angina, artérias coronárias não obstrutivas e desempenho bem-sucedido nos testes funcionais da artéria coronária (por exemplo, medição de IRM) e de vasorreatividade coronariana (por exemplo, teste de provocação de espasmo coronariano) para identificação da origem da dor torácica (Figura 1). De novembro de 2014 a julho de 2017, um total de 699 pacientes foram submetidos a angiografia coronária eletiva para avaliação da dor torácica e/ou anormalidades eletrocardiográficas no Hospital Universitário de Tohoku. Desses, 302 não apresentaram estenose coronariana significativa [estreitamento luminal <70% e/ou reserva de fluxo fracionada (FFR) >8,0] das artérias coronárias principais na angiografia de controle. Depois,

243 pacientes foram submetidos a um teste de provocação por acetilcolina (ACh) para avaliar as respostas vasoconstritoras coronarianas, além de terem sua função vasodilatadora microvascular coronariana avaliada. Excluímos os pacientes com cardiomiopatia comprovada, doenças valvulares (por exemplo, estenose aórtica), implante prévio de *stent* coronário, contra-indicação relativa para teste de provocação (por exemplo, asma brônquica), insuficiência renal, condição geral ruim e procedimentos malsucedidos durante a medição fisiológica e/ou o teste de provocação por ACh. Por fim, 187 pacientes consecutivos que preencheram os critérios de inclusão foram incluídos no presente estudo (Figura 1).

TESTE DE PROVOCAÇÃO POR ACh. O teste de provocação por ACh foi realizado conforme descrito anteriormente (9, 10). Com base nas diretrizes da *Japanese Circulation Society* (11), o teste de provocação positivo para espasmo coronariano epicárdico foi definido como o desenvolvimento de estenose de >90%, acompanhada por dor torácica e alterações isquêmicas no eletrocardiograma. No presente estudo, definimos espasmo microvascular (EMV) com base nos critérios de diagnóstico propostos pelo grupo COVADIS (*Coronary Vasomotor Disorders International Study*/Estudo internacional de doenças vasomotoras coronarianas) (5).

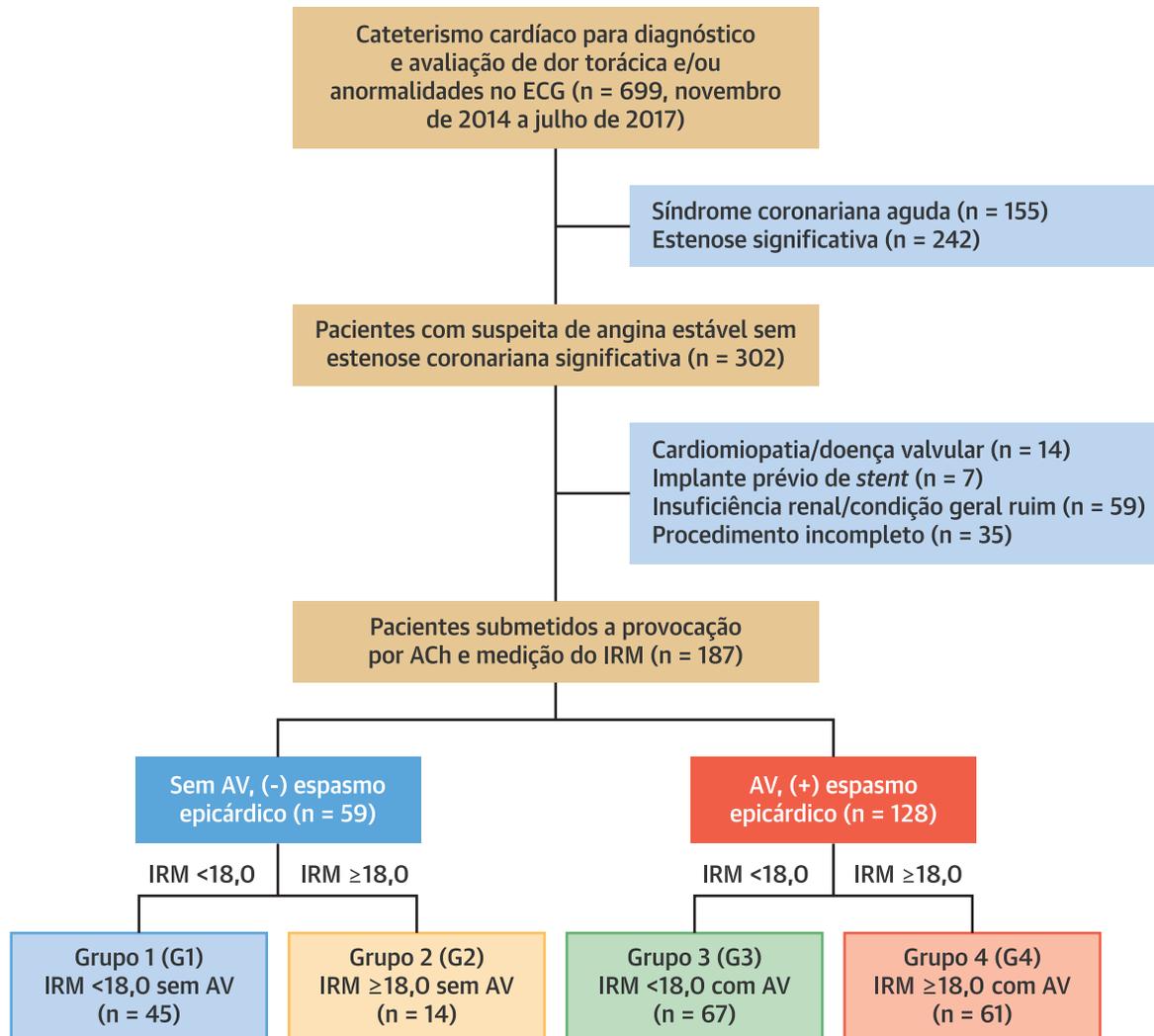
MEDIÇÕES DA FISIOLÓGIA CORONARIANA. Após o teste de provocação por ACh, administramos dinitrato de isossorbida (ISDN) por via intracoronariana para alcançar dilatação das artérias coronárias epicárdicas. Depois, realizamos medições da fisiologia coronariana para FFR, RFC e IRM na artéria coronária descendente anterior (DAE) durante hiperemia induzida por infusão intravenosa de adenosina, como descrito anteriormente (7, 8). Além disso, após a primeira medição de RFC e IRM, administramos fasudil por via intracoronariana (30 mg), um inibidor seletivo da Rho quinase (2, 12), para avaliar o envolvimento da Rho quinase e realizamos a segunda medição do IRM. Calculamos a alteração percentual no IRM antes e depois da administração intracoronariana de fasudil da seguinte forma: (IRM fasudil - IRM hiperêmico)/IRM hiperêmico.

DESFECHO CLÍNICO E SEGUIMENTO DOS PACIENTES. Definimos eventos cardíacos adversos maiores (ECAMs) como o desfecho composto de morte cardíaca, infarto do miocárdio não fatal e hospitalização por angina instável. Contamos apenas o número de pacientes que tiveram a primeira ocorrência de um ECAM durante o período de seguimento. O seguimento de longo prazo foi

ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS

ACh	= acetilcolina
AV	= angina vasoespástica
DAC	= doença arterial coronariana
DMC	= disfunção microvascular coronariana
EMV	= espasmo microvascular
ECAM	= evento cardíaco adverso maior
FFR	= reserva de fluxo fracionada
hs-CRP	= <i>high-sensitivity C-reactive protein</i> (proteína C reativa de alta sensibilidade)
IC	= intervalo de confiança
IRM	= índice de resistência microcirculatória
OR	= <i>odds ratio</i>
RFC	= reserva de fluxo coronariano
HR	= <i>hazard ratio</i>

FIGURA 1 Fluxograma do estudo



ACh = acetilcolina; AV = angina vasoespástica; ECG = eletrocardiograma; IRM = índice de resistência microcirculatória.

realizado com a utilização de um questionário enviado aos pacientes e médicos da atenção primária, além das informações disponíveis nos prontuários médicos e nas pesquisas telefônicas. A duração mediana do seguimento foi de 893 dias [intervalo interquartil (IIQ): 637 a 1.136 dias].

ANÁLISE ESTATÍSTICA. As variáveis contínuas são apresentadas como média \pm DP ou mediana (IIQ), e as variáveis categóricas, como números (%). As comparações entre grupos com relação às variáveis contínuas foram realizadas pelo teste de Kruskal-Wallis, para múltiplos grupos, e pelo teste U de Mann-Whitney, para dois grupos. O teste do qui-quadrado foi usado para

comparações entre variáveis categóricas. A taxa de sobrevivência de eventos cardíacos foi analisada pelo método de Kaplan-Meier, e a comparação entre grupos foi realizada por testes de *log-rank*. Considerando o tamanho da amostra dos dados originais e o nível de significância de 0,05, o poder empírico do teste de *log-rank* foi calculado pelo método proposto por Freedman (13). A regressão de riscos proporcionais de Cox foi usada para calcular *hazard ratios* (HRs) e IC95% para comparar as diferenças entre os grupos. A hipótese de riscos proporcionais da regressão de Cox foi confirmada pelo teste de resíduos de Schoenfeld, implementado pelo comando *cox.zph* no R (14). A regressão logística foi usada para computar *odds ratios* (ORs) e IC95% para a ocorrência de eventos. A

significância prognóstica de cada variável foi testada por análises de regressão logística univariáveis e multivariáveis. Para selecionar um subconjunto ideal de covariáveis para o modelo logístico multivariável, utilizou-se o procedimento *backward* de seleção de variáveis com o critério de informação bayesiano. A ocorrência de eventos cardiovasculares foi prevista por modelos de regressão logística com presença de AV e/ou alto IRM em relação ao modelo de referência, e seus desempenhos foram comparados. O modelo de referência foi composto por idade, tabagismo corrente e dislipidemia. O tabagismo e a dislipidemia foram selecionados a partir do método de seleção de variáveis *stepwise* do modelo logístico, utilizando todas as covariáveis candidatas. A idade foi adicionada à referência por ser o fator prognóstico de ECAM independente na regressão multivariável de Cox. A estatística C, que é igual à área sob a curva ROC, foi usada para resumir o desempenho da probabilidade prevista dos desfechos para discriminação. A melhoria no ajuste dos modelos em relação ao modelo de referência foi avaliada por testes de razão de verossimilhança para a análise da tabela de desvios. Para avaliar a melhoria no ajuste dos modelos maduros em relação ao modelo de referência, a melhoria na discriminação integrada (*integrated discrimination improvement*, IDI) e a melhoria na reclassificação geral (*net reclassification improvement*, NRI) contínua com o total de observações, utilizaram-se as observações com os eventos e aquelas sem os eventos. Para calcular a NRI, os participantes censurados foram tratados como “sem eventos” (15). Um valor de p de <0,05 foi considerado estatisticamente significativo. Mais informações estão disponíveis nos Métodos On-line.

RESULTADOS

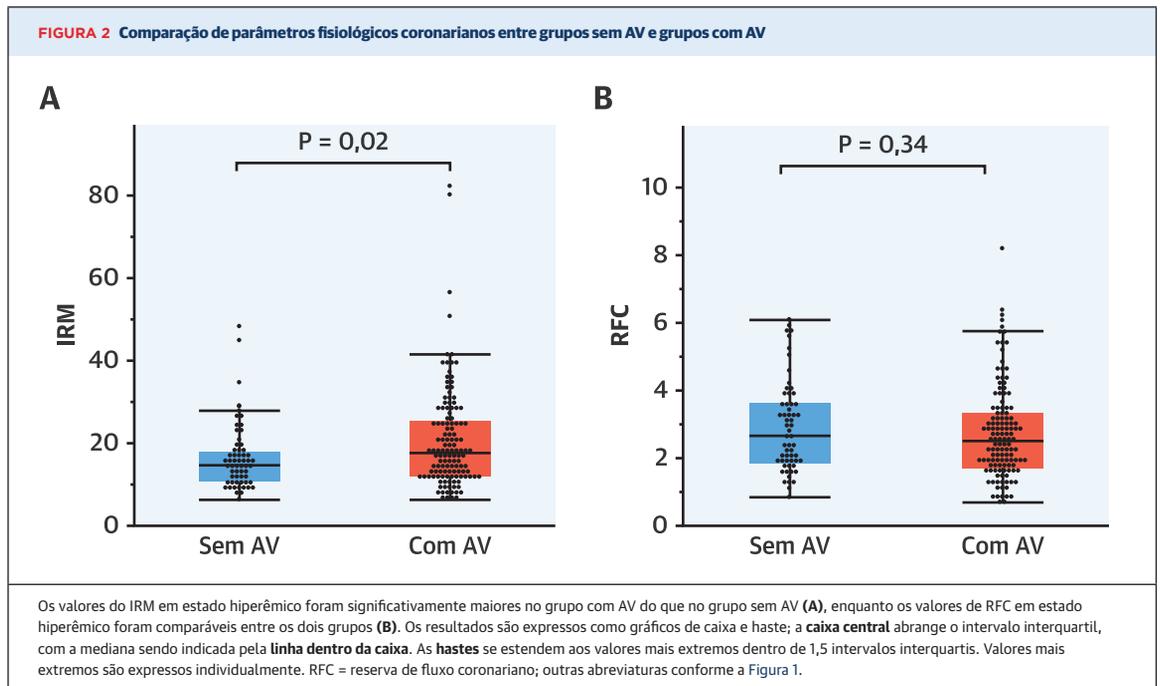
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DOS PACIENTES. O fluxograma do presente estudo é apresentado na Figura 1. Por fim, analisamos 187 pacientes consecutivos (113 homens e 74 mulheres com idade de $63,2 \pm 12,3$ anos) com dor torácica semelhante a angina e DAC não obstrutiva nos quais conseguimos concluir o teste de provocação de espasmo coronariano por ACh e as medições fisiológicas das funções microvasculares coronarianas com IRM e RFC. As características clínicas dos pacientes estão resumidas na Tabela 1. Todos os pacientes estavam em condição estável, com mais da metade (56%) apresentando sintomas em repouso. Entre os 187 pacientes, 128 (68,4%) foram diagnosticados com AV, e 22 pacientes (12,0%) tinham EMV, os quais foram categorizados no grupo sem AV (Tabela On-line 1). O valor mediano de IRM foi significativamente maior no grupo com AV do que no grupo sem AV, enquanto os valores de RFC foram comparáveis entre os dois grupos (Figura 2). As distribuições de pacientes de acordo com o IRM e a RFC por cada tipo

TABELA 1 Características basais dos pacientes				
	Total (n = 187)	Sem AV (n = 59)	Com AV (n = 128)	Valor de p
Idade, anos	63,2 ± 12,3	61,9 ± 14,7	63,8 ± 11,0	0,35
Sexo masculino	113 (60)	38 (64)	75 (59)	0,45
Hipertensão	100 (53)	33 (56)	67 (52)	0,64
Dislipidemia	66 (35)	22 (37)	44 (34)	0,70
Diabetes melito	52 (28)	15 (25)	37 (29)	0,62
Tabagismo corrente	52 (28)	17 (29)	35 (27)	0,84
Histórico familiar de IM	31 (17)	13 (22)	18 (14)	0,18
IM prévio	10 (5)	2 (3)	8 (6)	0,40
Angina no repouso	104 (56)	31 (54)	83 (65)	0,17
Angina no esforço	42 (22)	14 (24)	28 (22)	0,78
Angina no repouso e no esforço	11 (6)	2 (3)	9 (7)	0,30
TFGe, mL/min/1,72 m ²	73,1 ± 21,3	74,6 ± 27,0	72,4 ± 18,2	0,51
hs-CRP, mg/mL	0,05 (0,02-0,12)	0,07 (0,02-0,32)	0,05 (0,02-0,10)	0,17
hs-TropT, ng/mL	0,007 (0,004-0,011)	0,007 (0,004-0,013)	0,007 (0,005-0,011)	0,56
BNP, pg/mL	22,7 (9,4-46,3)	28,4 (13,8-50,3)	20,7 (8,7-42,4)	0,15
FEVE, %	65,9 ± 10,5	65,1 ± 10,7	66,3 ± 10,4	0,50
E/e'	10,3 ± 4,3	10,6 ± 4,3	10,2 ± 4,3	0,53
EMV	22 (12)	22 (37)	0 (0)	<0,0001
Parâmetros fisiológicos				
FFR	0,9 (0,87-0,93)	0,90 (0,86-0,94)	0,90 (0,87-0,93)	0,85
FRF	2,54 (1,81-3,43)	2,66 (1,85-3,64)	2,51 (1,72-3,35)	0,34
IRM	16,2 (11,8-24,2)	14,7 (10,7-17,8)	17,5 (12,0-25,3)	0,02
T _{mn} basal, s	0,71 (0,45-1,01)	0,63 (0,40-0,96)	0,73 (0,46-1,02)	0,21
T _{mn} hiperêmico, s	0,26 (0,19-0,38)	0,24 (0,18-0,33)	0,27 (0,20-0,41)	0,03

Os valores são expressos como média ± DP, n (%) ou mediana (intervalo interquartil).
BNP = peptídeo natriurético tipo B; hs-CRP = proteína C reativa de alta sensibilidade; DAC = doença arterial coronariana; E/e' = velocidade diastólica precoce do fluxo mitral/velocidade da imagem do Doppler tecidual; EMV = espasmo microvascular; FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo; FFR = fluxo fracionado de reserva; hs-TropT = troponina T de alta sensibilidade; IM = infarto do miocárdio; IRM = índice de resistência microcirculatória; RFC = reserva de fluxo coronariano; TFGe = taxa de filtração glomerular estimada; T_{mn} = tempo médio de trânsito.

de anormalidade de reatividade coronariana coexistente são mostradas na Figura On-line 1. É importante ressaltar que encontramos uma correlação altamente negativa entre os valores de IRM e RFC em pacientes com AV, mas não em pacientes sem AV (Figura 3).

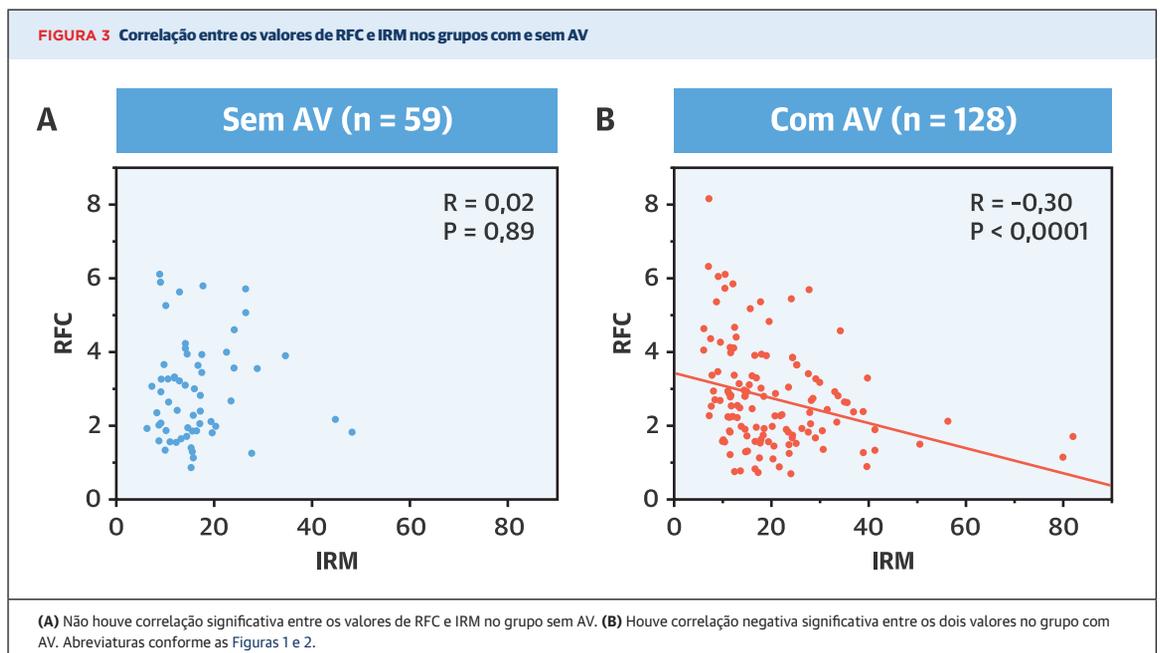
DESFECHOS CLÍNICOS E PREDITORES PROGNÓSTICOS. Durante o período mediano de seguimento de 893 dias (IIQ: 637 a 1.136 dias), ocorreram 10 ECAMs em coortes gerais, incluindo morte cardiovascular (n = 1) e hospitalização por angina instável (n = 9). A análise de risco proporcional de Cox mostrou que alto IRM se correlacionou significativamente com ECAM em pacientes com dor torácica e DAC não obstrutiva (Tabela 2). Com base na análise da curva ROC, o valor de corte ideal do IRM para desenvolvimento de ECAM foi de 18,0, e a área sob a curva ROC foi de 0,76 (Figura On-line 2). Com esse valor, a sensibilidade e a especificidade de predição de ECAM foi de 90,0% e 63,4%, respectivamente, enquanto o valor preditivo negativo foi de 99,1%. No modelo de regressão logística multivariável para a presença de alto IRM ($\geq 18,0$), a AV comprovada foi o preditor correlacionado mais forte (Tabela 3). É importante ressaltar que houve sobreposições substanciais de anormalidade



funcional coronariana em várias combinações entre AV, baixa RFC (RFC <2,0) e alto IRM (IRM $\geq 18,0$) (Figura 4).

MÉTRICAS DE DESEMPENHO EM MODELOS DE PREDIÇÃO DE RISCO. Além disso, como demonstrado na Figura 1, dividimos os pacientes em quatro grupos de acordo com o valor de corte do IRM (>18,0) e a presença ou ausência de AV: G1, IRM <18,0 sem AV (n = 45); G2,

IRM $\geq 18,0$ sem AV (n = 14); G3, IRM <18,0 com AV (n = 67); e G4, IRM $\geq 18,0$ com AV (n = 61). As características dos pacientes dos quatro grupos são demonstradas na Tabela On-line 2. Embora não houvesse diferença nos perfis demográficos, exceto pela prevalência do sexo masculino entre os quatro grupos, a RFC foi significativamente mais baixa no G4 (com AV e IRM alto). A análise de so-



brevidade de Kaplan-Meier mostrou que os pacientes do G4 apresentaram desfechos significativamente piores em comparação com todos os outros pacientes (*log-rank*, $p = 0,002$) (Figura 5). O poder empírico do teste de *log-rank* para a ocorrência de ECAM em comparação com o G1 e o G4 foi de 0,87. Análises de regressão logística adicionais sobre métricas de desempenho em modelos de predição de risco foram avaliadas (Tabela 4). A estatística C para a predição de ocorrência de ECAM aumentou significativamente [0,75 (IC95%: 0,6 a 0,89) a 0,90 (IC95%: 0,83 a 0,97); $p = 0,045$] quando o IRM e a presença de AV foram incorporados ao modelo de referência, incluindo idade, tabagismo corrente e dislipidemia. Os testes de Hosmer-Lemeshow para todos os modelos de regressão logística não foram estatisticamente significativos, o que indica boa calibração para todos os modelos. O modelo com AV e IRM alcançou a maior IDI [0,10 (IC95%: 0,02 a 0,18)] e NRI geral [1,14 (IC95%: 0,74 a 1,53)] comparado com o modelo de referência. As tabelas de reclassificação para avaliar a melhoria no modelo com AV e IRM em relação ao modelo de referência com ou sem o evento são apresentadas na Tabela On-line 3.

MELHORIA DO IRM PELA INIBIÇÃO DA RHO QUINASE COM FASUDIL. Para avaliar o envolvimento da ativação da Rho quinase na patogênese de anormalidades coronarianas funcionais, examinamos o efeito do fasudil intracoronariano, um inibidor seletivo da Rho quinase (2, 12). É importante ressaltar que o fasudil melhorou o IRM no G4 (Figura 6A), e as alterações percentuais no IRM em resposta ao fasudil intracoronariano foram mais evidentes no G4 em comparação com os outros três grupos (Figura 6B). Além disso, houve uma correlação negativa entre o IRM e sua alteração percentual após a inibição da Rho quinase nos pacientes com AV, mas não nos pacientes sem AV (Figura On-line 3).

DISCUSSÃO

Os principais achados do presente estudo são apresentados a seguir. Nos pacientes com angina e DAC não obstrutiva: 1) anormalidades coronarianas funcionais, incluindo espasmo coronariano epicárdico, vasodilatação microvascular reduzida e resistência microvascular aumentada, coexistem frequentemente em várias combinações; 2) o IRM se correlaciona com a ocorrência de ECAM, e um IRM de 18,0 é o melhor valor de corte; 3) a AV comprovada é um preditor independente de alto IRM ($>18,0$); 4) pacientes com alto IRM e AV apresentam desfechos significativamente piores comparados com todos os outros pacientes; e 5) a inibição da Rho quinase pelo fasudil intracoronariano melhora significativamente o IRM apenas em pacientes com alto IRM e AV (Ilustração Central). Até onde sabemos, este é o primeiro estudo que

TABELA 2 Fatores prognósticos para eventos cardiovasculares em pacientes com dor torácica e artérias coronárias não obstrutivas (modelo de risco proporcional de Cox)

	Análise univariável		Análise multivariável	
	HR	IC95%	HR	IC95%
Idade	0,970	0,928-1,015	0,956	0,910-1,004
Sexo feminino	0,622	0,160-2,412		
Tabagismo corrente	3,989	1,125-14,139		
Hipertensão	0,823	0,237-2,857		
Diabetes melito	0,652	0,138-3,073		
Dislipidemia	0,406	0,086-1,917		
TFGe, mL/min/1,73 m ²	1,015	0,986-1,043		
hs-CRP, mg/mL	1,092	0,526-2,267		
FEVE, %	1,004	0,941-1,072		
BNP, pg/mL	0,993	0,974-1,013		
IRM	1,055	1,021-1,089	1,054	1,020-1,089
AV	4,130	0,523-32,618	3,879	0,484-31,100

A satisfação da hipótese de riscos proporcionais dos modelos de regressão de Cox foi confirmada pelo teste com resíduos de Schoenfeld.
AV = angina vasoespástica; HR = *hazard ratio*; IC = intervalo de confiança; outras abreviações conforme a Tabela 1.

avaliou exaustivamente as anormalidades coronarianas funcionais de ambas as artérias coronárias epicárdicas e os microvasos coronários na mesma população de pacientes com dor torácica e DAC não obstrutiva, demonstrando que a coexistência de espasmo coronariano e alto IRM é associada com risco aumentado de ECAM, para o qual a ativação de Rho quinase pode estar envolvida.

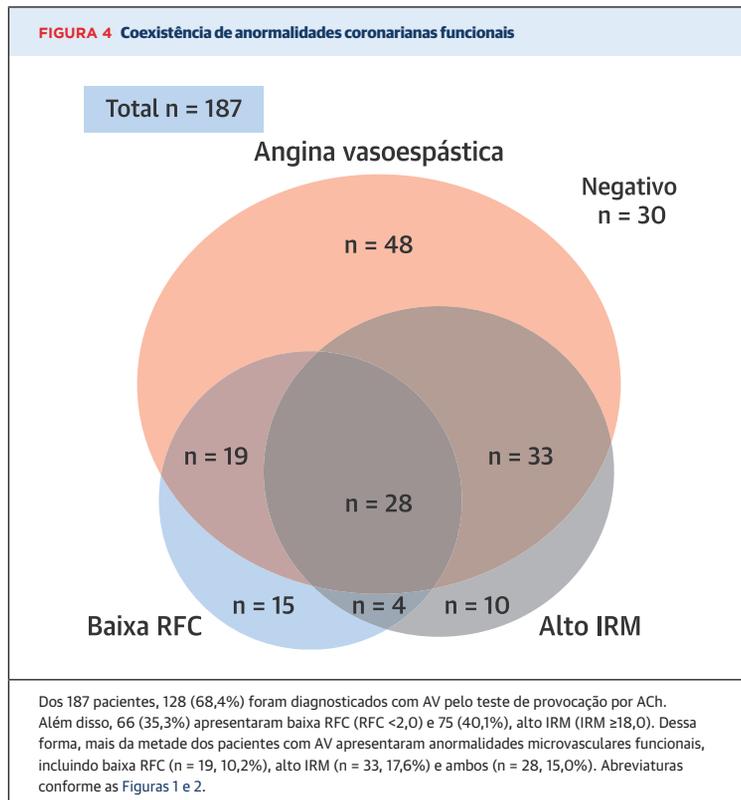
IMPORTÂNCIA DA AVALIAÇÃO ABRANGENTE DAS ANORMALIDADES CORONARIANAS FUNCIONAIS.

Embora a importância das anormalidades coronarianas funcionais (espasmo coronariano epicárdico e DMC) em pacientes com dor torácica e DAC não obstrutiva esteja emergindo, sua patogênese e suas implicações prognósticas ainda precisam ser elucidadas. Um estudo recente de Lee et al. (7) mostrou que a integração da

TABELA 3 Análise de regressão logística para a presença de alto IRM ($\geq 18,0$) em pacientes com dor torácica e artérias coronárias não obstrutivas

	Análise univariável		Análise multivariável	
	OR	IC95%	OR	IC95%
Idade	1,021	0,995-1,047		
Sexo feminino	0,855	0,469-1,558	0,511	0,254-1,029
Tabagismo corrente	0,909	0,472-1,751		
Hipertensão	1,083	0,602-1,948		
Diabetes melito	0,812	0,420-1,572		
Dislipidemia	0,955	0,517-1,763		
hs-CRP, mg/mL	0,896	0,564-1,423		
TFGe, mL/min/1,73 m ²	1,004	0,990-1,018		
FEVE, %	0,995	0,967-1,024		
E/e'	0,974	0,904-1,049		
BNP, pg/mL	1,000	0,996-1,003		
AV	2,926	1,464-5,851	2,735	1,280-5,843
EMV	0,400	0,153-1,049		

EMV = espasmo microvascular; OR = *odds ratio*; outras abreviações conforme as Tabelas 1 e 2.

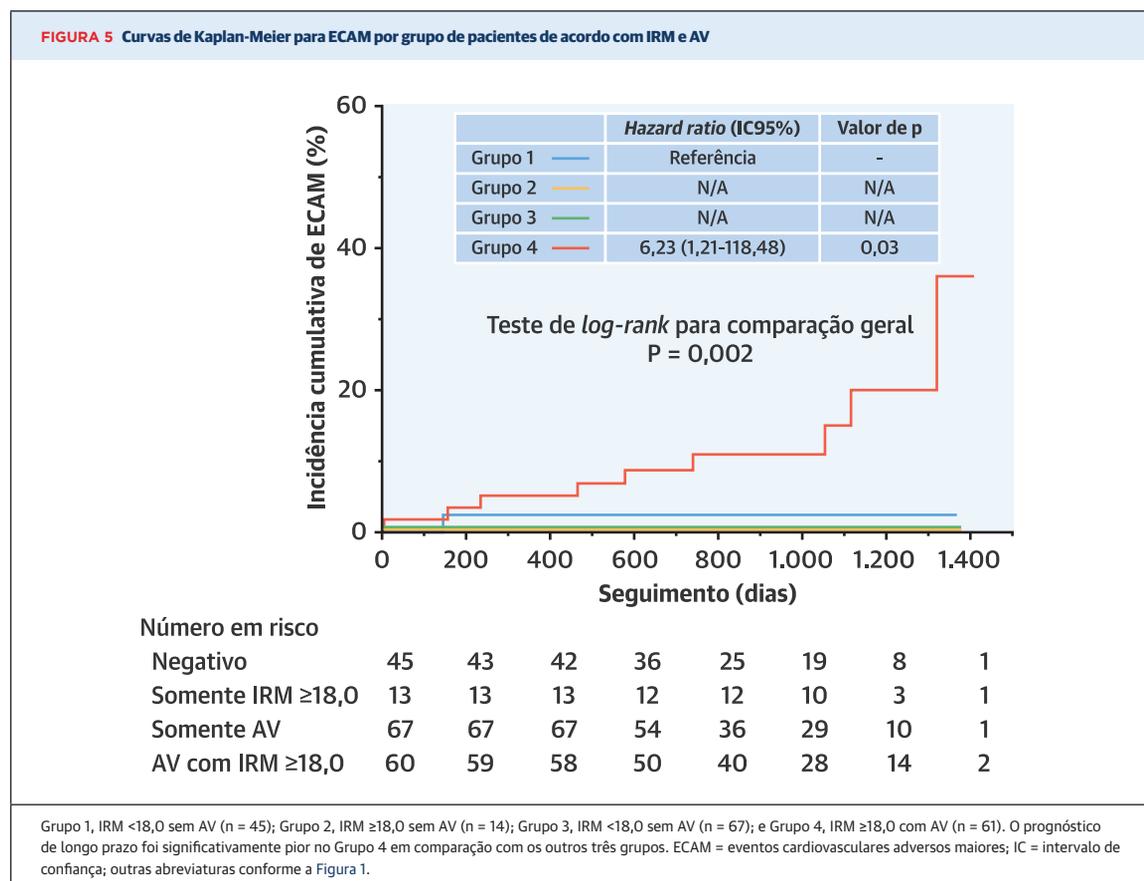


avaliação microvascular por RFC e IRM pode melhorar a precisão da previsão prognóstica para pacientes com alta FFR, embora nenhuma atenção tenha sido dada ao espasmo coronariano epicárdico. No presente estudo, com uma população similar de pacientes, o espasmo coronariano epicárdico e o espasmo microvascular se desenvolveram em 68,5% e 12,0% dos pacientes, respectivamente, durante o teste de provocação por ACh. De fato, 85,6% dos nossos pacientes apresentaram aumento da reatividade coronariana vasoconstritora, e a maioria também apresentou resistência coronariana aumentada e/ou função vasodilatadora reduzida na microcirculação coronariana. Particularmente entre os pacientes com AV, o estado microvascular conforme o IRM e a RFC foi altamente heterogêneo (Figura 4, Figura On-line 1). Curiosamente, o valor mediano do IRM foi significativamente maior nos pacientes com AV do que nos pacientes sem AV, apesar do valor comparável da RFC entre os dois grupos, conforme relatado anteriormente por Yamanaga et al. (16). Estudos recentes demonstraram que a AV é frequentemente identificada em pacientes caucasianos com dor torácica e DAC não obstrutiva e naqueles com infarto do miocárdio agudo e DAC não obstrutiva, mais do que se pensava (17, 18). Dessa forma, deve-se sempre prestar atenção ao possível envolvimento do espasmo coronariano epicárdico nesses pacientes. Como demonstrado na Figura 4, anormalidades coronarianas funcio-

nais, incluindo reatividade vasoconstritora coronariana (AV) aumentada, vasodilatação coronariana reduzida (RFC <2,0) e resistência microvascular coronariana aumentada (IRM ≥18,0), frequentemente coexistem em vários pacientes com angina e DAC não obstrutiva. Dessa forma, é importante realizar uma avaliação abrangente dessas anormalidades coronarianas funcionais para elucidar a causa da angina em pacientes sem DAC obstrutiva. No entanto, quase todos os pacientes com AV receberam bloqueadores de canal de cálcio. Nitrato e nicorandil foram prescritos com mais frequência para os pacientes do G4 (Tabela On-line 4). Esses resultados indicam que os pacientes com ECAM no presente estudo apresentavam alto risco mesmo com as terapias recomendadas pelas diretrizes contemporâneas. Assim, é importante identificar pacientes que apresentam alto risco mesmo com tratamento médico intensivo através de uma avaliação abrangente das anormalidades coronarianas funcionais.

IMPACTO PROGNÓSTICO DA COMBINAÇÃO DE ANORMALIDADES FUNCIONAIS CORONARIANAS MICROVASCULARES E MACROVASCULARES.

Relatou-se previamente que a DMC, definida como RFC reduzida, está associada a maior risco de eventos cardiovasculares (6). No entanto, a RFC depende de hemodinâmica sistêmica, contratilidade miocárdica e fluxo sanguíneo em repouso (3). Por outro lado, o IRM é mais específico e informativo sobre o estado microvascular coronariano (19), embora seu impacto prognóstico e valor de corte para indicar DMC ainda não tenham sido examinados (7). No presente estudo, conseguimos elucidar, pela primeira vez, o impacto prognóstico do IRM com o melhor valor de corte de 18,0 em pacientes com angina e DAC não obstrutiva. O valor de corte do IRM foi consideravelmente mais baixo do que o reportado previamente para DMC (IRM ≥25) (19, 20), enquanto o IRM aumentado definido como >18,0 foi significativamente associado a AV comprovada na regressão linear (Tabela 3). Quando dividimos os pacientes nos 4 subgrupos combinando o valor de corte do IRM e a presença de AV, aqueles com AV e alto IRM apresentaram pior prognóstico em comparação com todos os outros pacientes (Ilustração Central). É importante ressaltar que a incorporação do valor de IRM e da presença de AV em um modelo totalmente ajustado melhorou drasticamente a estatística C, de 0,75 para 0,90. O modelo com uma combinação de IRM e AV também aumentou significativamente a IDI e a NRI para a incidência de ECAM, indicando melhor estratificação de risco em pacientes com angina e DAC não obstrutiva. Esses achados levantam uma questão importante: pacientes com reatividade vasoconstritora coronariana aumentada e função vasodilatadora reduzida apresentam alto risco de ECAM futuro. É concebível que esses pacientes possam ter um sistema



compensatório comprometido, já que a microcirculação intacta deve se dilatar para manter o fluxo sanguíneo coronariano em face da vasoconstrição epicárdica (3). Essa noção pode ser corroborada pelo presente achado de que uma correlação altamente negativa entre os valores de IRM e RFC foi observada apenas em pacientes com AV, mas não em pacientes sem AV (Figura 3).

EFEITOS BENÉFICOS DO FASUDIL EM ANORMALIDADES CORONARIANAS FUNCIONAIS.

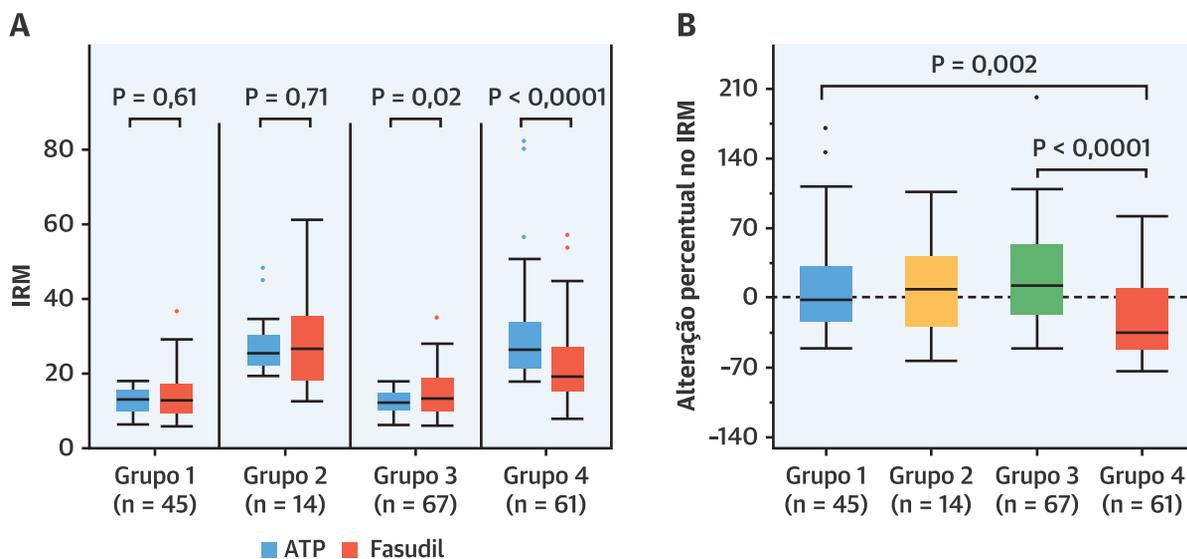
No presente estudo, observou-se uma correlação estreita entre espasmo coronariano e respostas vasodilatadoras coronarianas comprometidas em pacientes com dor torácica e DAC não obstrutiva, sugerindo a presença de um mecanismo subjacente comum para as anormalidades. É importante ressaltar que fomos capazes de demonstrar que um inibidor seletivo da Rho quinase, o fasudil, melhorou significativamente a resistência microvascular comprometida em pacientes com IRM aumentado ($\geq 18,0$) e AV comprovada em comparação com outros três grupos. Demonstramos anteriormente que a ativação da Rho quinase desempenha um papel central não apenas para o espasmo coronariano epicárdico (9, 10), mas também para o espasmo coronariano microvascular (12). O presente estudo demonstra, pela primeira vez,

que a ativação da Rho quinase está simultaneamente envolvida no espasmo coronariano epicárdico e na resistência coronariana microvascular aumentada. Além disso, notou-se uma correlação negativa entre o IRM e

TABELA 4 Desempenho dos modelos de regressão logística para eventos cardiovasculares

	Modelo de referência	Modelo com AV	Modelo com IRM	Modelo com AV e IRM
Discriminação				
Estatística C	0,75 (0,60-0,89)	0,82 (0,71-0,92)	0,90 (0,85-0,96)	0,90 (0,83-0,97)
Valor de p	Referência	0,025	0,018	0,045
Calibração				
Valor de p do teste de Hosmer-Lemeshow	0,788	0,698	0,910	0,975
AIC	78,409	77,235	67,768	68,510
Razão de verossimilhança do valor de p	Referência	0,075	0,075	0,075
Reclassificação				
IDI	Referência	0,01 (-0,03-0,05)	0,08 (0,01-0,14)	0,10 (0,02-0,18)
NRI (geral)	Referência	0,45 (0,05-0,85)	1,07 (0,67-1,47)	1,14 (0,74-1,53)
NRI com evento	Referência	0,80 (0,43-1,17)	0,80 (0,43-1,17)	0,80 (0,43-1,17)
NRI sem evento	Referência	-0,35 (18,8 a -0,21)	0,27 (0,13-0,41)	0,34 (0,20-0,48)

O modelo de referência inclui idade, tabagismo corrente e dislipidemia, os quais foram selecionados entre idade, sexo feminino, tabagismo corrente, hipertensão, diabetes melito, dislipidemia, TFG, hs-CRP, FEVE e BNP. Modelo com AV: modelo de referência + AV. Modelo com IRM: modelo de referência + IRM. Todos os valores de p vs. o modelo de referência. AIC = critério de informação de Akaike; IDI = melhora da discriminação integrada; NRI = melhoria na reclassificação líquida; outras abreviaturas conforme as Tabelas 1 e 2.

FIGURA 6 Alterações no IRM em resposta à inibição da Rho quinase pelo fasudil

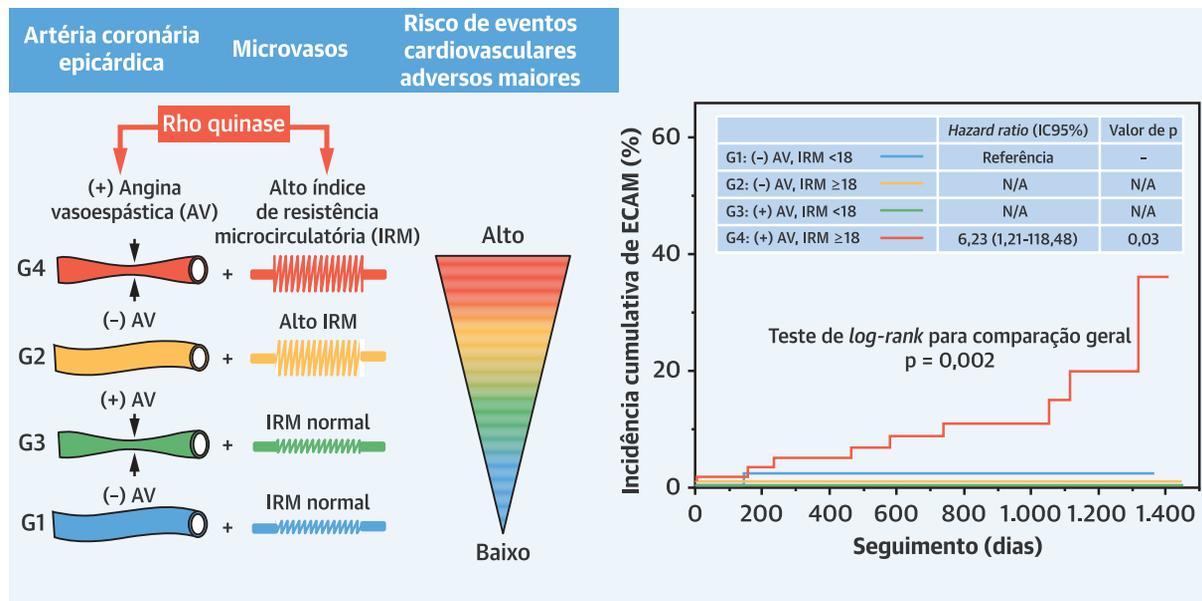
(A) Comparação dos níveis de IRM entre estado hiperêmico e inibição da Rho quinase. (B) Comparação das alterações percentuais nos níveis de IRM em resposta à inibição da Rho quinase pelo fasudil. ATP = trifosfato de adenosina; outras abreviaturas conforme a Figura 1.

sua alteração percentual após a inibição da Rho quinase apenas em pacientes com AV, indicando que o IRM reduzido está associado à ativação da Rho quinase na patogênese de anormalidades coronarianas funcionais. De fato, os presentes achados indicam que a Rho quinase é um importante alvo terapêutico não apenas em pacientes com AV, mas também naqueles com IRM aumentado.

LIMITAÇÕES DO ESTUDO. Primeiramente, o presente estudo foi unicêntrico e de caráter exploratório. Assim, são necessários estudos futuros de validação multicêntrica. Segundo, o pequeno número de ECAMs durante o período de seguimento pode reduzir o poder estatístico do presente estudo e pode ter levado ao sobreajuste de dados. O baixo número de eventos por variável também pode diminuir a precisão preditiva de um modelo de regressão logística. Além disso, a maioria dos casos de ECAM foram hospitalizações por angina instável. No entanto, a prevalência de hospitalização por angina instável sobre ECAM total no presente estudo (90%) foi comparável aos estudos anteriores (10, 21, 22). Terceiro, não realizamos medições fisiológicas da artéria coronária circunflexa direta e esquerda. No entanto, a maioria das medições fisiológicas de estudos anteriores também foi realizada na DAE, devido à sua grande área de perfusão miocárdica (7, 8, 23). Quarto, o tratamento médico durante o seguimento foi individualizado a critério de cada médico responsável com base nos sintomas. Quinto, no presente estudo, apenas 1/4 dos indivíduos foram submetidos a testes de es-

tesse não invasivos. Dessa forma, resta examinar, em estudos futuros, se os testes de estresse não invasivos são capazes de prever as anormalidades funcionais identificadas pelo teste invasivo de cateterismo cardíaco. Sexto, 22 pacientes com EMV, baseado nos critérios de diagnóstico do grupo COVADIS, foram categorizados no grupo sem AV. Assim, não conseguimos avaliar totalmente seus perfis hemodinâmicos microvasculares coronarianos. Sétimo, embora tenha sido relatado tanto por pesquisadores americanos quanto europeus que a angina pectoris sem DAC obstrutiva é mais comum em pacientes do sexo feminino do que do masculino (6), 60% da população do presente estudo era composta por homens. A diferença étnica no domínio masculino/feminino na disfunção vasomotora coronariana pode estar envolvida na discrepância. Na verdade, no Japão, o espasmo coronariano epicárdico parece ser mais frequente em pacientes do sexo masculino e o EMV, em pacientes do sexo feminino (21, 22), enquanto que Aziz et al. (24) recentemente relataram que tanto o espasmo coronariano epicárdico quanto o EMV em particular são mais prevalentes em mulheres entre os caucasianos. Assim, nossos achados podem não estar em conflito com o estudo anterior. Por fim, não possuímos dados sobre mudanças na terapia médica, adesão à terapia e sintomas e/ou qualidade de vida (por exemplo, *Seattle Angina Questionnaire*) durante o seguimento. Essas questões também precisam ser examinadas em estudos futuros.

ILUSTRAÇÃO CENTRAL Angina vasoespástica e alto índice de resistência microcirculatória: impacto do prognóstico de coexistência



Suda, A. et al. J Am Coll Cardiol. 2019;74(19)2350-60.

Em pacientes com dor torácica e doença arterial coronariana não obstrutiva, a coexistência de angina vasoespástica (espasmo coronariano epicárdico) e alto índice de resistência microcirculatória (resistência microvascular) é associada a um pior prognóstico, para o qual a ativação da Rho quinase pode estar envolvida.

CONCLUSÕES

Neste estudo, conseguimos demonstrar que, em pacientes com dor torácica e DAC não obstrutiva, a coexistência de espasmo coronariano epicárdico e resistência microvascular aumentada é associada a um pior prognóstico, para o qual a ativação de Rho quinase pode estar envolvida.

CORRESPONDÊNCIA. Dr. Hiroaki Shimokawa, Department of Cardiovascular Medicine, Tohoku University Graduate School of Medicine, 1-1, Seiryomachi, Aoba-ku, Sendai 980-8574, Japan. E-mail: shimo@cardio.med.tohoku.ac.jp. Twitter: @TohokuUniPR.

PERSPECTIVAS

COMPETÊNCIA EM CONHECIMENTO MÉDICO.

Em pacientes com angina e DAC não obstrutiva, a coincidência de espasmo coronariano epicárdico e resistência microvascular aumentada é associada à ativação de Rho quinase e desfechos adversos. A inibição de Rho quinase com fasudil melhora a resistência coronariana microcirculatória em pacientes com angina vasoespástica.

PANORAMA TRANSLACIONAL. Estudos futuros que envolvam um número maior de pacientes e seguimento de maior prazo são necessários para confirmar a segurança e a eficácia do fasudil em pacientes com angina vasoespástica e DAC não obstrutiva.

REFERÊNCIAS

- Patel MR, Peterson ED, Dai D, et al. Low diagnostic yield of elective coronary angiography. N Engl J Med 2010;362:886-95.
- Shimokawa H. 2014 Williams Harvey lecture: importance of coronary vasomotion abnormalities— from bench to bedside. Eur Heart J 2014;35:3180-93.
- Camici PG, D'Amati G, Rimoldi O. Coronary microvascular dysfunction: Mechanisms and functional assessment. Nat Rev Cardiol 2015;12:48-62.
- Crea F, Camici PG, Merz CNB. Coronary microvascular dysfunction: an update. Eur Heart J 2014;35:1101-11.
- Ong P, Camici PG, Beltrame JF, et al. International standardization of diagnostic criteria for microvascular angina. Int J Cardiol 2018;250:16-20.
- Pepine CJ, Anderson RD, Sharaf BL, et al. Coronary microvascular reactivity to adenosine predicts adverse outcome in women evaluated for suspected ischemia. Results from the National

- Heart, Lung and Blood Institute WISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation) Study. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2825-32.
7. Lee JM, Jung JH, Hwang D, et al. Coronary flow reserve and microcirculatory resistance in patients with intermediate coronary stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:1158-69.
 8. Kobayashi Y, Fearon WF, Honda Y, et al. Effect of sex differences on invasive measures of coronary microvascular dysfunction in patients with angina in the absence of obstructive coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol Intv* 2015;8:1433-41.
 9. Kikuchi Y, Yasuda S, Aizawa K, et al. Enhanced Rho-kinase activity in circulating neutrophils of patients with vasospastic angina: a possible biomarker for diagnosis and disease activity assessment. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1231-7.
 10. Nihei T, Takahashi J, Hao K, et al. Prognostic impacts of Rho-kinase activity in circulating leucocytes in patients with vasospastic angina. *Eur Heart J* 2018;39:952-9.
 11. JCS Joint Working Group. Guidelines for diagnosis and treatment of patients with vasospastic angina (coronary spastic angina) (JCS 2008). *Circ J* 2010;74:1745-62.
 12. Mohri M, Shimokawa H, Hirakawa Y, et al. Rhokinase inhibition with intracoronary fasudil prevents myocardial ischemia in patients with coronary microvascular spasm. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:15-9.
 13. Freedman LS. Tables of the number of patients required in clinical trials using the log-rank test. *Stat Med* 1982;1:121-9.
 14. Grambsch PM, Therneau TM. Proportional hazards tests and diagnostics based on weighted residuals. *Biometrika* 1994;81:515-26.
 15. Leening MJ, Vedder MM, Witteman JC, et al. Net reclassification improvement: computation, interpretation, and controversies: a literature review and clinician's guide. *Ann Intern Med* 2014;160:122-31.
 16. Yamanaga K, Tsujita K, Komura N, et al. Singlewire pressure and flow velocity measurement for quantifying microvascular dysfunction in patients with coronary vasospastic angina. *Am J Physiol* 2015;308:H478-84.
 17. Ong P, Athanasiadis A, Borgulya G, et al. High prevalence of a pathological response to acetylcholine testing in patients with stable angina pectoris and unobstructed coronary arteries: The ACOVA study (abnormal coronary vasomotion in patients with stable angina and unobstructed coronary arteries). *J Am Coll Cardiol* 2012;59:655-62.
 18. Montone RA, Niccoli G, Fracassi F, et al. Patients with acute myocardial infarction and non-obstructive coronary arteries: Safety and prognostic relevance of invasive coronary provocative tests. *Eur Heart J* 2018;39:91-8.
 19. Ford TJ, Corcoran D, Berry C. Stable coronary syndromes: pathophysiology, diagnostic advances and therapeutic need. *Heart* 2018;104:284-92.
 20. Kaski JC, Crea F, Gersh BJ, et al. Reappraisal of ischemic heart disease: fundamental role of coronary microvascular dysfunction in the pathogenesis of angina pectoris. *Circulation* 2018;138:1463-80.
 21. Takagi Y, Yasuda S, Tsunoda R, et al. Clinical characteristics and long-term prognosis of vasospastic angina patients who survived out-of-hospital cardiac arrest: multicentre registry study of the Japanese Coronary Spasm Association. *Circ Arrhythmia Electrophysiol* 2011;4:295-302.
 22. Sato K, Kaikita K, Nakayama N, et al. Coronary vasomotor response to intracoronary acetylcholine injection, clinical features, and long-term prognosis in 873 consecutive patients with coronary spasm: analysis of a single-center study over 20 years. *J Am Heart Assoc* 2013;2:1-12.
 23. Yang HM, Khush K, Luikart H, et al. Invasive assessment of coronary physiology predicts late mortality after heart transplantation. *Circulation* 2016;133:1945-50.
 24. Aziz A, Hansen HS, Sechtem U, et al. Sex-related differences in vasomotor function in patients with angina and unobstructed coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:2349-58.

PALAVRAS-CHAVE espasmo coronariano, IRM, disfunção microvascular, doença arterial coronariana não obstrutiva, Rho quinase

APÊNDICE Para acesso a uma seção de Métodos expandida, bem como a figuras e tabelas suplementares, confira a versão *on-line* deste artigo.

COMENTÁRIO EDITORIAL



Vasoespasma coronariano e alterações microvasculares: desafios dos testes farmacológicos e sua complexa relação com eventos clínicos

Paulo Cury Rezende, MD, PhD*

INTRODUÇÃO

Pacientes com angina pectoris ou documentação de isquemia miocárdica sem evidência de doença coronariana epicárdica obstrutiva são frequentes na prática de cardiologistas (1), porém a compreensão fisiopatológica, assim como o tratamento dessa condição, são aspectos desafiadores e ainda pouco compreendidos. Se, por um lado, a caracterização da dor torácica apresenta limitações e os testes provocadores de isquemia possam apresentar resultados com acurácia reduzida, a identificação de pacientes com dor torácica de características isquêmicas sem doença coronariana obstrutiva tem revelado um grupo de pacientes com risco cardiovascular maior do que se acreditava anteriormente (2,3). Entretanto, em muitas ocasiões, tais pacientes recebem diagnóstico de dor torácica de causas não cardiológicas ou causas desconhecidas, sem uma avaliação mais pormenorizada de possíveis alterações funcionais que possam envolver a circulação coronariana. Nesse sentido, anormalidades funcionais das artérias coronarianas como o vasoespasma ou as alterações da microcirculação coronariana são possíveis explicações fisiopatológicas que poderiam justificar os sintomas isquêmicos. Entretanto, poucos são os estudos que abordam diretamente essa questão principalmente devido a dificuldades metodológicas, em especial em decorrência das limitações relacionadas ao estudo funcional de vasos por meio de estímulos farmacológicos diversos, não fisiológicos (1). A correlação entre os achados observados durante tais estímulos com a dor torácica também é aspecto que deverá ser interpretado de maneira criteriosa para que não se incorra em diagnósticos imprecisos.

Sabe-se que a microcirculação coronariana apresenta importante papel na resistência vascular e, conseqüentemente, no fluxo de sangue ao miocárdio (4). Entretanto, o entendimento das supostas alterações desta fisiologia ainda permanece obscuro. Nesse estudo de Suda et al. (5), os autores avaliaram pacientes com angina pectoris, sem evidência de lesões coronarianas obstrutivas a cineangiocoronariografia, e realizaram testes para avaliação de espasmo coronariano e para avaliação da reserva de fluxo e resistência microvasculares. Os autores classificaram os pacientes em relação à presença do vasoespasma e quanto às alterações da função microcirculatória e observaram desfechos cardíacos em seguimento de cerca de 2,4 anos. Adicionalmente, a partir da hipótese de que a via da quinase Rho participe desses processos fisiopatológicos de isquemia miocárdica, os autores testaram um inibidor seletivo da quinase Rho, o fasudil, em infusão intracoronariana, em relação as respostas vasculares antes e após esse bloqueio farmacológico.

RESUMO

Suda et al. (5) estudaram aspectos fisiopatológicos da função vascular coronariana por meio de testes provocadores de vasoespasma e testes para avaliação da reserva de fluxo e resistência microvasculares coronarianos e avaliaram a presença concomitante dessas diferentes alterações e sua possível relação com a ocorrência de eventos cardíacos (evento combinado de morte cardíaca, infarto do miocárdio e internação por angina instável). Após a seleção de pacientes com angina pectoris, sem doença coronariana obstrutiva definida por lesões

* Prof. Colaborador - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; Médico Pesquisador - Unidade de Pesquisa MASS - Instituto do Coração/ Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; Editor Associado - BMC Cardiovascular Disorders; Membro do Corpo Editorial - Journal of Thoracic Disease.

com redução luminal < 70% ou com reserva de fluxo fracionada (FFR) < 0,80, os pacientes foram submetidos a injeção intracoronariana de acetilcolina para indução de vasoespasmos e, posteriormente, a medidas de fluxo e resistência microvascular após estímulo vasodilatador coronariano. Posteriormente, os pacientes receberam 30 mg de fasudil, intracoronariano, um inibidor seletivo da quinase Rho, e foram novamente submetidos a aferições de fluxo e resistência microvascular. Dessa forma, dentre 699 pacientes submetidos a cineangiocoronariografia, os autores encontraram 302 (43,2%) pacientes que não apresentavam lesões coronarianas obstrutivas. Desses, 187 pacientes foram incluídos nesse estudo pois fizeram todas as fases das avaliações. Dentre as causas de exclusão de pacientes, destacam-se aqueles em vigência de síndrome coronariana aguda, pacientes com cardiomiopatias ou doenças valvares e aqueles que apresentavam avaliações incompletas. Assim, dos 187 pacientes participantes, 128 (68,4%) apresentaram indução de vasoespasmos após o estímulo com a acetilcolina e, desses, 61 apresentaram altos índices de resistência microcirculatória. Adicionalmente, dos 128 pacientes que apresentaram evidência de vasoespasmos induzidos, 47 apresentavam baixa reserva de fluxo coronariano. Dessa forma, um achado bastante relevante foi a alta concomitância entre a presença de vasoespasmos, baixa reserva de fluxo coronariano e os altos índices de resistência microvascular. Do ponto de vista clínico, a taxa de eventos cardíacos se revelou baixa durante os 893 dias de seguimento (10 eventos: 1 morte e 9 hospitalizações por angina instável). Entretanto, o grupo de pacientes com vasoespasmos e resistência microcirculatória aumentada apresentou taxas mais elevadas de eventos cardiovasculares quando comparado aos outros grupos, sem angina vasoespástica ou sem aumento da resistência microvascular. Análises de sobrevida e com ajuste multivariado revelaram que o índice de resistência microcirculatória foi associado independentemente à ocorrência de eventos. Um outro resultado desse estudo foi que, após a infusão de fasudil, os índices de resistência microcirculatória melhoraram no grupo com vasoespasmos e aumento da

resistência microvascular, sugerindo que a via dessa quinase possa estar envolvida nesses fenômenos. Finalmente, cabe explicitar importantes limitações desse estudo. Em primeiro lugar, os autores incluíram pacientes com doença coronariana classificada como não-obstrutiva, mas sabe-se que muitas lesões intermediárias também podem ser geradoras de isquemia. Além disso, o vasoespasmos que pode ocorrer em artérias com aterosclerose não obstrutiva é, do ponto de vista fisiopatológico, distinto do vasoespasmos de coronárias consideradas normais a angiografia, e que mais frequentemente acometem pessoas de faixas etárias menores. Nesse sentido, a proporção de pacientes com vasoespasmos coronarianos induzidos pela acetilcolina encontrada nesse estudo foi muito elevada. Por último, a interpretação do espasmo induzido por acetilcolina como angina vasoespástica espontânea é complexo, poderá incorrer em diagnósticos errôneos e ainda carece de melhor entendimento fisiopatológico.

IMPLICAÇÕES

Esse estudo sugere que, em pacientes com angina pectoris em ausência de lesões obstrutivas epicárdicas coronarianas, exista uma coexistência de alterações funcionais coronarianas tanto nos vasos epicárdicos quanto na microvasculatura e que a via da quinase Rho possa participar desses processos.

CONCLUSÕES

Alterações vasoespásticas induzidas pela acetilcolina coexistem frequentemente com alterações funcionais da microvasculatura coronariana, e a presença de tais alterações, em especial conjuntamente, pode estar associada a fenômenos de isquemia miocárdica na ausência de lesões coronarianas obstrutivas e a maior risco de complicações cardíacas. A inibição da via da quinase Rho pode ser uma possibilidade terapêutica, mas necessitará de outros estudos para avaliação de segurança e eficácia antes de seu emprego na prática cardiológica.

REFERÊNCIAS

1. Ong P, Athanasiadis A, Borgulya G, Mahrholdt H, Kaski JC, Sechtem U. High prevalence of a pathological response to acetylcholine testing in patients with stable angina pectoris and unobstructed coronary arteries. The ACOVA Study (Abnormal COronary VAsomotion in patients with stable angina and unobstructive coronary arteries). *J Am Coll Cardiol* 2012;59:655-62.
2. Gulati M, Cooper-DeHoff RM, McClure C, Johnson BD, Shaw LJ, Handberg EM, Zineh I, Kelsey SF, Arnsdorf MF, Black HR, Pepine CJ, Merz CN. Adverse cardiovascular outcomes in women with nonobstructive coronary artery disease: a report from the women's ischemia syndrome evaluation study and the St James women take heart Project. *Arch Intern Med* 2009;169:843-50.
3. Pepine CJ, Anderson RD, Sharaf BL, Reis SE, Smith KM, Handberg EM, Johnson BD, Sopko G, Bairey Merz CN. Coronary microvascular reactivity to adenosine predicts adverse outcome in women evaluated for suspected ischemia. Results from the National Heart, Lung and Blood Institute WISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation) Study. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2825-32.
4. Camici PG, D'Amati G, Rimoldi O. Coronary microvascular dysfunction: Mechanisms and functional assessment. *Nat Rev Cardiol* 2015;12:48-62.
5. Suda A, Takahashi J, Hao K, Kikuchi Y, Shindo T, Ikeda S, Sato K, Sugisawa J, Matsumoto Y, Miyata S, Sakata Y, Shimokawa H. Coronary functional abnormalities in patients with angina and nonobstructive coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:2350-60.

ARTIGO ORIGINAL

Avaliação, manejo e desfechos de pacientes pouco responsivos à terapia com dispositivos de ressincronização cardíaca



Niraj Varma, MD, PhD,^a John Boehmer, MD,^b Kartikeya Bhargava, MD,^c Dale Yoo, MD,^d Fabio Leonelli, MD,^e Mariarosa Costanzo, MD,^f Anil Saxena, MD^g Lixian Sun, MS^h Michael R. Gold, MD, PhD,ⁱ Jagmeet Singh, MD^j John Gill, PhD^h Angelo Auricchio, MD, PhD^k

RESUMO

CONTEXTO A “não resposta” à terapia de ressincronização cardíaca (TRC) é reconhecida, mas as definições aplicadas na prática, os tratamentos e suas consequências são pouco conhecidos.

OBJETIVOS Os autores buscaram avaliar a não resposta no registro prospectivo e internacional denominado ADVANCE CRT (*Advance Cardiac Resynchronization Therapy Registry/Registro Avançado da Terapia de Ressincronização Cardíaca*).

MÉTODOS A resposta de cada indivíduo foi avaliada aos 6 meses após a implantação utilizando definições específicas de cada centro e comparada ao score clínico composto (ECC), obtido de forma independente. Os tratamentos e as hospitalizações foram monitorados durante os 6 meses seguintes.

RESULTADOS Dos 1.524 indivíduos recrutados nos 69 centros (68 ± 12 anos de idade, 32% do sexo feminino, presença de doença isquêmica em 39%), 74,3% receberam TRC com defibrilador, utilizando principalmente derivações do VE quadripolares (75%) implantadas lateralmente (78%). Indicações para TRC foram mais amplas do que nos ensaios clínicos anteriores. Entre os 1.327 indivíduos avaliáveis, 20,0% foram definidos pelo centro como não responsivos (maior idade, comorbidades, cardiomiopatia isquêmica, bloqueio do ramo esquerdo, e menor percentual de estimulação para TRC em comparação aos responsivos). As definições dos centros utilizaram principalmente critérios clínicos (raramente ecocardiografia) e subestimaram os pacientes não responsivos em 35% comparadas ao ECC (sensibilidade de 58% vs. ECC). De forma geral, um maior número de indivíduos definidos pelo centro como não responsivos receberam tratamento (55,9% vs. 38,3% de responsivos; $p < 0,001$) utilizando alterações nos medicamentos e educação sobre insuficiência cardíaca, mas a programação do dispositivo foi menos frequente. A intensificação de avaliações presenciais/remotas e o envolvimento de especialistas em insuficiência cardíaca permaneceram mínimos. Vale destacar que 44% dos indivíduos definidos como não responsivos pelo centro não receberam intervenção adicional. A frequência e a duração das hospitalizações, além da mortalidade, entre indivíduos definidos como não responsivos foram significativamente mais elevadas do que entre os responsivos.

CONCLUSÕES Uma alta incidência de não responsivos à TRC persiste, apesar da boa seleção de pacientes e do bom posicionamento da derivação do VE, mas os métodos de identificações dos centros apresentaram sensibilidade moderada. Após o diagnóstico, os não responsivos são, na maioria das vezes, tratados de forma passiva, sem atendimento especializado, com desfechos ruins. O ADVANCE CRT revela um grupo vulnerável de pacientes com insuficiência cardíaca. [Advance Cardiac Resynchronization Therapy Registry (ADVANCE CRT); NCT01805154] (J Am Coll Cardiol 2019;74:2588-603) © 2019 pela American College of Cardiology Foundation.



Ouça o áudio com o resumo deste artigo, apresentado pelo editor-chefe do JACC, Dr. Valentin Fuster, em JACC.org.

^aCleveland Clinic, Cleveland, Ohio, EUA; ^bPenn State Hershey Heart and Vascular Institute, Hershey, Pennsylvania, EUA; ^cMedanta-The Medicity Hospital, Gurgaon, Índia; ^dNorth Texas Heart Center, McKinney, Texas, EUA; ^eU.S. Department of Veterans Affairs, Tampa, Flórida, EUA; ^fAdvocate Heart Institute, Naperville, Illinois, EUA; ^gEscorts Heart Institute and Research Center, New Delhi, Índia, EUA; ^hAbbott, Sylmar, California, EUA; ⁱMedical University of South Carolina, Charleston, South Carolina, EUA; ^jMassachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts, EUA; ^kCardiocentro Ticino, Lugano, Suíça. Este registro foi financiado pela Abbott. O Dr. Varma recebeu pagamentos por consultoria/honorários das empresas St. Jude Medical, Boston Scientific, Biotronik e Medtronic. O Dr. Boehmer recebeu pagamentos por consultoria/honorários das empresas Boston Scientific, Abbott e Medtronic; e recebeu subsídios de pesquisa da Abbott. A Dra. Costanzo foi consultora das empresas Abbott, Medtronic e Boston Scientific; e recebeu subsídios institucionais de pesquisa da Abbott. A Sra. Sun é funcionária da Abbott/St. Jude Medical. O Dr. Gold foi consultor da e/ou recebeu subsídios das empresas St. Jude Medical, EBR, Medtronic e BSC. O Dr. Singh foi consultor das empresas Biotronik, Boston Scientific, Medtronic, Abbott, Microport, EBR, Respicardia, Impulse Dynamics, BackBeat Inc. e Toray Inc. O Dr. Gill é funcionário da Abbott/St. Jude Medical. O Dr. Auricchio recebeu honorários de palestra e/ou detém propriedade intelectual com as empresas Abbott, Biosense Webster, Boston Scientific, Medtronic, Microport-CRM, Philips e Daiichi-Sankyo. Todos os demais autores informaram não ter relações relevantes para os conteúdos deste artigo a serem declaradas.

ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS

BIV = estimulação biventricular
BRE = bloqueio do ramo esquerdo
ECC = escore clínico composto
FA = fibrilação atrial
FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo
MLWHFQ = Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire
NYHA = New York Heart Association
TRC = terapia de ressincronização cardíaca
VE = ventrículo esquerdo

A "não resposta" — a ausência de melhora — à terapia de ressincronização cardíaca (TRC) é relatada em 30% a 50% dos pacientes (1). A variação é parcialmente devida ao leque de definições aplicadas em diferentes estudos, passando de hemodinâmica aguda, efeitos clínicos e remodelação estrutural até mortalidade (2). Algumas características basais comuns dos pacientes surgem como fatores de risco para não resposta, tais como doença isquêmica, bloqueio do ramo esquerdo (BRE), morfologia do QRS e posição da derivação apical (3). Os desfechos da TRC poderiam ser melhorados utilizando uma terapêutica clínica de otimização da TRC multidisciplinar e orientada por protocolos como parte

de um programa de manejo da insuficiência cardíaca (4,5). Entretanto, em contraste aos pacientes com insuficiência cardíaca em geral, a história natural dos indivíduos não responsivos à TRC, as estratégias de tratamento utilizadas e seus efeitos associados raramente têm sido investigados. Esses aspectos não foram relatados em ensaios clínicos randomizados controlados nem em grandes registros nacionais, tais como o U.S. NCDR (Registro Nacional de Dados Cardiovasculares, EUA) (6), ou em estudos internacionais, como as pesquisas sobre TRC realizadas pela *European Society of Cardiology* (7). Os dados disponíveis indicam que os pacientes não responsivos podem ser um grupo com insuficiência cardíaca de particular alto risco, com sobrevida <50% em 5 anos (8,9).

O registro de insuficiência cardíaca internacional, prospectivo e multicêntrico denominado ADVANCE CRT (*Advance Cardiac Resynchronization Therapy Registry/Registro Avançado da Terapia de Ressincronização Cardíaca*) foi concebido para identificar e caracterizar os pacientes não responsivos à TRC na prática clínica. Em particular, o registro objetivou entender os métodos de diagnóstico dos não responsivos em cada centro, o manejo clínico posterior desses pacientes e os desfechos subsequentes. Por fim, o registro buscou comparar a precisão diagnóstica e as implicações para os desfechos (óbitos e hospitalizações) das avaliações da TRC realizadas nos centros em relação a um método de avaliação de resposta mais estruturado e objetivo.

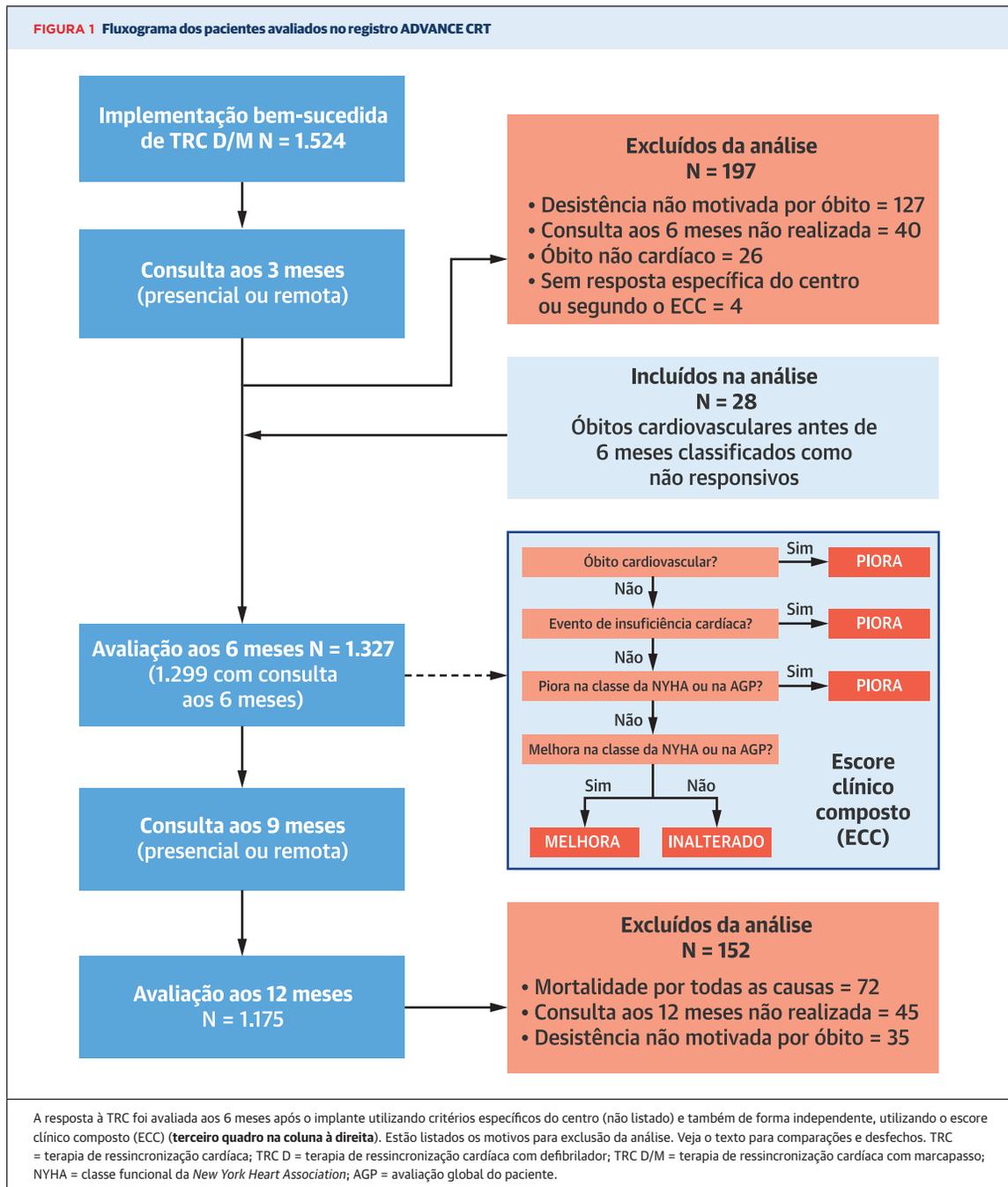
MÉTODOS

O registro ADVANCE CRT (NCT01805154) objetivou recrutar 1.500 indivíduos submetidos a TRC para obter aproximadamente 500 não responsivos à TRC, presumindo uma taxa geral de não resposta de 30% (1,2). Um comitê diretor, com participação do patrocinador, foi responsável pelo delineamento e pela realização do registro, e também pelo relato dos achados. O registro foi aprovado pelo conselho de revisão institucional

de cada centro participante, e todos os participantes deram consentimento informado por escrito antes do recrutamento. Os critérios de exclusão foram colocação anterior de derivação no VE, transplante cardíaco planejado dentro de 12 meses após o recrutamento, idade <18 anos, gravidez ou planos de engravidar durante o registro, participação em um estudo com um braço de tratamento ativo no momento do recrutamento ou expectativa de vida <6 meses.

Os centros recrutaram pacientes elegíveis até 30 dias após a implantação bem sucedida de qualquer marca-passo Abbott para TRC aprovado para comercialização ou de desfibrilador para TRC com derivações quadripolares do VE [localização relatada com um diagrama pré-elaborado (10)]. A programação do dispositivo incluiu um dos seguintes modos na configuração da TRC: DDD, DDDR, DDI, DDIR, VVI e VVIR com atrasos atriais e ventriculares associados, a critério do investigador. Para indivíduos com fibrilação atrial (FA) persistente ou crônica, os investigadores podiam programar os modos de estimulação DDI, DDIR, VVI e VVIR. Os diagnósticos do dispositivo coletados incluíram percentual de estimulação BiV, estimulação atrial, carga de FA e arritmia atrial e ventricular. A utilização de monitoramento remoto (Merlin Patient Care Network, Abbott, Sylmar, Califórnia, EUA) era opcional, mas incentivada.

Após o recrutamento, os centros passaram a registrar sistematicamente as informações demográficas basais dos pacientes, características clínicas (incluindo comorbidades), regimes médicos e medicamentos antiarrítmicos orientados por diretrizes e detalhes da implantação do sistema. Os centros acompanharam todos os pacientes a cada 3 meses por 1 ano, avaliando-se o *status* da resposta à TRC uma vez na consulta aos 6 meses (Figura 1). O protocolo determinava consultas presenciais aos 6 e aos 12 meses, mas outras avaliações poderiam ser realizadas remotamente (por exemplo, por telefone com ou sem consulta ao dispositivo). A cada consulta presencial de seguimento, os indivíduos foram submetidos a exame clínico e consulta ao dispositivo. Os centros avaliaram a programação do dispositivo e o diagnóstico, o manejo clínico do indivíduo, a utilização dos serviços de saúde e a resposta aos ajustes na terapia (intervenções ou tratamento farmacológico). Os centros relataram a reotimização do dispositivo ou alterações na configuração da estimulação, revisão ou troca de derivação, tratamento para melhorar o percentual de estimulação BiV, alterações nos medicamentos, educação sobre insuficiência cardíaca e tratamento de comorbidades. O registro avaliou a resposta ao ajuste na terapia com mudanças na qualidade de vida, mensurada pelo *Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire* (MLWHFQ), administrado no início e aos 6 e 12 meses. A especialidade dos clínicos (por exemplo,



insuficiência cardíaca, eletrofisiologia, cardiologia) que trataram e prestaram assistência foi conciliada com os tipos de assistência prestada e com a resposta dos indivíduos. Os centros coletaram sistematicamente os dados mencionados acima em cada consulta de seguimento até a conclusão do registro, o óbito do indivíduo ou sua desistência. Durante o seguimento, quando realizadas, as consultas incluíram a coleta de informações sobre medicamentos, eventos cardíacos,

utilização dos serviços de saúde e avaliação global do paciente. Se o seguimento remoto levar os indivíduos a realizarem testes adicionais ou uma consulta presencial imprevista, os centros coletaram o motivo para o exame ou a consulta adicional. Os centros relataram todas as hospitalizações, consultas em salas de urgência e emergência, óbito ou outros eventos ocorridos no período entre as consultas. A equipe de pesquisa dos centros coletava os dados dos participantes e os transmitia

TABELA 1 Critérios utilizados na avaliação específica da resposta em cada centro			
	Responsivos (n = 1.061)	Não responsivos (n = 238[*])	Valor de p
Métodos utilizados no centro			
EC isolada	280/1.054 (26,6)	75/237 [*] (31,6)	<0,001
ACF isolada	183/1.054 (17,4)	37/237 (15,6)	
ACF + EC	214/1.054 (20,3)	71/237 (30,0)	
Ecografia isolada	48/1.054 (4,6)	12/237 (5,1)	
Ecografia + EC	22/1.054 (2,1)	7/237 (3,0)	
Ecografia + ACF	122/1.054 (11,6)	11/237 (4,6)	
Ecografia + ACF + EC	185/1.054 (17,6)	24/237 (10,1)	
Número de métodos utilizados			
1	511/1.054 (48,5)	124/237 (52,3)	0,019
2	358/1.054 (34,0)	89/237 (37,6)	
3	185/1.054 (17,6)	24/237 (10,1)	
Remodelação em ecocardiografia			
Não	677/1.054 (64,2)	183/237 (77,2)	<0,001
Sim	377/1.054 (35,8)	54/237 (22,8)	
ACF			
Não	350/1.054 (33,2)	94/237 (39,7)	0,059
Sim	704/1.054 (66,8)	143/237 (60,3)	
Avaliação de EC			
Não	353/1.054 (33,5)	60/237 (25,3)	0,015
Sim	701/1.054 (66,5)	177/237 (74,7)	

Os valores são descritos por n/N (%). Os valores de p baseiam-se no teste qui-quadrado de Pearson.
^{*} Os 28 indivíduos que faleceram de causas cardiovasculares antes dos 6 meses de seguimento não estão incluídos nessa análise; eles foram classificados pelos centros, por padrão, como não responsivos.
[†] O número de indivíduos representado no denominador de cada categoria pode ser menor que o da população geral devido à falta de dados na respectiva categoria.
 ACF = avaliação clínica funcional; EC = eventos clínicos; ECC = escore clínico composto.

para um banco de dados central assim que as consultas eram concluídas utilizando um sistema de formulários de caso disponível na internet.

ANÁLISE DO STATUS DA RESPOSTA. Avaliamos as características basais dos participantes em geral e quaisquer diferenças entre os que posteriormente responderam ou não ao tratamento. A consulta aos 6 meses foi fundamental para abordar os objetivos do registro, porque a resposta à TRC foi determinada nessa consulta. Portanto, a análise do registro excluiu participantes que desistiram antes da consulta aos 6 meses por motivos que não um evento de insuficiência cardíaca ou óbito cardiovascular ou não concluíram a consulta aos 6 meses, ou quando faltaram dados relevantes aos 6 meses.

A resposta de cada indivíduo à TRC foi determinada utilizando duas medidas diferentes. Primeiramente, obtivemos o escore clínico composto (ECC) objetivo a partir das informações coletadas nos centros e registradas nos bancos de dados (a equipe do estudo não avaliou o ECC diretamente, mas coletou os dados utilizados no ECC como determinado pelo protocolo do estudo). O ECC é um padrão consagrado para a avaliação de pacientes com insuficiência cardíaca que inclui medidas subjetivas da classificação funcional da *New York Heart Association* (NYHA) e da avaliação global do paciente combinadas com medidas objetivas de

eventos de insuficiência cardíaca e óbito cardiovascular que preenchiam critérios predefinidos, e foi utilizado anteriormente como desfecho primário em estudos fundamentais sobre TRC (11,12). Um evento de insuficiência cardíaca foi definido como uma hospitalização por insuficiência cardíaca com duração ≥ 24 h, ou qualquer tratamento hospitalar ou ambulatorial que demandasse a administração intravenosa de diuréticos, inotrópicos e/ou vasodilatadores. Óbito cardiovascular foi definido como morte súbita cardíaca; óbito por insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio, embolia pulmonar, tromboembolismo periférico ou acidente vascular cerebral; ou óbito causado por um procedimento vascular ou outro evento cardiovascular importante. Os indivíduos que foram classificados como apresentando melhora em comparação ao seu *status* no recrutamento foram considerados responsivos segundo o ECC, e o restante foi considerado não responsivo segundo o ECC. Em segundo lugar, a equipe de pesquisa dos centros avaliou a resposta de cada paciente de acordo com os critérios utilizados no centro durante o atendimento clínico de rotina (específicos do centro), tais como de remodelação do VE baseados em ecocardiograma, avaliações funcionais (teste de caminhada de 6 minutos, classe funcional da NYHA, qualidade de vida) ou eventos clínicos relacionados a insuficiência cardíaca. Permitiu-se que cada centro utilizasse seu(s) método(s) de preferência para determinar a resposta ou não resposta à TRC. Ou seja, o protocolo do registro não estabeleceu critérios predefinidos (algoritmo/ponto de corte), sejam isolados ou combinados. Esses métodos foram registrados.

Para entender o manejo dos pacientes não responsivos à TRC após o diagnóstico realizado no centro, comparamos o manejo realizado pelos centros e a evolução do paciente durante os 6 a 12 meses seguintes com relação a seguimento, especialidade, qualidade de vida (MLWHFQ), hospitalizações (incluindo as relacionadas à insuficiência cardíaca) e mortalidade. Finalmente, comparamos as definições de não resposta utilizadas pelo centro com aquelas baseadas no ECC para análise da concordância e das implicações para hospitalizações e sobrevida subsequentes.

ANÁLISE ESTATÍSTICA. As análises se basearam na população por tratamento, incluindo todos os indivíduos que tiveram o dispositivo implantado. Todos os dados estratificados por responsivo e não responsivo utilizaram a classificação de resposta específica de cada centro. As variáveis contínuas foram resumidas utilizando média \pm DP ou mediana, conforme apropriado. As variáveis categóricas foram resumidas utilizando contagens e percentuais. As comparações entre grupos foram realizadas utilizando o teste qui-quadrado para variáveis categóricas e o teste de soma de postos de

TABELA 2 Características demográficas e basais			
	* Definidos pelo centro como responsivos (n = 1.061)	* Definidos pelo centro como não responsivos (n = 266)	Valor de p
Idade, anos			0,004
Média ± DP (N)	67,5 ± 11,4 (1.061)	69,6 ± 12,0 (266)	
(Mín; mediana; máx)	(23,0; 69,0; 95,0)	(24,0; 71,0; 93,0)	
IMC, kg/m²			0,639
Média ± DP (N)	28,7 ± 7,0 (1.059)	28,2 ± 6,2 (266)	
(Mín; mediana; máx)	(16,3; 27,8; 83,8)	(15,2; 27,4; 57,3)	
Fração de ejeção, %			0,032
Média ± DP (N)	29,1 ± 11,4 (1.060)	30,6 ± 11,3 (265)	
(Mín; mediana; máx)	(5,0; 27,0; 73,0)	(10,0; 30,0; 70,0)	
Sexo			0,427
Feminino	342/1.061 (32,2)	79/266 (29,7)	
Masculino	719/1.061 (67,8)	187/266 (70,3)	
Raça			0,002
Índio ou nativo do Alasca	4/1.009 (0,4)	2/243 (0,8)	
Asiático	250/1.009 (24,8)	40/243 (16,5)	
Negro ou afrodescendente	55/1.009 (5,5)	14/243 (5,8)	
Hispanico ou latino	86/1.009 (8,5)	8/243 (3,3)	
Branco ou caucasiano	599/1.009 (59,4)	175/243 (72,0)	
Outro	15/1.009 (1,5)	4/243 (1,6)	
Classe funcional da NYHA			0,066
I	31/1.060 (2,9)	9/265 (3,4)	
II	229/1.060 (21,6)	74/265 (27,9)	
III	714/1.060 (67,4)	169/265 (63,8)	
VI	86/1.060 (8,1)	13/265 (4,9)	
Classes funcionais da NYHA combinadas			0,024
I ou II	260/1.060 (24,5)	83/265 (31,3)	
III ou IV	800/1.060 (75,5)	182/265 (68,7)	
Tipo de cardiomiopatia			0,003
Isquêmica	386/1.060 (36,4)	124/266 (46,6)	
Não isquêmica	520/1.060 (49,1)	101/266 (38,0)	
Nenhuma	154/1.060 (14,5)	41/266 (15,4)	
Medicamentos			
ECA	592/1.060 (55,8)	142/264 (53,8)	0,547
BRAs	311/1.060 (29,3)	78/264 (29,5)	0,948
Betabloqueadores	919/1.060 (86,7)	227/264 (86,0)	0,761
Bloqueador de canal de cálcio	176/1.060 (16,6)	50/264 (18,9)	0,367
Glicosídeos cardíacos (digitálicos)	246/1.060 (23,2)	65/264 (24,6)	0,628
Diuréticos	820/1.060 (77,4)	219/264 (83,0)	0,048
Inotrópicos	77/1.060 (7,3)	30/264 (11,4)	0,029
Nitratos	228/1.060 (21,5)	84/264 (31,8)	<0,001
Antiarrítmicos	292/1.060 (27,5)	88/264 (33,3)	0,063
Vasodilatadores	130/1.060 (12,3)	40/264 (15,2)	0,210
Duração do QRS no ECG			
Duração do QRS >150 ms	541/982 (55,1)	124/256 (48,4)	0,057
Duração do QRS ≥120 ms	843/982 (85,8)	220/256 (85,9)	0,970
Duração do QRS <120 ms	139/982 (14,2)	36/256 (14,1)	0,970
Localização da derivação do VE			0,150
Lateral/posterolateral	803/1.048 (76,6)	214/265 (80,8)	
Outra localização no VE	245/1.048 (23,4)	51/265 (19,2)	
Tipo de TRC			0,772
TRC-D	791/1.061 (74,6)	196/266 (73,7)	
TRC-M	270/1.061 (25,4)	70/266 (26,3)	
BRE			0,008
Sim	549/1.056 (52,0)	113/264 (42,8)	
Histórico de FA			0,002
Sim	385/1.060 (36,3)	124/266 (46,6)	

Continua na próxima página

TABELA 2 Continuação			
	* Definidos pelo centro como responsivos (n = 1.061)	* Definidos pelo centro como não responsivos (n = 266)	Valor de p
Comorbidades			
Hipertensão	774/1.060 (73,0)	199/266 (74,8)	0,554
Hiperlipidemia	580/1.060 (54,7)	152/266 (57,1)	0,477
Diabetes	396/1.060 (37,4)	98/266 (36,8)	0,876
Insuficiência renal	157/1.060 (14,8)	50/266 (18,8)	0,109
Recebe diálise	10/157 (6,4)	2/50 (4,0)	0,532
Nº de outras comorbidades:			<0,001
Nº de outras comorbidades: 0-1	757/1.060 (71,4)	155/266 (58,3)	
Nº de outras comorbidades: 2-3	250/1.060 (23,6)	83/266 (31,2)	
Nº de outras comorbidades: ≥4	53/1.060 (5,0)	28/266 (10,5)	
Configuração final da derivação do VE			
Bipolar	249/1.050 (23,7)	66/264 (25,0)	0,589
Quadripolar	785/1.050 (74,8)	196/264 (74,2)	
Unipolar	16/1.050 (1,5)	2/264 (0,8)	
Estimulação BiV			
Estimulação ≥98%	530/955 (55,5)	80/209 (38,3)	<0,001
Média ± DP (N)	92,4 ± 13,9 (955)	86,9 ± 19,8 (209)	<0,001
(Mín; mediana; máx)	(0,9; 98,0; 100,0)	(0,9; 96,0; 99,1)	
Escore do questionário <i>Minnesota Living with Heart Failure</i>			
Média ± DP (N)	38,3 ± 25,0 (883)	39,7 ± 24,7 (216)	0,410
(Mín; mediana; máx)	(0,0; 36,0; 105,0)	(0,0; 38,0; 94,0)	
Os valores são descritos como n/N (%), salvo indicação contrária. O valor de p para variáveis contínuas baseia-se no teste da soma de postos de Wilcoxon, e valor de p para variáveis categóricas baseia-se no teste qui-quadrado de Pearson * O número de indivíduos representado no denominador de cada categoria pode ser menor que o da população geral devido à falta de dados na respectiva categoria.			
BiV = biventricular; BRA = bloqueador dos receptores da angiotensina; BRE = bloqueio do ramo esquerdo; ECA = enzima conversora da angiotensina; FA = fibrilação atrial; IMC = índice de massa corporal; máx = máximo; mín = mínimo; NYHA = <i>New York Heart Association</i> ; TRC = terapia de ressincronização cardíaca; TRC-D = terapia de ressincronização cardíaca com desfibrilador; TRC-M = terapia de ressincronização cardíaca com marcapasso; VE = ventrículo esquerdo.			

Wilcoxon para variáveis contínuas. Os dados de tempo-para-evento foram analisados utilizando o método de Kaplan-Meier. A probabilidade cumulativa de eventos foi analisada utilizando o método de Kaplan-Meier. O teste de *log-rank* foi utilizado para comparar a probabilidade cumulativa de curvas de eventos entre os grupos. Todas as análises foram realizadas utilizando o *software* SAS 9.4 (SAS, Cary, Carolina do Norte, EUA).

RESULTADOS

DADOS DEMOGRÁFICOS E RESPONSABILIDADE DOS PARTICIPANTES. O registro recrutou 1.524 indivíduos que receberam dispositivos de TRC entre janeiro de 2013 e novembro de 2015 em 69 centros de todo o mundo (Figura 1, Apêndice On-line). Suas características basais foram as seguintes: idade $67,9 \pm 11,5$ anos; 68,5% do sexo masculino; 67,9% com classe funcional III de insuficiência cardíaca, segundo a classificação da NYHA; fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) $29,2 \pm 11,2\%$; escore MLWHFQ $39,4 \pm 25,1$ pontos; e presença de cardiomiopatia isquêmica em 39,3%. A duração do QRS foi ≥ 120 ms em 85,8% dos participantes, e 49,2% apresentaram bloqueio do ramo esquerdo (BRE), mas 14,2% tinham duração basal de QRS estreito de <120 ms [isto é, preenchem os critérios do estudo PAVE (*Post AV Nodal Ablation*

Evaluation/Avaliação Pós-Ablação Nodal AV) ou do estudo BLOCK HF (*Biventricular Versus Right Ventricular Pacing in Heart Failure Patients With Atrioventricular Block/Estimulação Biventricular Versus Direita em Pacientes com Insuficiência Cardíaca e Bloqueio Atrioventricular*) (13,14)]. Mais comumente, foi implantada uma plataforma de desfibrilador (74,3%), com a derivação do VE posicionada de forma lateral ou posterolateral (77,6%), utilizando um eletrodo quadripolar em 75,1%. Comorbidades comuns entre os participantes foram hipertensão (73,8%) e hiperlipidemia (55,2%), com diabetes melito em 37,9% dos participantes e FA em 38,4%. Um terço dos participantes incluídos tinham ≥ 2 comorbidades, e 16,5% apresentavam insuficiência renal. De forma geral, 86,2% dos participantes incluídos estavam recebendo terapia médica orientada por diretrizes (TMOD), definida como a combinação de um betabloqueador e um inibidor da enzima conversora da angiotensina ou um bloqueador dos receptores de angiotensina. De forma geral, o percentual de estimulação BiV ao longo da vida foi $91,4 \pm 15,2\%$, e 52,4% dos participantes receberam estimulação BiV $\geq 98\%$. A taxa de mortalidade por todas as causas para a coorte foi de 7,2% aos 12 meses, de acordo com as estimativas de Kaplan-Meier, e a taxa de hospitalizações por todas as causas foi de 0,7278 por paciente-ano (1.014 de 1.393,23) ao longo de um período de 12 meses.

Entre o implante e a avaliação aos 6 meses, 197 indivíduos foram excluídos da análise primária: 127 desistiram ou foram perdidos durante o seguimento, 26 faleceram de causas não cardíacas, 40 não tiveram uma consulta aos 6 meses e 4 não tiveram a resposta à TRC avaliada. [Os dados demográficos basais desses 197 indivíduos foram comparados aos do restante da população (n = 1.327) na Tabela On-line 1]. Portanto, na consulta aos 6 meses, dados avaliáveis estavam disponíveis em 87,1% (1.327 de 1.524) dos indivíduos e, na consulta aos 12 meses, em 77,1% (1.175 de 1.524).

AValiação DA RESPOSTA AOS 6 MESES ESPECÍFICA DE CADA CENTRO. Aos 6 meses após o implante, 69 centros avaliaram a resposta à TRC. Um total de 28 dos 1.327 indivíduos faleceram de causas cardíacas nesse período e, por padrão, foram classificados como não responsivos. Os outros 1.299 dos 1.327 pacientes foram avaliados clinicamente com relação ao *status* da resposta. Utilizando critérios específicos, os centros relataram uma taxa total de não resposta de 20,0% (266 de 1.327), avaliada na maioria das vezes por eventos clínicos (sintomas relacionados à insuficiência cardíaca, hospitalizações) e avaliações clínicas funcionais (classe funcional da NYHA, teste de caminhada de 6 minutos, qualidade de vida). A ecocardiografia foi utilizada isoladamente em <5% dos casos e, na maioria das vezes, em conjunto com métricas clínicas (Tabela 1), mas nunca foi utilizado consumo máximo de oxigênio (VO_2 máx). Os centros utilizaram uma combinação de ≥ 2 critérios para avaliar 50,8% (656 de 1.299) dos indivíduos.

CARACTERÍSTICAS BASAIS DOS INDIVÍDUOS DEFINIDOS PELO CENTRO COMO NÃO RESPONSIVOS.

Os indivíduos identificados pelo centro como não responsivos apresentaram escores MLWHFQ basais semelhantes aos dos responsivos, mas diferiram significativamente destes em características como idade, FEVE basal, tipo de cardiomiopatia, BRE e histórico de FA (Tabela 2). Além disso, embora comorbidades como hipertensão, hiperlipidemia, diabetes e doença renal apresentassem distribuição geral semelhante, o número de comorbidades apresentadas diferiu significativamente entre não responsivos (≥ 2) e responsivos. A programação basal do dispositivo, que estava a critério do médico, resultou em terapia de estimulação BiV com percentual de $86,9 \pm 19,8\%$ em não responsivos comparado a um percentual de $92,4 \pm 13,9\%$ em responsivos ($p < 0,001$). Um total de 38,3% dos não responsivos receberam estimulação BiV $\geq 98\%$, contra 55,5% dos responsivos ($p < 0,001$). O posicionamento da derivação do VE (lateral/posterolateral), a configuração final da derivação do VE e o tipo de dispositivo de TRC foram semelhantes entre não responsivos e responsivos. Geralmente, as técnicas de otimização utilizadas no implante

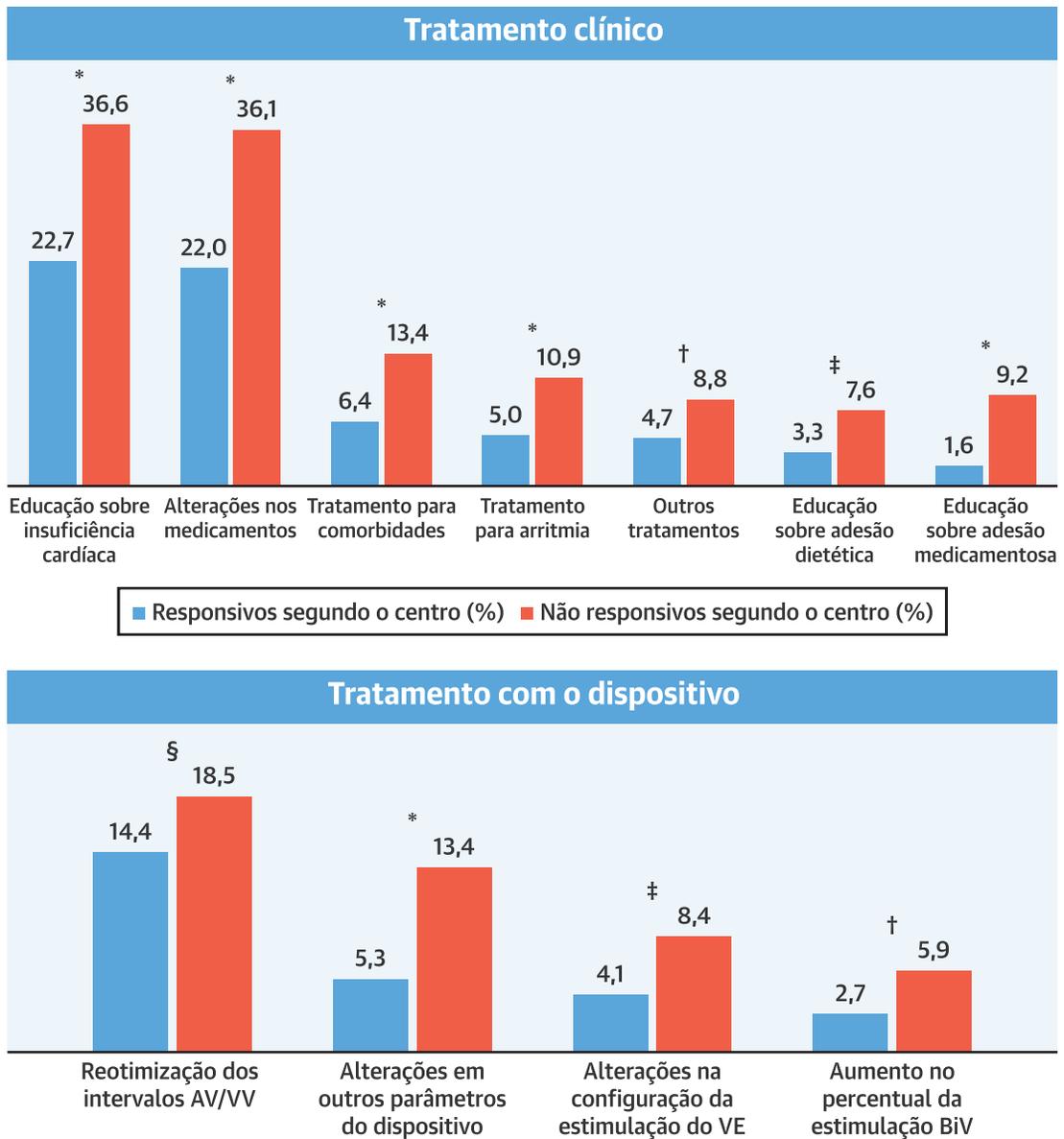
ou antes da alta hospitalar diferiram entre os grupos: ecocardiografia foi utilizada com mais frequência em não responsivos (11,5% vs. 5,6% em responsivos; $p = 0,017$), e ecocardiografia com menor frequência (14,8% vs. 26,2% em responsivos; $p = 0,007$).

TRATAMENTO DOS INDIVÍDUOS DEFINIDOS PELO CENTRO COMO NÃO RESPONSIVOS APÓS 6 MESES.

De forma geral, 539 dos 1.299 indivíduos (41,5%) foram tratados para sintomas de insuficiência cardíaca. Entre eles, uma parcela significativamente maior daqueles não responsivos segundo o centro recebeu intervenção (incluindo tratamento para insuficiência cardíaca) em todas as categorias de tratamento em comparação aos responsivos após o diagnóstico (55,9% vs. 38,3% em responsivos; $p < 0,001$) (Figura 2). Os não responsivos receberam primordialmente educação sobre insuficiência cardíaca (36,6%) e alterações nos medicamentos (36,1%), mas também houve, menos comumente, intervenções relacionadas ao dispositivo, as quais envolviam principalmente reotimização do intervalo atrioventricular/interventricular (18,5%) ou modificação de outros parâmetros do dispositivo (13,4%) tais como limiares de estimulação.

O número total de consultas de seguimento (presenciais e remotas) diferiu ligeiramente após o diagnóstico [$2,8 \pm 1,0$ (intervalo: 1,0 a 8,0) consultas para os não responsivos segundo o centro vs. $2,9 \pm 0,8$ (intervalo: 1,0 a 15,0) consultas para os responsivos; $p = 0,028$] (Figura 3). Não houve diferença significativa na proporção de não responsivos que compareceram ≥ 3 consultas presenciais (47,5% dos não responsivos vs. 42,34% dos responsivos; $p = 0,146$), mas os não responsivos tiveram menos consultas de seguimento remotas comparados aos responsivos [$0,5 \pm 0,7$ (intervalo: 0,0 a 4,0) vs. $0,6 \pm 0,8$ (intervalo: 0,0 a 8,0) consultas telefônicas; $p = 0,004$]. Entre as consultas realizadas remotamente por telefone após 6 meses, no geral apenas 57,0% (338 de 593) dos pacientes também tiveram uma consulta remota do dispositivo, mas essa proporção era maior entre os não responsivos [72,1% (62 de 86)] em comparação aos responsivos [54,4% (276 de 507)]; $p = 0,002$. Não houve diferença no número de médicos envolvidos no atendimento aos não responsivos e aos responsivos [$2,8 \pm 1,6$ (intervalo: 1,0 a 11,0) para os não responsivos vs. $2,8 \pm 1,4$ (intervalo: 1,00 a 16,0) para os responsivos; $p = 0,607$]. O número de consultas clínicas com um especialista em insuficiência cardíaca após a avaliação da resposta pelo centro aos 6 meses não diferiu [$0,1 \pm 0,4$ (intervalo: 0,0 a 2,0) para os não responsivos vs. $0,1 \pm 0,4$ (intervalo: 0,0 a 3,0) para os responsivos; $p = 0,124$]. As especialidades envolvidas no tratamento cardíaco dos não responsivos após 6 meses incluíram especialistas em insuficiência cardíaca (15,5% dos não responsivos),

FIGURA 2 Manejo dos indivíduos não responsivos à TRC, em contraste com os responsivos, segundo definição dos centros de investigação



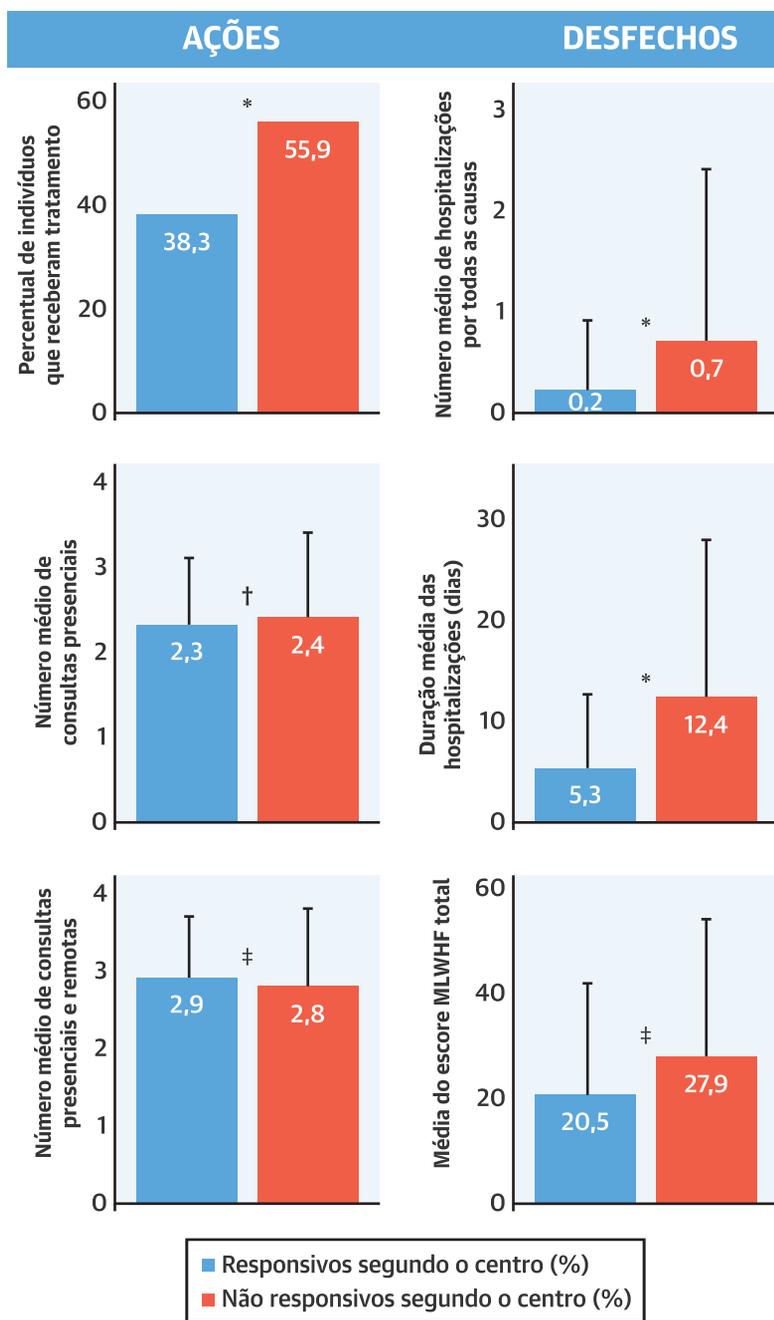
O intervalo e a frequência das estratégias de tratamento clínico e com o dispositivo (acima: clínico; abaixo: com o dispositivo) utilizadas após a identificação pelo centro dos indivíduos não responsivos são apresentados e comparados com os dos responsivos. *p < 0,001. †p < 0,05. ‡p < 0,01. §p = não significativo. AV/VV = atrioventricular/interventricular; BiV = biventricular; TRC = terapia de ressincronização cardíaca; VE = ventrículo esquerdo.

eletrofisiologistas (61,3%), cardiologistas intervencionistas (5,9%) e cardiologistas gerais (32,8%), sem diferenças significativas com relação aos responsivos (Ilustração Central, acima).

É importante ressaltar que 44,1% (105 de 238) dos indivíduos identificados como não responsivos aos 6 meses não receberam nenhum tratamento adicional após a classificação (Ilustração Central, centro). Esses

indivíduos tendiam a estar na classe funcional I ou II da NYHA (41,3% vs. 26,3% daqueles tratados; p = 0,015), não apresentar doença isquêmica (43,8% vs. 32,3% daqueles tratados; p = 0,048), ter um menor índice de massa corporal (média 27,6 ± 6,8 kg/m² vs. 29,0 ± 5,8 kg/m²; p = 0,011 daqueles tratados) e apresentar duração do QRS ≥120 ms (94,9% vs. 80,3% daqueles tratados; p = 0,001).

FIGURA 3 Seguimento dos responsivos e não responsivos após o diagnóstico

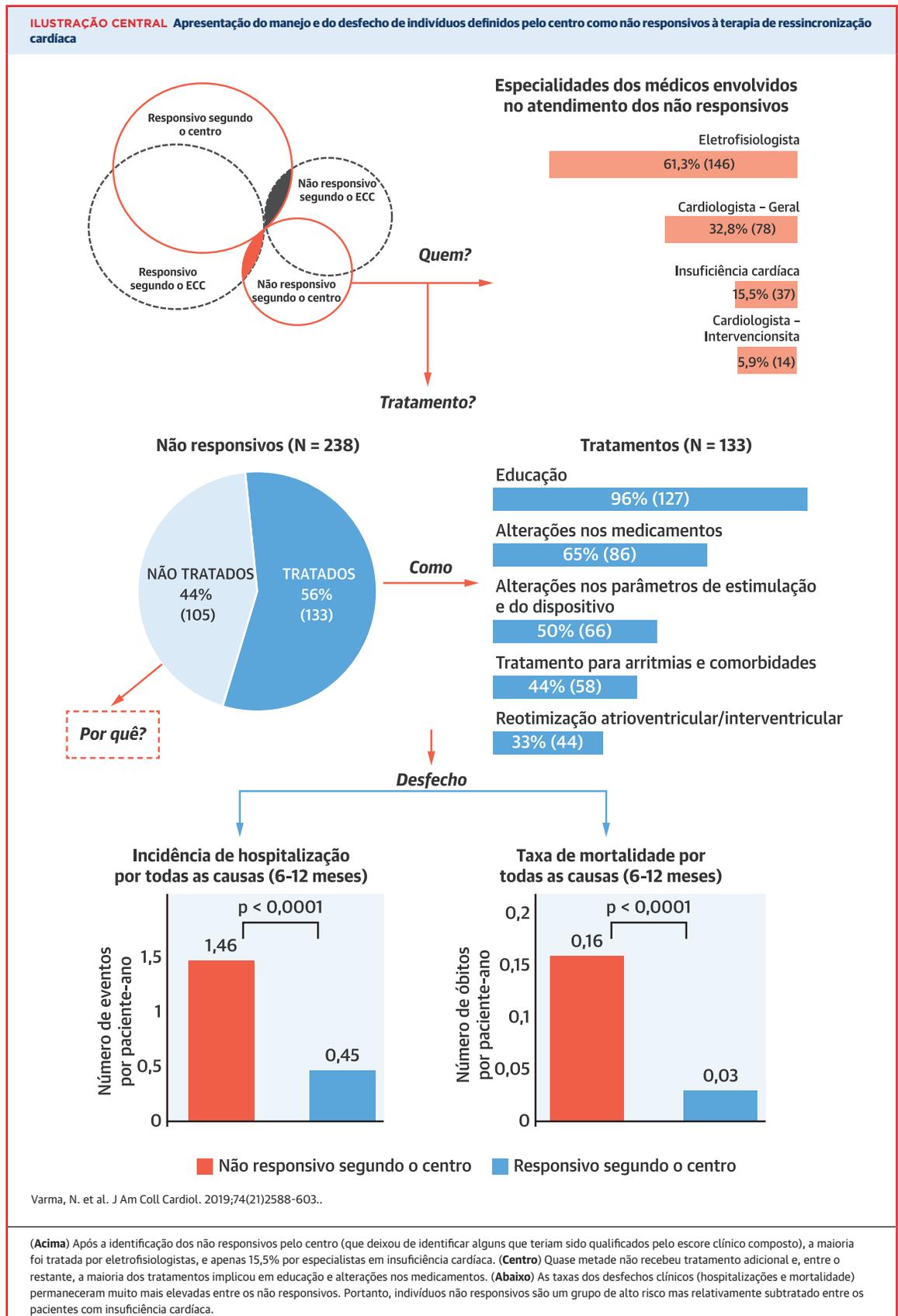


Realizou-se a comparação das ações realizadas e dos desfechos clínicos entre não responsivos e responsivos à terapia de ressincronização cardíaca, segundo o centro, após a avaliação da resposta e o subsequente tratamento dos 6 aos 12 meses. Os não responsivos receberam ligeiramente mais tratamento, mas apresentaram piores desfechos em todas as categorias. Dados apresentados como média \pm DP. * $p < 0,001$. † $p =$ não significativo. ‡ $p < 0,03$. MLWHF = questionário *Minnesota Living with Heart Failure*

EFEITOS DO TRATAMENTO NOS INDIVÍDUOS DEFINIDOS PELO CENTRO COMO NÃO RESPONSIVOS.

Os autores compararam os efeitos do tratamento entre os responsivos e não responsivos após o diagnóstico

determinado pelo centro. Apesar de, no geral, um maior percentual de não responsivos terem recebido tratamento para insuficiência cardíaca após a consulta aos 6 meses, em comparação aos responsivos, um maior



percentual de não responsivos [12,6% (30 de 238) vs. 2,3% (24 de 1.061) dos responsivos] foram hospitalizados por insuficiência cardíaca nos 6 meses seguintes (taxa geral de hospitalização por todas as causas 0,122 vs. 0,037 hospitalizações por indivíduo-mês nos responsivos; $p < 0,0001$). O número médio de hospitalizações por todas as causas e a duração das hospitalizações permaneceram mais elevados entre os não responsivos durante esse intervalo (Figura 3). Dos 6 aos 12 meses, o percentual de estimulação BiV aumentou ligeiramente nos não responsivos ($0,2 \pm 9,0\%$), em comparação aos responsivos ($-0,8 \pm 7,3\%$; $p = 0,039$). Entretanto, aos 12 meses, os não responsivos ainda tinham uma menor proporção de indivíduos com percentual de estimulação BiV $\geq 98\%$ (41,1%), em comparação aos responsivos (51,9%; $p = 0,017$). A melhoria na qualidade de vida foi 50% menor (redução no escore MLWHFQ $-9,2 \pm 21,1$ vs. $-17,9 \pm 24,5$ entre os responsivos; $p = 0,001$). A taxa de mortalidade de acordo com as estimativas de Kaplan-Meier foi aproximadamente 3,5 vezes maior para os não responsivos (9,2%) em comparação aos responsivos (2,6%) ao longo do período de seguimento dos 6 a 12 meses.

COMPARAÇÃO DOS CRITÉRIOS ESPECÍFICOS DE CADA CENTRO COM O ECC PARA A AVALIAÇÃO DA RESPOSTA. Em comparação à avaliação da resposta específica de cada centro, a proporção de pacientes que atendiam à definição de não responsivo baseada no ECC foi significativamente maior, chegando a 31,0% ($p < 0,001$). Quando pareados por indivíduo, os critérios específicos de cada centro e o ECC foram concordantes em 84,7% dos casos (1.124 de 1.327; dos casos concordantes, 78,8% são responsivos e 21,2% são não responsivos). Utilizando o ECC como padrão-ouro, a sensibilidade dos critérios dos centros para identificar corretamente os não respondentes foi de 57,63% (especificidade: 96,94%) (Tabela 3).

A taxa cumulativa de óbitos cardíacos e hospitalizações por todas as causas (Figura 4A) demonstra curvas divergentes em não responsivos e responsivos definidos tanto pelos critérios específicos de cada centro quanto pelo ECC após a avaliação da resposta aos 6 meses ($p < 0,001$). Em ambos os métodos, os não responsivos mantiveram taxas mais elevadas de eventos em comparação aos responsivos dos 6 aos 12 meses. É importante ressaltar que aqueles identificados como responsivos pelo centro, mas como não responsivos pelo ECC tiveram um prognóstico intermediário. Foram observadas trajetórias semelhantes na taxa cumulativa de óbitos cardíacos e de hospitalizações por insuficiência cardíaca (Figura 4B). Quando consideradas separadamente, tanto as taxas de hospitalização por todas as causas quanto a mortalidade no intervalo de 6 a 12 meses após o diagnóstico permaneceram significativamente mais

Critérios específicos de cada centro	Critérios do ECC	
	Não responsivo*	Responsivo
Não responsivo*	238 [†]	28
Responsivo	175	886 [‡]

* Os 28 indivíduos que faleceram de causas cardiovasculares antes de 6 meses foram classificados, por padrão, como não responsivos.
† A sensibilidade para os não responsivos segundo o centro com o ECC como padrão-ouro foi de 57,63%.
‡ A especificidade para os responsivos específicos do centro com o ECC como padrão-ouro foi de 96,94%.
ECC = escore clínico composto

elevadas entre os não responsivos definidos pelo centro (Ilustração Central, abaixo).

DISCUSSÃO

O registro ADVANCE CRT é o primeiro estudo multicêntrico voltado para a avaliação no mundo real de pacientes com insuficiência cardíaca que se tornaram não responsivos à TRC. A identificação dos não responsivos nos centros dependeu em grande parte de medidas clínicas que eram moderadamente sensíveis em comparação à medida objetiva do ECC, negligenciando, assim, indivíduos de maior risco. Os não responsivos segundo ambas as medidas apresentaram piores desfechos em comparação com os responsivos. Aqueles identificados como responsivos pelo centro, mas como não responsivos pelo ECC tiveram um prognóstico intermediário. Na maioria dos casos, os centros utilizaram tratamentos conservadores após o diagnóstico de não resposta, que tiveram pouco impacto nos desfechos, e as taxas de hospitalização permaneceram elevadas. O monitoramento remoto foi subutilizado. Raramente foram envolvidos especialistas em insuficiência cardíaca. É importante ressaltar que o tratamento permaneceu inalterado após o diagnóstico em quase metade dos não responsivos.

As estratégias defendidas para reduzir a não resposta à TRC têm sido voltadas para a melhoria da seleção dos pacientes e das técnicas de implantação (1,3). De forma geral, os pacientes no registro ADVANCE CRT eram mais velhos, apresentavam mais comorbidades e tinham maior propensão a ser classificado na classe funcional III da NYHA se comparados à população de ensaios clínicos randomizados contemporâneos sobre TRC, mas tinham características muito semelhantes às da população mais ampla representada em registros de insuficiência cardíaca (15). A terapia médica orientada por diretrizes foi seguida em proporções semelhantes. BRE (isto é, implantação de acordo com as recomendações para Classe I) foi observado em aproximadamente 50% dos participantes. A implementação da TRC nos outros participantes (isto é, aqueles com indicações mais fracas) provavelmente

reflete o fato de que a promessa de alguma melhora em pacientes com insuficiência cardíaca sintomáticos com morfologias do QRS sem BRE suplantou a menor probabilidade e magnitude da resposta esperada nesse grupo (16). Além disso, a população do nosso registro incluiu pacientes que receberam TRC após ablação da junção atrioventricular devido a taxas ventriculares elevadas em FA e/ou antecipadas para ter um alto percentual de estimulação ventricular direita (isto é, aqueles com QRS basal estreito <120 ms e FEVE >35%) (13,14). Portanto, a TRC na prática do mundo real é utilizada em uma gama mais ampla de pacientes do que aqueles incluídos em estudos randomizados contemporâneos sobre TRC. O NCDR (6) não relata o uso de marcapasso ou coleta de dados do dispositivo, mas aqui demonstramos que o marcapasso para TRC foi utilizado em uma minoria significativa (25,7%) e que 75% das derivações implantadas foram quadripolares. O posicionamento anatômico foi favorecido porque 77% foram implantadas lateralmente. Entretanto, algumas técnicas favorecidas recentemente foram pouco adotadas na prática clínica. Assim, foi realizada avaliação ecocardiográfica da dessincronia mecânica em <15% dos indivíduos, com o uso de *speckle tracking* em <1%, e a implantação da derivação do VE foi orientada eletricamente por "qLV" em relativamente poucos indivíduos (17). Entretanto, a otimização atrioventricular/interventricular (predominantemente utilizando-se um algoritmo baseado no dispositivo) foi realizada em todas as consultas em 55% dos indivíduos, embora as diretrizes indiquem que os benefícios são incertos (3). A proporção de pacientes com estimulação BiV >98% na coorte do ADVANCE CRT foi semelhante àquela relatada recentemente em grandes bancos de dados de monitoramento remoto (18).

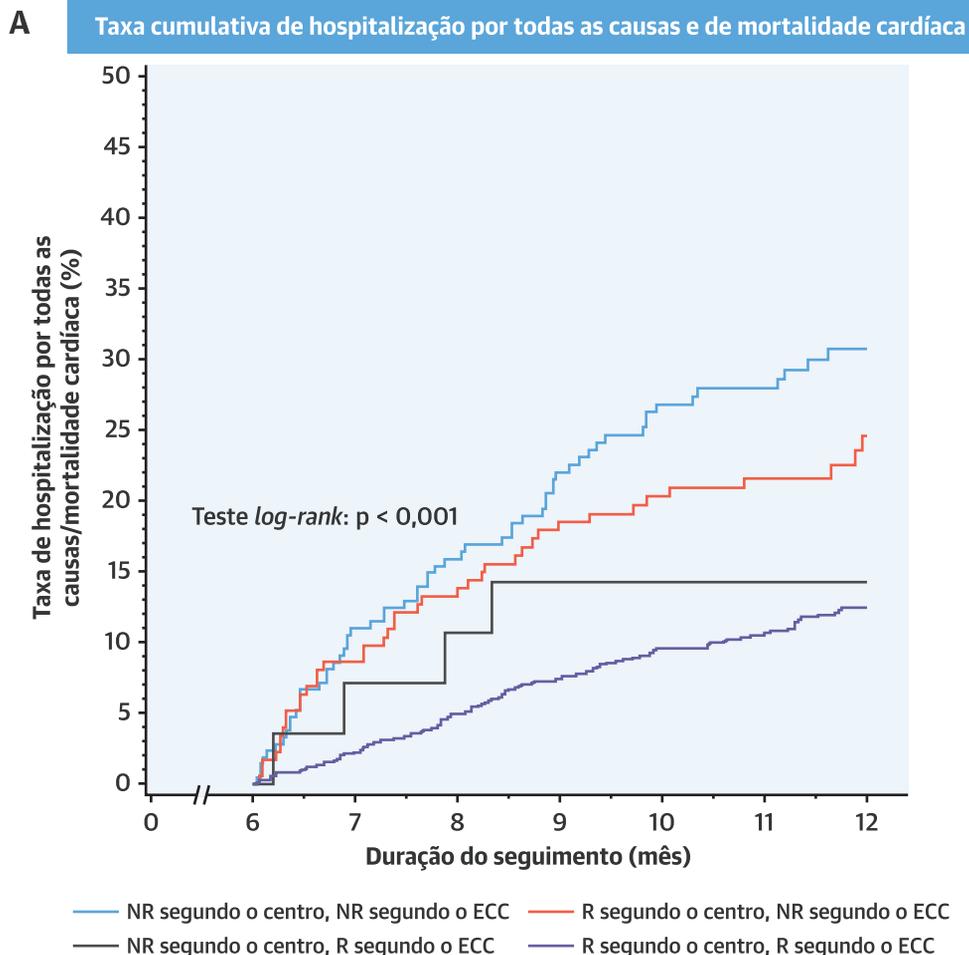
Os centros se basearam majoritariamente em métricas clínicas (isoladas ou combinadas) para definir a resposta (Tabela 1). Assim definidos, os não responsivos apresentaram maior propensão a apresentar doença isquêmica, menos comumente com BRE, e a ter FA, maior carga de comorbidade, menor percentual de estimulação BiV (20% menos pacientes mantendo $\geq 98\%$ de estimulação para TRC). Essas características coincidiram com aquelas relatadas anteriormente (1,3). Apesar de, aparentemente, esses métodos serem bem-sucedidos, a sensibilidade na identificação de não responsivos foi de <60% em comparação ao ECC, que relatou uma taxa de resposta mais elevada de 31,0%. Divergências geralmente resultaram na classificação de não responsivos como responsivos. Como resultado, esses pacientes foram privados de intervenções potencialmente benéficas, e demonstrou-se que permaneceram em alto risco para hospitalização recorrente (Figura 4). Entre os métodos empregados nos centros, a ecocardiografia isolada foi surpreendentemente utilizada de forma pouco frequente (<5%). Isso pode refletir a

falta de consenso sobre quais parâmetros (por exemplo, volume final diastólico ou sistólico do VE) e extensão da alteração (por exemplo, 10%, 15% e assim por diante) para definir a resposta, e o fato de que FEVE é vulnerável a uma maior variabilidade entre observadores, mesmo em condições de ensaio clínico (19). Além disso, a ecocardiografia isolada não reflete outros aspectos importantes da resposta, como a redução nas hospitalizações e o bem-estar do paciente, que estão incluídos nas avaliações clínicas e integrados no ECC. Portanto, a ocorrência de insuficiência cardíaca clínica foi um marcador de pior prognóstico mais forte do que ausência ou mínima remodelação reversa ecocardiográfica entre pacientes com BRE que recebiam TRC em um ensaio clínico (20). O teste de exercício cardiopulmonar, embora validado em pacientes com insuficiência cardíaca como um forte marcador prognóstico, não foi utilizado em todos os centros no registro ADVANCE CRT, e a técnica *speckle tracking* foi raramente utilizada. Limitações na disponibilidade, no custo e no reembolso, além do alta *expertise* necessária, podem desencorajar o uso de padrões aplicados em ensaios clínicos para uma prática mais ampla.

Foram avaliadas as implicações da avaliação da resposta aos 6 meses na posterior evolução clínica. Um notável achado no registro ADVANCE CRT foi o fato de que a taxa de óbitos cardíacos e de hospitalizações entre os não responsivos, definidos segundo os critérios do centro ou do ECC, permaneceram elevadas após 6 meses (Figura 4). Curiosamente, as taxas de eventos aumentaram progressivamente entre os não responsivos, não apenas entre aqueles definidos pelo centro ou pelo ECC, mas também entre os pacientes cujas avaliações apresentaram resultados discordantes. Portanto, o grupo classificado como responsivo pelos centros mas como não responsivo pelo ECC teve um risco intermediário de hospitalização por todas as causas e por insuficiência cardíaca se comparado ao dos responsivos e não responsivos quando os métodos concordaram, indicando que métricas clínicas não incluídas no ECC, mas aplicadas pelos clínicos, podem ser importantes. Esses aspectos são dignos de análise e reforçam a observação de que a definição binária do efeito da TRC (isto é, resposta/não resposta) pode ser simplista e de que o ECC é incompleto (8,21).

Não responsivos receberam pouco tratamento, ou mesmo nenhum, após a classificação aos 6 meses; isto é, a reação clínica após o diagnóstico foi majoritariamente passiva. De forma geral, a terapia foi relativamente ineficaz na redução da taxa de hospitalização e da sua duração (que permaneceram significativamente mais elevadas que nos responsivos), o que é importante devido à sua correlação com baixa sobrevida (22) (Figura 4). A duração total da hospitalização foi cerca de duas vezes maior comparada à dos responsivos após o diagnóstico. Nesse período, o seguimento intensificou

FIGURA 4 Taxa cumulativa de hospitalizações e óbitos cardíacos durante os 6 meses após a avaliação da resposta



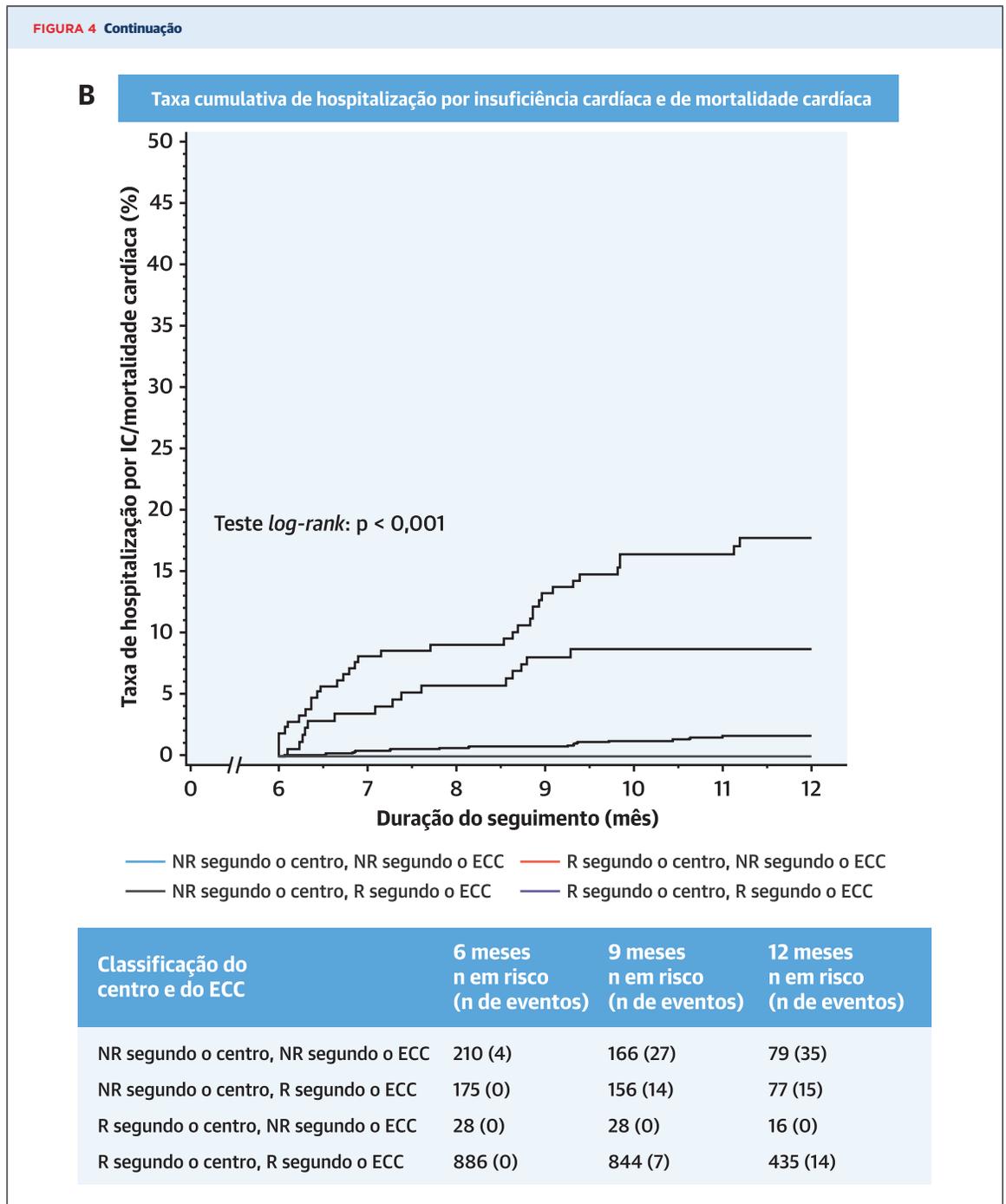
Classificação do centro e do ECC	6 meses n em risco (n de eventos)	9 meses n em risco (n de eventos)	12 meses n em risco (n de eventos)
NR segundo o centro, NR segundo o ECC	210 (0)	150 (45)	67 (60)
NR segundo o centro, R segundo o ECC	175 (0)	139 (32)	64 (40)
R segundo o centro, NR segundo o ECC	28 (0)	24 (4)	14 (4)
R segundo o centro, R segundo o ECC	886 (0)	787 (65)	389 (102)

Os resultados são apresentados para não responsivos definidos pelas classificações específicas do centro e pelo ECC, e suas combinações. Os não responsivos segundo ambas as definições tiveram os piores desfechos. (A) Óbito cardíaco e hospitalização por todas as causas. (B) Óbito cardíaco e hospitalização por insuficiência cardíaca. Os desfechos foram comparados entre os grupos classificados pelas definições específicas do centro e baseadas no ECC, de acordo com suas combinações. ECC = escore clínico composto; NR = não responsivo à terapia de ressincronização cardíaca; R = responsivo.

Continua na próxima página

apenas ligeiramente o número de interações presenciais/remotas ou de médicos envolvidos, embora tenha sido demonstrado anteriormente que o atendimento multidisciplinar melhora os desfechos dos pacientes

(4,5). Houve o envolvimento de especialista em insuficiência cardíaca em ~15%, achado surpreendente para um grupo de pacientes com eventos de insuficiência cardíaca recorrentes e refratários. Alguns tratamentos,



principalmente alterações nos medicamentos para insuficiência cardíaca e aconselhamento dietético, aumentaram nos indivíduos não responsivos. A localização da derivação, já relativamente bem otimizada (80% lateral) e sem diferença com relação à dos responsivos, não foi fisicamente alterada. No geral, intervenções nos dispositivos foram realizadas com maior frequência em não responsivos (Figura 2). Isso não afetou

o percentual de estimulação BiV (que passou de $86,9 \pm 19,8\%$ para $86,5 \pm 19,2\%$). De forma geral, tanto a taxa de hospitalização quanto a mortalidade permaneceram consideravelmente mais elevadas entre os indivíduos definidos pelo centro como não responsivos no intervalo de 6 a 12 meses após o diagnóstico (Ilustração Central, abaixo). Vale destacar que 44% dos não responsivos não receberam intervenção adicional. Assim, o paradoxo

risco-tratamento observado geralmente em registro de insuficiência cardíaca também se aplica a pacientes que recebem TRC (23).

A reação relativamente branda dos centros à identificação desses pacientes com insuficiência cardíaca que não melhoraram com TRC, revelada aqui no registro ADVANCE CRT, contrasta com respostas ao diagnóstico de câncer, embora o prognóstico dessas duas condições possa ser igualmente grave (9,24). Isso possivelmente reflete a pouca ênfase na prática após a implementação da TRC e a falta de orientação baseada em ensaios clínicos randomizados controlados ou diretrizes para o manejo de não responsivos, ou simplesmente a ausência de tratamentos comprovados (1,3,25). Possíveis soluções são a escolha de métodos para identificação precoce e monitoramento mais intensivo, incluindo monitoramento remoto baseado no dispositivo implantável (26), com equipes multidisciplinares de atendimento integradas (4,5). Essas medidas implicam em custos adicionais, o que pode torná-las proibitivas em caso de falta de reembolso. A utilização de novos algoritmos baseados no dispositivo para melhorar a resincronização elétrica [por exemplo, estimulação *multipoint* (27,28), algoritmos dinâmicos automáticos (29,30) e estimulação endocardial (31)] pode reduzir a não resposta. Entretanto, é importante reconhecer que alguns não responsivos podem não ter uma solução totalmente elétrica por meio da TRC e podem se beneficiar de intervenções precoces, tais como tratamento para regurgitação mitral (32,33) ou manejo médico orientado hemodinamicamente (34). Coletivamente, esses aspectos podem ser importantes para melhorar os desfechos dos pacientes.

LIMITAÇÕES DO ESTUDO. O protocolo do registro não determinava a coleta de dados no início. O posicionamento das derivações, os eventos de insuficiência cardíaca e a mortalidade foram avaliados pelo centro. Empregamos uma definição binária de resposta à TRC, embora essa terapia possa induzir uma série de efeitos (8,21). Apenas um único evento de hospitalização por insuficiência cardíaca durante o período avaliado pode qualificar um indivíduo como não responsivo segundo o ECC, mas nossas observações se relacionam a perfis temporais, frequência e duração das hospitalizações por insuficiência cardíaca,

que não foram capturados pelo ECC. O registro não pode informar sobre o tratamento dos não responsivos.

CONCLUSÕES

Em uma coorte internacional e contemporânea diversa, pacientes tratados com TRC estavam mais doentes e eram mais desafiadores, sendo que um grande contingente permaneceu não responsivo, o qual foi tratado de forma mais passiva e permaneceu em risco. Não responsivos requerem atenção rigorosa para um diagnóstico preciso (que pode ser facilitado por uma avaliação objetiva como o ECC), intensificação do seguimento e integração com um atendimento transdisciplinar, além da análise de intervenções efetivas. Essa é uma necessidade não atendida entre pacientes de alto risco com insuficiência cardíaca.

CORRESPONDÊNCIA. Dr. Niraj Varma, Cardiac Pacing & Electrophysiology, Department of Cardiovascular Medicine, Cleveland Clinic, 9500 Euclid Avenue J2-2, Cleveland, Ohio 44195. E-mail: varman@ccf.org. Twitter: @ClevelandClinic.

PERSPECTIVAS

COMPETÊNCIA NO CUIDADO DO PACIENTE E HABILIDADES PROCEDIMENTAIS.

Na prática clínica, os dispositivos de TRC são implantados em uma gama maior de pacientes com insuficiência cardíaca do que os incluídos em ensaios clínicos randomizados e uma parcela maior de pacientes não melhora de forma satisfatória. Esses pacientes não responsivos têm maior carga de comorbidades, apresentam cardiopatia isquêmica com maior frequência e apresentam BRE ou percentual de estimulação BiV $\geq 98\%$ com menor frequência. Eles têm taxas relativamente elevadas de hospitalização e mortalidade, embora sejam, na maioria das vezes, tratados de forma passiva após 6 meses.

PANORAMA TRANSLACIONAL. Futuros estudos devem analisar intervenções para melhorar os desfechos nesses pacientes com insuficiência cardíaca de particular alto risco.

REFERÊNCIAS

1. C. Daubert, N. Behar, R.P. Martins, P. Mabo, C. Leclercq. Avoiding non-responders to cardiac resynchronization therapy: a practical guide. *Eur Heart J*, 38 (2017), pp. 1463-1472.
2. B.K. Fornwalt, W.W. Sprague, P. BeDell, et al. Agreement is poor among current criteria used to define response to cardiac resynchronization therapy. *Circulation*, 121 (2010), pp. 1985-1991.
3. M. Brignole, A. Auricchio, G. Baron-Esquivias, et al. 2013 ESC guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force on Cardiac Pacing and Resynchronization Therapy of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace*, 15 (2013), pp. 1070-1118.
4. W. Mullens, R.A. Grimm, T. Verga, et al.

Insights from a cardiac resynchronization optimization clinic as part of a heart failure disease management program. *J Am Coll Cardiol*, 53 (2009), pp. 765-773.

5. R.K. Altman, K.A. Parks, C.L. Schlett, et al. Multidisciplinary care of patients receiving cardiac resynchronization therapy is associated with improved clinical outcomes. *Eur Heart J*, 33 (2012), pp. 2181-2188.

6. F.A. Masoudi, A. Ponirakis, J.A. de Lemos, et al. Trends in U.S. cardiovascular care: 2016 report from 4 ACC National Cardiovascular Data Registries. *J Am Coll Cardiol*, 69 (2017), pp. 1427-1450.

7. K. Dickstein, C. Normand, S.D. Anker, et al. European cardiac resynchronization therapy survey II: rationale and design. *Europace*, 17 (2015), pp. 137-141.

8. J. Rickard, A. Cheng, D. Spragg, et al. Durability of the survival effect of cardiac resynchronization therapy by level of left ventricular functional improvement: fate of "nonresponders". *Heart Rhythm*, 11 (2014), pp. 412-416.

9. F. Ruschitzka. The challenge of nonresponders to cardiac resynchronization therapy: lessons learned from oncology. *Heart Rhythm*, 9 (2012), pp. S14-S17.

10. J.P. Singh, H.U. Klein, D.T. Huang, et al. Left ventricular lead position and clinical outcome in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT) trial. *Circulation*, 123 (2011), pp. 1159-1166.

11. M. Packer. Proposal for a new clinical end point to evaluate the efficacy of drugs and devices in the treatment of chronic heart failure. *J Card Fail*, 7 (2001), pp. 176-182.

12. C. Linde, M. Gold, J.C. Daubert, et al. Rationale and design of a randomized controlled trial to assess the safety and efficacy of cardiac resynchronization therapy in patients with asymptomatic left ventricular dysfunction with previous symptoms or mild heart failure—the REsynchronization reVERSe Remodeling in Systolic left vEntricular dysfunction (REVERSE) study. *Am Heart J*, 151 (2006), pp. 288-294.

13. R.N. Doshi, E.G. Daoud, C. Fellows, et al. Left ventricular-based cardiac stimulation post AV nodal ablation evaluation (the PAVE study). *J Cardiovasc Electrophysiol*, 16 (2005), pp. 1160-1165.

14. A.B. Curtis, S.J. Worley, P.B. Adamson et al. Biventricular pacing for atrioventricular block and

systolic dysfunction. *N Engl J Med*, 368 (2013), pp. 1585-1593.

15. S.J. Greene, J. Butler, N.M. Albert, et al. Medical therapy for heart failure with reduced ejection fraction: the CHAMP-HF registry. *J Am Coll Cardiol*, 72 (2018), pp. 351-366.

16. H. Kawata, H. Bao, J.P. Curtis, et al. Cardiac resynchronization defibrillator therapy for nonspecific intraventricular conduction delay versus right bundle branch block. *J Am Coll Cardiol*, 73 (2019), pp. 3082-3099.

17. M.R. Gold, U. Birgersdotter-Green, J.P. Singh, et al. The relationship between ventricular electrical delay and left ventricular remodeling with cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J*, 32 (2011), pp. 2516-2524.

18. A. Cheng, S.R. Landman, R.W. Stadler. Reasons for loss of cardiac resynchronization therapy pacing: insights from 32 844 patients. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 5 (2012), pp. 884-888.

19. E.S. Chung, A.R. Leon, L. Tavazzi, et al. Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) trial. *Circulation*, 117 (2008), pp. 2608-2616.

20. H. Vidula, V. Kutiyifa, S. McNitt, et al. Long-term survival of patients with left bundle branch block who are hypo-responders to cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol*, 120 (2017), pp. 825-830.

21. J. Steffel, F. Ruschitzka. Superresponse to cardiac resynchronization therapy. *Circulation*, 130 (2014), pp. 87-90.

22. S. Setoguchi, L.W. Stevenson, S. Schneeweiss. Repeated hospitalizations predict mortality in the community population with heart failure. *Am Heart J*, 154 (2007), pp. 260-266.

23. P.N. Peterson, J.S. Rumsfeld, L. Liang, et al. Treatment and risk in heart failure: gaps in evidence or quality? *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 3 (2010), pp. 309-315.

24. S.J. Greene, G.M. Felker. The urgency of doing: addressing gaps in use of evidence-based medical therapy for heart failure. *J Am Coll Cardiol HF*, 7 (2019), pp. 22-24.

25. C.W. Yancy, J.L. Januzzi Jr., L.A. Allen, et al. 2017 ACC expert consensus decision pathway for optimization of heart failure treatment: answers to 10 pivotal issues about heart failure with reduced ejection fraction: a report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *J Am Coll Cardiol*, 71 (2018), pp. 201-230.

26. M. Ono, N. Varma. Remote monitoring to Improve long-term prognosis in heart failure

patients with implantable cardioverter-defibrillators. *Expert Rev Med Devices*, 14 (2017), pp. 335-342.

27. I. Niazi, J. Baker 2nd, R. Corbisiero, et al. Safety and efficacy of multipoint pacing in cardiac resynchronization therapy: the MultiPoint Pacing trial. *J Am Coll Cardiol EP*, 3 (2017), pp. 1510-1518.

28. C. Leclercq, H. Burri, A. Curnis, et al. Cardiac resynchronization therapy non-responder to responder conversion rate in the more response to cardiac resynchronization therapy with MultiPoint Pacing (MORE-CRT MPP) study: results from Phase I. *Eur Heart J*, 40 (2019), pp. 2979-2987.

29. N. Varma, R.W. Stadler, S. Ghosh, A. Kloppe. Influence of automatic frequent pace-timing adjustments on effective left ventricular pacing during cardiac resynchronization therapy. *Europace*, 19 (2017), pp. 831-837.

30. N. Varma, D. O'Donnell, M. Bassiouny, et al. Programming cardiac resynchronization therapy for electrical synchrony: reaching beyond left bundle branch block and left ventricular activation delay. *J Am Heart Assoc*, 7 (2018), Article e007489.

31. V.Y. Reddy, M.A. Miller, P. Neuzil, et al. Cardiac resynchronization therapy with wireless left ventricular endocardial pacing: the SELECT-LV study. *J Am Coll Cardiol*, 69 (2017), pp. 2119-2129.

32. G.A. Upadhyay, N.A. Chatterjee, J. Kandala, et al. Assessing mitral regurgitation in the prediction of clinical outcome after cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm*, 12 (2015), pp. 1201-1208.

33. G.W. Stone, J. Lindenfeld, W.T. Abraham, et al. Transcatheter mitral-valve repair in patients with heart failure. *N Engl J Med*, 379 (2018), pp. 2307-2318.

34. W.T. Abraham, L.W. Stevenson, R.C. Bourge, J.A. Lindenfeld, J.G. Bauman, P.B. Adamson. Sustained efficacy of pulmonary artery pressure to guide adjustment of chronic heart failure therapy: complete follow-up results from the CHAMPION randomised trial. *Lancet*, 387 (2016), pp. 453-461.

PALAVRAS-CHAVE TRC, não responsivo, responsivo

APÊNDICE Para acesso a uma lista dos centros participantes e a uma tabela adicional, confira a versão on-line deste artigo.

COMENTÁRIO EDITORIAL



Como conduzir os não respondedores na ressincronização cardíaca para pacientes com insuficiência cardíaca?

Salvador Rassi*

Entre os tratamentos que provaram ser de grande valor em pacientes apropriadamente selecionados com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICEFER), está a terapia de ressincronização cardíaca (TRC). Entretanto, é sabido que aproximadamente 30% dos pacientes não melhoram após a sua realização. Este é um procedimento de alto custo e que tem potenciais complicações relacionadas ao implante do dispositivo, sendo, portanto, imperativo ter a adequada conduta para se obter o máximo proveito.¹ Uma das questões a ser respondida é exatamente quais são as características e evolução clínica destes pacientes com IC e que não respondem a TRC.

No artigo apresentado por Varma et al.², foram relatados os resultados do registro internacional, prospectivo e multicêntrico ADVANCE CRT (*Advance Cardiac Resynchronization Therapy Register*), projetado para identificar e caracterizar os não respondedores a TRC na prática clínica, seu seguimento, manuseio clínico e desfechos subsequentes. Um total de 1.524 pacientes em 69 centros selecionados incluíram os pacientes que receberam TRC. A média de idade foi 68 anos, a fração de ejeção média foi de 29% e a CF III da NYHA estava presente em 68% da amostra.

A resposta a TRC foi avaliada aos seis meses, sem um critério pré-especificado. Aos centros participantes do registro, foi permitida a utilização do critério de resposta clínica, critério eletrocardiográfico ou ecocardiográfico e/ou testes funcionais para classificar os pacientes como respondedores ou não respondedores a TRC.

A resposta a TRC foi determinada em 1.327 pacientes. A taxa de não respondedores foi de 20% nesta amostra. Comparados aos respondedores, os

não respondedores eram mais idosos, tinham mais comorbidades, a etiologia principal era a cardiopatia isquêmica, tinham menos bloqueio completo do ramo esquerdo e tinham uma porcentagem média menor de estimulação biventricular da TRC. Os não respondedores eram menos frequentemente seguidos por especialistas em IC. Aproximadamente 40% dos não respondedores não receberam nenhum tratamento adicional para IC após a falha na TRC. Hospitalizações e mortes foram mais comuns nos não respondedores do que nos respondedores. Os autores do registro ADVANCE CRT concluem que a taxa de não respondedores é de 20% após TRC e que muitos não respondedores são manuseados passivamente sem uma mudança em seu tratamento farmacológico ou seguimento com um especialista em IC.

Uma vez reconhecido um paciente sem uma melhora esperada com a TRC, uma sequência de condutas deve ser tomada para otimizar a resposta. A avaliação da posição adequada do eletrodo no ventrículo esquerdo (VE), o possível deslocamento do mesmo, não comandado o VE e a realização de ajustes adicionais nos intervalos atrioventriculares e interventriculares são algumas das medidas iniciais a serem tomadas³. Adicionalmente, o uso das medicações apropriadas para o tratamento da IC, procurando-se atingir a dose alvo das mesmas, é fundamental na condução clínica destes pacientes. Especial atenção se deve dar ao emprego dos betabloqueadores, pois agora a frequência cardíaca não será mais um impedimento para o aumento da dose. A TRC é uma poderosa ferramenta no tratamento da ICEFER e é nossa responsabilidade certificar que o paciente terá os benefícios que ele necessita com seu uso.

* Professor Titular de Cardiologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás (UFG).

REFERÊNCIAS

1. Daubert C, Behar N, Martins R P, Mabo P, Leclerq C. Avoiding non-responders to cardiac resynchronization therapy: a practical guide. *Eur Heart J* 2017;38:1463-72.
2. Varma N, Boehmer J, Bhargava K, et al. Evaluation management and outcomes of patients poorly responsive to cardiac resynchronization device therapy. *J Am Coll Cardiol* 2019; 74:2588-603
3. European Heart Rhythm Association, European Society of Cardiology, Heart Rhythm Society, Heart Failure Society of America, American Society of Echocardiography, American Heart Association, European Association of Echocardiography, Heart Failure Association, Daubert JC, Saxon L, and Adamson PB, et al. 2012 EHRA/HRS expert consensus statement on cardiac resynchronization therapy in heart failure: implant and follow up recommendations and management. *Heart Rhythm* 2012; 9:1524-76.
4. Greene SJ, Fonarow GC, DeVore AD, et al. Titration of medical therapy for heart failure with reduce ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73:2365-83.

ARTIGO ORIGINAL

Tratamento transcaterter *versus* tratamento médico de pacientes com regurgitação tricúspide grave sintomática



Maurizio Taramasso, MD, PHD,^{a,*} Giovanni Benfari, MD,^{b,*} Pieter van der Bijl, MD,^c Hannes Alessandrini, MD,^d Adrian Attinger-Toller, MD,^e Luigi Biasco, MD,^f Philipp Lurz, MD, PHD,^g Daniel Braun, MD,^h Eric Brochet, MD,ⁱ Kim A. Connelly, MD,^j Sabine de Bruijn, MD,^k Paolo Denti, MD,^l Florian Deuschl, MD,^m Rodrigo Estevez-Loureiro, MD, PHD,ⁿ Neil Fam, MD,^j Christian Frerker, MD,^{d,o} Mara Gavazzoni, MD,^a Jörg Hausleiter, MD,^h Edwin Ho, MD,^{h,p} Jean-Michel Juliard, MD,ⁱ Ryan Kaple, MD,^q Christian Besler, MD,^g Susheel Kodali, MD,^r Felix Kreidel, MD,^s Karl-Heinz Kuck, MD,^d Azeem Latib, MD,^p Alexander Lauten, MD,^t Vanessa Monivas, MD,ⁿ Michael Mehr, MD,^h Guillem Muntané-Carol, MD,^u Tamin Nazif, MD,^r Georg Nickening, MD,^v Giovanni Pedrazzini, MD,^f François Philippon, MD,^u Alberto Pozzoli, MD,^a Fabien Praz, MD,^w Rishi Puri, MD,^u Josep Rodés-Cabau, MD,^u Ulrich Schäfer, MD,^m Joachim Schofer, MD,^x Horst Sievert, MD,^k Gilbert H.L. Tang, MD, MSC, MBA,^y Holger Thiele, MD,^g Yan Topilsky, MD,^{b,z} Karl-Philipp Rommel, MD,^g Victoria Delgado, MD,^c Alec Vahanian, MD,ⁱ Ralph Stephan Von Bardeleben, MD,^g John G. Webb, MD,^e Marcel Weber, MD,^v Stephan Windecker, MD,^w Mirjam Winkel, MD,^w Michel Zuber, MD,^a Martin B. Leon, MD,^r Rebecca T. Hahn, MD,^r Jeroen J. Bax, MD,^c Maurice Enriquez-Sarano, MD,^b Francesco Maisano, MD^a

RESUMO

INTRODUÇÃO A regurgitação tricúspide está associada a taxas maiores de insuficiência cardíaca e mortalidade. As intervenções valvares tricúspides transcaterter (IVTT) são promissoras, mas o benefício clínico é desconhecido.

OBJETIVOS O objetivo deste estudo foi investigar o benefício potencial da IVTT em relação à terapia médica em uma população com pareamento por escore de propensão.

MÉTODOS O registro TriValve (*Transcatheter Tricuspid Valve Therapies*/Terapias Valvares Tricúspides Transcaterter) coletou 472 pacientes de 22 centros europeus e norte-americanos submetidos a IVTT de 2016 a 2018. Uma coorte de controle formada por dois grandes registros retrospectivos com pacientes tratados clinicamente com ≥ regurgitação tricúspide moderada na Europa e na América do Norte (n = 1.179) teve um pareamento por escore de propensão de 1:1 (distância ± 0,2 DP) usando idade, EuroSCORE II e pressão arterial pulmonar sistólica. A sobrevida foi testada com a análise de regressão de Cox. O desfecho primário foi mortalidade em 1 ano ou re-hospitalização por insuficiência cardíaca ou o composto.

RESULTADOS Após o pareamento, foram identificados 268 pares de pacientes com correspondência adequada. Em comparação aos indivíduos controle, os pacientes com IVTT apresentaram menor mortalidade em 1 ano (23 ± 3% vs. 36 ± 3%; p = 0,001), re-hospitalização (26 ± 3% vs. 47 ± 3%; p < 0,0001) e desfecho composto (32 ± 4% vs. 49 ± 3%; p = 0,0003). A IVTT foi associada a maior sobrevida e a ausência de re-hospitalização por insuficiência cardíaca [razão de risco (HR): 0,60; intervalo de confiança (IC) de 95%: 0,46 a 0,79; p = 0,003 não ajustado], que permaneceu significativo após o ajuste para gênero, classe funcional da *New York Heart Association*, disfunção ventricular direita e fibrilação atrial (HR: 0,39; IC95%: 0,26 a 0,59; p < 0,0001) e após ajustes adicionais para regurgitação mitral e marcapasso/desfibrilador (HR: 0,35; IC95%: 0,23 a 0,54; p < 0,0001).

CONCLUSÕES Neste estudo de caso-controle com pareamento por propensão, a IVTT está associada a maior sobrevida e re-hospitalização por insuficiência cardíaca reduzida em comparação à terapia médica isolada. Devem ser realizados ensaios clínicos randomizados para confirmar esses resultados. (J Am Coll Cardiol 2019;74:2998-3008) © 2019 pela American College of Cardiology Foundation.



Ouça o áudio com o resumo deste artigo, apresentado pelo editor-chefe, Dr. Valentin Fuster, em JACC.org.

^aCardiac Surgery Department, University Hospital of Zurich, University of Zurich, Suíça; ^bDivision of Cardiovascular Disease, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, EUA; ^cDepartment of Cardiology, Leiden University Medical Center, Leiden, Países Baixos; ^dAsklepios Klinik St. Georg, Hamburg, Alemanha; ^eSt. Paul Hospital, Vancouver, British Columbia, Canadá; ^fCardiocentro, Lugano, Suíça; ^gHeart Center Leipzig-University Hospital, Leipzig, Alemanha; ^hKlinikum der Universität München, Munich, Alemanha; ⁱHôpital Bichat, Université, Paris VI, Paris, França; ^jToronto Heart Center, St. Michael's Hospital, Toronto, Ontario, Canadá; ^kCardioVascular Center Frankfurt, Frankfurt am Main, Alemanha; ^lSan Raffaele University Hospital, Milan, Itália; ^mUniversity Heart Center Hamburg, Hamburg, Alemanha; ⁿDepartment of Cardiology, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid, Espanha; ^oUniversity Hospital of Köln, Köln, Alemanha; ^pMontefiore Medical Center, New York, New York, EUA; ^qWestchester Medical Center, Valhalla,

**ABREVIATURAS
E ACRÔNIMOS**

ECR = ensaio clínico randomizado
IVTT = intervenções valvares tricúspides transcaterter
NYHA = New York Heart Association
RM = regurgitação mitral
RT = regurgitação tricúspide
VD = ventrículo/ventricular direito

A regurgitação tricúspide (RT) é uma condição prevalente na população em geral, principalmente em indivíduos mais velhos, naqueles com cardiopatia esquerda concomitante ou com fibrilação atrial crônica (1,2).

Durante décadas, a RT tem sido considerada uma doença valvar benigna (3), mas coortes mais recentes têm chamado atenção para um possível mau prognóstico associado à RT moderada ou grave (4). No entanto, a história natural da RT permanece não esclarecida devido à sua associação a fatores de confusão, principalmente a etiologia da RT (primária vs. funcional) (5,6). Portanto, não é uma surpresa que a RT seja subtratada na prática clínica, mas a magnitude do subtratamento é bem impressionante (2). Recentemente, grandes coortes que levam em consideração esses fatores de confusão demonstraram que a RT moderada ou grave em qualquer contexto e sendo responsável por qualquer fator de confusão, particularmente comorbidade, está associada a mortalidade excessiva e desfechos ruins (4,7-10), o que enfatiza a seriedade do problema de subtratamento da RT.

Outra causa raiz do subtratamento da RT é a má reputação da cirurgia da válvula tricúspide (VT) (11-13).

Na verdade, uma análise recente de pareamento por propensão sugeriu que a cirurgia, o reparo ou a substituição da RT pode não fornecer um benefício de sobrevivência detectável (14). Assim, a maioria dos pacientes com RT relevante é tratada de forma conservadora, com poucas alternativas terapêuticas.

Com base nessas observações de alto risco associadas à RT, o seu tratamento passou recentemente de uma abordagem conservadora para uma atitude mais intervencionista e potencialmente voltada para a prevenção quando possível (15). Essa mudança levou às primeiras tentativas de intervenções transcaterter em seres humanos, com estudos de viabilidade precoces em pacientes de alto risco ou inoperantes com RT grave (16-21). No entanto, não há certeza de se a correção transcaterter da RT usando essas intervenções melhora o prognóstico dos pacientes. Atualmente, não há ensaios clínicos randomizados (ECR) disponíveis, o que, combinado com a persistência frequente da RT residual significativa pós-intervenção (21), deixa incerteza considerável em relação à eficácia clínica das terapias de RT transcaterter.

Portanto, todas as recomendações relatadas nas diretrizes atuais com base em opiniões de especialistas ou dados limitados (22,23) não incluem indicações para o tratamento transcaterter da RT.

New York, New York, EUA; *New York-Presbyterian/Columbia University Medical Center, New York, New York, EUA; †Department of Cardiology, University Medical Center Mainz, Mainz, Alemanha; ‡Charité University Hospital, Berlin, Alemanha; ††Quebec Heart and Lung Institute, Laval University, Quebec City, Quebec, Canadá; †††Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Alemanha; ††††Inselspital, Bern University Hospital, University of Bern, Bern, Suíça; †††††Albertinen Heart Center, Hamburg, Alemanha; ††††††Mount Sinai Hospital, New York, New York, EUA; †††††††Department of Cardiology, Tel Aviv Medical Center, Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv, Israel. *Os Drs. Taramasso e Benfari contribuíram igualmente para este trabalho e são primeiros autores conjuntamente. O Dr. Taramasso atuou como consultor para a Abbott Vascular, Boston Scientific, 4Tech e CoreMedic; e recebeu honorários por palestras para a Edwards Lifesciences. O Dr. Lurz atuou como consultor para a Medtronic, Edwards e Abbott; e recebeu honorários por palestras para a Abbott. O Dr. Braun recebeu honorários por palestras e auxílio-viagem da Abbott Vascular. O Dr. Brochet recebeu honorários da Abbott Vascular. O Dr. Connelly recebeu honorários da Abbott Industry. O Dr. Denti atuou como consultor para a Abbott Vascular, 4Tech, Neovasc e InnovHeart; recebeu honorários da Abbott; e recebeu honorários por palestras para a Edwards. O Dr. Deuschl atuou como fiscal e consultor para Valtech/Edwards Lifesciences e Neovasc; recebeu honorários por palestras para a Abbott; e recebeu subsídios irrestritos de viagem para a Boston Scientific, Abbott, Edwards Lifesciences e Neovasc. O Dr. Hausleiter recebeu honorários por palestras para a Abbott Vascular e Edwards Lifesciences. O Dr. Kodali é consultor para a Claret Medical, Abbott Vascular, Meril Lifesciences e Admedus; e tem ações da Thubrikar Aortic Valve, Inc, Dura Biotech, Biotrace Medical e MID. O Dr. Kreidel recebeu honorários por palestras e por consultoria da Abbott e Edwards Lifesciences. O Dr. Kuck atuou como consultor para a Abbott Vascular, St. Jude Medical, Biotronik, Medtronic, Biosense Webster, Boston Scientific, Edwards Lifesciences e Mitralign; e é cofundador da Cardiac Implants. O Dr. Latib atuou como membro do conselho consultivo da Medtronic e Abbott Vascular; atuou na Agência de palestrantes para a Abbott Vascular; atuou como membro do conselho científico da Millipede; e atuou como consultor para a 4Tech, Mitralign e Millipede. O Dr. Lauten recebeu financiamento de pesquisa da Abbott e Edwards Lifesciences; e atuou como consultor da Abbott, Edwards Lifesciences e TricValve. O Dr. Mehr recebeu subsídios de viagem da Bristol-Myers Squibb. O Dr. Nazif atuou como consultor da Edwards Lifesciences, Boston Scientific e Medtronic. O Dr. Praz é consultor da Edwards Lifesciences. O Dr. Rodés-Cabau recebeu subsídios de pesquisa institucional da Edwards Lifesciences. O Dr. Schäfer recebeu honorários como palestrante, honorários de estudos e despesas de viagem da Abbott, além de ser membro de um conselho consultivo da mesma empresa. O Prof. Sievert recebeu honorários de estudos, despesas de viagem e honorários de consultoria da 4Tech Cardio, Abbott, Ablative Solutions, Ancora Heart, Bavaria Medizin Technologie GmbH, Bioventrix, Boston Scientific, Carag, Cardiac Dimensions, Celonova, Comed B.V., Contego, CVRx, Edwards, Endologix, Hemotek, Lifetech, Maquet Getinge Group, Medtronic, Mitralign, Nuoma Medtech, Occlutech, pfm Medical, Recor, Renal Guard, Rox Medical, Terumo, Vascular Dynamics e Vivasure Medical. O Dr. Tang atuou como consultor, membro do conselho consultivo e treinador de profissionais da Abbott Structural Heart. O Dr. Topilsky recebeu honorários de consultoria e subsídios de pesquisa da Edwards Lifesciences. A Dr. Delgado recebeu honorários de palestrante da Abbott Vascular. O Dr. Vahanian atuou como consultor da Abbott Vascular, Edwards Lifesciences e MitralTech; e recebeu honorários por palestras para a Abbott Vascular e Edwards Lifesciences. O Dr. von Bardeleben recebeu honorários de consultoria da Abbott Structural Heart e Edwards Lifesciences. O Dr. Webb recebeu financiamento de pesquisa da Edwards Lifesciences; e atuou como consultor da Abbott Vascular, Edwards Lifesciences e St. Jude Medical. O Dr. Windecker recebeu subsídios de pesquisa institucional da Abbott, Amgen, Boston Scientific, Biotronik, Edwards Lifesciences, Medtronic, St. Jude e Terumo. O Dr. Leon atuou como membro não remunerado do conselho consultivo da Edwards Lifesciences; e é consultor da Abbott Vascular e Boston Scientific. A Dra. Hahn atuou como palestrante da Boston Scientific e Baylis; atuou como palestrante e consultora da Abbott Structural, Edwards Lifesciences e Philips Healthcare; atuou como consultora da Medtronic e Navigate; e é Diretora Científica do Laboratório Central de Ecocardiografia da Cardiovascular Research Foundation em muitos ensaios clínicos patrocinados pela indústria, pelos quais ela não recebe compensação direta das indústrias. O Dr. Bax recebeu honorários por palestras para a Abbott Vascular e Boehringer Ingelheim. O Dr. Sarano recebeu subsídios de pesquisa da Edwards Lifesciences. O Dr. Maisano atuou como consultor da Abbott Vascular, Edwards Lifesciences, Cardiovalve, Valtech e Medtronic; é cofundador da 4Tech; é fundador da Occlufit, SwissVortex, transseptalsolutions e Perifect; recebeu royalties da Edwards Lifesciences; e recebeu subsídios de pesquisa institucional da Medtronic, Edwards, Abbott, Boston Scientific, Biotronik e NVT. Todos os demais autores informaram não ter relações relevantes para os conteúdos deste artigo a serem declaradas. Verghese Mathew, MD, atuou como editor convidado neste artigo.

Manuscrito recebido em 18 de agosto de 2019; manuscrito revisado recebido em 20 de setembro de 2019, aceito em 21 de setembro de 2019.

Os promissores resultados iniciais observados com diferentes métodos intervencionistas geraram interesse no uso desses dispositivos em pacientes de alto risco com RT relevante sintomática em maior escala. Até o momento, o registro internacional TriValve representa a maior série multicêntrica e multidispositivos de pacientes com RT grave sintomática submetidos a intervenções valvares tricúspides transcaterteres (IVTT) (20,24). No contexto de falta de ECRs, buscamos comparar os resultados da IVTT em pacientes de alto risco do registro TriValve com um grupo controle de pacientes semelhantes sob tratamento conservador. Para atingir o objetivo, foi usada uma análise pré-especificada do escore de propensão para obter uma série de pacientes controle com RT grave sintomática de dois grandes centros terciários sob seguimento clínico e ecocardiográfico.

MÉTODOS

COORTE DA IVTT. A coorte intervencionista foi formada pela IVTT realizada em 22 centros cardíacos na Europa e na América do Norte (registro TriValve, NCT03416166). Os detalhes do registro foram descritos em outro local (24). Em resumo, foram incluídos pacientes com RT grave ou maior sintomática, seguindo as diretrizes europeias ou americanas (22,23). A decisão de realizar a intervenção foi tomada por uma equipe multidisciplinar local após avaliação clínica e anatômica. As terapias de VT incluídas no registro foram: MitraClip (Abbott Vascular, Santa Clara, Califórnia, EUA), FORMA (Edwards Lifesciences, Irvine, Califórnia, EUA), Cardioband (Edwards Lifesciences), TriCinch (4Tech, Galway, Irlanda), Trialign (Edwards Lifesciences), implante de válvula (usando dispositivos diferentes), PASCAL (Edwards Lifesciences) e NaviGate (NaviGate Cardiac Structures, Lake Forest, Califórnia, EUA). Os dados clínicos e ecocardiográficos foram coletados no início do estudo. Os eventos de seguimento e os dados ecocardiográficos foram coletados sempre que disponíveis nos respectivos centros.

COORTE DE CONTROLE. A coorte de controle de pacientes com RT grave foi formada por pacientes consecutivos avaliados na Mayo Clinic (Rochester, Minnesota, EUA) e no Leiden University Medical Center (Leiden, Países Baixos).

Os critérios de exclusão foram cirurgia ou intervenção prévia da VT e regurgitação tricúspide iatrogênica (relacionada ao marcapasso).

Os pacientes da clínica Mayo eram todos residentes de Olmsted County que fizeram exame ecocardiográfico com idade > 18 anos detectando > RT moderada, excluindo aqueles que tenham negado a autorização de pesquisa

anteriormente, de acordo com a lei de Minnesota, ou aqueles encarcerados no centro médico federal.

Os pacientes do Leiden Medical Center foram extraídos do banco de dados ecocardiográfico retrospectivamente como tendo RT grave. Nenhum dos pacientes do grupo controle foi submetido à intervenção ou cirurgia da VT durante o período de seguimento.

A inclusão dos pacientes neste estudo foi aprovada em todos os centros por um comitê de revisão institucional local ou por prática local para a coleta de dados retrospectivos.

Todos os pacientes dos grupos de intervenção e controle foram tratados clinicamente de acordo com a terapia médica orientada por diretrizes.

EXAME ECOCARDIOGRÁFICO. Todos os pacientes passaram por ecocardiografia bidimensional e Doppler abrangente. A classificação da gravidade da RT usou a integração de medidas semiquantitativas e quantitativas (se possível), conforme descrito pelas diretrizes da *American Society of Echocardiography*, bem como pelas diretrizes da *European Association of Cardiovascular Imaging* (25,26). A função ventricular direita (VD) foi estimada visualmente ou medindo a excursão sistólica do plano anular tricúspide (ESPAT). O VD foi considerado de tamanho normal caso parecesse não ter mais de dois terços do tamanho do ventrículo esquerdo (VE) na visualização apical padrão de quatro câmaras. A dilatação do VD era identificada quando ele era maior que o VE nessa visualização ou caso o VD deslocasse o ápice do VE. O diâmetro anular foi considerado dilatado quando > 4 cm na visualização apical padrão de quatro câmaras.

A velocidade da RT medida por Doppler de ondas contínuas e combinada com a pressão do átrio direito, estimada usando o tamanho da veia cava inferior e a resposta à respiração, permitiu estimar a pressão da artéria pulmonar sistólica. A hipertensão pulmonar foi definida como pressão arterial pulmonar sistólica ≥ 50 mmHg.

DESFECHOS CLÍNICOS. Os critérios do *Mitral Valve Academic Research Consortium* (Consórcio de Pesquisa Acadêmica da Valva Mitral) foram utilizados para definir eventos adversos (27). O desfecho primário foi a mortalidade por todas as causas ou re-hospitalização por insuficiência cardíaca. O desfecho secundário foi a mortalidade geral. Os dados de seguimento foram coletados para pacientes de até 12 meses.

Após a IVTT, o sucesso procedimental foi definido como paciente vivo no final do procedimento, com dispositivo implantado com sucesso, recuperação do sistema de administração e RT residual < 3+.

ANÁLISE ESTATÍSTICA E PAREAMENTO DE PROPENSÃO. As características da linha de base são apre-

TABELA 1 Características clínicas e ecocardiográficas apresentadas para pacientes IVTT versus controle na população geral do estudo e na coorte com pareamento por propensão

	População geral (N = 1.652)			Coorte de pareamento por propensão (n = 536)		
	IVTT (n = 472)	Indivíduos controle (n = 1.179)	Valor de p	IVTT (n = 268)	Indivíduos controle (n = 268)	Valor de p
Idade, anos	77 ± 8	76 ± 13	0,07	77 ± 8	76 ± 13	0,2
Mulheres	55	63	0,007	56	59	0,4
RT de etiologia funcional	90	96	0,0004	90	95	0,1
Fração de ejeção do ventrículo esquerdo	50 ± 13	49 ± 17	0,2	49 ± 15	50 ± 15	0,2
Fração de ejeção ventricular esquerda < 35%	18	26	0,0006	22	21	0,7
EuroSCORE II	10,5 ± 11,2	17,9 ± 11,7	< 0,0001	12 ± 11	13 ± 9	0,6
Disfunção ventricular direita	34	20	< 0,0001	37	29	< 0,0001
Nível de pressão pulmonar, mmHg	40 ± 15	52 ± 15	< 0,0001	44 ± 14	43 ± 14	0,3
Hipertensão pulmonar	27	50	< 0,0001	34	29	0,2
Classe funcional III a IV da NYHA	93	39	< 0,0001	93	23	< 0,0001
Regurgitação mitral > 2+	33	18	< 0,0001	40	17	< 0,0001
Fibrilação atrial	83	57	< 0,0001	82	50	< 0,0001
Marcapasso ou desfibrilador	26	5	< 0,0001	29	12	< 0,0001

Os valores são expressos em média ± DP ou %.
IVTT = intervenção valvar tricúspide transcaterter; NYHA = New York Heart Association; RT = regurgitação tricúspide.

sentadas separadamente para a IVTT e para os grupos controle como média ± DP e comparadas com o teste t de Student bilateral ou o teste da soma da classificação de Wilcoxon. As variáveis categóricas foram descritas como frequências (%) e comparadas com o teste do qui-quadrado ou exato de Fisher.

Os pacientes da coorte da IVTT foram comparados aos indivíduos controle usando os escores de propensão. As variáveis adotadas para calcular o escore de propensão foram idade, EuroSCORE II (ESII) e nível de pressão pulmonar. Para cada caso, um paciente controle foi selecionado aleatoriamente no grupo potencial de candidatos definido pelos parâmetros usando a regra do vizinho mais próximo de ± 0,2 DP. A redução do viés e o equilíbrio entre os grupos de pacientes com IVTT e os indivíduos controle foram avaliados com diferenças padronizadas de covariáveis.

As taxas de sobrevida após o diagnóstico foram estimadas usando o método de Kaplan-Meier e comparadas usando o teste de *log-rank*. Modelos de regressão de riscos proporcionais de Cox analisando a associação de IVTT com desfechos primários e secundários. A suposição de riscos proporcionais nos modelos de Cox foi avaliada com resíduos de Schoenfeld, e o ajuste do modelo foi avaliado com resíduos de martingale e Cox-Snell. As análises foram realizadas com JMP 12 (SAS Institute, Cary, Carolina do Norte, EUA). Um valor de $p < 0,05$ foi considerado significativo.

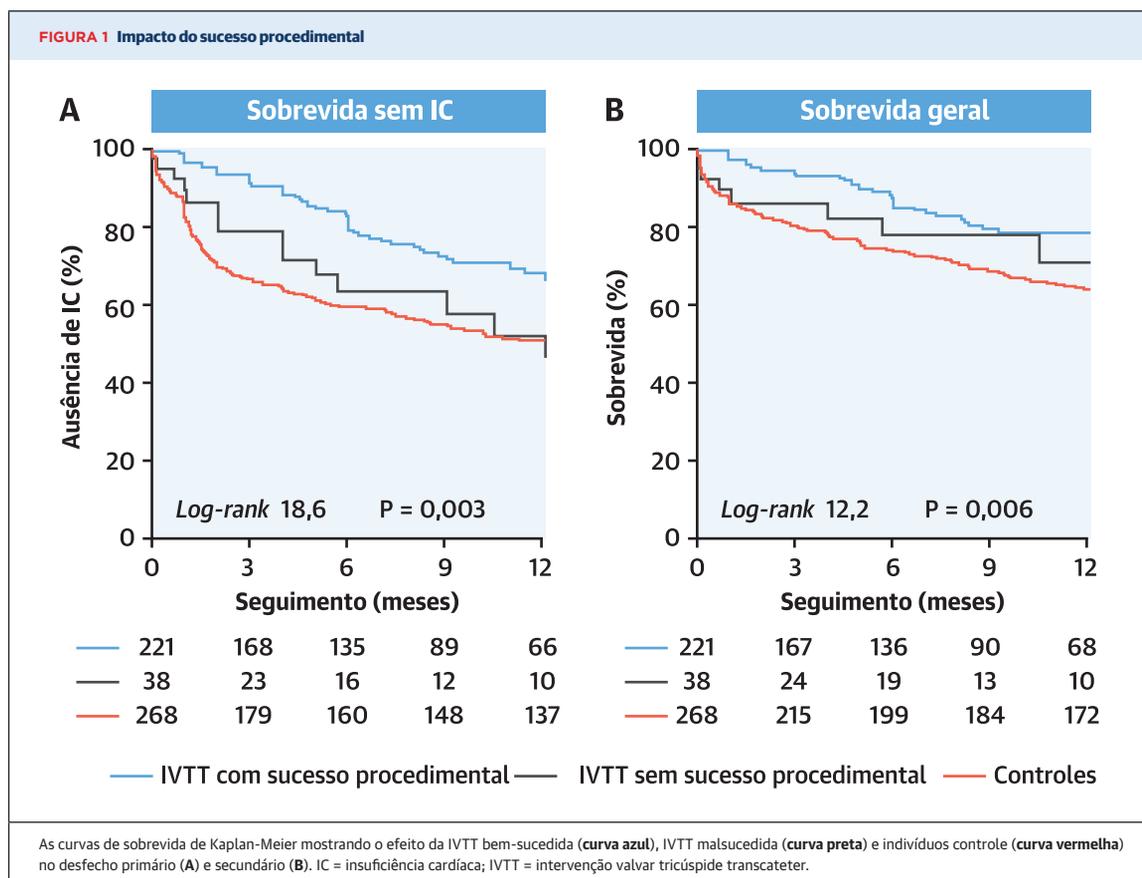
RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS GERAIS. Um total de 472 pacientes com IVTT e 1.179 indivíduos controle com RT moderada/grave formou a população do estudo. As características

clínicas e ecocardiográficas basais são apresentadas na Tabela 1. Pacientes submetidos a IVTT e indivíduos controle apresentaram fração de ejeção VE semelhante (50 ± 13% vs. 49 ± 17%) e idade (77 ± 8 anos vs. 76 ± 13 anos). A causa da RT foi principalmente funcional (91% no grupo com IVTT e 96% nos indivíduos controle).

Apesar dessas semelhanças, surgiram várias diferenças entre os pacientes com IVTT e os indivíduos controle. Primeiro, a frequência de pacientes mulheres com IVTT foi menor (55% vs. 63%), as quais apresentaram mais fibrilação atrial crônica (85% vs. 57%). Um total de 26% de pacientes com IVTT vs. 5% do grupo controle tinha um marcapasso ou desfibrilador previamente implantado com uma derivação na válvula tricúspide. A maioria dos pacientes no grupo IVTT estava gravemente sintomática no momento do procedimento; na verdade, 93% estavam na classe funcional III/IV da *New York Heart Association* (NYHA). Os pacientes com IVTT apresentaram menor ESII (10 ± 11% vs. 17 ± 11%), disfunção VD mais prevalente (34% vs. 20%) e menor nível de pressão pulmonar (40 ± 15 mmHg vs. 52 ± 15 mmHg) em comparação ao grupo controle.

COORTE DE PAREAMENTO POR PROPENSÃO. Após o pareamento, foram identificados 268 pares de pacientes correspondentes. As diferenças padronizadas absolutas indicaram uma correspondência adequada entre os casos e os controles. As características basais do subgrupo pareado foram mais equilibradas entre a IVTT e os pacientes controle, conforme mostrado na Tabela 1. Particularmente, a ESII foi de 12 ± 11% vs. 13 ± 9%, e o nível de pressão pulmonar foi de 44 ± 14 vs. 43 ± 14 na IVTT vs. indivíduos controle. As diferenças persistiram nos grupos pareados, com o grupo da IVTT



apresentando maior classe funcional da NYHA e maior prevalência de fibrilação atrial, disfunção ventricular direita, regurgitação mitral e marcapasso/desfibrilador implantado (Tabela 1).

RESULTADOS PROCEDIMENTAIS E DESFECHOS.

Ocorreu falha no procedimento com RT residual $\geq 3+$ em 38 de 268 pacientes (14%). Pacientes com IVTT bem-sucedida vs. malsucedida tinham idade semelhante (75 ± 10 anos vs. 77 ± 9 anos; $p = 0,03$), proporção de mulheres (65% vs. 57%; $p = 0,3$), ESII ($10,4 \pm 6,5\%$ vs. $12,6 \pm 11,9\%$; $p = 0,3$) e nível de pressão pulmonar sistólica comparável (46 ± 14 mmHg vs. 43 ± 15 mmHg; $p = 0,2$), mas uma proporção maior de pacientes com disfunção VD (65% vs. 39%; $p = 0,002$).

Curiosamente, os desfechos primários e secundários em 1 ano foram semelhantes nos pacientes com IVTT malsucedido vs. indivíduos controle pareados que não foram submetidos à intervenção tricúspide (Figura 1), com mortalidade em 1 ano ou re-hospitalização por insuficiência cardíaca ocorrendo em 41,8% vs. 45,9% e mortalidade em 1 ano em 27% vs. 35% respectivamente.

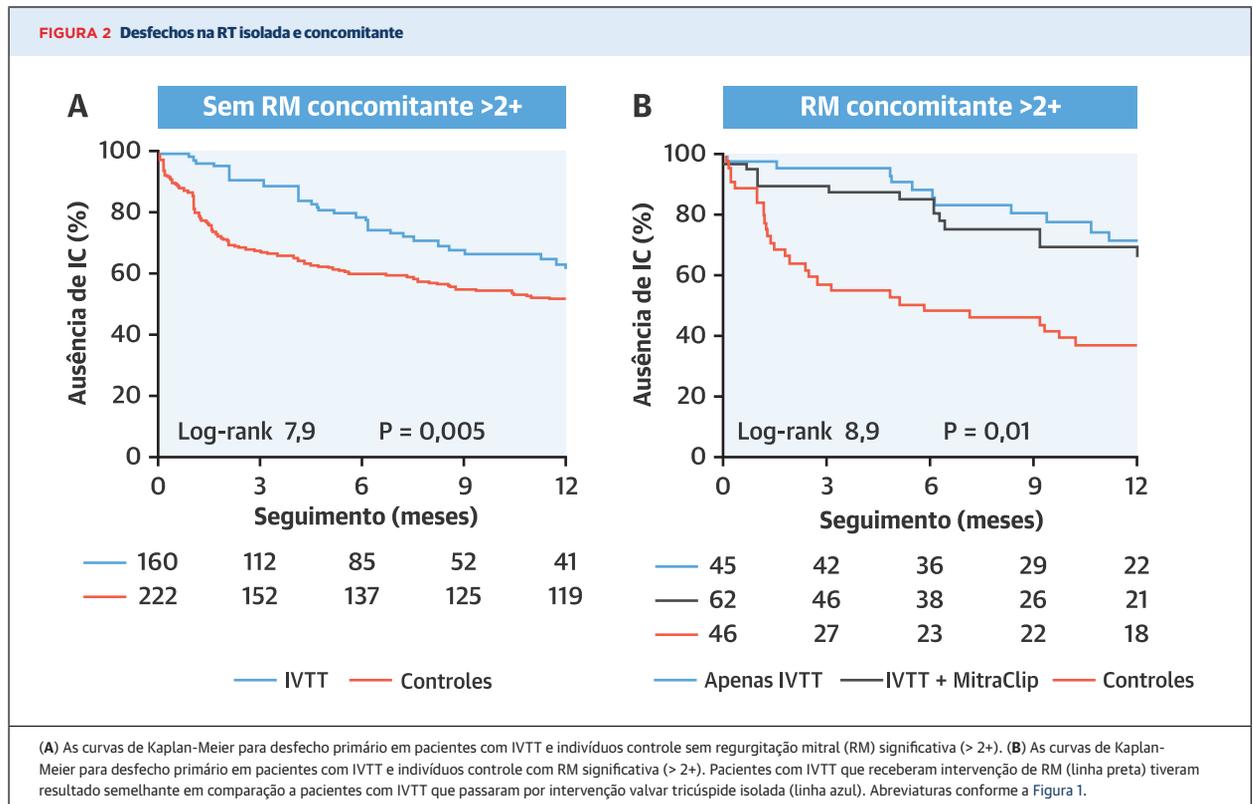
Em geral, 62 (23%) pacientes no grupo de IVTT apresentaram regurgitação mitral significativa ($> 2+$),

necessitando de procedimento mitral concomitante (usando MitraClip em todos os casos) no momento da IVTT.

Pacientes submetidos a procedimentos combinados vs. pacientes isolados com IVTT tinham idade semelhante (77 ± 7 anos vs. 77 ± 9 anos; $p = 0,90$), proporção de mulheres (50% vs. 60%; $p = 0,4$) e ESII ($10 \pm 7\%$ vs. $12 \pm 12\%$; $p = 0,4$), mas menor FE ($45 \pm 19\%$ vs. $53 \pm 11\%$; $p = 0,01$). Entre os pacientes com IVTT com regurgitação mitral (RM) significativa, o desfecho primário ($p = 0,4$) foi semelhante nos pacientes que passaram por IVTT isolada ou IVTT combinada e procedimento mitral (Figura 2). Na análise multivariável, a IVTT permaneceu associada a uma maior sobrevivência sem re-hospitalização por insuficiência cardíaca quando o tratamento concomitante de RM, por meio do MitraClip, foi adicionado ao modelo [razão de risco (HR): 0,28; intervalo de confiança (IC) de 95%: 0,11 a 0,79; $p = 0,02$ após ajuste abrangente].

SOBREVIDA PARA IVTT VS. INDIVÍDUOS CONTROLE.

O tempo médio de seguimento foi de 11 meses (intervalo interquartil: 4 a 28 meses). No geral, a morte ocorreu em 13,8% dos pacientes com IVTT vs. 26,1% dos indivíduos



controle em 6 meses, porcentagens que aumentaram para 22,6% para os pacientes com IVTT e 36,2% para os indivíduos controle em 1 ano.

A análise de Kaplan-Meier para IVTT vs. indivíduos controle mostrou uma separação significativa entre as curvas, que persistiram, com ligeira atenuação, no seguimento de 1 ano, da mesma forma que o desfecho primário (sobrevida sem hospitalização por insuficiência cardíaca) (Ilustração Central) e desfecho secundário (sobrevida absoluta) (Ilustração Central). O benefício de sobrevivência da IVTT teve nova confirmação no subgrupo de pacientes com RT sem doença valvar esquerda concomitante (Figura 2). A abordagem à IVTT adotada não influenciou a ocorrência do desfecho primário, como mostra a Figura 3, comparando o MitraClip com outros dispositivos de IVTT ($p = 0,80$).

Nos modelos de risco proporcional de Cox, não ajustados e ajustados por fatores que não foram usados no pareamento de propensão, a IVTT foi associada à sobrevivência ou ausência de re-hospitalização por insuficiência cardíaca: HR: 0,60 (IC 95%: 0,46 a 0,79); $p = 0,003$ não ajustado e HR: 0,39 (IC 95%: 0,26 a 0,59); $p < 0,0001$ após ajuste por gênero, classe funcional da NYHA, disfunção ventricular direita e fibrilação atrial (Tabela 2). O impacto benéfico da IVTT na sobrevivência persistiu

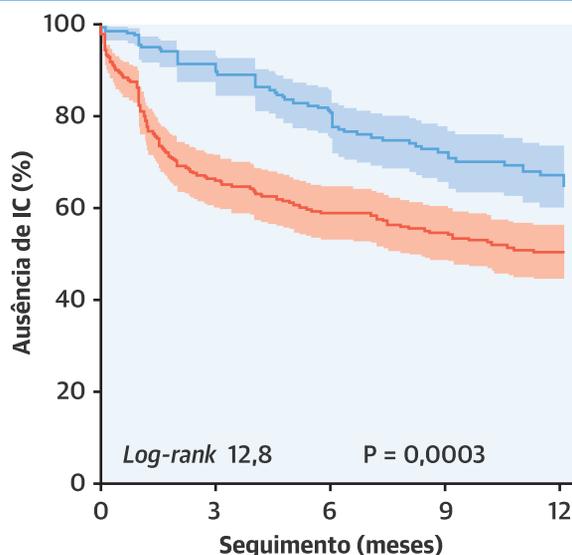
após um ajuste mais extenso, incluindo regurgitação mitral e marcapasso/desfibrilador, HR: 0,35 (IC 95%: 0,23 a 0,54; $p < 0,0001$). Estratificada para as principais características clínicas e ecocardiográficas (Figura 4), a IVTT reduziu a incidência do desfecho primário mais substancialmente em homens, na ausência de disfunção VD e sem as derivações do dispositivo através da válvula, independentemente de outros fatores. Além disso, na análise multivariável, o efeito da IVTT não foi alterado pela presença de RM moderada/grave, hipertensão pulmonar ou função VE.

DISCUSSÃO

Com base em nossa análise do escore de propensão, a IVTT em pacientes de alto risco com RT grave sintomática em comparação a tratamento médico isolado foi associada a taxas mais baixas de desfecho composto de morte e re-hospitalização por insuficiência cardíaca, bem como menor mortalidade por todas as causas após 1 ano. Além disso, no grupo intervencionista, foi observada uma diferença significativa entre os pacientes que foram tratados e tiveram sucesso procedimental e aqueles não tiveram. Pacientes com IVTT sem redução significativa na RT compartilharam resultados seme-

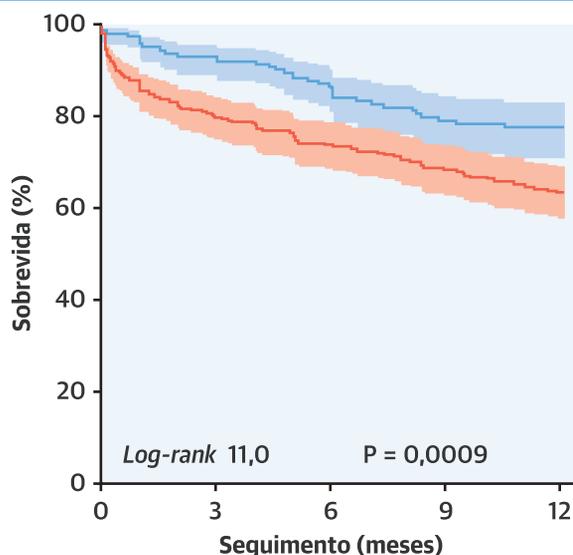
ILUSTRAÇÃO CENTRAL Tratamento transcaterter da regurgitação tricúspide grave: desfechos primários e secundários

A Sobrevida sem insuficiência cardíaca



—	268	169	157	107	81
—	268	181	160	148	136

B Sobrevida geral



—	268	192	156	104	79
—	268	215	199	184	170

— Intervenção valvar tricúspide transcaterter — Controles

Taramasso, M. et al. J Am Coll Cardiol. 2019;74(24):2998-3008.

Curvas de Kaplan-Meier para intervenção valvar tricúspide transcaterter (curva azul) vs. indivíduos controle (curva vermelha) de acordo com o desfecho primário (A) e secundário (B). O sombreado identifica o intervalo de confiança pontual.

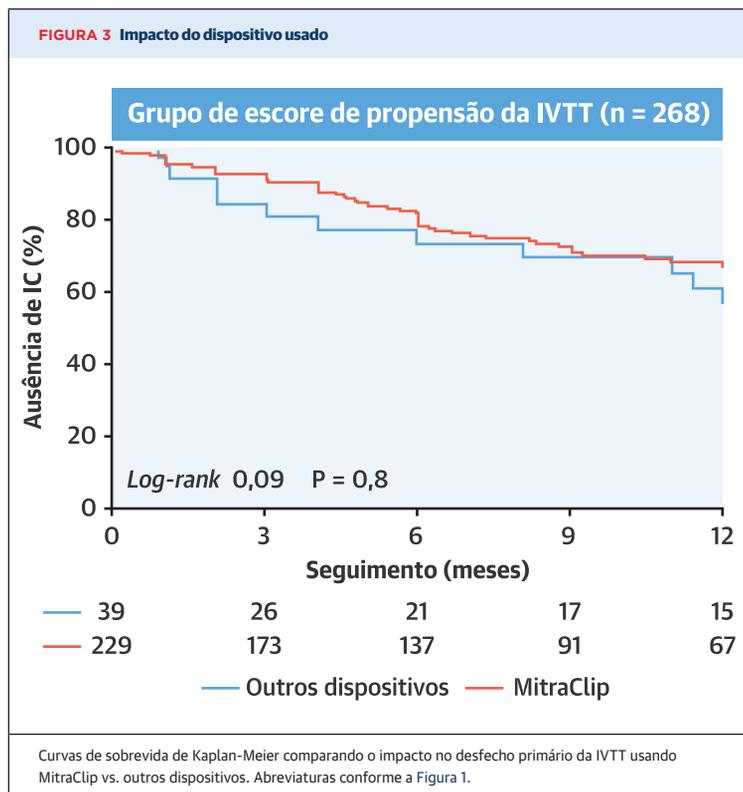
lhantes ao grupo controle, confirmando a importância prognóstica da redução da RT nos desfechos afetados. Esse último ponto amplia bastante a observação recente de melhor sobrevida em pacientes com sucesso procedimental e redução significativa da RT em comparação àqueles sem sucesso procedimental (20,28), uma vez que a ausência desse sucesso está associada a um resultado idêntico à história natural da RT, enquanto que, com sucesso procedimental, a sobrevida é maior.

Até onde sabemos, essa é a única análise dos resultados clínicos da IVTT em comparação a pacientes semelhantes tratados com terapia médica isolada e a primeira análise dos resultados clínicos da IVTT em comparação a pacientes semelhantes tratados sem intervenção. Na ausência de resultados de ECR, os nossos resultados sugerem que o tratamento intervencionista da RT está associado a melhores desfechos clínicos em comparação à terapia médica isolada.

Após o pareamento, os dois grupos apresentaram semelhanças para idade, função VE, etiologia da RT

(funcional em mais de 90% dos casos), risco operatório e pressão pulmonar sistólica. O grupo intervencionista, no entanto, permanece significativamente diferente da coorte pareada, com RT mais grave, sintomas piores, RM mais grave e maior prevalência de dispositivos marcapasso/desfibrilador. Apesar desses fatores de risco adicionais para resultados ruins no grupo intervencionista, a IVTT foi associada a resultados superiores. Os benefícios foram consistentes em vários subgrupos, inclusive em pacientes com hipertensão pulmonar grave e não grave, em pacientes com e sem RM associada ou tratamento concomitante de RM e em pacientes com ou sem disfunção VD. Em especial, os benefícios foram independentes da gravidade da RT, classe funcional da NYHA e disfunção VD na linha de base.

Nosso estudo preenche uma lacuna importante no campo de tratamento com RT para dispositivos, e os benefícios prognósticos associados à IVTT são particularmente relevantes se considerarmos que as características basais dos grupos intervencionistas foram mais avançadas,



mesmo após o pareamento por propensão. Provavelmente, isso ocorre devido ao fato de que, nesse estágio inicial de desenvolvimento da IVTT, pacientes mais sintomáticos (geralmente em fase terminal) são encaminhados para intervenção. Estudos observacionais iniciais mostraram viabilidade e segurança da IVTT com diferentes dispositivos, com resultados clínicos promissores (20,24,29). O dispositivo mais utilizado no grupo intervencionista do nosso estudo foi o MitraClip, com resultados semelhantes aos observados com outros dispositivos.

As razões pelas quais a redução da RT foi associada a melhores resultados não são exatamente conhecidas e não podem ser esclarecidas pelos resultados deste estudo. Pode-se supor que os desfechos melhorados com a IVTT podem implicar uma reversão do remode-

lamento mal-adaptativo do VD causado por sobrecarga de volume, com piora secundária da dilatação anular e amarração tricúspide. O resultado é um ciclo vicioso que leva à piora da RT e à remodelação/disfunção do VD. Além disso, a retenção de líquidos e a congestão crônica do sistema venoso contribuem para a disfunção renal e hepática e para a retenção adicional de líquidos (30). A congestão passiva aguda e crônica leva à resistência diurética em até 23 a 30% dos pacientes com insuficiência cardíaca (31,32). A consequência final é RT refratária, com falha de calor intratável sem capacidade de resposta à terapia médica (6). Em nosso estudo, a IVTT e a terapia médica poderiam ter interrompido sinergicamente esse ciclo deletério antes do início da RT refratária no estágio final. Portanto, o benefício prognóstico da IVTT pode estar na redução da congestão venosa, que pode não apenas melhorar a função renal per se, mas também permitir uma melhor resposta clínica à terapia médica (33). Outro benefício potencial da IVTT é a redução da sobrecarga crônica do volume do VD sem aumento da pós-carga do VD, o que resulta em melhor desempenho do VD, em enchimento do VE e em débito cardíaco (34).

A associação entre sucesso procedimental e maior sobrevida ressalta a importância da seleção de pacientes para IVTT, pois a redução da RT deve ser o principal objetivo do procedimento. O sucesso procedimental atual com vários dispositivos é de cerca de 75%, sugerindo que há espaço para melhorias técnicas no futuro (melhores dispositivos e melhor orientação intraprocedimental) (20).

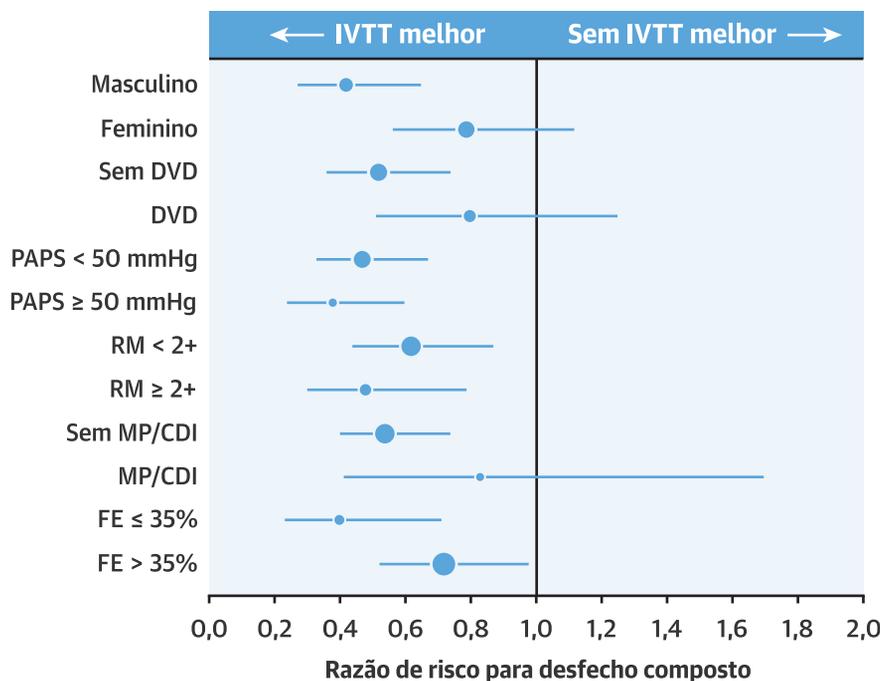
LIMITAÇÕES DO ESTUDO. Várias limitações devem ser observadas para interpretar com precisão as descobertas dessa análise. Primeiro, embora uma análise cuidadosa do escore de propensão justifique fortes conclusões, não se trata de um estudo randomizado, e fatores de confusão relevantes podem não estar representados no processo de ajuste de risco, o que poderia ter influenciado os resultados. No entanto, a metodologia que selecionamos tenta maximizar a inclusão do paciente, e a magnitude considerável das diferenças entre os grupos para os principais desfechos clínicos nessa análise faz com que uma conclusão falsa seja improvável. Segundo, devido à natureza retrospectiva do estudo, os autores não foram capazes de padronizar os regimes médicos para RT grave e, portanto, o grupo tratado clinicamente representa uma amostra heterogênea de terapias médicas direcionadas individualmente com base nas preferências do paciente e do profissional. Terceiro, uma minoria de pacientes do grupo intervencionista recebeu tratamento valvar mitral concomitante. Embora isso tenha sido tratado no modelo de análise multivariada, não podemos excluir que o tratamento concomitante da RM possa, em parte, contribuir para uma maior sobrevida. Quarto, todos os

TABELA 2 Modelos de risco proporcional de Cox testando o efeito da IVTT na coorte de pareamento por propensão

Modelo para grupo controle	HR para morte ou insuficiência cardíaca hosp. (Desfecho primário)	Valor de p	HR para mortalidade (desfecho secundário)	Valor de p
Não ajustado	0,60 (0,46-0,79)	0,003	0,56 (0,39-0,79)	0,001
Ajustado para gênero e classe funcional da NYHA	0,46 (0,31-0,68)	0,0001	0,49 (0,31-0,79)	0,003
Ajustado para gênero e classe funcional da NYHA, fibrilação atrial e disfunção VD	0,39 (0,26-0,59)	< 0,0001	0,41 (0,26-0,67)	0,0004

Os valores são expressos em HR (IC95%).
HR = razão de risco (*hazard ratio*); outras abreviaturas conforme a Tabela 1.

FIGURA 4 Análise dos subgrupos



Análise do subgrupo do impacto da IVTT na re-hospitalização por morte ou insuficiência cardíaca (desfecho primário) estratificada pelas principais características clínicas e ecocardiográficas. CDI = cardioversor desfibrilador implantável; DVD = disfunção ventricular direita; FE = fração de ejeção; IVTT = intervenção valvar tricúspide transcaterter; MP = marcapasso; PAPS = pressão arterial pulmonar sistólica; RM = regurgitação mitral.

procedimentos da IVTT foram realizados em pacientes anatomicamente selecionados em centros altamente experientes; portanto, os resultados observados podem não refletir os resultados de todos os participantes com RT e em todos os centros. Quinto, nenhuma adjudicação laboratorial central do ecocardiograma central estava disponível devido ao tipo de estudo.

CONCLUSÕES

A IVTT em pacientes selecionados de alto risco com regurgitação tricúspide grave sintomática está associada a taxas de mortalidade e re-hospitalização relativamente baixas em 1 ano. A análise de propensão combinada, realizada neste estudo retrospectivo, sugere que a IVTT pode estar associada a uma maior sobrevida e à re-hospitalização da insuficiência cardíaca em comparação à terapia médica isolada. Devido a esses resultados muito encorajadores, estudos adicionais, principalmente ECRs, são necessários para confirmar nossos achados para a adoção definitiva da IVTT para o tratamento da RT na prática clínica de rotina.

CORRESPONDÊNCIA. Dr. Maurizio Taramasso, University Hospital of Zürich, Cardiovascular Surgery Department, Rämistrasse 100, 8091 Zurich, Switzerland. E-mail: Maurizio.Taramasso@usz.ch. Twitter: @m_taramasso, @GiovanniBenfari.

PERSPECTIVAS

COMPETÊNCIA NA ASSISTÊNCIA AO PACIENTE E HABILIDADES PROCEDIMENTAIS. Evidências observacionais sugerem que intervenções baseadas em cateter podem ser benéficas em pacientes selecionados com regurgitação tricúspide grave sintomática quando a terapia medicamentosa isolada é insuficiente.

PANORAMA TRANSLACIONAL. Os ECRs são necessários para verificar os riscos e benefícios de intervenções baseadas em cateteres para reduzir a gravidade da RT em pacientes sintomáticos e orientar a seleção dos melhores candidatos para esses procedimentos.

REFERÊNCIAS

1. J.P. Singh, J.C. Evans, D. Levy, et al. Prevalence and clinical determinants of mitral, tricuspid, and aortic regurgitation (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol*, 83 (1999), pp. 897-902.
2. Y. Topilsky, S. Maltais, J. Medina Inojosa, et al. Burden of tricuspid regurgitation in patients diagnosed in the community setting. *J Am Coll Cardiol Img*, 12 (2019), pp. 433-442
3. N.S. Braunwald, J. Ross Jr., A.G. Morrow. Conservative management of tricuspid regurgitation in patients undergoing mitral valve replacement *Circulation*, 35 (1967), pp. 163-169.
4. J. Nath, E. Foster, P.A. Heidenreich. Impact of tricuspid regurgitation on long-term survival. *J Am Coll Cardiol*, 43 (2004), pp. 405-409.
5. E.A. Prihadi, V. Delgado, M.B. Leon, M. Enriquez-Sarano, Y. Topilsky, J.J. Bax. Morphologic types of tricuspid regurgitation: characteristics and prognostic implications. *J Am Coll Cardiol Img*, 12 (2019), pp. 491-499
6. M. Taramasso, M. Gavazzoni, A. Pozzoli, et al. Tricuspid regurgitation: predicting the need for intervention, procedural success, and recurrence of disease *J Am Coll Cardiol Img*, 12 (2019), pp. 605-621.
7. Y. Topilsky, V.T. Nkomo, O. Vatury, et al. Clinical outcome of isolated tricuspid regurgitation. *J Am Coll Cardiol Img*, 7 (2014), pp. 1185-1194.
8. M. Taramasso, H. Vanermen, F. Maisano, A. Guidotti, G. La Canna, O. Alfieri. The growing clinical importance of secondary tricuspid regurgitation. *J Am Coll Cardiol*, 59 (2012), pp. 703-710.
9. G. Benfari, C. Antoine, W.L. Miller, et al. Excess mortality associated with functional tricuspid regurgitation complicating heart failure with reduced ejection fraction. *Circulation*, 140 (2019), pp. 196-206.
10. Y. Topilsky, J.M. Inojosa, G. Benfari, et al. Clinical presentation and outcome of tricuspid regurgitation in patients with systolic dysfunction. *Eur Heart J*, 39 (2018), pp. 3584-3592.
11. A. Kilic, P. Saha-Chaudhuri, J.S. Rankin, J.V. Conte. Trends and outcomes of tricuspid valve surgery in North America: an analysis of more than 50,000 patients from the Society of Thoracic Surgeons database. *Ann Thorac Surg*, 96 (2013), pp. 1546-1552 discussion 1552.
12. Y. Topilsky, A.D. Khanna, J.K. Oh, et al. Preoperative factors associated with adverse outcome after tricuspid valve replacement. *Circulation*, 123 (2011), pp. 1929-1939.
13. P.M. McCarthy, S.K. Bhudia, J. Rajeswaran, et al. Tricuspid valve repair: durability and risk factors for failure. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 127 (2004), pp. 674-685.
14. A.L. Axtell, V. Bhamhani, P. Moonsamy, et al. Surgery does not improve survival in patients with isolated severe tricuspid regurgitation. *J Am Coll Cardiol*, 74 (2019), pp. 715-725.
15. J. Chikwe, S. Itagaki, A. Anyanwu, D.H. Adams. Impact of concomitant tricuspid annuloplasty on tricuspid regurgitation, right ventricular function, and pulmonary artery hypertension after repair of mitral valve prolapse. *J Am Coll Cardiol*, 65 (2015), pp. 1931-1938.
16. J. Rodes-Cabau, M. Taramasso, P.T. O'Gara. Diagnosis and treatment of tricuspid valve disease: current and future perspectives. *Lancet*, 388 (2016), pp. 2431-2442.
17. M. Taramasso, A. Pozzoli, A. Guidotti, et al. Percutaneous tricuspid valve therapies: the new frontier. *Eur Heart J*, 38 (2017), pp. 639-647.
18. L. Asmarats, R. Puri, A. Latib, J.L. Navia, J. Rodes-Cabau. Transcatheter tricuspid valve interventions: landscape, challenges, and future directions. *J Am Coll Cardiol*, 71 (2018), pp. 2935-2956.
19. L. Asmarats, M. Taramasso, J. Rodes-Cabau. Tricuspid valve disease: diagnosis, prognosis and management of a rapidly evolving field. *Nat Rev Cardiol*, 16 (2019), pp. 538-554.
20. M. Taramasso, H. Alessandrini, A. Latib, et al. Outcomes after current transcatheter tricuspid valve intervention: mid-term results from the international TriValve Registry. *J Am Coll Cardiol Intv*, 12 (2019), pp. 155-165.
21. G. Nickenig, M. Kowalski, J. Hausleiter, et al. Transcatheter treatment of severe tricuspid regurgitation with the edge-to-edge MitraClip technique. *Circulation*, 135 (2017), pp. 1802-1814.
22. R.A. Nishimura, C.M. Otto, R.O. Bonow, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 63 (2014), pp. e57-e185.
23. H. Baumgartner, V. Falk, J.J. Bax, et al. 2017 ESC/EACTS guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*, 38 (2017), pp. 2739-2791.
24. M. Taramasso, R.T. Hahn, H. Alessandrini, et al. The international multicenter TriValve registry: which patients are undergoing transcatheter tricuspid repair? *J Am Coll Cardiol Intv*, 10 (2017), pp. 1982-1990.
25. P. Lancellotti, C. Tribouilloy, A. Hagendorff, et al. Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: an executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imag*, 14 (2013), pp. 611-644.
26. W.A. Zoghbi, D. Adams, R.O. Bonow, et al. Recommendations for noninvasive evaluation of native valvular regurgitation: a report from the American Society of Echocardiography Developed in Collaboration with the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Am Soc Echocardiogr*, 30 (2017), pp. 303-371.
27. G.W. Stone, D.H. Adams, W.T. Abraham, et al. Clinical trial design principles and endpoint definitions for transcatheter mitral valve repair and replacement: part 2: endpoint definitions: a consensus document from the Mitral Valve Academic Research Consortium. *J Am Coll Cardiol*, 66 (2015), pp. 308-321.
28. C. Besler, M. Orban, K.P. Rommel, et al. Predictors of procedural and clinical outcomes in patients with symptomatic tricuspid regurgitation undergoing transcatheter edge-to-edge repair. *J Am Coll Cardiol Intv*, 11 (2018), pp. 1119-1128.
29. M. Mehr, M. Taramasso, C. Besler, et al. 1-year outcomes after edge-to-edge valve repair for symptomatic tricuspid regurgitation: results from the TriValve Registry. *J Am Coll Cardiol Intv*, 12 (2019), pp. 1451-1461.
30. W. Mullens, Z. Abrahams, G.S. Francis, et al. Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 53 (2009), pp. 589-596.
31. B.A. Bart. Treatment of congestion in congestive heart failure: ultrafiltration is the only rational initial treatment of volume overload in decompensated heart failure. *Circ Heart Fail*, 2 (2009), pp. 499-504.
32. K. Damman, A.A. Voors, G. Navis, D.J. van Veldhuisen, H.L. Hillege. The cardiorenal syndrome in heart failure. *Prog Cardiovasc Dis*, 54 (2011), pp. 144-153.
33. N. Karam, D. Braun, M. Mehr, et al. Impact of transcatheter tricuspid valve repair for severe tricuspid regurgitation on kidney and liver function. *J Am Coll Cardiol Intv*, 12 (2019), pp. 1413-1420.
34. K.P. Rommel, C. Besler, T. Noack, et al. Physiological and clinical consequences of right ventricular volume overload reduction after transcatheter treatment for tricuspid regurgitation. *J Am Coll Cardiol Intv*, 12 (2019), pp. 1423-1434.

PALAVRAS-CHAVE doenças valvares cardíacas, regurgitação tricúspide, valva tricúspide

COMENTÁRIO EDITORIAL



Tratamento percutâneo da valva tricúspide: a contínua evolução da cardiologia intervencionista estrutural

João Batista Masson Silva, MD, Ms*

O coração direito, pela sua anatomia complexa, foi por décadas negligenciado assumindo o legado de ser uma câmara esquecida e de receber tratamento paliativo. Apesar disso, pelo fato de ser a fonte de informação da estimativa da pressão sistólica do ventrículo direito, a valva tricúspide sempre esteve em foco na medicina diagnóstica. Na última década, a evolução dos métodos de imagem trouxe à tona conhecimentos que colocaram o lado direito como fator essencial na manutenção da hemodinâmica cardíaca. Alterações nas câmaras (átrio e ventrículo direito) e valvas (tricúspide e pulmonar) passam a ser alvo de amplos estudos com significativo impacto na sobrevida e qualidade de vida (1).

Taramasso et al., ao compararem 472 pacientes submetidos a intervenção percutânea na valva tricúspide com 1179 pacientes em tratamento medicamentoso otimizado, encontraram melhores taxas de sobrevida e de reinternação nos que foram tratados de forma invasiva. A etiologia da regurgitação, em ambos os grupos, era predominantemente funcional (> 90% da amostra). Houve falha do procedimento (regurgitação residual significativa) em 14% e estes tiveram resultados semelhantes aos que foram tratados clinicamente. A correção percutânea combinada com a regurgitação mitral ocorreu em 23% da amostra e também apresentou resultados semelhantes aos que tiveram procedimento tricúspide isolado. O registro mostra que a redução da insuficiência tricúspide, realizada por diferentes dispositivos percutâneos (maioria pelo dispositivo desenvolvido para clipagem da mitral – MitraClip®), é realmente o fator de impacto que interessa. Apesar de não ter sido desenhado para tal finalidade, os autores fortalecem a hipótese de que ao controlar a sobrecarga volumétrica

ocorre melhora hemodinâmica e consequente redução de complicações a longo prazo (2).

A regurgitação é a alteração mais frequente da valva tricúspide e seu acometimento pode ser de forma primária ou secundária. Na primeira, observamos doença na estrutura valvar enquanto que na segunda há preservação de sua arquitetura com prejuízo funcional. Esta última pode estar relacionada com a fibrilação atrial, doença cardíaca esquerda (miocardiopatia dilatada, regurgitação ou estenose mitral e aórtica, aumento da pressão do átrio esquerdo) ou a patologias pulmonares (aumento das dimensões e disfunção ventricular direita). A consequência é a dilatação do anel tricúspide e/ou estiramento dos folhetos com insuficiência progressiva. Neste ponto, ressalta-se que, quanto mais crônica a regurgitação tricúspide, mais ela dilata o anel e piora sua gravidade (3).

A terapêutica é instituída quando há consequências funcionais do ventrículo direito e do fígado. A partir deste ponto há pior evolução com aumento da morbimortalidade. O tratamento cirúrgico combinado (plastia preferencialmente) já é consagrado quando há concomitância com cardiopatia congênita ou doença cardíaca esquerda (4). A zona de penumbra está na regurgitação severa pura, onde a cirurgia isoladamente não conseguiu mostrar ser superior ao tratamento medicamentoso otimizado (5, 6). Surge, então, no embalo da euforia do tratamento percutâneo da estenose valvar aórtica (TAVI) e da clipagem percutânea da valva mitral (MITRACLIP), a possibilidade da intervenção não invasiva na valva tricúspide com menor risco perioperatório (7). Pode ser realizado reparo (anuloplastia ou aproximação ponta a ponta dos folhetos) ou implante de prótese biológica. São poucos os estudos na literatura

*Médico responsável pelo setor de ecocardiografia e ambulatório de valvopatias do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás (HC-UFG).

avaliando reparo por anuloplastia e implante de valva. Por outro lado, vários relatos publicados sugerem que, em pacientes graves e sem condições cirúrgicas, a clipagem dos folhetos com redução da regurgitação é um procedimento factível, mesmo utilizando dispositivos não específicos para serem aplicados na valva tricúspide (8). O estudo TRILUMINATE, primeiro a testar um dispositivo anatomicamente específico para valva direita, demonstrou que o TriClip® é factível de ser implantando e apresenta ser seguro e efetivo em reduzir o grau da regurgitação tricúspide em 6 meses (9). Carecemos ainda de dados sobre desfechos clínicos relevantes no seguimento destes pacientes.

Já estamos prontos para tratar a valva tricúspide por via percutânea? De forma *on label*, a resposta é

não. Ainda não existe nenhum indício que embasa sua indicação nos *guidelines* para tal finalidade. O que existe de concreto é que o procedimento é factível, seguro e eficaz em reduzir a regurgitação. As conclusões de Taramasso et al. e os resultados bem sucedidos das séries de casos que utilizam dispositivos *off label* adicionam fundamentos extras para formulação de estudos delineados a fornecerem evidências de que estes dispositivos realmente reduzem morbimortalidade a longo prazo. Enquanto isso, observamos a evolução contínua da intervenção percutânea na cardiopatia estrutural. Percebe-se a cada dia que não há limites para essa evolução, lembrando sempre que ela deve vir junto com bons resultados respaldados por evidências concretas.

REFERÊNCIAS

1. Shah PM. Tricuspid and pulmonary valve disease evaluation and management. *Rev Esp Cardiol.* 2010;63(11):1349-65.
2. Taramasso M, Benfari G, van der Bijl P, Alessandrini H, Attinger-Toller A, Biasco L, et al. Transcatheter Versus Medical Treatment of Patients With Symptomatic Severe Tricuspid Regurgitation. *Journal of the American College of Cardiology.* 2019;74(24):2998-3008.
3. Chorin E, Rozenbaum Z, Topilsky Y, Königstein M, Ziv-Baran T, Richert E, et al. Tricuspid regurgitation and long-term clinical outcomes. *European heart journal cardiovascular Imaging.* 2020;21(2):157-65.
4. Wang CS, Li J. [Current status and prospect of surgical strategy for isolated tricuspid regurgitation following left-sided valve surgery]. *Zhonghua wai ke za zhi [Chinese journal of surgery].* 2019;57(12):881-4.
5. Axtell AL, Bhambhani V, Moonsamy P, Healy EW, Picard MH, Sundt TM, 3rd, et al. Surgery Does Not Improve Survival in Patients With Isolated Severe Tricuspid Regurgitation. *Journal of the American College of Cardiology.* 2019;74(6):715-25.
6. O'Gara PT, Gillinov M, Rodes-Cabau J. Surgery for Isolated Tricuspid Regurgitation: Limitations of Observational Analyses. *Journal of the American College of Cardiology.* 2019;74(6):726-8.
7. Curio J, Demir OM, Pagnesi M, Mangieri A, Giannini F, Weisz G, et al. Update on the Current Landscape of Transcatheter Options for Tricuspid Regurgitation Treatment. *Interventional cardiology.* 2019;14(2):54-61.
8. Braun D, Nabauer M, Orban M, Orban M, Gross L, Englmaier A, et al. Transcatheter treatment of severe tricuspid regurgitation using the edge-to-edge repair technique. *EuroIntervention: journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology.* 2017;12(15):e1837-e44.
9. Nickenig G, Weber M, Lurz P, von Bardeleben RS, Sitges M, Sorajja P, et al. Transcatheter edge-to-edge repair for reduction of tricuspid regurgitation: 6-month outcomes of the TRILUMINATE single-arm study. *Lancet.* 2019;394(10213):2002-11.

ARTIGO ORIGINAL

Consumo de pimenta chili e mortalidade em adultos italianos



Marialaura Bonaccio, PhD,^a Augusto Di Castelnuovo, PhD,^b Simona Costanzo, PhD,^a Emilia Ruggiero, MSc,^a Amalia De Curtis, BSc,^a Mariarosaria Persichillo, MSc,^a Claudio Tabolacci, PhD,^c Francesco Facchiano, MD, PhD,^c Chiara Cerletti, PhD,^a Maria Benedetta Donati, MD, PhD,^a Giovannide Gaetano, MD, PhD,^a Licia Iacoviello, MD, PhD^{a,d} em nome dos investigadores do Estudo Moli-sani

RESUMO

CONTEXTO A pimenta chili faz parte da dieta mediterrânea tradicional. Contudo, dados epidemiológicos sobre a associação entre a ingestão de pimenta chili e o risco de mortalidade são escassos, com falta de estudos com populações mediterrâneas.

OBJETIVOS Este estudo buscou investigar a associação entre consumo de pimenta chili e risco de óbito em uma grande amostra da população geral de adultos italianos, e investigar os mediadores biológicos responsáveis por essa associação.

MÉTODOS Foi realizada uma análise longitudinal com 22.811 homens e mulheres incluídos na coorte do Estudo Moli-sani (2005 a 2010). A ingestão de pimenta chili foi estimada pelo *Food Frequency Questionnaire* (Questionário de Frequência Alimentar) do EPIC (*European Prospective Investigation Into Cancer*/Investigação Prospectiva Europeia sobre o Câncer) e categorizada como não consumo/consumo raro, até 2 vezes/semana, >2 a ≤4 vezes/semana e >4 vezes/semana.

RESULTADOS Ao longo de um seguimento mediano de 8,2 anos, foram apurados 1.236 óbitos. As razões de risco multivariadas (RRs) para mortalidade por todas as causas e por doença cardiovascular (DCV) entre os participantes com consumo regular (>4 vezes/semana) em comparação aos com não consumo/consumo raro foram de 0,77 [intervalo de confiança (IC) 95%: 0,66 a 0,90] e 0,66 (IC 95%: 0,50 a 0,86), respectivamente. O consumo regular também esteve inversamente associado ao risco de óbito por cardiopatia isquêmica (RR: 0,56; IC 95%: 0,35 a 0,87) e por causas cerebrovasculares (RR: 0,39; IC 95%: 0,20 a 0,75). A associação entre consumo de pimenta chili e mortalidade total foi aparentemente mais forte nos indivíduos não hipertensos (valor de p para interação = 0,021). Entre os biomarcadores conhecidos de DCV, apenas a vitamina D sérica foi marginalmente responsável por essas associações.

CONCLUSÕES Em uma grande população mediterrânea de adultos, o consumo regular de pimenta chili está associado a um menor risco de mortalidade total e por DCV, independente dos fatores de risco para DCV e da adesão à dieta mediterrânea. Biomarcadores conhecidos de risco para DCV mediaram de forma apenas marginal a associação entre ingestão de pimenta chili e mortalidade.

Desde muito tempo, os temperos têm sido uma parte essencial da dieta mediterrânea (DM) tradicional e estão localizados, juntamente com as ervas, na base da pirâmide da DM tanto por suas propriedades nutricionais quanto por sua função como valiosos substitutos do sal (1,2,3). As pimentas chili, pertencentes ao gênero *Capsicum*, são nativas das Américas Central e do Sul, mas estão amplamente pre-



Ouça o áudio com o resumo deste artigo, apresentado pelo editor-chefe, Dr. Valentin Fuster, em JACC.org.

^aDepartment of Epidemiology and Prevention, IRCCS Neuromed, Via dell'Elettronica, Pozzilli, Itália; ^bMediterranea Cardiocentro, Napoli, Itália; ^cDepartment of Oncology and Molecular Medicine, Istituto Superiore di Sanità, Roma, Itália; e ^dDepartment of Medicine and Surgery, Research Center in Epidemiology and Preventive Medicine (EPIMED), University of Insubria, Varese, Itália. A fase de recrutamento do Estudo Moli-sani foi financiada por subsídio de pesquisa da Pfizer Foundation (Roma, Itália), do Italian Ministry of University and Research (MIUR, Roma, Itália)- Programma Triennale di Ricerca, Decreto no. 1588, e do Instrumentation Laboratory, Milão, Itália. Os Drs. Bonaccio e Tabolacci foram financiados por um Fondazione Umberto Veronesi Fellowship. A Dra. Costanzo recebeu um subsídio de viagem da Fondazione Umberto Veronesi. As presentes análises foram parcialmente financiadas por um subsídio à Dra. Bonaccio do Italian Ministry of Health 2013 subsídio número GR-2013-02356060, um subsídio à Dra. Iacoviello da Italian Association for Cancer Research (AIRC) (AIRC "5xMILLE" n. 12237), e um subsídio à Dra. Iacoviello como associada do BiomarcARE (Biomarkers for Cardiovascular Risk Assessment in Europe) pelo European Commission Seventh Framework Programme FP7/2007-2013 (HEALTH-F2-2011-278913). Os financiadores não tiveram nenhuma participação no desenho do estudo; na coleta, análise e interpretação de dados; na redação do manuscrito; ou na decisão de enviar o artigo para publicação. Todos os autores informaram não ter relações relevantes para os conteúdos deste artigo a serem declaradas.

**ABREVIATURAS
E ACRÔNIMOS**

AF = atividade física
CI = cardiopatia isquêmica
CID-9 = Classificação Internacional de Doenças - 9ª revisão
CV = coeficiente de variabilidade
DCV = doença cardiovascular
DM = dieta mediterrânea
EDM = escore da dieta mediterrânea
HDL = lipoproteína de alta densidade (<i>high-density lipoprotein</i>)
IC = intervalo de confiança
IMC = índice de massa corporal
NRI = índice de reclassificação líquida (<i>net reclassification index</i>)
NT-proBNP = N-terminal do peptídeo natriurético tipo B
PCR = proteína C-reativa
RR = razão de risco

sentes na dieta de diferentes culturas ao redor do mundo (4) e são utilizadas para temperar pratos tradicionais de regiões do sul da Itália.

Os benefícios da pimenta chili para a saúde foram atribuídos à capsaicina, seu principal composto picante, que demonstrou favorecer a melhoria da função cardiovascular e da regulação metabólica em estudos experimentais e populacionais (5). Além de suas propriedades anti-inflamatórias e analgésicas e de seus efeitos ateroprotetores (4), há relatos de que a capsaicina induz a apoptose de células tumorais (6); entretanto, concentrações elevadas provavelmente geram efeitos deletérios (7).

Estudos em humanos concluíram que a ingestão de pimenta chili facilita a perda de peso por meio da ativação de diferentes receptores e do melhor controle da insulina (8). Evidências de um grande estudo epidemiológico parecem corroborar as propriedades emagrecedoras da pimenta chili ao demonstrar associações inversas

com a incidência de sobrepeso/obesidade (9).

Mais recentemente, estudos em animais revelaram uma interação entre capsaicina dietética e microbiota intestinal como um novo mecanismo para o efeito antiobesidade da capsaicina, que age por meio da prevenção da disbiose microbiana, da disfunção da barreira intestinal e da inflamação crônica de baixo grau (10). Até o momento, evidências epidemiológicas abordando longitudinalmente a associação do consumo de pimenta chili com risco de doença/mortalidade são escassas.

Com exceção de dois estudos populacionais da China (11) e dos Estados Unidos (12), ambos demonstrando associação entre baixo risco de mortalidade e ingestão regular de pimenta chili, nenhuma investigação epidemiológica sobre os potenciais benefícios para a saúde associados ao consumo de pimenta está atualmente disponível a partir de coortes europeias ou áreas mediterrâneas. Além disso, nenhum dos estudos mencionados acima abordou os possíveis mecanismos biológicos por meio dos quais a ingestão regular de pimenta chili pode proporcionar as vantagens observadas para a saúde.

O objetivo primário deste estudo foi estimar prospectivamente a associação entre o consumo de pimenta chili e a mortalidade total e por causa específica em um grande população mediterrânea de homens e mulheres adultos; como propósito secundário, investigamos alguns mecanismos biológicos que poderiam estar no caminho entre o consumo de pimenta e mortalidade analisando a possível contribuição de marcadores estabelecidos de risco cardiovascular. Finalmente, analisamos se a inclusão da pimenta chili foi capaz de melhorar a predição de risco associada a um escore da dieta mediterrânea (EDM) tradicional.

MÉTODOS

POPULAÇÃO DO ESTUDO. Utilizamos dados do Estudo Moli-sani, um estudo de coorte prospectiva estabelecido entre 2005 e 2010 com a inclusão de 24.325 homens e mulheres (≥ 35 anos de idade) recrutados aleatoriamente da população geral de Molise, uma região mediterrânea do sul da Itália, com o objetivo principal de investigar os fatores de risco genéticos e ambientais de doenças cardiovasculares, cerebrovasculares e tumorais. Detalhes do Estudo Moli-sani foram descritos anteriormente (13).

Foram excluídos participantes que relataram ingestões de energia implausíveis (< 800 kcal/dia em homens e < 500 kcal/dia em mulheres ou > 4.000 kcal/dia em homens e > 3.500 kcal/dia em mulheres; 3,2%), assim como indivíduos com questionários médicos/dietéticos não confiáveis (1% e 3,9%, respectivamente), indivíduos com informações faltantes sobre as principais covariáveis (0,3%), exposição (0,4%) e mortalidade por causa específica (0,2%) e 23 participantes (0,1%) que foram perdidos no seguimento. A amostra final incluiu 22.811 indivíduos.

A mortalidade da coorte no seguimento foi coletada até 31 de dezembro de 2015. As mortalidades geral e por causa específica foram avaliadas pelo registro de mortalidade da Itália (registro ReNCaM), validadas pelos atestados de óbito na Itália (formulário ISTAT) e codificadas de acordo com a Classificação Internacional de Doenças - 9ª revisão (CID-9).

A mortalidade por doença cardiovascular (DCV) incluiu óbitos por doenças do sistema circulatório, quando a causa subjacente do óbito incluiu os códigos CID-9 de 390 a 459. Os códigos CID-9 de 430 a 438 foram utilizados para definir a causa específica do óbito por doença cardiovascular, e os códigos CID-9 de 410 a 414 e 429 por cardiopatia isquêmica (CI). Foi considerado óbito por câncer quando a causa subjacente do óbito incluiu os códigos CID-9 de 140 a 208.

Óbitos não causados por DCV nem por câncer foram incluídos no grupo "mortalidade por outras causas". O Estudo Moli-sani está em conformidade com a Declaração de Helsinque e foi aprovado pelo comitê de ética da Faculdade de Medicina da Universidade Católica em Roma, Itália. Todos os participantes forneceram consentimento informado por escrito.

AValiação DAS COVARIÁVEIS. Histórico de doença cardiovascular (angina, infarto do miocárdio, procedimentos de revascularização, doenças arteriais periféricas e eventos cerebrovasculares) foi autorrelatado e confirmado por registros médicos e terapia. Histórico de câncer foi autorrelatado e confirmado por registros médicos. Hipertensão, hiperlipidemia e diabetes foram definidos pelo uso de tratamento farmacológico.

Atividade física (AF) de lazer foi expressa como o gasto energético diário em equivalente metabólico de tarefa-horas/dia para esportes, caminhada e jardinagem. Foram mensurados altura e peso, e o índice de massa corporal (IMC) foi calculado como kg/m^2 e então agrupado em três categorias: peso normal (≤ 25), sobrepeso (>25 a <30) ou obesidade (≥ 30).

Os indivíduos foram classificados entre aqueles que nunca fumaram, fumantes atuais ou ex-fumantes (que deixaram de fumar há pelo menos 1 ano). O nível educacional foi baseado na mais alta qualificação obtida e foi categorizado em até o nível secundário inferior (aproximadamente ≤ 8 anos de estudo), secundário superior (>8 a ≤ 13 anos) e pós-secundário (>13 anos).

A classe social ocupacional baseou-se no esquema de classificação do Registro Geral, baseado na ocupação, e classificados como anteriormente descrito dentro da população do Estudo Moli-sani (14), e categorizada em ocupações profissionais/administrativas, ocupações qualificadas não manuais, ocupações qualificadas manuais, ocupações parcialmente qualificadas, e indivíduos sem qualificação, aposentados/donas de casa, desempregados/não classificados.

AVALIAÇÃO DIETÉTICA. A ingestão de alimentos durante o ano anterior à inclusão no estudo foi avaliada pelo *Food Frequency Questionnaire* (Questionário de Frequência Alimentar) do estudo EPIC (*European Prospective Investigation Into Cancer/Investigação Prospectiva Europeia sobre o Câncer*), validade e adaptado para a população italiana (15). A frequência da ingestão de pimenta chili foi estimada por meio da seguinte pergunta: “Com que frequência você consome alimentos contendo pimenta?”, e as possíveis respostas eram “nunca ou quase nunca”, “às vezes”, “frequentemente” e “muito frequentemente”.

O consumo semanal de pimenta chili foi então categorizado em nunca/raramente, até 2 vezes/semana, >2 a ≤ 4 vezes/semana e >4 vezes/semana. O consumo de outras ervas e temperos, incluindo alho, salsa e pimenta-do-reino, foi categorizado como sim/não.

A adesão à DM tradicional foi avaliada por meio do EDM desenvolvido por Trichopoulos et al. (16), o qual foi obtido atribuindo um ponto para alimentos saudáveis (frutas e oleaginosas, vegetais, legumes, peixe, cereais, razão entre gordura monoinsaturada e saturada) cujo consumo esteve acima das medianas de consumo específicas por sexo encontradas na população do Estudo Moli-sani, livre de DCV, câncer e diabetes; alimentos supostamente prejudiciais (carne e laticínios) foram pontuados positivamente se o seu consumo estivesse abaixo da mediana. O consumo de todos os outros alimentos recebeu 0 ponto. Quanto ao álcool, homens que consumiam 10 a 50 g/dia e mulheres que consumiam

5 a 25 g/dia receberam um ponto; caso contrário, o escore foi 0. O EDM variou de 0 a 9 (o último refletindo adesão máxima). O grupo dos vegetais incluídos no EDM não incluía pimentão-doce; este foi utilizado como uma covariável na análise de sobrevivência e também testado de forma independente como preditor de mortalidade.

O teor antioxidante dos alimentos foi avaliado por um escore determinando o teor de vitaminas antioxidantes e de fitoquímicos de cada grupo alimentar e variou de -99 a 99 , com valores mais altos indicando consumo elevado de alimentos ricos em antioxidantes (17). O teor de polifenol da dieta foi mensurado pelo escore do teor de polifenol, calculado como no estudo de Pounis et al. (18).

A variedade no consumo de frutas e/ou vegetais foi avaliada por quatro Escores de Diversidade da Dieta diferentes (frutas, vegetais, subgrupos de vegetais e frutas/vegetais combinados), seguindo abordagens semelhantes às testadas nas coortes do EPIC (19). A diversidade foi concebida como o número total de vegetais/frutas individuais consumidos pelo menos uma vez em 2 semanas.

BIOMARCADORES DO RISCO DE DCV. Foram coletadas, por punção venosa antecubital, amostras de sangue dos participantes após eles fazerem jejum noturno e evitarem fumar por pelo menos 6 h. Lipídios séricos [colesterol total, colesterol de lipoproteína de alta densidade (*high-density lipoprotein*, HDL), triglicerídeos] e glicemia sanguínea foram testados por métodos de reação enzimática utilizando um aparelho automático (ILab 350; Instrumentation Laboratory, Milão, Itália).

O controle de qualidade para os exames de lipídios e glicemia foi obtido por um padrão comercial (Ser 1 e Ser 2) oferecido pelo Instrumentation Laboratory e por um *pool* sérico próprio padronizado. Os coeficientes de variabilidade (CVs) foram respectivamente 4,9%, 5,2% e 4% para colesterol; 3,2%, 3% e 4,5% para colesterol HDL; 5,2%, 5,3% e 5% para triglicerídeos; e 4,7%, 4,1% e 3,9% para glicemia sanguínea.

A proteína C reativa (PCR) de alta sensibilidade foi mensurada em amostras séricas frescas por ensaio imunoturbidimétrico reforçado por partículas (ILab 350). O controle de qualidade para a PCR foi mantido utilizando um *pool* sérico próprio e padrão laboratorial interno de 1,5 mg/L; os CVs entre os dias para a PCR foram de 5,5% e 4,2%, respectivamente. A análise hemocromotométrica foi realizada por contagem celular (Coulter HMX; Beckman Coulter, Milão, Itália) em até 3 h após a coleta de sangue.

O controle de qualidade foi realizado utilizando três diferentes níveis de padrões An (anormal) I, An II e Normal (Coulter HMX). O CV para glóbulos brancos foi de 6,2%, 3,3% e 3,0% para An I, An II e Normal, respectivamente. Foram mensurados os níveis de N-terminal do

TABELA 1 Características basais da população do estudo de acordo com a ingestão de pimenta chili na coorte do estudo Moli-sani (N = 22.811)

	Ingestão de pimenta chili (vezes/semana)				Valor de p
	Nenhuma vez/raramente (n = 7.689, 33,7%)	Até 2 (n = 4.360, 19,1%)	>2 a ≤4 (n = 5.216, 22,9%)	>4 (n = 5.546, 24,3%)	
Veze/s/semana	0,0	0,8 ± 0,4	2,8 ± 0,6	7,0 ± 3,8	—
Idade, anos	55 ± 13	54 ± 11	55 ± 11	56 ± 11	<0,0001
Masculino	34,6	50,7	52,5	58,8	<0,0001
Educação pós-secundária	11,5	14,1	13,4	13,5	<0,0001
Trabalhadores profissionais/administrativos	18,7	21,3	21,8	21,6	<0,0001
Fumantes	18,6	22,0	24,8	28,1	0,0022
AF de lazer, MET-h/dia	3,4 ± 3,8	3,3 ± 3,7	3,7 ± 4,0	3,7 ± 4,4	<0,0001
Medicamentos para diabetes	4,3	4,6	4,9	5,5	0,015
Medicamentos para hipertensão	27,3	25,8	27,0	28,8	0,016
Medicamentos hipolipemiantes	7,4	7,0	7,7	8,5	0,0011
Doença cardiovascular	4,8	5,2	4,8	6,0	0,010
Câncer	3,9	3,0	3,1	2,6	0,0090
Escore da dieta mediterrânea*	4,2 ± 1,6	4,3 ± 1,6	4,4 ± 1,6	4,8 ± 1,6	<0,0001
Consumo de pimentão-doce, g/dia	2,7 ± 3,2	2,8 ± 2,9	3,2 ± 3,3	3,7 ± 3,9	<0,0001
Pimenta-do-reino [†]	11,0	19,3	25,0	26,0	<0,0001
Alho [†]	82,6	85,0	89,3	92,4	<0,0001
Salsa [†]	91,7	95,1	95,6	96,7	<0,0001

Valores expressos em média ± DP ou %, a menos que indicado de outra forma. Médias e valores de p estão ajustados para idade, sexo e ingestão de energia (kcal/dia).
AF = atividade física; MET = equivalente metabólico de tarefa (*metabolic equivalent of task*).
* Não incluindo o consumo de pimentão-doce.
† O consumo de pimentão-doce, alho e salsa foi relatado como a prevalência de consumidores.

peptídeo natriurético tipo B (NT-proBNP), troponina I de alta sensibilidade (hsTnI), apolipoproteína A1 (ApoA), apolipoproteína B100 (ApoB100), lipoproteína a [Lp(a)], marcadores da função renal (cistatina C, creatinina), insulina, peptídeo C e vitamina D sérica no âmbito do projeto colaborativo BiomarcCaRE (*Biomarker for Cardiovascular Risk Assessment across Europe/Avaliação de Biomarcadores de Risco Cardiovascular na Europa*) (20).

ANÁLISE ESTATÍSTICA. As características basais dos participantes por categorias de ingestão de pimenta chili foram resumidas e comparadas utilizando a análise de variância ajustada para idade, sexo e ingestão de energia [procedimento ENMOD para variáveis categóricas e procedimento GLM para variáveis contínuas no software SAS, versão 9.4 (SAS Institute, Cary, Carolina do Norte, EUA)] (Tabela 1).

As estimativas do risco de mortalidade foram expressas como razões de risco (RRs) com intervalo de confiança (IC) de 95% e calculadas utilizando modelos de regressão de Cox considerando o tempo de inclusão no estudo e o risco competitivo de óbito por outras causas. As RRs ajustadas multivariáveis foram calculadas entre quatro categorias de consumo (nunca/consumo raro—categoria de referência, até 2 vezes/semana, >2 a ≤4 vezes/semana, e >4 vezes/semana) e também considerando consumidores em comparação aos não consumidores.

Com base em relatos previamente publicados e na plausibilidade biológica, dois modelos multivariáveis

foram criados: o primeiro (modelo 1) foi ajustado para idade (contínua), sexo e ingestão de energia (kcal/dia; contínua); o segundo (modelo 2) conforme o modelo 1 e também controlado para nível educacional, classe social ocupacional, tabagismo, AF de lazer, tratamento para diabetes, medicamento para hipertensão, medicamentos hipolipemiantes, histórico de DCV ou câncer na linha de base, EDM (contínuo), consumo de pimentão-doce (g/dia, quartis ordenados), consumo de alho, salsa e pimenta-do-reino (sim/não).

Vários painéis de biomarcadores foram testados como possíveis mediadores da associação entre ingestão de pimenta chili e risco de mortalidade. Além da troponina cardíaca (hsTnI) e do NT-proBNP, testamos biomarcadores da função renal (cistatina C, creatinina), metabolismo da glicose (glicemia sanguínea, insulina, peptídeo C), metabolismo de lipídios [colesterol total do sangue, colesterol HDL, triglicerídeos, Lp(a), apoA1 e apoB100], vitamina D sérica, marcadores inflamatórios (PCR e glóbulos brancos), e um painel incluindo pressão arterial sistólica e diastólica e IMC.

O modelo multivariado 2 serviu de referência para a análise de mediação utilizada para quantificar a contribuição de cada conjunto de potenciais mediadores, que foram incluídos de forma alternada no modelo 2. Para a análise de mediação, foi utilizado o macro %MEDIATE no SAS (21), que calcula o ponto e as estimativas de intervalo do percentual do efeito da exposição explicado por uma ou mais das variáveis intermediárias, com IC

95% e valores de p. Os biomarcadores foram inseridos na análise de mediação como quintis ordenados.

As análises de subgrupo foram realizadas em uma amostra saudável (indivíduos sem DCV nem câncer e que não estavam utilizando medicamentos para diabetes na linha de base) e excluindo óbitos precoces (seguimento >2 anos). Testamos a interação entre pimenta chili e um grande painel de potenciais modificadores de efeito introduzindo em uma análise de Cox o produto da multiplicação do consumo de pimenta (sim vs. não) × um determinado modificador de efeito (duas categorias, com exceção da adesão à DM, com três categorias).

O consumo de pimenta chili (não consumo/consumo raro = 0 ponto; consumo regular = 1 ponto) foi incluído como um componente adicional do EDM original, originando assim um EDM “complementado” com pimenta, variando de 0 a 10; a fim de possibilitar a comparação entre os escores, eles foram inseridos nas análises de risco de forma escalonada de acordo com seu desvio padrão.

A área abaixo das curvas características de operação do receptor, o índice de reclassificação líquida (*net reclassification index*, NRI) e a melhoria integrada da discriminação (22) foram utilizados para quantificar o valor preditivo do EDM “complementado” com o consumo de pimenta chili em relação ao EDM tradicional. Para estimar essas métricas, o tempo de seguimento foi censurado em 10 anos. As categorias de risco escolhidas para o cálculo do NRI foram <5% e ≥5%. As taxas de mortalidade observadas ao longo do tempo foram apresentadas como curvas obtidas utilizando o procedimento LIFETEST do SAS. Foram utilizadas variáveis fictícias (*dummy variables*) para os valores ausentes. Variáveis com assimetria positiva foram submetidas a transformação logarítmica. As análises de subgrupo e interação foram realizadas excluindo as categorias ausentes. A análise dos dados foi gerada utilizando o *software* SAS/STAT, versão 9.4 do Sistema SAS para Windows 2009.

RESULTADOS

O consumo regular (>4 vezes/semana) de pimenta chili foi relatado por 24,3% dos participantes do estudo, enquanto 33,7% declararam consumir nunca/raramente (Tabela 1). Os consumidores regulares eram mais propensos a serem homens e ligeiramente mais velhos e a relatarem um maior nível educacional e ocupação; além disso, apresentaram maior prevalência de fatores de risco (diabetes, hipertensão, hiperlipidemia e histórico de DCV), mas maior AF de lazer (Tabela 1). O consumo maior de pimenta chili também esteve associado a maior adesão à DM, a maior consumo de outros temperos (Tabela 1), e a uma dieta de melhor qualidade global, de acordo com o teor dietético de polifenóis e de antioxidantes (Tabela On-line 1). Os consumidores

regulares também tendiam a apresentar níveis mais elevados de lipídios e de glicemia no sangue e maior IMC, e contagem ligeiramente mais elevada de glóbulos brancos, enquanto não foram observadas diferenças significativas para PCR (Tabela On-line 2). Os níveis de NT-proBNP foram mais baixos nos consumidores regulares, enquanto os níveis de troponina I e vitamina D sérica tiveram maior probabilidade de estar associados a maior consumo de pimenta chili.

Durante um seguimento mediano de 8,2 anos (amplitude interquartil: 7,3 a 9,3 anos; 187.584 pessoas-ano), foram apurados 1.236 óbitos (DCV = 444, CI/cerebrovascular = 258, câncer = 482 e 310 por outras causas). Em um modelo ajustado apenas para idade, sexo e ingestão de energia, o consumo regular (>4 vezes/semana) de pimenta chili esteve associado a um risco 23% (IC 95%: 10% a 34%) menor de mortalidade por todas as causas em oposição ao não consumo/consumo raro, e os resultados permaneceram essencialmente inalterados no modelo totalmente ajustado (Tabela 2).

Em comparação com os indivíduos que relataram não consumo/consumo raro, os consumidores regulares apresentaram um risco 34% (14% a 50%) menor de mortalidade por DCV, enquanto as RRs multivariadas para CI e óbito cerebrovascular foram de 0,56 (IC 95%: 0,35 a 0,87) e 0,39 (CI 95%: 0,20 a 0,75), respectivamente (Tabela 2).

Para todos os desfechos de mortalidade em estudo, não foi possível encontrar uma relação dose-resposta progressiva com o consumo de pimenta chili, indicando que a vantagem real em termos de melhoria da sobrevida é provavelmente atribuível ao consumo de pimenta chili em vez de o seu não consumo (Tabela 2). As taxas de mortalidade e estimativas de Kaplan-Meier multivariadas para consumidores vs. não consumidores/consumidores raros estão bem afastadas (Ilustração Central).

O risco de mortalidade por câncer foi afetado ligeiramente, embora não de forma significativa, pelo consumo de pimenta chili, apesar de ter sido observada uma tendência decrescente (Tabela 2). Por fim, o consumo de pimenta chili esteve inversamente associado a mortalidade por outras causas (Tabela 2). O consumo de pimentão-doce esteve associado a um menor risco de mortalidade total e por CI, enquanto foi encontrada associação com mortalidade cerebrovascular (Tabela On-line 3), após ajuste para potenciais confundidores.

Os biomarcadores estabelecidos de DCV não modificaram consideravelmente a relação entre pimenta chili e mortalidade, embora os níveis séricos de vitamina D e de biomarcadores do metabolismo de lipídios tenham exercido um papel marginal, explicando 6,1% e 5,3% da associação com mortalidade por todas as causas, respectivamente (Tabela 3). As análises de subgrupo

TABELA 2 Ingestão de pimenta chili e risco de óbito na coorte do Estudo Moli-sani (N = 22.811)

	Consumo semanal de pimenta chili				Consumidores vs. não consumidores/ consumidores raros
	Nenhum/raro	Até 2 vezes/semana	>2 a ≤4 vezes/semana	>4 vezes/semana	
Mortalidade por todas as causas	500/7.689	212/4.360	244/5.216	280/5.546	–
Modelo não ajustado	ref	0,74 (0,63-0,87)	0,73 (0,63-0,85)	0,75 (0,65-0,87)	0,74 (0,66-0,83)
Modelo 1	ref	0,85 (0,73-1,00)	0,80 (0,69-0,94)	0,77 (0,66-0,89)	0,80 (0,72-0,90)
Modelo 2	ref	0,86 (0,73-1,01)	0,82 (0,70-0,96)	0,77 (0,66-0,90)	0,81 (0,72-0,92)
Mortalidade cardiovascular	193/7.689	73/4.360	91/5.216	87/5.546	–
Modelo não ajustado	ref	0,66 (0,50-0,86)	0,71 (0,55-0,91)	0,60 (0,47-0,77)	0,65 (0,54-0,79)
Modelo 1	ref	0,84 (0,64-1,10)	0,86 (0,67-1,11)	0,69 (0,54-0,90)	0,79 (0,65-0,96)
Modelo 2	ref	0,81 (0,61-1,06)	0,85 (0,66-1,10)	0,66 (0,50-0,86)	0,77 (0,63-0,94)
Mortalidade por cardiopatia isquêmica	74/7.689	22/4.360	37/5.216	29/5.546	–
Modelo não ajustado	ref	0,52 (0,32-0,83)	0,75 (0,50-1,11)	0,52 (0,34-0,80)	0,60 (0,44-0,81)
Modelo 1	ref	0,62 (0,38-1,00)	0,87 (0,58-1,29)	0,58 (0,37-0,89)	0,69 (0,50-0,94)
Modelo 2	ref	0,60 (0,37-0,97)	0,86 (0,57-1,30)	0,56 (0,35-0,87)	0,67 (0,48-0,94)
Mortalidade cerebrovascular	48/7.689	15/4.360	21/5.216	12/5.546	–
Modelo não ajustado	ref	0,54 (0,30-0,97)	0,65 (0,39-1,09)	0,33 (0,18-0,63)	0,50 (0,34-0,75)
Modelo 1	ref	0,72 (0,40-1,29)	0,84 (0,50-1,42)	0,41 (0,21-0,78)	0,64 (0,43-0,97)
Modelo 2	ref	0,67 (0,37-1,21)	0,82 (0,48-1,39)	0,39 (0,20-0,75)	0,62 (0,40-0,96)
Mortalidade por câncer	173/7.689	88/4.360	98/5.216	123/5.546	–
Modelo não ajustado	ref	0,89 (0,69-1,15)	0,85 (0,66-1,09)	0,95 (0,76-1,20)	0,90 (0,75-1,08)
Modelo 1	ref	0,95 (0,73-1,23)	0,86 (0,67-1,10)	0,89 (0,70-1,13)	0,89 (0,74-1,08)
Modelo 2	ref	0,97 (0,74-1,26)	0,86 (0,67-1,11)	0,89 (0,70-1,14)	0,90 (0,74-1,10)
Mortalidade por outras causas	134/7.689	51/4.360	55/5.216	70/5.546	–
Modelo não ajustado	ref	0,66 (0,48-0,92)	0,61 (0,45-0,84)	0,70 (0,52-0,94)	0,66 (0,53-0,83)
Modelo 1	ref	0,77 (0,56-1,07)	0,68 (0,50-0,94)	0,74 (0,55-0,99)	0,73 (0,58-0,92)
Modelo 2	ref	0,80 (0,57-1,10)	0,72 (0,52-1,00)	0,78 (0,58-1,06)	0,77 (0,61-0,96)

Valores expresso em eventos/n de indivíduos ou razão de risco (intervalo de confiança de 95%). Modelo 1 = razões de risco com intervalo de confiança de 95% obtidas a partir do modelo multivariado ajustado para idade, sexo e ingestão de energia. Modelo 2 = conforme o modelo 1 e ajustado também para nível educacional, classe ocupacional, tabagismo, atividade física de lazer, doença cardiovascular, câncer, medicamentos para diabetes, medicamentos hipolipemiantes, medicamentos para hipertensão, Escore da Dieta Mediterrânea (não incluindo a ingestão de pimentão-doce), ingestão de pimentão-doce (g/dia, quartis ordenados), consumo de alho, salsa, pimenta-do-reino (sim/não).
ref = referência.
* p < 0,05.

não demonstraram diferença de efeito entre os níveis das principais covariáveis, com exceção de hipertensão, o que provavelmente modificou a magnitude da associação entre ingestão de pimenta chili e risco de mortalidade total. Especificamente, o efeito positivo da pimenta chili foi mais forte em indivíduos sem hipertensão (p para interação = 0,021) (Tabela 4). A qualidade geral da dieta, mensurada pelo EDM, não foi um modificador de efeito da relação entre pimenta chili e risco de mortalidade.

O risco de mortalidade por DCV associado ao aumento de um DP no EDM foi de 0,92 (IC 95%: 0,83 a 1,02) e diminuiu para 0,89 (IC 95%: 0,80 a 0,98) em associação com o aumento de um DP no EDM “complementado” com pimenta chili. Da mesma forma, a redução do risco de óbito por CI/cerebrovascular foi de 15% para 19%, ao passo que não foram observadas modificações significativas para mortalidade por câncer ou por outras causas (dados não apresentados). A inclusão do consumo de pimenta chili como componente adicional do EDM tradicional não aumentou a capacidade discriminatória do modelo, com exceção da mortalidade cerebrovascular. Entretanto, a melhoria na predição associada ao EDM complementado com o

consumo de pimenta chili foi ligeiramente superior à obtida com o modelo que incluía o EDM tradicional (melhoria integrada da discriminação = 0,005; p = 0,026; NRI = 0,010; p = 0,66; valor de p para a diferença na área sob a curva = 0,31) (Tabela On-line 4).

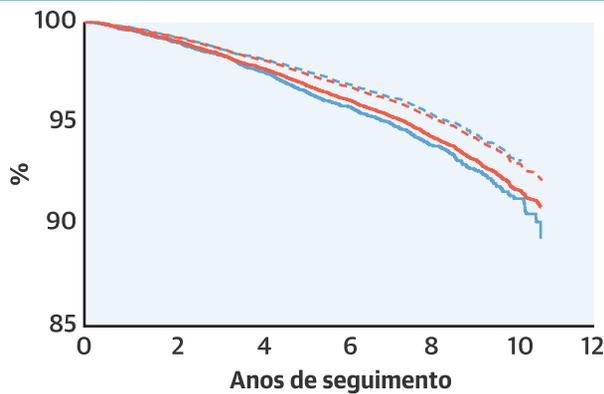
DISCUSSÃO

Achados desta grande coorte populacional mediterrânea demonstram que o consumo regular de pimenta chili está associado a um menor risco de mortalidade total e por DCV, observando uma maior magnitude para os óbitos cerebrovasculares e por CI. Por outro lado, não houve uma redução no risco de óbitos por câncer, enquanto a ingestão regular se associou a um menor risco de mortalidade por outras causas.

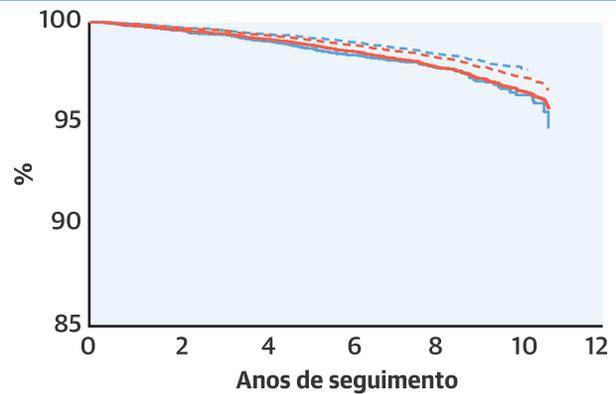
Nossos achados concordam e corroboram os principais resultados de dois estudos anteriores com coortes não mediterrâneas. Evidências do China Kadoorie Biobank sobre aproximadamente 500.000 homens e mulheres (11) demonstraram que o consumo regular de alimentos temperados (quase todos os dias) reduziu o risco de mortalidade total em 14% e por CI em 22%;

ILUSTRAÇÃO CENTRAL Pimenta chili e mortalidade

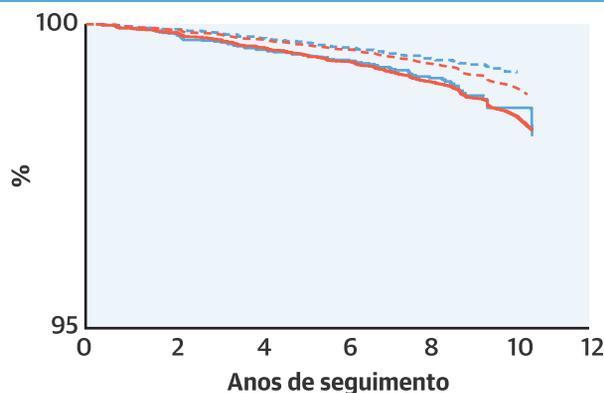
Mortalidade total



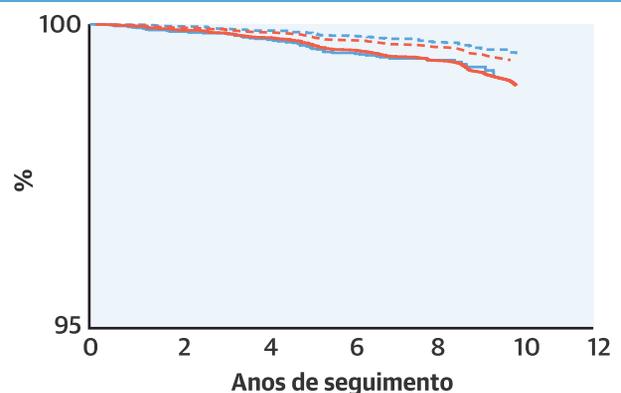
Mortalidade por doença cardiovascular



Mortalidade por cardiopatia isquêmica



Mortalidade cerebrovascular



— Não consumidores-consumidores raros (taxas de mortalidade observada)
— Não consumidores-consumidores raros (ajustado por Kaplan-Meier)

--- Consumidores (taxas de mortalidade observada)
--- Consumidores (ajustado por Kaplan-Meier)

Bonaccio, M. et al. J Am Coll Cardiol. 2019;74(25):3139-49.

Taxas e estimativas de Kaplan-Meier para mortalidade por todas as causas, por doença cardiovascular, por cardiopatia isquêmica e por causas cerebrovascular para consumidores e não consumidores/consumidores raros de pimenta chili na coorte do Estudo Moli-sani. As estimativas de Kaplan-Meier foram obtidas do modelo multivariado ajustado para idade, sexo, nível educacional, classe ocupacional, tabagismo, atividade física de lazer, doença cardiovascular, câncer, medicamentos para diabetes, medicamentos hipolipemiantes, medicamentos para hipertensão, escore da dieta mediterrânea (não incluindo a ingestão de pimentão-doce), ingestão de pimentão-doce (g/dia, quartis ordenados), consumo de alho, salsa, pimenta-do-reino (sim/não), e ingestão de energia (kcal/dia).

foram também observadas reduções dos óbitos por câncer (-8%) ou doenças respiratórias (-29%). Mais recentemente, na grande coorte da NHANES (*National Health and Nutrition Examination Survey*/Pesquisa Nacional sobre Saúde e Nutrição), o consumo de pimenta vermelha pareceu estar associado a redução de 13% no risco de mortalidade total (12).

Nosso estudo revela que os benefícios para a saúde associados à ingestão de pimenta chili são independentes da qualidade geral da dieta, conforme

medida por um dieta mediterrânea tradicional, sugerindo, assim, um efeito independente da pimenta sobre o risco de mortalidade. Além disso, as estimativas de risco para mortalidade total e por causa específica nos modelos multivariáveis mínima e totalmente ajustados foram muito semelhantes, sugerindo que, embora o consumo de pimenta chili esteja associado a vários fatores de risco para DCV, sua relação com mortalidade total ou por causa específica foi independente desses fatores.

TABELA 3 Análise de mediação para a associação do consumo de pimenta chili com risco de mortalidade total e por causa específica

	Consumo de pimenta chili			Valor de p de PEE
	Não consumidores/ consumidores raros (n = 7.689)	Consumidores (n = 15.122)	PEE (%)	
Mortalidade por todas as causas, óbitos	500 (6,5)	736 (4,9)	—	
Modelo 2	ref	0,81 (0,72-0,92)	—	
Modelo 2 + troponina cardíaca	ref	0,81 (0,72-0,91)	Nulo	
Modelo 2 + peptídeo natriurético	ref	0,82 (0,72-0,92)	Nulo	
Modelo 2 + biomarcadores da função renal	ref	0,82 (0,72-0,92)	Nulo	
Modelo 2 + biomarcadores do metabolismo da glicose	ref	0,81 (0,72-0,91)	Nulo	
Modelo 2 + biomarcadores do metabolismo de lipídios	ref	0,82 (0,73-0,93)	5,3 [1,6-6,5]	0,033
Modelo 2 + vitamina D sérica D (ng/mL)	ref	0,83 (0,73-0,93)	6,1 (2,0-16,6)	0,014
Modelo 2 + biomarcadores inflamatórios	ref	0,81 (0,72-0,91)	Nulo	
Modelo 2 + PA + IMC	ref	0,82 (0,73-0,92)	2,4 [0,4-13,1]	0,12
Mortalidade cardiovascular, óbitos	193 (2,5)	251 (1,7)	—	
Modelo 2	ref	0,77 (0,63-0,94)	—	
Modelo 2 + troponina cardíaca	ref	0,75 (0,62-0,93)	Nulo	
Modelo 2 + peptídeo natriurético	ref	0,76 (0,62-0,93)	Nulo	
Modelo 2 + biomarcadores da função renal	ref	0,77 (0,63-0,95)	1,7 (0,0-38,2)	0,28
Modelo 2 + biomarcadores do metabolismo da glicose	ref	0,76 (0,62-0,94)	Nulo	
Modelo 2 + biomarcadores do metabolismo de lipídios	ref	0,77 (0,63-0,95)	3,1 [0,2-31,0]	0,21
Modelo 2 + vitamina D sérica D (ng/mL)	ref	0,78 (0,64-0,96)	5,9 [1,4-21,9]	0,048
Modelo 2 + biomarcadores inflamatórios	ref	0,76 (0,62-0,93)	Nulo	
Modelo 2 + PA + IMC	ref	0,77 (0,63-0,94)	Nulo	
Mortalidade por cardiopatia isquêmica, óbitos	74 (1,0)	88 (0,6)	—	
Modelo 2	ref	0,67 (0,48-0,94)	—	
Modelo 2 + troponina cardíaca	ref	0,67 (0,48-0,93)	Nulo	
Modelo 2 + peptídeo natriurético	ref	0,67 (0,48-0,93)	Nulo	
Modelo 2 + biomarcadores da função renal	ref	0,67 (0,48-0,93)	Nulo	
Modelo 2 + biomarcadores do metabolismo da glicose	ref	0,66 (0,47-0,92)	Nulo	
Modelo 2 + biomarcadores do metabolismo de lipídios	ref	0,66 (0,48-0,92)	Nulo	
Modelo 2 + vitamina D sérica D (ng/mL)	ref	0,68 (0,48-0,95)	2,7 [0,2-29,2]	0,20
Modelo 2 + biomarcadores inflamatórios	ref	0,67 (0,48-0,93)	Nulo	
Modelo 2 + PA + IMC	ref	0,67 (0,48-0,93)	Nulo	
Mortalidade cardiovascular, óbitos	48 (0,6)	48 (0,3)	—	
Modelo 2	ref	0,62 (0,40-0,96)	—	
Modelo 2 + troponina cardíaca	ref	0,61 (0,39-0,95)	Nulo	
Modelo 2 + peptídeo natriurético	ref	0,62 (0,40-0,96)	1,2 [0,0-91,3]	0,38
Modelo 2 + biomarcadores da função renal	ref	0,62 (0,40-0,96)	Nulo	
Modelo 2 + biomarcadores do metabolismo da glicose	ref	0,62 (0,40-0,96)	1,0 [0,0-49,8]	0,33
Modelo 2 + biomarcadores do metabolismo de lipídios	ref	0,61 (0,39-0,95)	Nulo	
Modelo 2 + vitamina D sérica D (ng/mL)	ref	0,62 (0,40-0,96)	Nulo	
Modelo 2 + biomarcadores inflamatórios	ref	0,61 (0,39-0,94)	Nulo	
Modelo 2 + PA + IMC	ref	0,62 (0,40-0,96)	Nulo	

Continua na próxima página

Ademais, a análise de sensibilidade demonstrou que a associação entre consumo de pimenta e mortalidade foi semelhante nas diferentes categorias de fatores de riscos, com exceção da hipertensão, na qual a associação foi significativamente mais forte em indivíduos normotensos, sugerindo que a alta prevalência de hipertensão em consumidores de pimenta chili poderia marcar parcialmente seu efeito protetor sobre a mortalidade total.

Em relação a uma potencial melhora da predição de risco decorrente da inclusão da pimenta chili no tradicional EDM, não encontramos alterações significativas na capacidade discriminatória do escore modificado. É bem conhecido e disseminado o fato de que uma variável explanatória estar significativamente correlacionada

com o desfecho não resulta em melhoras na predição, mas isso não desvaloriza inteiramente a associação entre a variável e o desfecho (23). Ainda mais importante, a associação entre pimenta chili e mortalidade foi independente da adesão à DM, corroborando a noção de que pequenas alterações dietéticas, tais como adicionar pimenta à dieta usual, podem ser medidas valiosas para a melhoria da saúde, especialmente a saúde cardiovascular, independente da qualidade geral da dieta.

Também almejamos investigar se alguns mecanismos biológicos poderiam entrar no caminho entre a pimenta chili e a mortalidade. Nossos resultados demonstraram que a maioria dos marcadores estabelecidos de risco para DCV eram pouco responsáveis pelo menor risco de

TABELA 3 Continuação

	Consumo de pimenta chili			Valor de p de PEE
	Não consumidores/ consumidores raros (n = 7.689)	Consumidores (n = 15.122)	PEE (%)	
Mortalidade por câncer, óbitos	173 (2,2)	309 (2,0)	—	
Modelo 2	ref	0,90 (0,74-1,10)	—	
Modelo 2 + troponina cardíaca	ref	0,90 (0,74-1,10)	Nulo	
Modelo 2 + peptídeo natriurético	ref	0,91 (0,74-1,10)	1,2 [0,0-71,4]	0,35
Modelo 2 + biomarcadores da função renal	ref	0,90 (0,74-1,10)	Nulo	
Modelo 2 + biomarcadores do metabolismo da glicose	ref	0,90 (0,74-1,10)	Nulo	
Modelo 2 + biomarcadores do metabolismo de lipídios	ref	0,91 (0,75-1,11)	5,8 [0,2-61,9]	0,21
Modelo 2 + vitamina D sérica D (ng/mL)	ref	0,91 (0,75-1,11)	8,9 [0,7-57,5]	0,064
Modelo 2 + biomarcadores inflamatórios	ref	0,90 (0,73-1,09)	Nulo	
Modelo 2 + PA + IMC	ref	0,91 (0,74-1,11)	4,2 [0,1-61,6]	0,24
Mortalidade por outras causas, óbitos	173 (2,2)	309 (2,0)	—	
Modelo 2	ref	0,77 (0,61-0,96)	—	
Modelo 2 + troponina cardíaca	ref	0,75 (0,60-0,95)	Nulo	
Modelo 2 + peptídeo natriurético	ref	0,77 (0,61-0,97)	Nulo	
Modelo 2 + biomarcadores da função renal	ref	0,77 (0,61-0,97)	Nulo	
Modelo 2 + biomarcadores do metabolismo da glicose	ref	0,77 (0,61-0,96)	Nulo	
Modelo 2 + biomarcadores do metabolismo de lipídios	ref	0,78 (0,62-0,99)	7,7 [1,2-35,6]	0,10
Modelo 2 + vitamina D sérica D (ng/mL)	ref	0,77 (0,61-0,98)	3,9 [0,8-16,5]	0,059
Modelo 2 + biomarcadores inflamatórios	ref	0,77 (0,61-0,97)	Nulo	
Modelo 2 + PA + IMC	ref	0,77 (0,61-0,98)	4,0 [0,6-23,9]	0,13

Valores expressos em n (%), razão de risco (intervalo de confiança de 95%) ou PEE [intervalo de confiança de 95%]. As razões de risco foram obtidas do modelo multivariado ajustado para idade, sexo, nível educacional, classe ocupacional, tabagismo, atividade física de lazer, doença cardiovascular, câncer, medicamentos para diabetes, medicamentos hipolipemiantes, medicamentos para hipertensão, escore da dieta mediterrânea (não incluindo a ingestão de pimentão-doce), ingestão de pimentão-doce (g/dia, quartis ordenados), consumo de alho, salsa, pimenta-do-reino (sim/não), e ingestão de energia (kcal/dia). Troponina cardíaca = troponina I de alta sensibilidade (pg/mL; logaritmo). Peptídeo natriurético = N-terminal do peptídeo natriurético tipo B (pg/mL; logaritmo). Biomarcadores da função renal incluem cistatina C e creatinina (mg/mL; logaritmo). Biomarcadores do metabolismo da glicose incluem glicemia sanguínea (mg/mL; logaritmo), insulina (pmol/L; logaritmo), peptídeo C (ng/mL; logaritmo). Biomarcadores do metabolismo de lipídios = colesterol sanguíneo (mg/dL), colesterol de lipoproteína de alta densidade (mg/dL), triglicerídeos (mg/dL; logaritmo), apolipoproteína A1 (g/L), apolipoproteína B100 (g/L), lipoproteína a (mg/dL). Os biomarcadores Inflamatórios incluem proteína C reativa (mg/L; logaritmo), contagem de glóbulos brancos ($\times 10^9/L$; logaritmo). O IMC foi categorizado como peso normal, sobrepeso e obesidade.
IMC = índice de massa corporal; Nulo = não media o efeito; PA = pressão arterial; PEE = percentual do efeito de exposição; ref = referência.

óbito observado; apenas a vitamina D sérica provavelmente explica uma parcela moderada da relação entre pimenta chili e risco de mortalidade total, por DCV e por outras causas, enquanto os biomarcadores de metabolismo dos lipídios pareceram mediar a associação da pimenta com mortalidade por todas as causas.

Em nossa amostra populacional, a ingestão regular de pimenta chili esteve associada ao aumento dos níveis de lipídios, um achado que está de acordo com observações epidemiológicas prévias sobre triglicéridos séricos a partir de uma coorte de adultos chineses, mas está em aparente contraste com a relatada associação inversa entre consumo de alimentos temperados e colesterol sérico (24). Em contrapartida, uma intervenção humana em 27 participantes relatou que o consumo regular de pimentas chili recém cortadas por 4 semanas não teve efeito sobre os níveis séricos de lipídios e lipoproteínas (25).

Outros mecanismos biológicos que potencialmente vinculam a pimenta chili a um menor risco de mortalidade, especialmente a relacionada a DCV, poderiam ser atribuídos às propriedades emagrecedoras das pimentas (8,9,12): proteção contra obesidade leva de fato à redução do risco

de doenças cardiovasculares e metabólicas; contudo, em nossa população, os consumidores regulares de pimenta eram mais propensos a ser obesos do que os não consumidores, e a inclusão do IMC nos caminhos mediadores não afetou consideravelmente o risco de mortalidade.

Por fim, diante das conhecidas propriedades anti-inflamatórias da pimenta chili (26), testamos o papel dos processos inflamatórios por meio de dois biomarcadores amplamente utilizados, mas não conseguimos detectar qualquer atenuação do risco; entretanto, a utilização de apenas dois marcadores poderia levar a uma subestimação do papel da inflamação como um provável mecanismo mediador vinculando o consumo de pimenta e o risco de óbito.

Nenhum dos mecanismos biológicos testados foi capaz de explicar os benefícios para a saúde associados à pimenta chili; no entanto, não pudemos investigar outros caminhos que poderiam vincular a ingestão de pimenta à melhoria dos desfechos de saúde, tais como redução da oxidação ou potencial antiaterogênico (4).

É importante destacar que também se observou uma associação inversa entre mortalidade total e por CI e pimentão-doce, o qual contém capsaicina em quanti-

TABELA 4 Análise de subgrupo da associação do consumo de pimenta chili (consumidores vs. não consumidores/consumidores raros) com risco de mortalidade total e por DCV

	Mortalidade total			Mortalidade por DCV		
	Óbitos/indivíduos	RR (IC 95%)	Valor de p para interação	Óbitos	RR (IC 95%)	Valor de p para interação
Idade <65 anos	337/17.613	0,74 (0,58-0,94)		79	0,79 (0,47-1,31)	
Idade ≥65 anos	899/5.198	0,85 (0,74-0,97)	0,51	365	0,78 (0,63-0,97)	0,53
Mulheres	429/11.938	0,84 (0,69-1,02)		162	0,93 (0,67-1,28)	
Homens	807/10.873	0,78 (0,67-0,91)	0,79	282	0,66 (0,51-0,84)	0,29
Até educação secundária inferior	896/11.918	0,85 (0,74-0,98)		337	0,80 (0,64-0,996)	
Educação secundária superior/pós-secundária	340/10.893	0,73 (0,57-0,92)	0,22	107	0,67 (0,44-1,03)	0,84
Não fumantes	989/17.568	0,84 (0,74-0,96)		367	0,85 (0,69-1,06)	
Fumantes	247/5.243	0,76 (0,58-1,01)	0,71	77	0,53 (0,33-0,85)	0,20
Baixa atividade física	678/11.545	0,82 (0,70-0,96)		256	0,85 (0,66-1,11)	
Atividade física alta	558/11.266	0,79 (0,66-0,95)	0,79	188	0,63 (0,46-0,85)	0,25
Sem DCV	956/21.274	0,80 (0,70-0,92)		289	0,78 (0,61-0,998)	
Indivíduos com DCV	235/1.177	0,82 (0,62-1,08)	0,93	131	0,64 (0,45-0,93)	0,46
Sem câncer	1.105/21.985	0,81 (0,71-0,92)		415	0,72 (0,59-0,88)	
Indivíduos com câncer	116/736	0,79 (0,53-1,18)	0,36	25	1,72 (0,61-4,85)	0,069
Sem diabetes	1.016/21.442	0,82 (0,72-0,94)		1.016	0,74 (0,59-0,92)	
Indivíduos com diabetes	188/1.088	0,70 (0,51-0,96)	0,75	80	0,80 (0,48-1,31)	0,70
Sem hiperlipidemia	1.045/20.849	0,82 (0,72-0,94)		359	0,79 (0,63-0,98)	
Indivíduos com hiperlipidemia	169/1.756	0,83 (0,59-1,16)	0,88	76	0,77 (0,46-1,29)	0,86
Sem hipertensão	563/16.203	0,68 (0,57-0,81)		141	0,67 (0,47-0,94)	
Indivíduos com hipertensão	637/6.231	0,94 (0,80-1,12)	0,021	287	0,82 (0,64-1,05)	0,54
Baixa DM (EDM 0-3)	384/6.898	0,91 (0,73-1,12)		142	0,85 (0,60-1,20)	
Média DM (EDM 4-5)	545/10.053	0,73 (0,61-0,88)	0,32	196	0,77 (0,57-1,04)	0,62
Alta DM (EDM 6-9)	307/5.860	0,85 (0,66-1,10)		106	0,64 (0,42-0,97)	
Indivíduos saudáveis*	710/19.479	0,84 (0,71-0,98)	–	224	0,74 (0,56-0,97)	–
Excluindo óbitos precoces (seguimento >2 anos)	1.067/22.642	0,81 (0,71-0,92)	–	373	0,78 (0,63-0,96)	–

Os valores expressos em n ou n (%), salvo indicação contrária. As razões de risco são obtidas do modelo multivariado ajustado para idade, sexo, nível educacional, classe ocupacional, tabagismo, atividade física de lazer, doença cardiovascular, câncer, medicamentos para diabetes, medicamentos hipolipemiantes, medicamentos para hipertensão, escore da dieta mediterrânea (não incluindo a ingestão de pimentão-doce), ingestão de pimentão-doce (g/dia, quartis ordenados), consumo de alho, salsa, pimenta-do-reino (sim/não), e ingestão de energia (kcal/dia). Baixa atividade física = atividade física de lazer ≤2,2 equivalente metabólico de tarefa-horas/dia (mediana populacional).
DCV = doença cardiovascular; DM = dieta mediterrânea; EDM = Escore da Dieta Mediterrânea.
* Indivíduos sem histórico de DCV ou câncer nem relato de medicamentos para diabetes.

dades menores, ainda que possivelmente benéficas, embora não tenha sido observado efeito sobre o risco de mortalidade cerebrovascular e por DCV; esses achados sugerem que as vantagens para a saúde associadas à pimenta chili são provavelmente atribuíveis ao alto teor de capsaicina, a qual é muito mais abundante nas pimentas doces não picantes. Conclusões semelhantes foram obtidas por um estudo que revelou uma correlação positiva entre frequência de consumo de pimenta chili, mas não de pimentões doces, e força muscular em homens adultos (27). Entretanto, a espécie *Capsicum* contém uma grande variedade de fitoquímicos com conhecidas propriedades antioxidantes, tais como carotenoides (betacaroteno), capsaicinoides (capsaicina) e flavonoides (quercetina e luteolina) (28,29). Portanto, não se pode descartar uma possível atividade sinérgica desses compostos bioativos.

VANTAGENS E LIMITAÇÕES DO ESTUDO. As principais vantagens deste estudo incluem seu grande tamanho amostral, seu delineamento de coorte prospectiva e a criteriosa avaliação dos fatores de risco estabelecidos e potenciais para óbito; além disso, as análises foram

controladas para várias covariáveis dietéticas que podem estar correlacionadas com a ingestão de pimenta chili. Por fim, esta é a primeira investigação a abordar a associação entre ingestão de pimenta chili e risco de mortalidade em uma grande população mediterrânea.

Entretanto, o presente estudo apresenta várias limitações. Em primeiro lugar, dado o caráter observacional de nossa investigação, a causalidade pode ser apenas sugerida, e não podem ser totalmente descartadas a confusão residual e a confusão por fatores não mensurados.

Em segundo lugar, a análise da mortalidade por causa específica neste conjunto de dados é limitada pelo número relativamente pequeno de óbitos. Por último, as informações sobre os indivíduos foram coletadas apenas em uma base dados; portanto, alterações que talvez tenham ocorrido durante o seguimento não puderam ser consideradas.

CONCLUSÕES

O consumo regular de pimenta chili está associado a um menor risco de mortalidade total e por DCV em uma grande coorte mediterrânea de adultos. Os mecanismos

por meio dos quais a pimenta chili poderia reduzir o risco de mortalidade ainda não estão claros, embora tenha se descoberto que os fatores de risco tradicionais para DCV exerçam um papel moderado. A inclusão do consumo de pimenta chili no EDM tradicional não trouxe nenhum valor, ou pouco, na capacidade discriminatória do escore modificado. Até onde sabemos, este estudo é o primeiro a relatar a associação negativa entre ingestão de pimenta chili e risco de mortalidade (total e por causa específica) em uma coorte mediterrânea prospectiva e a avaliar os possíveis mecanismos biológicos subjacentes a essa associação.

AGRADECIMENTOS. O grupo de pesquisa do Estudo Moli-sani agradece a Associazione Cuore Sano ONLUS (Campobasso, Itália) pelo seu apoio e ao BiomarCaRE Consortium.

CORRESPONDÊNCIA. Dr. Marialaura Bonaccio, Department of Epidemiology and Prevention, IRCCS Neuromed, Via dell'Electronica, 86077 Pozzilli (IS), Itália. E-mail: arialaura.bonaccio@neuromed.it. Twitter: @Mbonaccio.

PERSPECTIVAS

COMPETÊNCIA EM CONHECIMENTO MÉDICO. Em uma população italiana, o consumo regular de pimenta chili está associado a um menor risco de mortalidade por causas cardiovasculares a longo prazo.

PANORAMA TRANSLACIONAL. São necessários mais estudos para entender os mecanismos biológicos responsáveis pelo aparente efeito benéfico da pimenta chili sobre o risco cardiovascular.

REFERÊNCIAS

1. M. Gerber, R. Hoffman. The Mediterranean diet: health, science and society. *Br J Nutr*, 113 Suppl 2 (2015), pp. S4-S10.
2. M.Á. Martínez-González, M.S. Hershey, I. Zazpe, A. Trichopoulou. Transferability of the Mediterranean diet to non-Mediterranean countries. What is and what is not the Mediterranean diet. *Nutrients*, 9 (2017), p. E1226.
3. J. Shen, K.A. Wilmut, N. Ghasemzadeh, et al. Mediterranean dietary patterns and cardiovascular health. *Annu Rev Nutr*, 35 (2015), pp. 425-449.
4. P.F. Tsui, C.S. Lin, L.J. Ho, J.H. Lai. Spices and atherosclerosis. *Nutrients*, 10 (2018), p. E1724.
5. F. Sun, S. Xiong, Z. Zhu. Dietary capsaicin protects cardiometabolic organs from dysfunction. *Nutrients*, 8 (2016), p. E174.
6. E.S. Fernandes, A.R. Cerqueira, A.G. Soares, S.K. Costa. Capsaicin and its role in chronic diseases. *Adv Exp Med Biol*, 929 (2016), pp. 91-125.
7. L. López-Carrillo, M. Hernández Avila, R. Dubrow. Chili pepper consumption and gastric cancer in Mexico: a case-control study. *Am J Epidemiol*, 139 (1994), pp. 263-271.
8. S. Varghese, P. Kubatka, L. Rodrigo, et al. Chili pepper as a body weight-loss food. *Int J Food Sci Nutr*, 68 (2017), pp. 392-401.
9. Z. Shi, M. Riley, A.W. Taylor, A. Page. Chili consumption and the incidence of overweight and obesity in a Chinese adult population. *Int J Obes*, 41 (2017), pp. 1074-1079.
10. C. Kang, B. Wang, K. Kaliannan, et al. Gut microbiota mediates the protective effects of dietary capsaicin against chronic low-grade inflammation and associated obesity induced by high-fat diet. *MBio*, 8 (2017) e00470-17.
11. J. Lv, L. Qi, C. Yu, et al. China Kadoorie Biobank Collaborative Group. Consumption of spicy foods and total and cause specific mortality: population based cohort study. *BMJ*, 351 (2015), p. h3942.
12. M. Chopan, B. Littenberg. The association of hot red chili pepper consumption and mortality: a large population-based cohort study. *PLoS One*, 12 (2017), Article e0169876.
13. A. Di Castelnuovo, S. Costanzo, M. Persichillo, et al. Distribution of short and lifetime risks for cardiovascular disease in Italians. *Eur J Prev Cardiol*, 19 (2012), pp. 723-730.
14. M. Bonaccio, A. Di Castelnuovo, G. Pounis, et al. Moli-sani Study Investigators. Relative contribution of health-related behaviours and chronic diseases to the socioeconomic patterning of low-grade inflammation. *Int J Public Health*, 62 (2017), pp. 551-562.
15. P. Pisani, F. Faggiano, V. Krogh, et al. Relative validity and reproducibility of a food frequency dietary questionnaire for use in the Italian EPIC centres. *Int J Epidemiol*, 26 (Suppl 1) (1997), pp. S152-S160.
16. A. Trichopoulou, T. Costacou, C. Bamia, D. Trichopoulos. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med*, 348 (2003), pp. 2599-2608.
17. G. Pounis, S. Costanzo, R. di Giuseppe, et al. Consumption of healthy foods at different content of antioxidant vitamins and phytochemicals and metabolic risk factors for cardiovascular disease in men and women of the Moli-sani study. *Eur J Clin Nutr*, 67 (2013), pp. 207-213.
18. G. Pounis, M. Bonaccio, A. Di Castelnuovo, et al. Polyphenol intake is associated with low-grade inflammation, using a novel data analysis from the Moli-sani study. *Thromb Haemost*, 115 (2016), pp. 344-352.
19. S.M. Jeurnink, F.L. Büchner, H.B. Bueno-de-Mesquita, et al. Variety in vegetable and fruit consumption and the risk of gastric and esophageal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer*, 131 (2012), pp. E963-E973.
20. T. Zeller, M. Hughes, T. Tuovinen, et al. BiomarCaRE: rationale and design of the European BiomarCaRE project including 300,000 participants from 13 European countries. *Eur J Epidemiol*, 29 (2014), pp. 777-790.
21. E. Hertzmark, M. Pazaris, D. Spiegelman. The SAS MEDIATE Macro Harvard T.H. Chan School of Public Health, Boston, MA (2012).
22. M.J. Pencina, R.B. D'Agostino Sr., E.W. Steyerberg. Extensions of net reclassification improvement calculations to measure usefulness of new biomarkers. *Stat Med*, 30 (2011), pp. 11-21.
23. A. Lo, H. Chernoff, T. Zheng, S.H. Lo. Why significant variables aren't automatically good predictors. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 112 (2015), pp. 13892-13897.
24. Y. Xue, T. He, K. Yu, et al. Association between spicy food consumption and lipid profiles in adults: a nationwide population-based study. *Br J Nutr*, 118 (2017), pp. 144-153.
25. K.D. Ahuja, M.J. Ball. Effects of daily ingestion of chilli on serum lipoprotein oxidation in adult men and women. *Br J Nutr*, 96 (2006), pp. 239-242.
26. X.J. Luo, J. Peng, Y.J. Li. Recent advances in the study on capsaicinoids and capsinoids. *Eur J Pharmacol*, 650 (2011), pp. 1-7.
27. H. Wu, M. Wei, Q. Zhang, et al. Consumption of chilies, but not sweet peppers, is positively related to handgrip strength in an adult population. *J Nutr Health Aging*, 20 (2016), pp. 546-552.
28. M. Materska, I. Perucka. Antioxidant activity of the main phenolic compounds isolated from hot pepper fruit (*Capsicum annum* L.). *J Agric Food Chem*, 53 (2005), pp. 1750-1756.
29. D. Hervert-Hernández, S.G. Sáyago-Ayerdi, I. Goñi. Bioactive compounds of four hot pepper varieties (*Capsicum annum* L.), antioxidant capacity, and intestinal bioaccessibility. *J Agric Food Chem*, 58 (2010), pp. 3399-3406.

PALAVRAS-CHAVE mortalidade cardiovascular, mortalidade cerebrovascular, pimenta chili, inflamação, dieta mediterrânea, fatores de risco, mortalidade total

APÊNDICE Para acesso a tabelas adicionais e a uma lista dos investigadores do Estudo Moli-sani, confira a versão *on-line* deste artigo.

COMENTÁRIO EDITORIAL



A capsaicina, a pimenta vermelha e a dieta mediterrânea

Cristina Pellegrino Baena¹, Lucas Baena Carstens²

Dentre os diversos compostos presentes nas pimentas, como curcumina, timoquinona e piperina, a capsaicina tem sido foco de atenção na pesquisa médica. Uma provável função da capsaicina seria a de evitar que animais consumissem a pimenta pelo efeito irritativo.

A capsaicina estimula os receptores celulares vaniloides TRPV1 regulando a expressão de proteínas apoptóticas e vias metabólicas relacionadas a processos inflamatórios (1). Possui ainda ação sobre neurônios criando um período refratário prolongado de forma a dessensibilizar os neurônios a um amplo espectro de estímulos. Considerando então as propriedades do composto, há o interesse sobre o papel benéfico nos processos de dor, obesidade, doenças neoplásicas, doenças gastrointestinais, afecções dermatológicas e doenças cardiovasculares reportados na literatura (2). Neste sentido, uma rápida busca na base de dados de estudos clínicos *clinicaltrials.gov* mostra quase 150 estudos clínicos em diferentes fases, sobre o efeito da capsaicina em variados desfechos como dor crônica, rinite, tosse crônica, asma, hiperalgesia, vômitos cíclicos, dor neuropática, osteoartrite, refluxo gastroesofágico, mucosite pós-radioterapia, obesidade e resistência a insulina.

A propriedade anti-inflamatória e antitumoral da capsaicina é descrita como inibidora da via VEGF (3) em cânceres de pulmão de células não pequenas, regulação de c-FOS e RIP3 estimulando a morte celular em câncer de mama ou inibindo o NF- κ B p65 de forma a reduzir a expressão de MMP-9 que está envolvida em diversos outros tipos de câncer (3,4).

Em modelos animais, há alguma evidência do efeito anti-inflamatório devido a sua capacidade de inibir a produção de COX e de NF- κ B, semelhante à indometacina (1). Em modelos de obesidade, a oxidação de gorduras

em detrimento da oxidação de carboidratos além do aumento da sensação de saciedade foi descrito, com hipótese de que análogos da capsaicina possam ativar o tecido adiposo marrom, obtendo assim um efeito termogênico a partir de seu consumo (5). Em modelo de hiperlipidemia, a capsaicina mostrou-se benéfica ao regular a expressão de espécies reativas de oxigênio e reduzir disfunção endotelial (6). Sabe-se que há uma regulação genética exercida pela capsaicina sobre o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina e produção de óxido nítrico, resultando em propriedades inibitórias da vasodilatação em conjunto com a homeostase vascular, como evidenciado em estudo clínico sobre o uso de adesivos contendo capsaicina em pacientes coronarianos (7).

A translação de evidência de modelos experimentais para estudos epidemiológicos observacionais sobre nutrição tem sido tema de grande debate há várias décadas. A evidência mais rigorosa sobre dietas vem de estudos clínicos controlados e randomizados, principalmente devido à potencial diluição equilibrada dos efeitos de confusão de covariáveis comumente presentes a um hábito de vida como a alimentação. Além disso, a complexidade da dieta humana traz grandes desafios para análises observacionais de associação entre componentes nutricionais consumidos diária ou esporadicamente e doenças crônicas. Não obstante, análises estatísticas complexas têm permitido a construção de um robusto corpo de evidência sobre os efeitos protetores de alguns padrões de dieta como a dieta mediterrânea, inicialmente foi definida por Ancel Keys (8) como rica em vegetais, frutas e nozes, legumes, cereais não processados, baixo consumo de carnes e derivados e baixo consumo de laticínios. O corpo de evidência construído nas últimas décadas tem reforçado a proteção cardio-

¹ Professora da Escola de Medicina da PUCPR, Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da PUCPR, Coordenadora do Centro de Ensino, Pesquisa e Inovação – Hospital Universitário Cajuú e Hospital Marcelino Champagnat, Curitiba, PR, Brasil.

² Acadêmico de Medicina da PUCPR, Curitiba, Brasil.

vascular, proteção cognitiva e longevidade, apesar das várias definições utilizadas para descrever esta dieta ao longo das últimas décadas (9).

O estudo de Bonaccio et al. (10) explora uma hipótese biológica plausível de efeito do consumo de pimenta vermelha (rica em capsaicina) e mortalidade por doença isquêmica cardíaca, doença cerebrovascular e câncer. Trata-se de uma análise observacional com seguimento médio de 8,2 anos de 22.811 homens e mulheres residentes na região do Molise, sul da Itália e com média de idade de 55 anos, livres de doença cardiovascular, câncer e diabetes no início do seguimento. A avaliação do consumo de pimenta vermelha foi feita por meio de questionário de frequência alimentar adaptado para italianos com a seguinte pergunta: “Com qual frequência você consome alimentos que contêm pimenta vermelha?” e, apesar de um número reduzido de óbitos (5,4%), o consumo frequente da pimenta vermelha (mais de duas vezes por semana) foi associado a menor probabilidade de óbito cardiovascular, por doença isquêmica cardíaca e por doença cerebrovascular, independente de fatores de risco tradicionais e do consumo de pimenta doce, alho, pimenta preta e salsa. Não foi encontrada associação entre consumo de pimenta vermelha e óbito por câncer. Em uma série de análises de mediação, os autores testaram possíveis mecanismos para as associações encontradas entre vários biomarcadores de função renal, metabolismo

de açúcares, metabolismo de lipídios, troponina, NT-próBNP, inflamatórios, vitamina D, pressão arterial, além de índice de massa corporal, porém a única variável que esclareceu parte da associação foi a hipertensão, uma vez que o efeito protetor da pimenta vermelha só foi significativo entre normotensos.

Uma vez que o mecanismo de associação não foi esclarecido nesse estudo, volta-se à questão da limitação dos delineamentos observacionais em testar causalidade entre o consumo de um componente nutricional e desfechos clínicos. O uso de questionários validados para mensuração da exposição trouxe grande avanço à epidemiologia nutricional, porém muitos participantes não conhecem todos os componentes dos alimentos que consomem e nem as quantidades, tornando especialmente difícil a escolha do grupo de referência. Adicionalmente, as interações entre componentes nutricionais podem ocorrer com grande variabilidade entre os grupos e é bastante provável que a associação encontrada seja explicada pela maior adesão ao padrão de dieta mediterrânea no grupo com maior consumo de pimenta vermelha.

Infelizmente não foram observadas nesse estudo variáveis que também poderiam explicar parte da associação como formas de preparo, espiritualidade, socialização exercida durante as refeições e talvez até uma parte do efeito passe por eventuais doses protetoras de vinho das uvas Tintilia, Sangiovese ou Montepulciano.

REFERÊNCIAS

1. Srinivasan K. Biological Activities of Red Pepper (*Capsicum annuum*) and Its Pungent Principle Capsaicin: A Review. Vol. 56, *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. Taylor and Francis Inc.; 2016. p. 1488-500.
2. Sharma SK, Vij AS, Sharma M. Mechanisms and clinical uses of capsaicin. Vol. 720, *European Journal of Pharmacology*. 2013. p. 55-62.
3. Chakraborty S, Adhikary A, Mazumdar M, Mukherjee S, Bhattacharjee P, Guha D, et al. Capsaicin-induced activation of p53-SMAR1 autoregulatory loop down-regulates VEGF in non-small cell lung cancer to restrain angiogenesis. *PLoS One*. 2014 Jun;9(6).
4. Wutka A, Palagani V, Barat S, Chen X, El Khatib M, Götze J, et al. Capsaicin Treatment Attenuates Cholangiocarcinoma Carcinogenesis. Mott JL, editor. *PLoS One*. 2014 Apr;9(4):e95605.
5. Yoneshiro T, Aita S, Kawai Y, Iwanaga T, Saito M. Nonpungent capsaicin analogs (capsinoids) increase energy expenditure through the activation of brown adipose tissue in humans. *Am J Clin Nutr*. 2012 Apr;95(4):845-50.
6. Yang S, Liu L, Meng L, Hu X. Capsaicin is beneficial to hyperlipidemia, oxidative stress, endothelial dysfunction, and atherosclerosis in Guinea pigs fed on a high-fat diet. *Chem Biol Interact*. 2019 Jan;297:1-7.
7. Keys A. Seven countries. A multivariate analysis of death and coronary heart disease. Seven countries A Multivar Anal death Coron Hear Dis [Internet]. 1980 [cited 2020 Mar 4]; Available from: <https://www.cabdirect.org/cabdirect/abstract/19841460563>
8. Trichopoulou A, Martínez-González MA, Tong TY, Forouhi NG, Khandelwal S, Prabhakaran D, et al. Definitions and potential health benefits of the Mediterranean diet: views from experts around the world. *BMC Med* [Internet]. 2014 Dec 24 [cited 2020 Mar 4];12(1):12. Available from: <http://bmcmmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/1741-7015-12-112>
9. Bonaccio M, Di Castelnuovo A, Costanzo S, Ruggiero E, De Curtis A, Persichillo M, et al. Chili Pepper Consumption and Mortality in Italian Adults. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(25):3139-49.

O PRESENTE E O FUTURO

COMPARAÇÃO DE DIRETRIZES DO JACC

Aldosteronismo primário



Revisão do estado da arte do JACC

Gian Paolo Rossi, MD

RESUMO

O aldosteronismo primário (AP) é uma causa comum, mas frequentemente negligenciada, de hipertensão arterial e eventos cardiovasculares além do esperado, especialmente fibrilação atrial. Visto que diagnóstico e tratamento oportunos podem proporcionar a cura do hiperaldosteronismo e da hipertensão, mesmo quando esta é resistente ao tratamento medicamentoso, justificam-se estratégias para o rastreamento precoce de pacientes com AP utilizando um algoritmo diagnóstico simplificado. Elas podem ser especialmente benéficas em alguns subgrupos de pacientes hipertensos, como aqueles com maior risco cardiovascular. Entretanto, a identificação dos casos de AP curáveis cirurgicamente e a obtenção de ótimos resultados requer a subtipagem por amostragem venosas adrenal, a qual, por ser tecnicamente desafiadora e realizada atualmente em centros terciários de referência, representa o gargalo nos testes para o AP. São discutidas medidas com o objetivo de aumentar o uso clínico de amostras venosas adrenais e desenvolver técnicas alternativas de subtipagem, juntamente com recomendações de tratamento medicamentoso, inclusive os novos medicamentos desenvolvidos na área, e de seguimento.

O aldosteronismo primário (AP) é uma forma curável comum de hipertensão arterial caracterizada por baixos níveis plasmáticos de renina e níveis plasmáticos elevados de aldosterona. Esses últimos níveis são inadequadamente elevados para o volume e o *status* da pressão arterial. Além disso, o AP tem várias consequências nocivas para o coração, a parede arterial e os rins, como apresentado na **Figura 1** (1). Apesar dessas consequências e de sua ocorrência comum, o AP raramente é diagnosticado, principalmente porque imita a hipertensão essencial (primária) (2-4). Considerando a importância do AP como causa de hipertensão e de eventos cardiovasculares, esta revisão fornece informações atualizadas sobre uma estratégia simplificada para a identificação, subtipagem e tratamento do AP.

Clinicamente, a classificação mais útil do AP é aquela apresentada na **Figura 2**, que faz distinção entre as formas corrigíveis e não corrigíveis cirurgicamente (5). A adrenalectomia, quando guiada pela amostragem venosa adrenal (AVA), quase invariavelmente cura o hi-

peraldosteronismo e resolve ou melhora a hipertensão arterial, com desfechos consideravelmente melhores quando o diagnóstico é realizado precocemente (6). Portanto, a identificação precoce do AP, seguida pelo diagnóstico dos seus subtipos, é de suma importância. Mesmo quando a cirurgia não é indicada após a subtipagem, o diagnóstico possibilita um tratamento medicamentoso direcionado e portanto a prevenção de eventos cardiovasculares (5-11).

TAXA DE DETECÇÃO DE AP

O AP é atualmente subdetectado por vários motivos. Primeiramente, ainda há uma concepção errônea bastante popular de que o AP é “uma agulha em um palheiro” (12), embora evidências inequívocas demonstrem o contrário: o estudo PAPHY (*Primary Aldosteronism Prevalence in Hypertension*/Prevalência de Aldosteronismo Primário na Hipertensão), o primeiro grande levantamento prospectivo que utilizou uma metodologia rigorosa para diagnosticar AP e adenoma produtor de aldoste-



Ouça o áudio com o resumo deste artigo, apresentado pelo editor-chefe do JACC, Dr. Valentin Fuster, em JACC.org.

DESTAQUES

- AP é uma causa curável comum de hipertensão e implica em danos e eventos cardiovasculares que excedem o que é esperado com base na elevação da pressão arterial.
- Uma grande parcela de pacientes hipertensos, especialmente aqueles com hipertensão resistente a medicamentos e fibrilação atrial isolada, devem ser testados para AP.
- Estratégias simplificadas podem identificar os pacientes que podem ser curados a longo prazo com cirurgia.
- O teste para detecção de casos de AP deve ser realizado por meio da medição da razão aldosterona-renina.
- O seguimento é recomendado tanto em pacientes com AP tratados com cirurgia quanto naqueles tratados com medicamentos.

rona (APA), relatou uma taxa de 11,2% em pacientes hipertensos consecutivos diagnosticados recentemente (13), indicando que o AP foi a forma endócrina mais comum de hipertensão. Contudo, 10 anos depois, um levantamento retrospectivo de clínicos gerais em dois países europeus com um alto nível de atenção em saúde relatou que os médicos ainda consideravam o AP como muito raro e, portanto, rastreameram apenas de 1% a 2% dos seus pacientes hipertensos (14). Essa prática está em evidente desacordo com a alta prevalência (5,9%) de AP encontrada em pacientes hipertensos rastreados sistematicamente que foram atendidos na prática geral (15). Além disso, os centros que utilizaram sistematicamente a AVA para subtipar seus pacientes com AP observaram uma forma unilateral de AP em cerca de dois terços dos casos. Essa taxa foi duas vezes maior do que a observada em centros sem AVA (13), indicando não apenas que o AP curável cirurgicamente é comum, mas também que a AVA é fundamental para se identificar os casos que podem se beneficiar com a cirurgia (13). De modo geral, esses achados exigem ações para promover um conhecimento mais amplo sobre a alta prevalência de AP, juntamente com estratégias mais amplas e simplificadas para rastreá-lo e subtipá-lo (16).

Outro motivo para o AP ser subdiagnosticado é o fato de que, até hoje, apenas os hipertensos com hipopotassemia são rastreados para AP, embora pacientes com AP “imitando hipertensão essencial” e níveis normais de potássio tenham sido descritos por Jerome Conn mais de cinco décadas atrás (17). No estudo PAPY, na apresentação mais de metade dos pacientes com APA e 82% com uma forma bilateral de AP apresentavam níveis normais de potássio (13), indicando que um dos

clássicos sinais “de alerta” do AP está ausente na maioria dos casos. Assim, a hipopotassemia não é de forma alguma condição *sine qua non* para investigar o AP; ao seguir essa estratégia equivocada, muitos pacientes com AP e níveis normais de potássio nunca seriam rastreados e diagnosticados.

Um motivo adicional negligenciado para o AP ser subdetectado é o fato de que é investigado apenas quando a concentração plasmática de aldosterona (CPA) excede um determinado ponto de corte, geralmente estabelecido em 15 ng/dL (416 pmol/L). Essa prática contrasta com pelo menos três fatos:

1. A existência documentada de casos em que o único indício da doença são os baixos níveis plasmáticos de renina (18). Esses casos de AP com níveis normais de aldosterona são atualmente diagnosticados de forma errônea como hipertensão essencial (primária) com renina baixa.
2. A secreção pulsátil de aldosterona que, além disso, é influenciada pelo consumo de sal. Portanto, uma CPA elevada limítrofe denota AP se o consumo de Na⁺ exceder 300 mEq/dia, mas é uma resposta fisiológica ao consumo baixo de sal quando o consumo de Na⁺, por exemplo, abaixo de 75 mEq/dia.
3. A sensibilidade amplamente variável do rim e da vascularidade à aldosterona entre etnias e indivíduos. Por exemplo, considera-se que os afro-americanos são notavelmente sensíveis à aldosterona, sugerindo que, em alguns grupos étnicos e/ou alguns indivíduos, o AP pode se manifestar apenas como elevações moderadas da CPA (19).

Portanto, conforme observado por Funder (20), ao se diagnosticar o AP, “os níveis plasmáticos de aldosterona não contam toda a história”, e diferentes relações aldosterona/renina (RAR) e pontos de corte para CPA podem ser necessários para realizar o diagnóstico em diferentes populações.

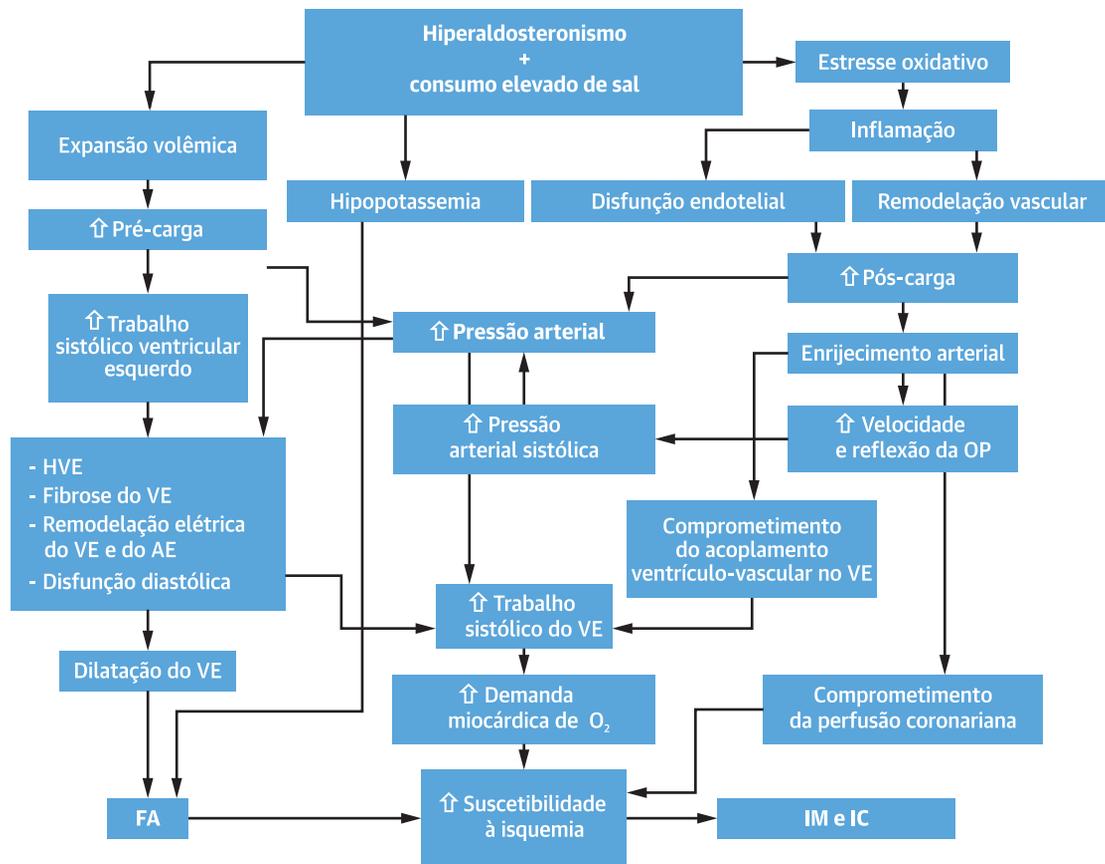
A conscientização sobre a alta prevalência de AP é uma informação fundamental que deve afetar a estratégia a ser empregada na investigação dos pacientes hipertensos, porque se sabe que o ganho incremental de quaisquer testes de rastreamento é maximizado quando a probabilidade prévia (pré-teste) de uma doença está entre 10% e 30% (21).

ESTRATÉGIA DE RASTREAMENTO

Desde que foram lançadas pela primeira vez em 2008, as diretrizes práticas da *Endocrine Society* recomendaram o rastreamento de pacientes hipertensos pertencentes a certas categorias (22). Essa estratégia baseia-se na consideração de que o rastreamento do AP

ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS

- AOS** = apneia obstrutiva do sono
- AP** = aldosteronismo primário
- APA** = adenoma produtor de aldosterona
- APR** = atividade plasmática da renina
- CPA** = concentração plasmática de aldosterona
- CRD** = renina direta ativa
- HF** = hiperaldosteronismo familiar
- RAR** = relação aldosterona/renina

FIGURA 1 Sequência de eventos que levam ao aumento do risco de FA, IM e IC no AP

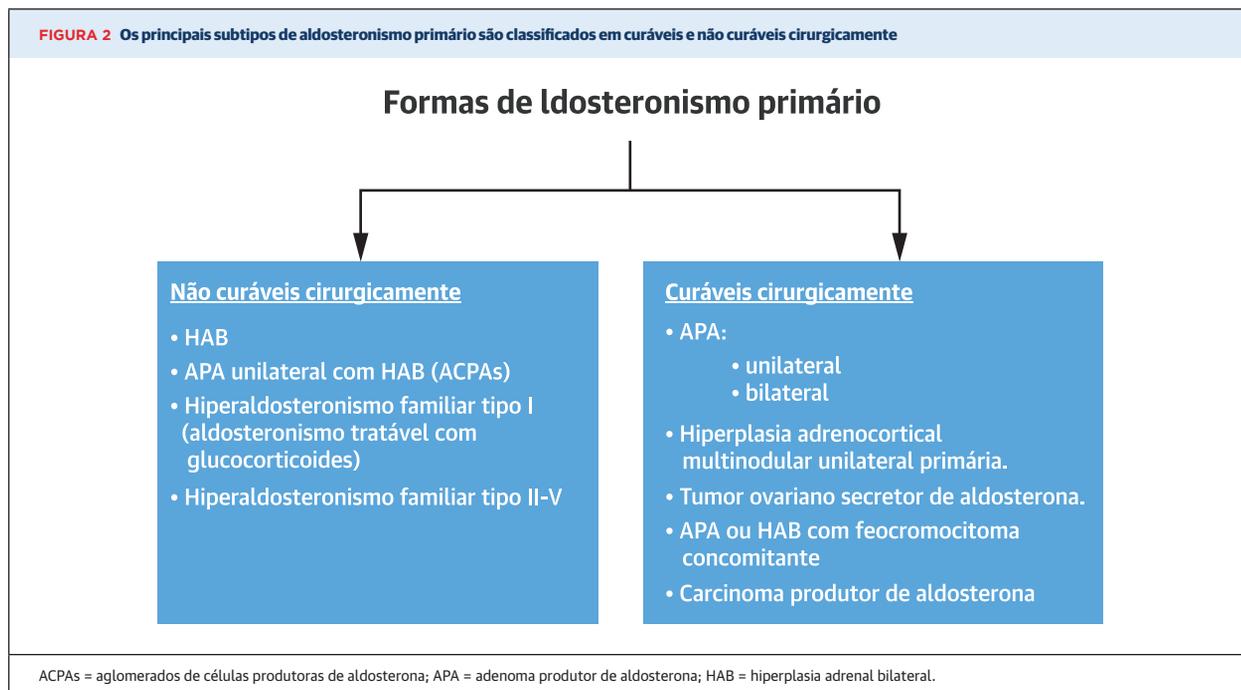
Hiperaldosteronismo na presença de consumo excessivo de sal causa expansão volêmica, supressão da renina, aumento da pré-carga e do trabalho sistólico, e hipertrofia do ventrículo esquerdo (VE) que, juntamente com o dano oxidativo ao DNA e a inflamação, levam a fibrose VE, disfunção diastólica, dilatação do átrio esquerdo e, por fim, fibrilação atrial (FA), facilitada pela hipotensão e pelo subsequente prolongamento do intervalo PQ no eletrocardiograma. A disfunção endotelial induzida pelo hiperaldosteronismo e a remodelação vascular aumentam a pós-carga e causam enrijecimento arterial, levando a um aumento da velocidade e da reflexão da onda de pulso. Essa reflexão, ao atingir a raiz aórtica na sístole e não na diástole, prejudica a perfusão coronariana. Além disso, a perda de recolhimento elástico da aorta durante a diástole afeta negativamente o acoplamento vascular do VE, contribuindo assim para o comprometimento do enchimento do VE. Essas alterações, no contexto de um ventrículo esquerdo mais rígido, podem explicar por que os pacientes com aldosteronismo primário (AP) que desenvolvem FA são mais propensos a desenvolver insuficiência cardíaca (IC) evidente. Além disso, juntamente com o aumento da demanda de O₂ devido ao aumento da carga de trabalho do VE, aumentam a suscetibilidade ao infarto do miocárdio (IM) e à IC em pacientes com AP.

é mais custo-efetivo quando realizado em coortes de pacientes com prevalência aumentada de AP. Em 2016, as categorias de pacientes a serem rastreados para AP foram ampliadas, reconhecendo a alta prevalência de AP e incluindo também pacientes com apneia obstrutiva do sono (AOS) (23), pois o AP é comum em pacientes com AOS e, por outro lado, a AOS é comum em pacientes com AP. Estudos baseados em polissonografia relataram uma prevalência de AP de aproximadamente 79% (24,25), provavelmente porque, por meio da retenção de sódio e de fluidos, o hiperaldosteronismo causa edema dos tecidos moles das vias aéreas superiores. Por conseguinte, em pacientes com AOS, o tratamento do AP, seja com antagonistas dos receptores de mineralocorticoides (ARMs) ou com adrenalectomia, reduziu

significativamente tanto o índice de apneia/hipopneia quanto a circunferência do pescoço (26). Além disso, um estudo relatou que pacientes com AOS apresentam um risco duas vezes maior de desenvolver AP (24), possivelmente devido ao aumento, induzido pela hipoxia, da endotelina-1 plasmática, a qual é um conhecido secretagogo potente de aldosterona (27) e cuja produção é aumentada pela hipoxia.

Na opinião do autor, essas categorias devem ser ampliadas ainda mais para incluir pacientes hipertensos com fibrilação atrial inexplicável, dado o acúmulo de evidências vinculando o AP ao surgimento dessa arritmia comum (28), incluindo os resultados do recente estudo prospectivo PAPPHY (*Prospective Appraisal of the Prevalence of Primary aldosteronism in Hypertensive patients presenting*

FIGURA 2 Os principais subtipos de aldosteronismo primário são classificados em curáveis e não curáveis cirurgicamente



with atrial flutter or fibrillation/Avaliação Prospectiva da Prevalência de Aldosteronismo Primário em Pacientes Hipertensos com Flutter Atrial ou Fibrilação Atrial) (29). Além disso, estudos observacionais publicados após as últimas diretrizes embasam o ponto de vista de que o AP segue uma história natural longa, começando com pressão arterial normal e supressão de renina, progredindo então para o fenótipo bioquímico manifesto de AP e, por fim, evoluindo para hipertensão estágio II a III e/ou resistente a medicamentos (30). Portanto, pode ser razoável propor o rastreamento de todos os novos pacientes hipertensivos, especialmente se eles têm alta chance de serem curados por adrenalectomia, por exemplo, mulheres jovens com hipertensão de curta duração (16).

Essa proposta teria que enfrentar dois fatos: a dificuldade financeira de muitos países e o gargalo nos exames diagnósticos representado pela AVA (veja a subseção Amostragem venosa adrenal). Entretanto, é apoiada pela viabilidade documentada da prevenção de complicações cardiovasculares com um diagnóstico precoce seguido de tratamento específico (6,31-35). De fato, mesmo quando a subtipagem é inviável, e portanto a cirurgia não é possível, o diagnóstico de AP abre o caminho para um tratamento direcionado e mais efetivo.

A detecção de casos de AP recomendada pelo autor compreende as categorias de pacientes listadas na Tabela 1, especialmente se os pacientes desejam obter a cura de longo prazo com adrenalectomia e/ou se estão em risco muito elevado de complicações devido a hipertensão estágio III e/ou resistente a medicamentos.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de AP baseia-se na existência de níveis baixos ou indetectáveis de renina e na secreção elevada e inadequada de aldosterona. Portanto, introduziu-se a RAR como uma abordagem simplificada para a detecção de casos de AP (36). Essa abordagem bivariada “crua” apresenta limitações intrínsecas que devem ser reconhecidas (Tabela 2). Por exemplo, o mesmo valor de RAR pode ser gerado por diferentes concentrações plasmáticas de aldosterona (CPA) e valores de renina, com implicações fisiopatológicas e clínicas diferentes. Além disso, os métodos atualmente disponíveis para medição da renina, incluindo os ensaios da atividade plasmática da renina (APR) e da concentração de renina direta ativa (CRD) (37), tornam-se imprecisos no intervalo

TABELA 1 Categorias de pacientes hipertensos que devem ser rastreados devido ao risco prévio aumentado de aldosteronismo primário

Hipertensão resistente a medicamentos segundo as definições atuais (49,52)
Hipertensão sistó-diastólica (PA >150/100 mmHg confirmada em repetidas medições)
Hipopotassemia espontânea ou induzida por diuréticos
Massa adrenal descoberta incidentalmente (incidentaloma)
Apneia obstrutiva do sono
Histórico familiar de AP e/ou hipertensão ou acidente vascular cerebral em idade jovem
Fibrilação atrial inexplicável
Evidência de danos orgânicos mediados pela hipertensão (HVE, disfunção diastólica, microalbuminúria, doença renal crônica) que excediam o esperado com base nos valores de pressão arterial
AP = aldosteronismo primário; HVE = hipertrofia ventricular esquerda; PA = pressão arterial. Modificado a partir das diretrizes práticas da Endocrine Society (23).

TABELA 2 Sugestões para o uso correto da RAR como teste de rastreamento para AP

Fatores que afetam a RAR	Sugestão/alerta
Níveis séricos de potássio	A hipopotassemia diminui a secreção de aldosterona. Para evitar valores de RAR falso-negativos, corrigir a hipopotassemia, se presente, antes de realizar o teste.
Concentração plasmática de aldosterona (CPA)	Fisiologicamente, um baixo consumo de sal e/ou agentes diuréticos podem elevar a CPA. Medição da excreção urinária de sódio em 24 horas para estimar o consumo de sal. Suspende agentes diuréticos pelo menos 4 semanas antes do teste, pois eles podem aumentar a renina e, se causarem hipopotassemia, a CPA pode ser ficticiamente baixa.
Renina	Determinar o nível mais baixo de renina a ser utilizado na RAR em 0,2 ng/mL/h para APR e em 2 mUI/L para CRD. Essa é uma prática comum e faz todo o sentido, embora não embasada em estudos específicos.
Posição do paciente na coleta da amostra sanguínea	Mantenha o paciente em posição supina ou sentado por 60 min antes da coleta da amostra. Dada a meia-vida da renina e da aldosterona plasmáticas (aproximadamente 15 min), esse período fará com que os valores dessas variáveis cheguem aos valores basais.
Manuseio das amostras sanguíneas	Estar ciente de que o manuseio e a armazenagem das amostras plasmáticas diferem entre ensaios de APR e CRD: para a CRD, o plasma pode ser manuseado em temperatura ambiente. Para a APR, os tubos de coleta de sangue devem ser colocados imediatamente em água salgada gelada para impedir a geração de angiotensina I e o consumo de angiotensinogênio.
Medicamentos	Doxazosina bloqueadora de receptor α_1 e bloqueadores de canal de cálcio de longa ação são permitidos. ARMs também podem ser permitidos, se necessário, para controlar a PA e a hipopotassemia.
Cálculo da RAR	Utilizar o ARR-App para calcular a RAR na unidade de medida correta.
Precisão da RAR	Identificar o ponto de corte que proporcione a melhor combinação de sensibilidade e especificidade pelas curvas receptoras das características dos operadores e pela análise do índice de Youden. Estar ciente de que a análise discriminante logística multivariada pode proporcionar melhor precisão diagnóstica. Uma dessas estratégias é oferecida no ARR!-App.

APR = atividade plasmática da renina; CPA = concentração plasmática de aldosterona; CRD = concentração de renina direta ativa; RAR = relação aldosterona/renina; outras abreviaturas conforme a Tabela 1.

reduzido dos valores de renina. Além disso, um valor de renina suprimida pode aumentar a RAR mesmo quando a CPA é normal. Portanto, para evitar inflacionar o valor da RAR quando a renina é baixa, é prática comum ao calcular a RAR, embora não apoiada por estudos *ad hoc*, fixar o valor de renina em um mínimo (0,2 ng/mL/h para APR ou 2 mUI/L para CRD). Essa precaução é particularmente importante em subgrupos de pacientes que podem ter valores baixos de renina, tais como idosos e pessoas de origem africana (38).

Apesar das suas limitações, a RAR é popular, devido à sua simplicidade e sua reprodutibilidade no mesmo paciente quando repetida sob condições cuidadosamente padronizadas (39). Entretanto, o autor recomenda fortemente prestar atenção aos valores reais de CPA e renina que geraram a RAR, em vez de utilizá-la de forma puramente aritmética, como é infelizmente observado de forma comum na prática.

Igualmente importantes, os resultados da RAR não devem ser interpretados simplesmente como positivo ou negativo, porque se observou que um aumento considerável no valor da RAR permitiu um diagnóstico bioquímico objetivo de AP em um estudo muito grande (40) realizado de acordo com as recomendações do *Standards for Reporting Diagnostic Accuracy* (Padrões para o Relato da Precisão Diagnóstica) (41). Portanto, visto que um aumento notável no valor da RAR indica fortemente que o paciente apresenta AP, na instituição do autor, quando a RAR está alta (isto é, >45 ng/mUI) ou repetidamente elevada, oferece-se a AVA, sem testes adicionais, aos pacientes que buscam atendimento cirúrgico, como ilustrado no algoritmo diagnóstico (Ilustração Central). Essa é uma simplificação importante dos exames que, sem comprometer a precisão

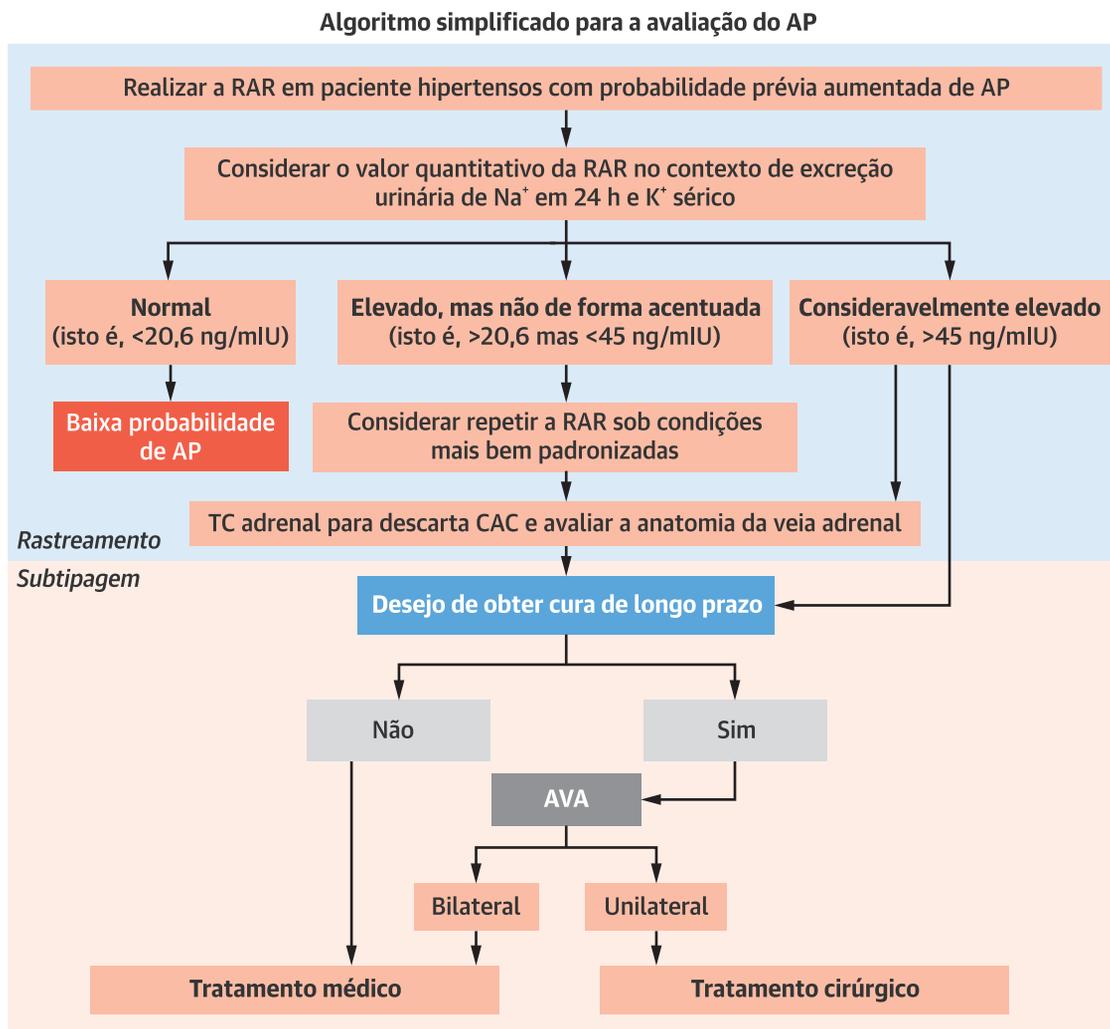
diagnóstica nem o desfecho clínico, pode economizar uma boa quantidade de tempo e dinheiro (40).

Em um estudo prospectivo de pacientes hipertensos referenciados que utilizou ensaio quimioluminescente automático para mensurar a CPA (em ng/dL) e CRD (em mUI/L), o ponto de corte ideal para RAR de 2,06 ng/dL/mUI/L (isto é, 20,6 em ng/mUI) apresentou uma sensibilidade de 92% e uma especificidade de 92% para a identificação de APA e uma alta precisão global estimada pela área sob a curva receptoras das características dos operadores de 0,974 (IC 95%: 0,940 a 0,991) (42). Conforme indicado na Ilustração Central, quando o valor da RAR excede esse ponto de corte, mas não de forma muito acentuada, pode ser aconselhável repetir a RAR sob condições mais bem padronizadas, isto é, após um período de *wash-out* mais longo de medicamentos potencialmente interferentes, com a verificação de níveis normais de potássio e consumo normal de sódio (2,4 g), antes de encaminhar o paciente para AVA.

Quanto à renina, muitos centros, inclusive o do autor, substituíram o ensaio da APR pelo da CRD, porque este tem um desempenho razoavelmente bom em pacientes com AP; é mais barato, não radioativo, mais rápido e automatizado (poupando assim a força de trabalho); e possibilita o manuseio das amostras em temperatura ambiente (42).

Técnicas multivariadas e inteligência artificial, que consideram os valores absolutos das múltiplas variáveis em conjunto, são alternativas valiosas à RAR e podem alcançar a identificação precisa do APA (43,44). Sua vantagem adicional é fornecer uma estimativa da probabilidade de o paciente apresentar AP, o que possibilita que os clínicos decidam se procedem ou não com

ILUSTRAÇÃO CENTRAL Aldosteronismo primário: algoritmo para os testes iniciais



Rossi, G.P. J Am Coll Cardiol. 2019;74(22):2799-81.

O algoritmo inicia com o rastreamento clínico de pacientes com uma alta probabilidade pré-teste de aldosteronismo primário (AP) que devem ser submetidos a testes de rastreamento. Os testes devem ser altamente sensíveis de forma a não perder casos, mas, devido a isso, apresentam uma taxa de casos falso-positivos. O teste de rastreamento mais utilizado é a relação aldosterona/renina (RAR), que fornece informações quantitativas importantes: uma RAR elevada, por exemplo, superior a 45 ng/mlU, quando mensurada com base na concentração plasmática de aldosterona (ng/dL) e de renina ativa direta (mUI/L), permite que se proceda diretamente à subtipagem por amostragem venosa adrenal (AVA) (ver o texto). Naqueles com RAR elevada no início, por exemplo, entre 20,6 e 45 ng/mlU, o cálculo da RAR deve ser repetido sob condições padronizadas de forma mais cuidadosa. Se a elevação da RAR for confirmada, o paciente desejar receber atendimento cirúrgico, e for elegível para anestesia geral, pode-se proceder à subtipagem por AVA. Para pacientes com fenótipo manifesto de aldosteronismo primário, essa abordagem está alinhada ao que sugerem as diretrizes clínicas práticas da *Endocrine Society* (23). Entretanto, representa uma considerável simplificação em dois aspectos: 1) não prevê um teste de exclusão (confirmatório) em pacientes com resultados ambíguos para a RAR; e 2) chama a atenção para as informações quantitativas fornecidas pelo valor da RAR na tomada de decisão clínica em vez de simplesmente categorizar os resultados da RAR como positivos ou negativos. A não realização de testes confirmatórios é justificada pelo fato de que esses testes não foram validados segundo as recomendações STARD (40) em estudos publicados (54-59); além disso, na experiência do autor, descobriu-se que esses testes não eram confiáveis e eram enganosos na medida em que fazem com que se negue a cura cirúrgica para muitos pacientes com aldosteronismo primário unilateral causado por uma patologia relacionada à angiotensina II.

testes adicionais de forma individual. Um ARR-App, que pode se baixado gratuitamente (na Apple Store) para uso em *tablets* e celulares, utiliza uma abordagem assim (45) e pode contornar uma das queixas mais comuns: a dificuldade em calcular a RAR a partir dos valores de renina e CPA que são fornecidos em diferentes unidades de medida por diferentes laboratórios.

CONDIÇÕES DE TESTAGEM

Os valores de CPA e de renina e, portanto, a RAR, são influenciados por vários fatores (Tabela 3); isso significa que a preparação cuidadosa do paciente e a padronização das condições de testagem são etapas fundamentais na triagem para AP. Hipopotassemia im-

TABELA 3 Medicamentos e condições que afetam a concentração plasmática de aldosterona, os níveis de renina e a RAR

Fator	CPA	Renina	RAR	Taxa de FPs	Taxa de FNs
Medicamentos					
Betabloqueadores	↓	↓↓	↑	↑↑	↓
Agonistas α-2 centrais	↓	↓↓	↑	↑	↓
AINEs	↓	↓↓	↑	↑	↓
Diuréticos perdedores de K+	↑	↑↑	↓	↓	↑
Diuréticos poupadores de K+	↑	↑↑	↓	↓	↑
Inibidores de ECA	↓	↑↑	↓	↓	↑
BRAs	↓	↑↑	↓	↓	↑
BCCs de longa ação	→↓	→	↓	→↓	→↑
Status de potássio					
Hipopotassemia	↓	→↑	↓	↓	↑
Carregamento de potássio	↑	→↑	↑	↑	↓
Status de sódio					
Depleção de sódio	↑	↑↑	↓	↓	↑
Carregamento de sódio	↓	↓↓	↑	↑	↓
Outras condições					
Envelhecimento	↓	↓	↑	↑	
Disfunção renal	→	↓	↑	↑	↓
Gravidez	↑	↑↑	↓	↓	↓
Renovascular	↑	↑↑	↓	↓	↑
Malignidade	↑	↑↑	↓	↓	↑

Betabloqueadores reduzem os níveis de renina mas afetam relativamente menos a CPA, elevando assim a RAR. Portanto, deve-se interromper a administração de betabloqueadores pelo menos 4 semanas antes do ensaio; caso contrário, há um aumento na taxa de falso-positivos (FPs). Medicamentos que aumentam a renina mais do que CPA, tais como diuréticos, devem ser suspensos (pelo menos 3-4 semanas antes) para reduzir a taxa de falso-negativos (FNs). Inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA) e bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRAs) reduzem a secreção de aldosterona e, portanto, a RAR, aumentando consideravelmente a taxa de FNs. Assim, eles também devem ser suspensos pelo menos 3-4 semanas antes da realização da RAR.
BCC = bloqueadores de canal de cálcio; FN = falso-negativo; FP = falso-positivo; RAR = razão aldosterona-renina.

portante, se presente, reduz a secreção de aldosterona e pode levar a resultados falso-negativos para RAR. Portanto, antes de mensurar a RAR (um procedimento mais oneroso), é importante corrigir a hipopotassemia, se presente. A instituição do autor testa os pacientes após estes permanecerem em repouso na posição supina ou sentados por 1 h, a fim de que os valores de renina e CPA voltem aos níveis basais, e também sistematicamente realiza o exame de urina de 24 h para mensurar a excreção urinária de potássio e de sódio; a primeira estratégia proporciona uma base para a titulação da suplementação de KCl, se necessário, e a segunda é crucial para avaliar o consumo de sal e assim realizar a correta interpretação dos valores hormonais.

A suspensão do tratamento hipertensivo não é recomendada nem necessária antes da medição da RAR. Entretanto, os agentes devem ser escolhidos da forma correta: na maioria dos casos, doxazosina e/ou bloqueadores de canal de cálcio de longa-ação têm efeitos insignificantes na RAR (21-23,37,38) e, portanto, podem ser utilizados para controlar a pressão arterial durante o rastreamento.

Em pacientes com hipertensão grave e/ou resistente a medicamentos e/ou evidência de danos em órgãos-alvo ou eventos cardiovasculares prévios, é necessário um

tratamento mais forte do que aquele envolvendo apenas esses agentes. Sob essas condições, o conhecimento dos efeitos dos agentes que interferem nos níveis de renina e aldosterona (Tabela 3) pode permitir um diagnóstico correto: por exemplo, uma CPA elevada (>15 ng/dL) em um paciente que está recebendo medicamentos que, espera-se, reduzam a aldosterona e/ou um valor baixo de renina com agentes que devem aumentá-la são fortes indícios de que o paciente pode apresentar AP.

Com base em relatos recentes (46,47) e em um estudo em andamento (48) que indicaram a viabilidade de mensurar a RAR em pacientes que recebiam ARMs, a sugestão do autor é utilizar esses agentes, que são os mais efetivos no controle da pressão arterial e da hipopotassemia, no rastreamento de pacientes com hipertensão resistente a medicamentos (49). Esta é uma apresentação comum do AP (Tabela 1), e evidências recentes indicaram que esses pacientes devem receber um ARM (49, 50-52).

EXCLUSÃO DE AP

Um ponto de corte baixo de RAR durante o rastreamento maximiza a sensibilidade, mas gera resultados falso-positivos, os quais podem ser identificados com antecedência para excluí-los de AVAs inúteis. Para esse fim, foram propostos o teste de sobrecarga de sódio oral, o teste de infusão salina, o teste do captopril e o teste de sobrecarga de fludrocortisona com sal. Eles são geralmente referidos como testes “confirmatórios”, embora, na realidade, sirvam para descartar AP (isto é, funcionam como “testes de exclusão”). De fato, na taxa de prevalência de AP encontrada nos centros de hipertensão, seu valor preditivo negativo excede em muito o seu valor preditivo positivo (confirmatório) (53).

O objetivo desses testes é demonstrar que o hiperaldosteronismo é autônomo com relação ao sistema renina-angiotensina (54,55), o que infelizmente é uma premissa não comprovada, na medida em que se descobriu que a secreção de aldosterona é afetada pela angiotensina II em muitos pacientes com AP (55-60). Além disso, descobriu-se que o receptor de angiotensina tipo 1, que media o efeito secretagogo da angiotensina II na aldosterona, é expresso mesmo em pacientes com fenótipo mais manifesto de AP devido a um APA (61). Como discutido anteriormente de forma aprofundada, os estudos originais que propuseram a utilização desses testes não atendem aos critérios *Standards for Reporting Diagnostic Accuracy* (41), e o único que satisfaz esses requisitos não foi capaz de validar a precisão da infusão salina e do teste do captopril na identificação do APA (53).

Sem dúvida, basear-se nesses testes aumenta os custos e a complexidade dos testes e pode levar à não

identificação de vários pacientes com APA curável que suprimem a CPA após a redução dos níveis de angiotensina II com infusão salina ou administração de captopril (53). Provavelmente com base nessas considerações, as últimas *Endocrine Society Clinical Practice Guidelines* (Diretrizes Clínicas Práticas da *Endocrine Society*) sugerem que não sejam realizados os testes de exclusão em pacientes com um fenótipo manifesto de AP (23). Essa estratégia tornou-se baseada em evidências quando um estudo muito grande, que envolveu tanto uma coorte retrospectiva quanto uma prospectiva (de validação), demonstrou que o teste do captopril não proporcionou ganho diagnóstico em relação a uma RAR cuidadosamente realizada e interpretada (40).

Por esses motivos, na instituição do autor, se um paciente com AP estiver disposto a buscar a cura cirúrgica e apresenta RAR consideravelmente elevada, procedemos diretamente à AVA, como demonstrado no algoritmo diagnóstico simplificado (Ilustração Central).

EXAMES DE IMAGEM

Um teste de imagem, preferencialmente tomografia computadorizada (TC), porque é menos propensa a artefatos de movimento, é recomendado para todos os pacientes com AP para descartar um carcinoma produtor de aldosterona (62) e para identificar a drenagem venosa adrenal, orientando assim o intervencionista que vai realizar a AVA (22). Entretanto, os exames de imagem isolados são insuficientes para encaminhar os pacientes para cirurgia, porque resultados concordantes entre a estratégia baseada na TC e na AVA com estimulação por cosintropina, utilizados como testes de referência, foram encontrados em apenas um terço dos casos. Além disso, a AVA demonstrou doença unilateral em 22% dos casos negativos segundo a TC, enquanto a TC detectou uma massa unilateral em 25% dos casos com doença bilateral ou contralateral na AVA (63). Portanto, ao se basear apenas na TC, adrenalectomia curativa teria sido negada a um quinto dos pacientes, e um pequeno número de outros pacientes teriam sido submetidos a adrenalectomia de forma desnecessária ou inadequada. Conclusões semelhantes são corroboradas por uma metanálise de 38 estudos abrangendo um total de 950 pacientes (64), uma grande experiência unicêntrica em pacientes com AP submetidos a adrenalectomia unilateral (65), e um estudo alemão recente (66). Discrepâncias entre os exames de imagem e a AVA interpretados com a AVA mais rigorosa, mas mesmo sob os limiares mais lenientes, foram relatadas em um estudo mais aprofundado realizado pelo grupo Calgary, embasando portanto a conclusão de que a utilização de exames de imagens isolados para a detecção do AP unilateral pode levar a resultados enganosos (67).

Em resumo: 1) a avaliação de microadenomas adrenais é a principal limitação dos exames de imagem adrenais; e 2) tanto a TC quanto a ressonância magnética têm pouca precisão na predição da doença unilateral.

SUBTIPAGEM DO AP

AMOSTRAGEM VENOSA ADRENAL. Embora seja onerosa, tecnicamente exigente e apresente um risco de ruptura da veia adrenal de 0,7% (68), a AVA continua sendo o teste fundamental para identificar candidatos a adrenalectomia unilateral por vários motivos, conforme descrito em outro estudo (69). Como uma indicação para adrenalectomia, a AVA deve ser proposta apenas para pacientes que tenham evidências bioquímicas claras de AP, sejam candidatos razoáveis a anestesia geral e cirurgia, desejem obter a cura do AP a longo prazo com adrenalectomia e não tenham quaisquer formas de excesso de mineralocorticoides incuráveis cirurgicamente (Figura 2) (22,68). Um discussão mais aprofundada de quando e como realizar a AVA e como interpretar seus resultados é apresentada em outro estudo (70) e resumida no Apêndice On-line.

ESTRATÉGIA ALTERNATIVA DE SUBTIPAGEM. Dada a disponibilidade limitada da AVA e sua natureza invasiva, vários centros investigaram alternativas não invasivas, por exemplo, com a tentativa de identificar preditores de AP unilateral, embora com resultados inconsistentes (71-73). Tomografia por emissão de pósitrons (*positron emission tomography*, PET) com o derivativo anestésico metomidato C11, que se liga à aldosterona sintase, parece ser uma abordagem promissora para a identificação do excesso na produção lateralizada de aldosterona (74). Entretanto, devido à baixa seletividade do metomidato C11 para CYP11B2 vs. CYP11B1, essa abordagem requer pré-tratamento com dexametasona para suprimir o impulso de ACTH. Além disso, a preparação do marcador de curta duração baseado no C11 requer a instalação de um ciclotron no centro, o que torna esse teste viável em poucos centros; isso explica o motivo pelo qual, 7 anos após o primeiro estudo de prova de conceito, havia apenas um relato anedótico e um pequeno estudo de pacientes selecionados (74-76). Portanto, ainda é preciso comprovar, de forma conclusiva, se essa técnica pode identificar a maioria dos APAs, que hoje em dia são bastante pequenas. Ainda há mais incertezas quanto ao uso de um ligante ao receptor de quimiocina tipo 4 que foi proposto para o exame de imagem molecular do APA com base em apenas um pequeno estudo (77). Estudos *in vitro* e com animais também demonstraram a alta seletividade de uma molécula para o exame F18-PET (CDP2230) para CYP11B2 vs. CYP11B1, com uma biodistribuição preferencial no córtex adrenal externo do

rato (78), mais ainda se esperam estudos comprovando que essas moléculas para o PET baseado no F18, ou semelhante, podem ser clinicamente úteis.

MUTAÇÕES GÊNICAS E TESTES GENÉTICOS. Em 2011, um sequenciamento do exoma levou à descoberta de somáticas no gene Kir3.4 que codifica o canal de potássio KCNJ5 em um subconjunto do APA (79) e em famílias muito raras com hiperplasia adrenal bilateral causadora de hipertensão resistente a medicamento que requeira adrenalectomia bilateral. Essas descobertas seminais evidenciaram a existência de mutações gênicas, exceto a bem conhecida forma remediável com glicocorticoide (80,81), e pavimentou o caminho para a descoberta de mutações em outros genes (82-84).

Uma nova classificação do hiperaldosteronismo familiar (HF) e testes genéticos foram desenvolvidos depois disso (85). Atualmente, testes genéticos para as formas familiares do AP (HF) são indicados em pacientes com AP diagnosticados em idade jovem (isto é, idade <30 anos), especialmente na presença de histórico familiar de AP e/ou acidente vascular cerebral em idade jovem (isto é, idade <40 anos) e/ou se o paciente é candidato à AVA, porque AP unilateral é excepcional nesses casos. Para uma descrição detalhada do HF, consulte uma revisão recente (85).

Descobriu-se que mutações somáticas no KCNJ5, no CACNA1D e nos genes ATP1A1, ATP2B3 e CTNNA1 ocorrem frequentemente em adenomas produtores de aldosterona (86), especialmente em pacientes asiáticos (87,88). Mutações somáticas no CACNA1D em pequenos aglomerados de células das células da zona glomerulosa pode desempenhar um papel importante na produção autônoma de aldosterona em pacientes com AP bilateral (89). Atualmente, o sequenciamento do DNA do APA em busca dessas mutações somáticas está restrito a fins de pesquisa; entretanto, visto que essas mutações estão associadas a um perfil periférico de esteroides específico, isso pode auxiliar na seleção de pacientes para AVA (90,91). Ainda mais importante, células geneticamente projetadas para abrigar o G151R e o L168R, as duas mutações mais comuns no KCNJ5 (92), e descobriu-se que células do APA com tais mutações imunomagneticamente separadas *ex vivo* de pacientes reduzem sua produção de aldosterona quando expostas *in vitro* a antibióticos macrolídeos (93). Essas descobertas seminais sugeriram a viabilidade de um tratamento médico do AP baseado na medicina de precisão (personalizada), uma hipótese que está sendo atualmente testada no Estudo MAPA (94).

TRATAMENTO

A adrenalectomia laparoscópica unilateral requer uma hospitalização breve e pode ser realizada com risco

cirúrgico muito baixo em centros experientes (95,96). Quando guiado pela AVA, esse procedimento geralmente corrige as alterações bioquímicas do AP e, de modo geral, melhora ou cura a hipertensão arterial em mais de 80% dos pacientes; mesmo quando o tratamento anti-hipertensivo continua sendo necessário, o número e/ou a dosagem dos medicamentos anti-hipertensivos pode ser consideravelmente reduzido. É importante ressaltar que, em nossas mãos, a adrenalectomia guiada por AVA geralmente resolve a hipertensão resistente, às vezes resultando na cura completa (97,98).

Relatou-se também que a adrenalectomia melhora vários índices de qualidade de vida (97-99). Portanto, embora a ablação radiológica intervencionista das glândulas adrenais, o que é viável sob anestesia local e sedação controlada, seja uma opção para pacientes não elegíveis para cirurgia devido a comorbidades, atualmente adrenalectomia laparoscópica unilateral é o melhor tratamento disponível para pacientes com AP unilateral que desejam alcançar a cura a longo prazo e são candidatos a anestesia geral.

A adrenalectomia parcial, que também pode ser assistida por robô (100), é uma nova opção para preservar a função adrenal remanescente e evitar insuficiência adrenal em pacientes já submetidos a adrenalectomia contralateral. Entretanto, deve ser guiada por AVA superseletiva (101), embora um ensaio clínico randomizado chinês realizado sem AVA superseletiva afirmar ter obtido resultados semelhantes para adrenalectomia retroperitoneal total e parcial (102).

Além disso, afirmou-se que a embolização arterial adrenal superseletiva com etanol de alta concentração reduz a pressão arterial em pequeno estudo não controlado (103). Em todos os casos, a apresentação de secreção lateralizada de aldosterona por AVA é um “imperativo” antes da realização da cirurgia.

Para se obter a cura e evitar danos cardiovasculares e eventos cardiorrenais, quanto antes for feito o diagnóstico e realizada a cirurgia, melhor será o desfecho. De modo geral, motivos comuns para não se obter a cura cirúrgica do AP são diagnóstico inadequado (isto é, adrenalectomia não guiada por AVA) e/ou, mais frequentemente, a concomitância de doença renal crônica e/ou hipertensão essencial (primária) (104). Esta última envolve até 30% dos pacientes com AP, os quais obviamente não se espera que sejam curados por adrenalectomia.

Foi desenvolvido um escore para prever a cura (105); na prática clínica, constatou-se que idade jovem, sexo feminino, histórico breve de hipertensão, exigência de um alto número de medicamentos anti-hipertensivos e ausência de remodelação vascular e/ou doença renal crônica são os preditores mais fortes de cura da hipertensão (104-107).

Os ARMs, isolados ou em combinação com outros agentes, são medicamentos essenciais para controlar hipopotassemia e valores elevados de hipertensão arterial em pacientes não elegíveis para cirurgia, inclusive aqueles com HF ou que não apresentam AP unilateral na AVA. Eles também são indicados na preparação para a adrenalectomia. Espironolactona, canrenona, canrenoato de potássio e eplerenona (que é mais seletiva, mas mais fraca e de ação mais breve do que os outros) são os medicamentos recomendados. A espironolactona deve ser titulada até a dose diária mais alta tolerável (começando por 12,5 mg e chegando a 400 mg, mas geralmente de 25 a 50 mg), possibilitando o controle da pressão arterial e dos níveis de potássio, visto que uma dosagem inadequada pode resultar em doença incontrolável e risco cardiovascular excessivo. Durante o tratamento com ARMs, os níveis de renina devem ser mensurados como uma forma de orientar a titulação crescente, porque a persistência de valores baixos pode ser indício de doses inadequadas (108,109).

Em pacientes com AP tratados com ARMs, a hipotensão é rara, por motivos óbvios. Entretanto, em homens, não é rara a ocorrência de ginecomastia e impotência, que são dose-dependentes. A utilização de doses reduzidas em combinação com agentes mais novos, tais como bloqueadores de canal de cálcio de longa ação [alguns dos quais também atuam como antagonistas do mineralocorticoide (110,111)], betabloqueadores e inibidores da enzima conversora da angiotensina ou bloqueadores dos receptores de angiotensina, pode evitar ou reduzir esses efeitos colaterais.

A eplerenona, ainda não aprovada pela *Food and Drug Administration* dos EUA e pela *European Medicines Agency* para o tratamento do AP, é menos propensa a acarretar efeitos indesejados. Os inibidores do canal epitelial de sódio amilorida e triamtereno também são opções razoáveis para substituir o uso de ARMs para pacientes com efeitos colaterais. Novos ARMs potentes e específicos com um melhor perfil de segurança, tais como aparerenona, esaxerenona e finerenona, estão sendo desenvolvidos para o tratamento do aldosteronismo secundário no contexto da insuficiência cardíaca, mas podem em algum momento ter sua utilidade comprovada no AP (110,112).

Os inibidores da aldosterona sintase também são uma abordagem racional: um estudo piloto demonstrou que o LCI699 tem efeito redutor da pressão arterial em pacientes com AP, mas revelou que o CYP11B2 (aldosterona sintase) tem baixa especificidade com relação ao CYP11B1 (11-beta-hidroxilase), o que impediu o seu desenvolvimento mais aprofundado (113). Estão sendo desenvolvidos outros agentes mais seletivos do CYP11B2, que podem em algum momento fornecer um

tratamento efetivo para a grande variedade de AP com doença bilateral. Entretanto, embora a adrenalectomia demonstrou ser efetiva na redução da fibrilação atrial incidente (34,35) e na reversão dos danos aos órgãos-alvo (tais como rins e coração), ainda é necessário comprovar de forma conclusiva em ensaios clínicos randomizados se o tratamento médico de longo prazo pode ser igualmente efetivo.

SEGUIMENTO

Aconselham-se consultar regulares de seguimento tanto em pacientes submetidos a adrenalectomia quanto naqueles que apresentam a forma bilateral do AP: nos primeiros, é necessária a reavaliação bioquímica periódica, porque a confirmação do diagnóstico de APA requer evidências de cura bioquímica do AP após a cirurgia de acordo com os “critérios dos cinco vértices” (114). Nesses pacientes, a persistência do AP indica doença bilateral; muito mais raramente, recorrência de carcinoma produtor de aldosterona (115); ou, mais comumente, remoção de adrenal não culpada se a cirurgia não foi guiada por AVA.

Um pequeno aumento na creatinina sérica geralmente acompanha a correção, induzida por adrenalectomia, da hiperfiltração (116) causada pelo hiperaldosteronismo (117); além disso, pode-se observar hiperaldosteronismo pós-operatório com hipopotassemia em alguns pacientes. Por esses motivos, são necessárias consultas de seguimento com novos testes bioquímicos, pelo menos nos primeiros 6 meses.

Nos pacientes com AP designados para o tratamento médico de longo prazo, o seguimento também é necessário a longo prazo, com o monitoramento meticuloso da renina plasmática (devido aos motivos discutidos no texto anterior), das concentrações de potássio sérico e da pressão arterial, além de avaliação de danos aos órgãos-alvo da hipertensão arterial. O desenvolvimento de resistência a tratamento anti-hipertensivo deve levar a uma nova investigação para detectar uma forma unilateral de AP por meio de AVA, o que é viável e pode resultar na cura de longo prazo. Infelizmente, a experiência do AVIS-2 (*Adrenal Vein Sampling International Study-2/Estudo Internacional sobre Amostras Venosas Adrenais*), o maior registro ao redor do mundo, demonstrou que tanto o seguimento bioquímico quanto o clínico não são investigados de forma consistente mesmo nos principais centros de referência (98).

CONCLUSÕES

Deve-se suspeitar de AP em todos os pacientes hipertensos e pode ser identificado de forma custo-efetiva

(Ilustração Central). Quando se descobre uma causa unilateral de AP, hiperaldosteronismo e hipopotassemia são curáveis com adrenalectomia em quase todos os pacientes. A hipertensão também pode ser normalizada ou consideravelmente reduzida em uma considerável proporção de pacientes. O diagnóstico de AP é especialmente benéfico quando a hipertensão é grave e/ou resistente ao tratamento, porque a remoção de um APA pode levar ao controle dos valores pressóricos, permite a suspensão

ou uma redução importante no número e na dosagem dos medicamentos anti-hipertensivos e previne eventos cardiovasculares e do comprometimento renal.

CORRESPONDÊNCIA. Dr. Gian Paolo Rossi, Department of Medicine, DIMED, Hypertension Unit and Specialized Center, University Hospital, Via Giustiniani, 2, 35126 Padova, Italy. E-mail: gianpaolo.rossi@unipd.it. Twitter: @UniPadova.

REFERÊNCIAS

1. G. Rossi, M. Boscaro, V. Ronconi, J.W. Funder. Aldosterone as a cardiovascular risk factor. *Trends Endocrinol Metab*, 16 (2005), pp. 104-107.
2. J.W. Conn, L.H. Louis. Primary aldosteronism, a new clinical entity. *Ann Intern Med*, 44 (1956), pp. 1-15.
3. G.P. Rossi, A.C. Pessina, A.M. Heagerty. Primary aldosteronism: an update on screening, diagnosis and treatment. *J Hypertens*, 26 (2008), pp. 613-621.
4. G.P. Rossi. New concepts in adrenal vein sampling for aldosterone in the diagnosis of primary aldosteronism. *Curr Hypertens Rep*, 9 (2007), pp. 90-97.
5. G.P. Rossi. Surgically correctable hypertension caused by primary aldosteronism. *Best Pract Res Endocrinol Metab*, 20 (2006), pp. 385-400.
6. G.P. Rossi, M. Cesari, C. Cuspidi, et al. Long-term control of arterial hypertension and regression of left ventricular hypertrophy with treatment of primary aldosteronism. *Hypertension*, 62 (2013), pp. 62-69.
7. N.M. Fritsch, E.L. Schiffrin, M.F. Neves, E.L. Schiffrin. Aldosterone: a risk factor for vascular disease. *Curr Hypertens Rep*, 5 (2003), pp. 59-65.
8. N. Schupp, N. Queisser, M. Wolf, et al. Aldosterone causes DNA strand breaks and chromosomal damage in renal cells, which are prevented by mineralocorticoid receptor antagonists. *Horm Metab Res*, 42 (2010), pp. 458-465.
9. Rocha R, Jr. CTS, I. Kifor, et al. Aldosterone: a mediator of myocardial necrosis and renal arteriopathy. *Endocrinology*, 141 (2000), pp. 3871-3878.
10. I.C. Gerling, Y. Sun, R.A. Ahokas, et al. Aldosteronism: an immunostimulatory state precedes proinflammatory/fibrogenic cardiac phenotype. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 285 (2003), pp. H813-H821.
11. K.T. Weber, C.G. Brilla, S.E. Campbell, H.K. Reddy. Myocardial fibrosis and the concepts of cardioprotection and cardioreparation. *J Hypertens Suppl*, 10 (1992), pp. S87-S94.
12. G.P. Rossi. Primary aldosteronism: a needle in a haystack or a yellow cab on Fifth Avenue? *Curr Hypertens Rep*, 6 (2004), pp. 1-4.
13. G.P. Rossi, G. Bernini, C. Caliumi, et al. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol*, 48 (2006), pp. 2293-2300.
14. P. Mulatero, S. Monticone, J. Burrello, F. Veglio, T.A. Williams, J. Funder. Guidelines for primary aldosteronism: uptake by primary care physicians. *J Hypertens*, 34 (2016), pp. 2253-2257.
15. S. Monticone, J. Burrello, D. Tizzani, et al. Prevalence and clinical manifestations of primary aldosteronism encountered in primary care practice. *J Am Coll Cardiol*, 69 (2017), pp. 1811-1820.
16. G. Maiolino, L.A. Calò, G.P. Rossi. The time has come for systematic screening for primary aldosteronism in all hypertensives. *J Am Coll Cardiol*, 69 (2017), pp. 1821-1823.
17. J. Conn, E. Cohen, D. Rovner, R. Nesbit. Normokalemic primary aldosteronism: a detectable cause of curable "essential" hypertension. *JAMA*, 193 (1965), pp. 200-206.
18. G.P. Rossi, F. Gioco, A. Fassina, C.E. Gomez-Sanchez. Normoaldosteronemic aldosterone-producing adenoma: Immunohistochemical characterization and diagnostic implications. *J Hypertens*, 33 (2015), pp. 2546-2549.
19. W. Tu, G.J. Eckert, T.S. Hannon, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system racial differences in sensitivity of blood pressure to aldosterone. *Hypertension*, 63 (2014), pp. 1212-1218.
20. J.W. Funder. Sensitivity to aldosterone. *Hypertension*, 63 (2014), pp. 1168-1170.
21. G.P. Rossi, T.M. Seccia, A.C. Pessina. Clinical use of laboratory tests for the identification of secondary forms of arterial hypertension. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 44 (2007), pp. 1-85.
22. J.W. Funder, R.M. Carey, C. Fardella, et al. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 93 (2008), pp. 3266-3281.
23. J.W. Funder, R.M. Carey, F. Mantero, et al. The management of primary aldosteronism: case detection, diagnosis, and treatment: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 101 (2016), pp. 1889-1916.
24. M. Karcz, J. Obarska, R. Bobrowski, et al. Frequency of primary aldosteronism in patients with obstructive sleep apnea OSA-PA study. *J Hypertens*, 35 e-Suppl 2 (2017), p. e39.
25. E. Florczak, A. Prejbisz, E. Szwencz-Pietrasz, et al. Clinical characteristics of patients with resistant hypertension: the RESIST-POL study. *J Hum Hypertens*, 27 (2013), pp. 678-685.
26. M.J. Wolley, E. Pimenta, D. Calhoun, R.D. Gordon, D. Cowley, M. Stowasser. Treatment of primary aldosteronism is associated with a reduction in the severity of obstructive sleep apnoea. *J Hum Hypertens*, 31 (2017), pp. 561-567.
27. A.S. Belloni, G.P. Rossi, P.G. Andreis, et al. Endothelin adrenocortical secretagogue effect is mediated by the B receptor in rats. *Hypertension*, 27 (1996), pp. 1153-1159.
28. T.M. Seccia, B. Caroccia, G.K. Adler, G. Maiolino, M. Cesari, G.P. Rossi. Arterial hypertension, atrial fibrillation, and hyperaldosteronism: the triple trouble. *Hypertension*, 69 (2017), pp. 545-550.
29. T.M. Seccia, C. Letizia, M.L. Muesan, et al. Atrial fibrillation as presenting sign of primary aldosteronism: results of the PAPPY Study. *J Hypertens* (2019) In press.
30. R. Baudrand, F.J. Guarda, C. Fardella, et al. Primary aldosteronism continuum of renin-independent aldosteronism in normotension. *Hypertension*, 68 (2017), pp. 950-957.
31. G.P. Rossi, A. Sacchetto, E. Pavan, et al. Remodeling of the left ventricle in primary aldosteronism due to Conn's adenoma. *Circulation*, 95 (1997), pp. 1471-1478.
32. C. Catena, G. Colussi, E. Nadalini, et al. Cardiovascular outcomes in patients with primary aldosteronism after treatment. *Arch Intern Med*, 168 (2008), pp. 80-85.
33. V.C. Wu, S.M. Wang, C.H. Chang, et al. Long term outcome of aldosteronism after target treatments. *Sci Rep*, 6 (2016), pp. 1-12.
34. G.L. Hundemer, G.C. Curhan, N. Yozamp, M. Wang, A. Vaidya. Incidence of atrial fibrillation and mineralocorticoid receptor activity in patients with medically and surgically treated primary aldosteronism. *JAMA Cardiol*, 3 (2018), pp. 768-774.
35. G.P. Rossi, G. Maiolino, A. Flego, et al. Adrenalectomy lowers incident atrial fibrillation in primary aldosteronism patients at long term. *Hypertension*, 71 (2018), pp. 585-591.
36. K. Hiramatsu, T. Yamada, Y. Yukimura, et al. A screening test to identify aldosterone-producing adenoma by measuring plasma renin activity. Results in hypertensive patients. *Arch Intern Med*, 141 (1981), pp. 1589-1593.
37. G.P. Rossi, M. Barisa, A. Belfiore, et al. The aldosterone-renin ratio based on the plasma renin activity and the direct renin assay for diagnosing aldosterone-producing adenoma. *J Hypertens*, 28 (2010), pp. 1892-1899.
38. G.P. Rossi. A comprehensive review of the clinical aspects of primary aldosteronism. *Nat Rev Endocrinol*, 7 (2011), pp. 485-495.
39. G.P. Rossi, T.M. Seccia, G. Palumbo, et al. Within-patient reproducibility of the

- aldosterone:renin ratio in primary aldosteronism. *Hypertension*, 55 (2010), pp. 83-89.
40. G. Maiolino, G. Rossitto, V. Bisogni, et al. Quantitative value of aldosterone-renin ratio for detection of aldosterone-producing adenoma: The Aldosterone-Renin Ratio for Primary Aldosteronism (AQUARR) study. *J Am Heart Assoc*, 6 (2017), Article e005574.
41. P.M. Bossuyt, J.B. Reitsma, D.E. Bruns, et al. STARD 2015: an updated list of essential items for reporting diagnostic accuracy studies. *BMJ*, 351 (2015), p. h5527.
42. G.P. Rossi, G. Ceolotto, G. Rossitto, et al. Prospective validation of an automated chemiluminescence-based assay of renin and aldosterone for the work-up of arterial hypertension. *Clin Chem Lab Med*, 54 (2016).
43. G.P. Rossi, E. Rossi, E. Pavan, et al. Screening for primary aldosteronism with a logistic multivariate discriminant analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 49 (1998), pp. 713-723.
44. N. Lazzarini, L. Nanni, C. Fantozzi, et al. Heterogeneous machine learning system for improving the diagnosis of primary aldosteronism. *Pattern Recognit Lett*, 65 (2015), pp. 124-130.
45. G.P. Rossi, V. Bisogni. A useful tool to improve the case detection rate of primary aldosteronism: the aldosterone-renin ratio (ARR). *App J Hypertens*, 34 (2016), pp. 1019-1021.
46. A.T. Nanba, T. Wannachalee, J.J. Shields, et al. Adrenal vein sampling lateralization despite mineralocorticoid receptor antagonists exposure in primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*, 104 (2019), pp. 48 7-492.
47. M. Haase, A. Riestler, P. Kröpil, et al. Outcome of adrenal vein sampling performed during concurrent mineralocorticoid receptor antagonist therapy. *J Clin Endocrinol Metab*, 99 (2014), pp. 4397-4402.
48. G. Rossitto, M. Cesari, G. Ceolotto, et al. Effects of mineralocorticoid and AT-1 receptor antagonism on the aldosterone-renin ratio (ARR) in primary aldosteronism patients (EMIRA Study): rationale and design. *J Hum Hypertens*, 33 (2018), pp. 167-171.
49. R.M. Carey, D.A. Calhoun, G.L. Bakris, et al. Resistant hypertension: detection, evaluation, and management a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension*, 72 (2018), pp. e53-e90.
50. B. Williams, T.M. MacDonald, S. Morant, et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet*, 386 (2015), pp. 2059-2068.
51. Bazoukis G TC. TC. Effect of MRAs on blood pressure lowering: overview and meta-analysis of randomized controlled trials in hypertension. *J Hypertens*, 36 (2018), pp. 987-994.
52. B. Williams, G. Mancina, W. Spiering, et al. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*, 39 (2018), pp. 3021-3104.
53. G.P. Rossi, A. Belfiore, G. Bernini, et al. Comparison of the captopril and the saline infusion test for excluding aldosterone-producing adenoma. *Hypertension*, 50 (2007), pp. 424-431.
54. D.H. Streeten, N. Tomycz, G.H. Anderson. Reliability of screening methods for the diagnosis of primary aldosteronism. *Am J Med*, 67 (1979), pp. 403-413.
55. O.B. Holland, H. Brown, L. Kuhnert, C. Fairchild, M. Risk, C.E. Gomez-Sanchez. Further evaluation of saline infusion for the diagnosis of primary aldosteronism. *Hypertension*, 6 (1984), pp. 717-723.
56. R.G. Fontes, C.E. Kater, E.G. Biglieri, I. Irony. Reassessment of the predictive value of the postural stimulation test in primary aldosteronism. *Am J Hypertens*, 4 (1991), pp. 786-791.
57. I. Irony, C.E. Kater, E.G. Biglieri, C.H. Shackleton. Correctable subsets of primary aldosteronism. Primary adrenal hyperplasia and renin responsive adenoma. *Am J Hypertens*, 3 (1990), pp. 576-582.
58. R.D. Gordon, S.M. Hamlet, T.J. Tunny, C.E. Gomez-Sanchez, L.S. Jayasinghe. Distinguishing aldosterone-producing adenoma from other forms of hyperaldosteronism and lateralizing the tumor pre-operatively. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 13 (1986), pp. 325-328.
59. J.L. Phillips, M.M. Walther, J.C. Pezullo, et al. Predictive value of preoperative tests in discriminating bilateral adrenal hyperplasia from an aldosterone-producing adrenal adenoma. *J Clin Endocrinol Metab*, 85 (2000), pp. 4526-4533.
60. G.P. Rossi, T.M. Seccia, A.C. Pessina. Adrenal gland: a diagnostic algorithm—the holy grail of primary aldosteronism. *Nat Rev Endocrinol*, 7 (2011), pp. 697-699.
61. P. Vanderrielle, B. Carocchia, T.M. Seccia, et al. The angiotensin type 2 receptor in the human adrenocortical zona glomerulosa and in aldosterone-producing adenoma: low expression and no functional role. *Clin Sci*, 132 (2018), pp. 627-640.
62. T.M. Seccia, A. Fassina, G.G. Nussdorfer, A.C. Pessina, G.P. Rossi. Aldosterone-producing adrenocortical carcinoma: an unusual cause of Conn's syndrome with an ominous clinical course. *Endocr Relat Cancer*, 12 (2005), pp. 149-159.
63. W.F. Young, A.W. Stanson, G.B. Thompson, C.S. Grant, D.R. Farley, J.A. van Heerden. Role for adrenal venous sampling in primary aldosteronism. *Surgery*, 136 (2004), pp. 1227-1235.
64. M.J.E. Kempers, J.W.M. Lenders, L. van Outheusden, G.J. van der Wilt, et al. Diagnostic procedures to differentiate unilateral from bilateral adrenal abnormality in primary aldosteronism. *Ann Intern Med*, 151 (2017), pp. 329-338.
65. V. Lim, Q. Guo, C.S. Grant, et al. Accuracy of adrenal imaging and adrenal venous sampling in predicting surgical cure of primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*, 99 (2014), pp. 2712-2719.
66. R. Ladurner, S. Sommerer, S. Buechner, et al. Accuracy of adrenal imaging and adrenal venous sampling in diagnosing unilateral primary aldosteronism. *Eur J Clin Invest* (2017), pp. 372-377.
67. D. Sam, G.A. Kline, B. So, A.A. Leung. Discordance between imaging and adrenal vein sampling in primary aldosteronism irrespective of interpretation criteria. *J Clin Endocrinol Metab*, 104 (2019), pp. 1900-1906.
68. G.P. Rossi, M. Barisa, B. Allolio, et al. The Adrenal Vein Sampling International Study (AVIS) for identifying the major subtypes of primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*, 97 (2012), pp. 1606-1614.
69. G.P. Rossi, P. Mulatero, F. Satoh. 10 good reasons why adrenal vein sampling is the preferred method for referring primary aldosteronism patients for adrenalectomy. *J Hypertens*, 37 (2019), pp. 603-611.
70. G.P. Rossi. Update in adrenal venous sampling for primary aldosteronism. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 25 (2018), pp. 160-171.
71. E.M. Kupers, L. Amar, A. Raynaud, P.F. Plouin, O. Steichen. A clinical prediction score to diagnose unilateral primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*, 97 (2012), pp. 3530-3537.
72. W.C.C. Sze, L.M. Soh, J.H. Lau, et al. Diagnosing unilateral primary aldosteronism—comparison of a clinical prediction score, computed tomography and adrenal venous sampling. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 81 (2014), pp. 25-30.
73. A. Aronova, T.J. Ili, R. Zarnegar. Management of hypertension in primary aldosteronism. *World J Cardiol*, 6 (2014), pp. 227-233.
74. T.J. Burton, I.S. Mackenzie, K. Balan, et al. Evaluation of the sensitivity and specificity of (11)C-metomidate positron emission tomography (PET) -CT for lateralizing aldosterone secretion by Conn's adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*, 97 (2012), pp. 100-109.
75. J. Ouyang, R. Hardy, M. Brown, T. Helliwell, M. Gurnell, D.J. Cuthbertson. C-metomidate PET-CT scanning can identify aldosterone-producing adenomas after unsuccessful lateralisation with CT/ MRI and adrenal venous sampling. 31 (2017), pp. 483-484.
76. M.B. Joyce, A.S. Powlson, D. Browne, et al. 11C-metomidate PET/CT is a useful adjunct for lateralization of primary aldosteronism in routine clinical practice. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 90 (2019), pp. 670-679.
77. B. Heinze, C.T. Fuss, P. Mulatero, et al. Targeting CXCR4 (CXC Chemokine Receptor Type 4) for molecular imaging of aldosterone-producing adenoma. *Hypertension*, 71 (2018), pp. 317-325.
78. T. Abe, M. Naruse, W.F. Young, et al. A novel CYP11B2-specific imaging agent for detection of unilateral subtypes of primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*, 101 (2016), pp. 1008-1015.
79. M. Choi, U.I. Scholl, P. Yue, et al. K+ channel mutations in adrenal aldosterone-producing adenomas and hereditary hypertension. *Science*, 331 (2011), pp. 768-772.
80. W.R. Litchfield, R.G. Dluhy, R.P. Lifton, G.M. Rich. Glucocorticoid-remediable aldosteronism. *Compr Ther*, 21 (1995), pp. 553-558.
81. G.M. Rich, S. Ulick, S. Cook, J.Z. Wang, R.P. Lifton, R.G. Dluhy. Glucocorticoid-remediable aldosteronism in a large kindred: clinical spectrum and diagnosis using a characteristic biochemical phenotype. *Ann Intern Med*, 116 (1992), pp. 813-820.
82. E.N. Reimer, G. Walenda, E. Seidel, U.I. Scholl. CACNA1H(M1549V) mutant calcium channel causes autonomous aldosterone production in HAC15 Cells and is inhibited by mibefradil. *Endocrinology*, 157 (2016), pp. 3016-3022.
83. U.I. Scholl, G. Stöltzing, J. Schewe, et al. CLCN2 chloride channel mutations in familial hyperaldosteronism type II. *Nat Genet*, 50 (2018), pp. 349-354.
84. F. Beuschlein, S. Boulkroun, A. Osswald, et al. Somatic mutations in ATP1A1 and ATP2B3 lead to aldosterone-producing adenomas and secondary

- hypertension. *Nat Genet*, 45 (2013), pp. 440-444 444e1-2.
- 85.** L. Lenzini, S. Prisco, B. Carocchia, G.P. Rossi. Saga of familial hyperaldosteronism: yet a new channel. *Hypertension*, 71 (2018), pp. 1010-1014.
- 86.** E.T.A. Prada, I. Castellano, E. Sušnik, et al. Comparative genomics and transcriptome profiling in primary aldosteronism. *Int J Mol Sci*, 19 (2018), p. E1124.
- 87.** S. Boulkroun, F. Beuschlein, G.P. Rossi, et al. Prevalence, clinical, and molecular correlates of KCNJ5 mutations in primary aldosteronism. *Hypertension*, 59 (2012), pp. 592-598.
- 88.** L. Lenzini, G. Rossitto, G. Maiolino, C. Letizia, J.W. Funder, G.P. Rossi. A meta-analysis of somatic KCNJ5 K(+) channel mutations in 1636 patients with an aldosterone-producing adenoma. *J Clin Endocrinol Metab*, 100 (2015), pp. E1089-E1095.
- 89.** K. Omata, F. Satoh, R. Morimoto, et al. Cellular and genetic causes of idiopathic hyperaldosteronism. *Hypertension*, 72 (2018), pp. 874-880.
- 90.** L.S. Meyer, X. Wang, E. Sušnik, et al. Immunohistopathology and steroid profiles associated with biochemical outcomes after adrenalectomy for unilateral primary aldosteronism. *Hypertension*, 72 (2018), pp. 650-657.
- 91.** T.A. Williams, M. Peitzsch, A.S. Dietz, et al. Genotype-specific steroid profiles associated with aldosterone-producing adenomas. *Hypertension*, 67 (2016), pp. 139-145.
- 92.** U.I. Scholl, L. Abriola, C. Zhang, et al. Macrolides selectively inhibit mutant KCNJ5 potassium channels that cause aldosterone-producing adenoma. *J Clin Invest*, 127 (2017), pp. 2739-2750.
- 93.** B. Carocchia, S. Prisco, T.M. Seccia, M. Piazza, G. Maiolino, G.P. Rossi. Macrolides blunt aldosterone biosynthesis: a proof-of-concept study in KCNJ5 mutated adenoma cells ex vivo. *Hypertension*, 70 (2017), pp. 1238-1242.
- 94.** G. Maiolino, G. Ceolotto, M. Battistel, et al. Macrolides for KCNJ5-mutated aldosterone-producing adenoma (MAPA): design of a study for personalized diagnosis of primary aldosteronism. *Blood Press*, 27 (2018), pp. 200-205.
- 95.** M. Iacobone, F. Mantero, S.M. Basso, F. Lumachi, G. Favia. Results and long-term follow-up after unilateral adrenalectomy for ACTH-independent hypercortisolism in a series of fifty patients. *J Endocrinol Invest*, 28 (2005), pp. 327-332.
- 96.** S.D. Taluti, D.B. Mcaneny, C. Mcmanus, et al. Clinical outcomes after unilateral adrenalectomy for primary aldosteronism. *JAMA Surg*, 154 (2019), Article e185842.
- 97.** M. Citton, G. Viel, F. Torresan, G.P. Rossi, M. Iacobone. Effect of unilateral adrenalectomy on the quality of life of patients with lateralized primary aldosteronism. *BMC Surg*, 18 (2019), pp. 4-10.
- 98.** G.P. Rossi, G. Rossitto, L. Amar, et al. The clinical outcomes of 1625 patients with primary aldosteronism subtyped with adrenal vein sampling. *Hypertension*, 74 (2019), pp. 800-808.
- 99.** N. Sukor, C. Kogovsek, R.D. Gordon, D. Robson, M. Stowasser. Improved quality of life, blood pressure, and biochemical status following laparoscopic adrenalectomy for unilateral primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*, 95 (2010), pp. 1360-1364.
- 100.** L. Brunaud, A. Germain, R. Zarnegar, T. Cuny, A. Ayav, L. Bresler. Robot-assisted adrenalectomy. *Surg Laparosc Endosc Percutaneous Tech*, 21 (2011), pp. 248-254.
- 101.** K. Makita, K. Nishimoto, K. Kiriya, K. Kitamoto, et al. A novel method: super-selective adrenal venous sampling. *J Vis Exp*, 2 (2017), pp. 1-11.
- 102.** B. Fu, X. Zhang, G. Wang, et al. Long-term results of a prospective, randomized trial comparing retroperitoneoscopic partial versus total adrenalectomy for aldosterone producing adenoma. *J Urol*, 185 (2011), pp. 1578-1582.
- 103.** H. Hokotate, H. Inoue, Y. Baba, S. Tsuchimochi, M. Nakajo. Aldosteronomas: experience with superselective adrenal arterial embolization in 33 cases. *Radiology*, 227 (2003), pp. 401-406.
- 104.** C.A. Proye, E.A. Mulliez, B.M. Carnaille, et al. Essential hypertension: first reason for persistent hypertension after unilateral adrenalectomy for primary aldosteronism? *Surgery*, 124 (1998), pp. 1128-1133.
- 105.** R. Zarnegar, W.F. Young, J. Lee, et al. The aldosteronoma resolution score. *Ann Surg*, 247 (2008), pp. 511-518.
- 106.** G.P. Rossi, M. Bolognesi, D. Rizzoni, et al. Vascular remodeling and duration of hypertension predict outcome of adrenalectomy in primary aldosteronism patients. *Hypertension*, 51 (2008), pp. 1366-1371.
- 107.** T. Obara, Y. Ito, T. Okamoto, et al. Risk factors associated with postoperative persistent hypertension in patients with primary aldosteronism. *Surgery*, 112 (1992), pp. 987-993.
- 108.** P.O. Lim, R.T. Jung, T.M. MacDonald. Raised aldosterone to renin ratio predicts antihypertensive efficacy of spironolactone: a prospective cohort follow-up study. *Br J Clin Pharmacol*, 48 (1999), pp. 756-760.
- 109.** G.L. Hundemer, R. Baudrand, J.M. Brown, G. Curhan, G.H. Williams, A. Vaidya. Renin phenotypes characterize vascular disease, autonomous aldosteronism, and mineralocorticoid receptor activity. *J Clin Endocrinol Metab*, 102 (2017), pp. 1835-1843.
- 110.** I. Capelli, L. Gasperoni, M. Ruggeri, et al. New mineralocorticoid receptor antagonists: update on their use in chronic kidney disease and heart failure. *J Nephrol* (2019 Apr 15) [E-pub ahead of print].
- 111.** J.D. Dietz, S. Du, C.W. Bolten, et al. A number of marketed dihydropyridine calcium channel blockers have mineralocorticoid receptor antagonist activity. *Hypertension*, 51 (2008), pp. 742-748.
- 112.** P. Bramlage, S.L. Swift, M. Thoenes, J. Minguet, C. Ferrero, R.E. Schminder. Non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonism for the treatment of cardiovascular and renal disease. *Eur J Heart Fail*, 18 (2016), pp. 28-37.
- 113.** L. Amar, M. Azizi, J. Menard, S. Peyrard, C. Watson, P.F. Plouin. Aldosterone synthase inhibition with LCI699. *Hypertension*, 56 (2010), pp. 831-838.
- 114.** T.M. Seccia, B. Carocchia, E.P. Gomez-Sanchez, P.E. Vanderriele, C.E. Gomez-Sanchez, G.P. Rossi. Review of markers of zona glomerulosa and aldosterone-producing adenoma cells. *Hypertension*, 70 (2017), pp. 867-874.
- 115.** G.P. Rossi, R. Vendraminelli, M. Cesari, A.C. Pessina. A thoracic mass with hypertension and hypokalaemia. *Lancet*, 356 (2000), p. 1570.
- 116.** Y. Iwakura, R. Morimoto, M. Kudo, et al. Predictors of decreasing glomerular filtration rate and prevalence of chronic kidney disease after treatment of primary aldosteronism: renal outcome of 213 cases. *J Clin Endocrinol Metab*, 99 (2014), pp. 1593-1598.
- 117.** J.E. Hall, Granger JP Jr. MJS, A.J. Premen. Role of renal hemodynamics and arterial pressure in aldosterone "escape." *Hypertension*, 6 (1984), pp. 1183-1192.

PALAVRAS-CHAVE amostragem adrenal venosa, diagnóstico, hipertensão endócrina, subtipos de hiperaldosteronismo, aldosteronismo primário

APÊNDICE Para conferir o material suplementar, acesse a versão online deste artigo.

COMENTÁRIO EDITORIAL



Estado da arte em hiperaldosteronismo primário

Prof. Dr. Paulo César B. Veiga Jardim*

INTRODUÇÃO

É importante reconhecer o hiperaldosteronismo primário (HAP) como uma das principais causas curáveis de hipertensão arterial secundária em todo o mundo^{1,2}. Um grande número de pacientes, principalmente aqueles com hipertensão de difícil controle, os com a síndrome da apneia obstrutiva do sono e os hipertensos com fibrilação atrial devem ser investigados cuidadosamente para a possibilidade do HAP. Conhecer as estratégias objetivas de investigação utilizando inicialmente a relação aldosterona renina plasmática, seguida por exames de imagem, irá proporcionar condutas efetivas e adequadas de tratamento, seja ele cirúrgico ou clínico. Este artigo traz uma excelente revisão sobre o assunto e por certo será de grande utilidade para todos.

RESUMO

O artigo faz uma ampla revisão do tema HAP. Destaca que a alteração é frequentemente não investigada e, portanto, não diagnosticada e tratada. Primeiro porque há um falso conceito de que tem baixa prevalência e ainda porque muitas vezes se confunde com hipertensão primária de difícil controle. Vão contra este conceito, evidências científicas importantes como as encontradas no estudo Prevalência do Aldosteronismo Primário em Hipertensão (PAPY STUDY), que foi o primeiro grande estudo prospectivo com boa metodologia para o diagnóstico de HAP e hiperaldosteronismo produtor de adenomas publicado em 2006 que mostrou uma prevalência de 11,2% em novos casos de hipertensão diagnosticados^{1,3}. Mesmo assim, muitos anos depois, os médicos europeus investigavam o HAP em apenas 1 a 2% de seus pacientes^{1,4}, bem abaixo do verificado nos centros que fazem investigação sistemática de pa-

cientes para HAP e encontram 5,9% de prevalência de HAP^{1,5} e ainda nos locais em que se utiliza investigação com dosagem seletiva de aldosterona em veias renais e encontram cerca de 2/3 dos casos com HAP unilateral, importante causa curável de hipertensão³.

Outro ponto importante para que sejam pouco realizadas as investigações de HAP é a crença antiga de que apenas os pacientes hipocalêmicos eram suspeitos de HAP, quando já havia descrição antiga dos casos de HAP normocalêmicos^{1,6} e o próprio estudo PAPY mostrou que metade dos casos de aldosteronismo produtor de adenoma e 82% dos casos de aldosteronismo primário bilateral são normocalêmicos³. Finalmente outra razão para que a investigação desta patologia seja negligenciada é o estabelecimento de um ponto de corte para suspeita, de valores para a aldosterona plasmática em 15 ng/dl (416 pmol/l), quando existem pelo menos 3 situações em que pode haver valores de aldosterona menor e ainda assim haver HAP, são elas: indivíduos apenas com renina baixa^{1,7}, a influência da ingestão de sal na secreção de aldosterona e a sensibilidade variável dos rins e vasos para aldosterona. Assim deve ser lembrado que a dosagem plasmática de aldosterona não é marcador definitivo e o uso da relação aldosterona/renina (RAR) juntamente com a concentração de aldosterona plasmática (CAP) pode ser necessário para o diagnóstico em diferentes populações.

A ESTRATÉGIA PARA INVESTIGAÇÃO DOS PACIENTES

Com base no conhecimento atual, a suspeita diagnóstica com boa relação custo x benefício deve ser feita nos casos de: hipertensão resistente, valores de PA > 150x100 mmHg em medidas repetidas, hipocalemia espontânea ou induzida por diuréticos, descoberta incidental de massa

* Professor Titular de Cardiologia da Faculdade de Medicina de Universidade Federal de Goiás (UFG) e Liga de Hipertensão Arterial da UFG; Cardiologista do Hospital do Coração de Goiás.

na suprarrenal, síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS), história familiar de HAP, HA de início precoce, acidente vascular cerebral em jovens, fibrilação atrial inexplicável, evidência de lesão de órgão alvo (hipertrofia ventricular esquerda ou disfunção diastólica importante, microalbuminúria ou doença renal crônica) acima que o esperado pelos valores de PA.

A investigação da patologia é baseada em níveis baixos de renina e secreção elevada de aldosterona. Por este motivo, a relação aldosterona/renina (RAR) foi introduzida como método mais simples para o diagnóstico da HAP, mas também tem suas limitações. Por exemplo, a RAR pode ser a mesma com diferentes valores de renina e de aldosterona e os métodos de medida destas variáveis podem ser pouco precisos principalmente nos pacientes com valores de renina muito baixos. Para estes casos, se estabeleceu números mínimos aceitáveis de renina (0,2 ng/ml/h para atividade de renina plasmática ou 2 mIU/l para dosagem da concentração de renina).

Apesar de suas limitações, a RAR é interessante pela sua simplicidade e reprodutibilidade desde que feita de maneira sistematizada. Os cuidados para o exame devem ser tomados e sua interpretação deve ser feita sempre de maneira criteriosa. Estudos mostram que a RAR elevada indica que o paciente tem HAP e quando este valor é alto, >45 ng/mUI ou repetidamente elevado, para indivíduos interessados em uma causa curável para sua hipertensão é indicada dosagem seletiva de aldosterona em veia suprarrenal mesmo sem outros testes^{9,10}. Um estudo prospectivo em pacientes referidos, o ponto de corte de 20,6 ng/um teve uma sensibilidade de 92% e especificidade de 92% para identificar HAP¹¹. O encontro de valores baixos de RAR tem ótima sensibilidade, mas pode resultar em falsos positivos, os testes de carga de sódio oral, o teste de infusão salina, o teste de captopril e o teste de fludrocortisona com carga de sal são propostos para afastar a HAP. O objetivo destes testes é demonstrar que o hiperaldosteronismo é dependente do sistema renina angiotensina aldosterona.

CONFIRMAÇÃO POR IMAGEM

O artigo destaca a importância da realização de tomografia computadorizada por ser mais precisa, para afastar a presença de carcinoma e para identificar a drenagem venosa das adrenais que já vai guiar a cateterização seletiva das veias renais¹². Chama a atenção que o exame de imagem isolado não é suficiente, sendo necessária a realização concomitante de dosagem seletiva das veias renais estimulada por cosintropina, pois só metade dos exames são concordantes. Além disso, a dosagem seletiva pode mostrar doença unilateral em 22% dos casos em que a tomografia foi negativa enquanto a tomografia pode detectar uma massa adrenal unilateral

em 25% dos indivíduos com alteração bilateral ou contralateral pela dosagem seletiva da suprarrenal. Conclui ainda que a avaliação dos microadenomas de suprarrenal é a grande limitação dos exames de imagem e tanto a tomografia quanto a ressonância tem pouca acurácia para prever doença unilateral.

O diagnóstico do subtipo do HAP pode ser feito pela dosagem seletiva de aldosterona por cateterização seletiva das veias suprarrenais. O método é caro, implica em pequeno risco (0,7%) de ruptura da veia, mas é o teste definitivo para a indicação de adrenalectomia unilateral. Existem algumas alternativas para a subtipagem, mas os métodos ainda são de difícil acesso.

Finalmente destaca as possibilidades de tratamento cirúrgico e eventualmente clínico com maior precisão e com mais benefícios aos pacientes. A adrenalectomia unilateral por laparoscopia, que tem baixo risco e curta permanência hospitalar, é o melhor método na atualidade, e já surgem alternativas com bons resultados^{1,13}. Quando bem indicada, corrige as alterações bioquímicas e melhora ou cura a HA em aproximadamente 80% dos casos. Aqueles que ainda necessitam permanecer em tratamento vão utilizar um menor número de fármacos.

Naqueles que não tenham, não possam ou não aceitem indicação cirúrgica, o tratamento com antagonistas dos receptores de mineralocorticoides (espironolactona, eplerenone etc.) é recomendado isoladamente ou em associação com outros fármacos anti-hipertensivos. A espironolactona em doses que vão de 12,5 a 400 mg (em média 25 a 50 mg) associada aos demais anti-hipertensivos consegue controlar a pressão e a calemia.

O seguimento deve ser contínuo, tanto nos casos de cirurgia quanto nos de tratamento clínico, com controle de bioquímica, função renal e órgãos alvo.

IMPLICAÇÕES DESTA REVISÃO PARA OS MÉDICOS QUE LIDAM COM HIPERTENSÃO

O melhor conhecimento da patologia e das possibilidades de tratamento vão possibilitar a prática de medicina de melhor qualidade, melhor assistência aos pacientes e economia tanto para os pacientes quanto para o poder público. Esta revisão por certo irá contribuir para melhor orientação aos profissionais de saúde nos documentos de orientação das sociedades científicas nacionais.

CONCLUSÕES

É preciso suspeitar de HAP em todos os pacientes de acordo com a história clínica. Lembrar dos motivos que justificam uma investigação custo efetiva e que possibilite, feito o diagnóstico, a cura ou melhor controle destes indivíduos.

REFERÊNCIAS

1. Rossi JP. Primary Aldosteronism. JACC State-of-the-Art Review. JACC, 2019;74(22): 2799 – 811.
2. Malachias MVB, Souza WKS, Plavnik FL, Rodrigues CIS, Brandão AA, Neves MFT, et al. 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. Arq Bras Cardiol 2016; 107(3Supl.3):1-83
3. Rossi GP, Bernini G, Caliumi C, et al. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients. J Am Coll Cardiol 2006;48:2293-300.
4. Mulatero P, Monticone S, Burrello J, Veglio F, Williams TA, Funder J. Guidelines for primary aldosteronism: uptake by primary care physicians. J Hypertens 2016;34:2253-7.
5. Monticone S, Burrello J, Tizzani D, et al. Prevalence and clinical manifestations of primary aldosteronism encountered in primary care practice. J Am Coll Cardiol 2017;69:1811-20.
6. Conn J, Cohen E, Rovner D, Nesbit R. Normokalemic primary aldosteronism. a detectable cause of curable "essential" hypertension. JAMA 1965; 193:200-6.
7. Rossi GP, Gioco F, Fassina A, Gomez-Sanchez CE. Normoaldosteronemic aldosterone-producing adenoma: Immunochemical characterization and diagnostic implications. J Hypertens 2015;33:2546-9.
8. Tu W, Eckert GJ, Hannon TS, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system racial differences in sensitivity of blood pressure to aldosterone. Hypertension 2014;63:1212-8.
9. Maiolino G, Rossitto G, Bisogni V, et al. Quantitative value of aldosterone-renin ratio for detection of aldosterone-producing adenoma: The Aldosterone-Renin Ratio for Primary Aldosteronism (AQUARR) study. J Am Heart Assoc 2017;6:e005574.
10. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, et al. STARD 2015: an updated list of essential items for reporting diagnostic accuracy studies. BMJ 2015; 351:h5527.
11. Rossi GP, Ceolotto G, Rossitto G, et al. Prospective validation of an automated chemiluminescence-based assay of renin and aldosterone for the work-up of arterial hypertension. Clin Chem Lab Med 2016;54.
12. Kempers MJE, Lenders JWM, vanOuthousden L, van der Wilt GJ, et al. Diagnostic procedures to differentiate unilateral from bilateral adrenal abnormality in primary aldosteronism. Ann Intern Med 2017;151:329-38.
13. Rossi GP, Rossitto G, Amar L, et al. The clinical outcomes of 1625 patients with primary aldosteronism subtyped with adrenal vein sampling. Hypertension 2019;74:800-8. 99. Sukor N, Kogovsek C, Gordon RD, Robson